

MÉTABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

- La minéralisation de l'os est une étape indispensable pour qu'il ne soit pas détruit.

CAS CLINIQUE

- Patiente âgée de 38 ans adressée pour douleur osseuse.
- ATCD : fracture du coude, de la cheville et de la main entre 16 et 36 ans.
- Intoxication tabagique
- Taille 1m71
- Poids 68kg

- Cette patiente a une déminéralisation osseuse importante. C'est à dire qu'on lui a fait une ostéodensitométrie donc une radio des os. La densité de l'os étant proportionnelle au taux de phospho-calcium et ses taux négatifs par rapport à une courbe de référence on peut dire qu'elle souffre d'ostéoporose avec des complications qui pourraient être fracturaires.

Technique : Rachis et Dual Femur : Irradiation négligeable

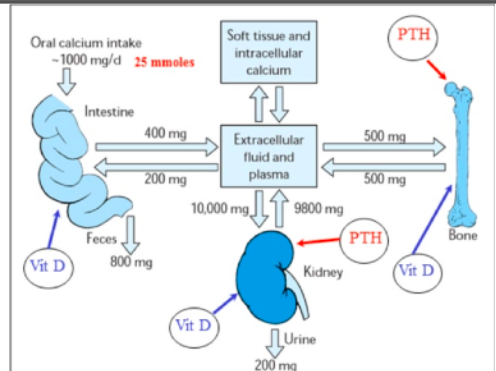
Results:

Site	Region	Mesuré le	Age	DMO	T-Score	Z-Score
Rachis AP	L2-L4	29/05/2007	37,6	0,723 g/cm ²	-3,8	-4,2
DualFemur	Total Gche	29/05/2007	37,6	0,787 g/cm ²	-1,8	-2,0
DualFemur	Total Droite	29/05/2007	37,6	0,759 g/cm ²	-2,0	-2,2
DualFemur	Total Moy.	29/05/2007	37,6	0,773 g/cm ²	-1,9	-2,1
AV-bras Gauche	Radius UD	29/05/2007	37,6	0,353 g/cm ²	-2,6	-2,6

- On peut avoir accès par une prise de sang à sa calcémie (2,64mmol/L alors que la normale est [2,20; 2,55]), à sa phosphatémie (0,76mmol/L avec une normale de [0,85; 1,31]) et on a besoin d'avoir une valeur de la fonction rénale par la créatininémie (90μmol/L)

CALCIUM

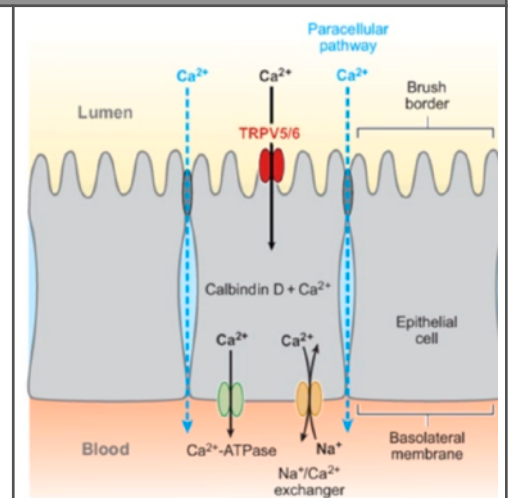
- Interprétation** : Les réserves en calcium sont l'os 99% des 1kg y sont localisés.
- Homéostasie du calcium** :
 - On mange 1000mg par jour (25mmol) mais seulement 400 sont absorbés et 200 sont sécrétés et excrétés. Donc en flux net on a **200mg** soit une absorption digestive de l'ordre de 20%.
 - En 24h le **flux net est nul** hors période de croissance.
 - On retrouve donc également **200mg** dans les **urines**.
 - 2 hormones à retenir dans ce mécanisme de régulation, les hormones **parathyroïdiennes** et **calcitriol** (métabolite actif de la vitamine D)



- Si on absorbe trop de calcium et qu'on ne **boit pas assez** on va avoir un **calcium urinaire** en concentration **trop élevée** créant des **calculs rénaux** au maximum.

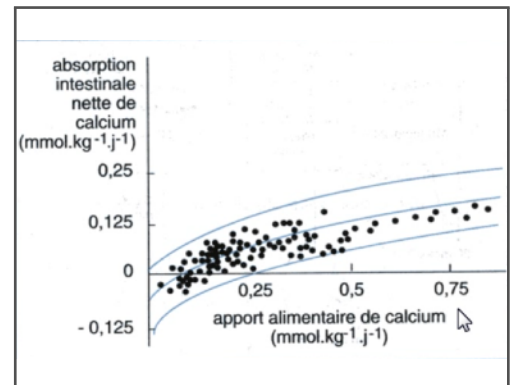
Absorption digestive du calcium, 2 mécanismes

- Paracellulaire**, passif, passe **entre les entérocytes** du fait du **gradient** de concentration car lorsque la **consommation** de calcium est **élevée** la **concentration endoluminale** l'est aussi. Plus on a de calcium plus l'absorption est élevée. **Ne dépend pas des hormones**
- Transcellulaire**, nécessite la **reconnaissance** par des **canaux**, le principal étant **TRPV5/6** qui forme des **dimères** pour permettre **l'entrée du calcium** dans les cellules. Le calcium quand il rentre dans la cellule provoque normalement une **cascade de phosphorylation**, dans notre cas il va immédiatement **fixé une molécule de myosine** pour qu'il n'y ait pas cette activation. Il va ensuite passer du **pôle apical au pôle basolatéral** grâce à des protéines navette qui s'appellent les **calbindin** qui vont délivrer le calcium en **basolatéral** où il va **être sécréter**. Différents transporteurs,



certaines nécessitant de l'énergie comme les **calcium ATPase** ou des **contre transport Na^+/Ca^+** . Peut se faire même pour des concentrations endoluminales très faibles. Nécessite des hormones notamment le **calcitriol**, les **oestrogènes**, les **progestatifs** qui vont favoriser le **passage du calcium** et son **absorption**.

Si l'absorption est faible, 200mg/jour ou moins (diète calcique) on va se retrouver avec un **bilan négatif du calcium** c'est à dire qu'il y aura plus de sortie que d'entrée malgré la régulation des reins. On **prélève donc du calcium de l'organisme**, hors il est localisé dans les os, on va donc jour après jour se **déminéraliser**.



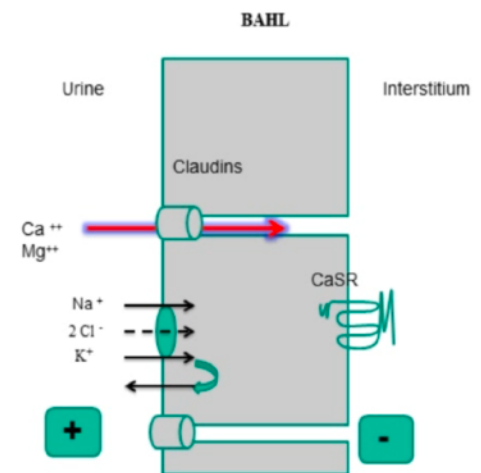
Régulation du calcium en excréant l'excédant par 2 mécanismes

Filtration glomérulaire du calcium

- Lorsque l'on a un **flux plasmatique** de l'ordre de **200mL/min**, 20% seulement va filtrer, disparaître au travers de la structure glomérulaire pour se retrouver dans la structure tubulaire. Ce qui ne va pas être **excrétée** va être **réabsorbé** (99% de réabsorption de l'eau).
- Charge filtrée** : calcémie (entre 2,2 et 2,5mmol/L) qui va être filtrée ou est ce qu'en fait la charge filtrée c'est $2,5 \times 180\text{L} \rightarrow$ la réponse est non parce qu'on a à peu près la moitié du calcium du plasma qui est lié à l'albumine qui est une grosse molécule qui ne passe pas. Globalement la moitié de la calcémie est filtrée soit $1,2/1,3 \text{ mmol/L} \times 180\text{L}$ ce qui donne 250mmol/jr de calcium filtré. Or 5mmol sont retrouvés dans les urines de 24h ce qui veut dire que seulement 2% du calcium est excrété. On a donc pas besoin d'avoir autant de filtré puisque ce sont les tubules qui se chargent de la régulation fine.
- La **réabsorption** se passe majoritairement (2/3) dans le **tube contourné proximal**, le deuxième segment important est la branche ascendante large de Henlé (20%) puis plus on avance plus la régulation est fine, 10% dans le TCL.

Réabsorption tubulaire du Ca

- TCP** : Dépend de la **réabsorption** d'eau et de sel. Et donc de façon cinétique si la réabsorption d'eau et pas de Ca est importante, alors la **concentration de calcium** dans la **lumière tubulaire** va **augmenter** ce qui va permettre un passage en **paracellulaire** grâce à des **claudines**.
- BAHL** : Le **co-transport $\text{Na}/\text{K}/2\text{Cl}$** , la **réabsorption de Cl** est suivie par une **excrétion basolatérale**, celle de chlore aussi. Par contre l'**entrée de K** est suivie par une **sécrétion apicale**, il y a donc une sorte de **recyclage** ce qui crée une **électropositivité** de la lumière par rapport à l'interstitium ce qui va permettre le passage en **paracellulaire**.
- TCD et CNT** : en **transcellulaire** grâce à **TRPV5 + TRPV6**, il peut y avoir des **hétérodimères** mais ce sont surtout les **TRPV5** qui sont impliqués. Il n'y a pas de myosine mais il y a les **calbindin** présentes qui vont permettre le **transport en basolatéral** et là aussi l'excrétion par des transporteurs basolatéraux qui sont à peu près les mêmes que ceux de l'entérocyte. C'est à ce niveau là que la **régulation fine** va pouvoir se faire grâce aux 2 hormones **hypercalcémiantes** que sont la **PTH** et le **calcitriol**.

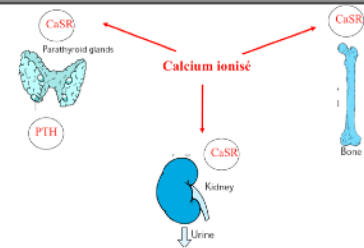


Régulation du calcium en excréant l'excédant par 2 mécanismes

- La **moitié filtrée** du calcium est constitué par du **calcium libre** en solution (Ca^{2+}) qui représente entre 1,14 et 1,31 mmol/L et entre 0,1 et 0,2 mmol/L de calcium lié à des petites molécules (citrates, lactates ... présentes dans le plasma) qui elles passent le **filtre glomérulaire**.
- Est ce que c'est le calcium total dans le plasma qui est régulé ou une autre grandeur ? Et en fait c'est le **calcium ionisé qui est régulé** grâce au récepteur du calcium, le calcium sensor (CaSR) qui permet d'expliquer la **régulation** via les **reins**, l'**os**, les **parathyroïdes** et via la **PTH**, le **calcitriol**.
- D'autres hormones sont également impliquée comme la **calcitonine** ou la **PTHrp** mais en physiologie ces hormones **ne comptent pas**.

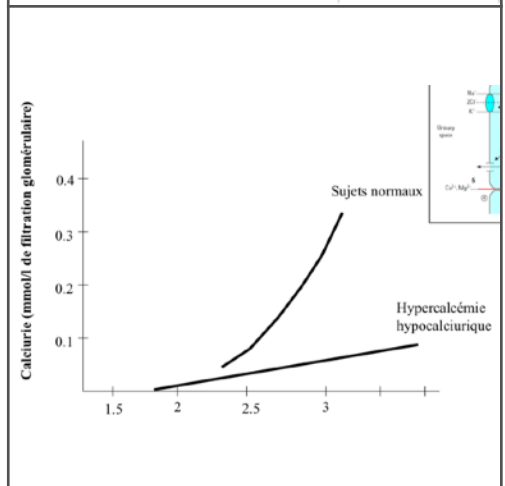
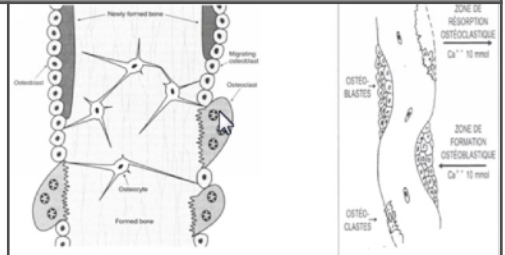
Homéostasie du calcium

Le calcium ionisé, sa concentration va être détectée par les récepteurs du calcium qui sont présents sur beaucoup de cellules de l'organisme. Ce qui nous intéresse c'est les cellules impliquées dans l'homéostasie du calcium c'est-à-dire celles des **glandes parathyroïdiennes** (régule la sécrétion de PTH), celles au niveau des **ostéoblastes** et celles au niveau de **BAHL** dans les **reins**.

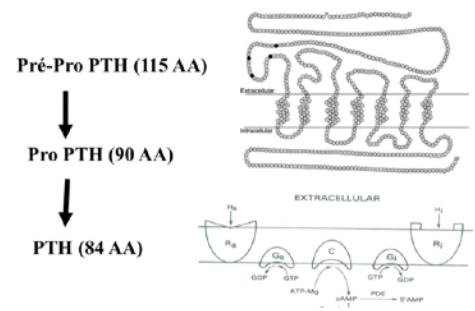


Flux de calcium au niveau osseux

- Présence d'**unité de remodelage**.
- **Couplage** entre une activité d'**ostéof ormation** (oestrogènes et CaSR) et une activité d'**ostéorésorption** (PTH et calcitriol).
- Les **ostéocytes** sont baignés par un **liquide endolymphique** de 3L qui est en contact et forme un réseau, ils ont donc la capacité de prendre et libérer du calcium de façon relativement rapide sous l'action de la PTH. On peut donc mobiliser de l'ordre de 5 à 10 mmol de calcium.
- **Os** = **système tampon transitoire** lorsque l'on mange du calcium ou qu'on n'en mange pas et qui va permettre des entrées ou sorties limitées de calcium mais utiles pour **garder une calcémie normale**.
- **Reins** : plus le calcium va s'élever dans le plasma plus la charge filtrée va augmenter et donc une calciurie qui monte. Une bonne partie de cette élévation du calcium est due à une **inhibition de la réabsorption de BAHL**. Quand le récepteur du calcium ne marche pas les patients ont une calciurie beaucoup moins élevée pour la même calcémie. **CaSR** a un effet **inhibiteur**, plus le calcium monte dans le plasma plus le nombre de récepteur occupé est important, et ils vont avoir pour effet d'inhiber le co-transport Na/K/2Cl (perte d'une bonne partie de la capacité à réabsorber le calcium en paracellulaire par les claudines) et il y a également un effet direct du calcium qui va inhiber les claudines. C'est un **stabilisateur automatique** du calcium ionisé.



- CaSR joue également un **rôle inhibiteur** au niveau des cellules **parathyroïdiennes**, une fixation du calcium ionisé entraîne une **diminution de la synthèse** et du **processing** de la **PTH** car elle est **synthétisée** sous forme de **pré/pro hormone**. Hors la PTH est **hypercalcémiant**
- **Demi-vie** de la PTH entre **5 et 15 min**, **très court** ce qui veut dire qu'on a une **régulation fine**. Ce qui nous permet d'avoir une valeur du calcium qui monte et redescend très vite.
- La **PTH** est **hypercalcémiant** car elle a la capacité d'aller **mobiliser le calcium osseux** et induire un **remodelage osseux qui va être une destruction**.
- Elle a aussi une **action rénale** au niveau du **TCD** pour **réabsorber d'avantage de calcium** et au niveau du **TCP** qui stimule la **calcitriol**.



- La **PTH** a un effet sur les **ostéoblastes** puisque son récepteur est situé à leur surface. Une **injection unique** va avoir un **effet positif** sur l'os mais une PTH élevée tout le temps entraîne une activation constante des ostéoblastes et des ostéoclastes avec une destruction globale avec des **travées amincies** et une **porosité** de la **corticale très importante** ce qui fait qu'il y a des **risques de fracture osseuse**.
- La PTH joue sur les **reins** au niveau du **TCD**. Le récepteur **basolatéral** de la PTH va avoir pour effet de **stimuler l'ensemble** de ces éléments donc **moins de calcium excrété**.
- Enfin il y a un récepteur de la PTH au niveau **basolatéral** du **TCP** qui va agir de façon **endocrine**, puisqu'un **métabolite inactif** de la **vitamine D** va être **hydroxylé** en **calcitriol** (vitamine D active). Ceci est rendu possible grâce à la **PTH** qui **augmente** la concentration de cette **hydroxylase**.

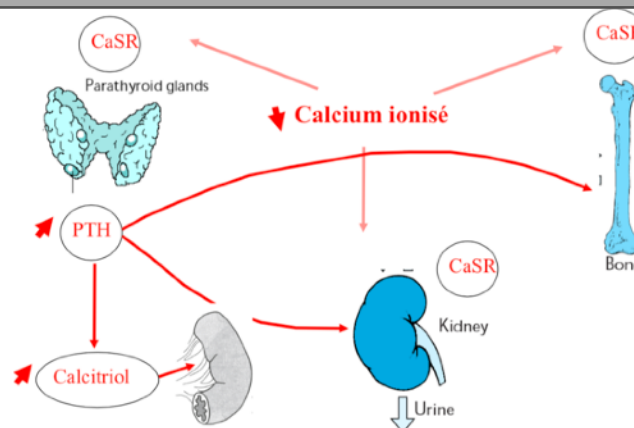
Vitamines D

- **Stéroïdes** dérivés du cholestérol
- Source alimentaire et cutanée en relation avec l'âge
- Dans la **circulation liée** à une **vit D-BP**.
- Dans le **foie métabolisée** en $25\text{OH}\text{D}_3$, **inactive** biologiquement.
- Dans le **rein**, **hydroxylée** en $24, 25 (\text{OH})_2\text{D}_3$ et $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ **active** par la $1-\alpha-(\text{OH})\text{ase}$ proximale, sous le contrôle de la PTH et des PO_4 , avec rétrocontrôle sur la $1-\alpha-(\text{OH})\text{ase}$.
- **Hypercalcémiant** car il **augmente l'absorption** du calcium, **mobilise** la calcium osseux et **augmente** la **réabsorption** tubulaire (TCD) du calcium et **limiter** les **pertes**.
- Rétrocontrôle négatif pour limiter la synthèse de PTH.
- Au niveau **digestif**, le **récepteur intracellulaire du calcitriol** va **augmenter l'absorption** digestive du calcium.
- Au niveau du **rein**, le **récepteur nucléaire du calcitriol** **augmente l'absorption** du calcium et **diminue** son **excrétion**.
- Au niveau de l'**os**, le **VDR** est sur toutes les cellules et **augmente le remodelage** sans que l'os est le temps de se minéraliser donc la matrice va être détruite.
- Au niveau des **cellules parathyroïdiennes**, il **diminue** le rôle du **calcium sensor** sur la PTH.
- Sécrétion de **pyrophosphate** par les **ostéoblastes** qui sont des **inhibiteurs** de **cristallisation**.

Intégration des résultats

- Régime **très pauvre en calcium**, c'est-à-dire pas de laitages et pas d'eau riche en calcium, entraîne un **bilan négatif**.
- **Baisse du calcium ionisé** dans le plasma qui va entraîner une **élévation de la synthèse** et de l'**excrétion** de **PTH**. **Effet direct** sur le **tubule rénale** et faire **baissier la calciurie**.
- Entraîne une **élévation du calcitriol** qui permet d'**augmenter l'absorption** de calcium et de **corriger**, pour une même alimentation, le **calcium ionisé**.

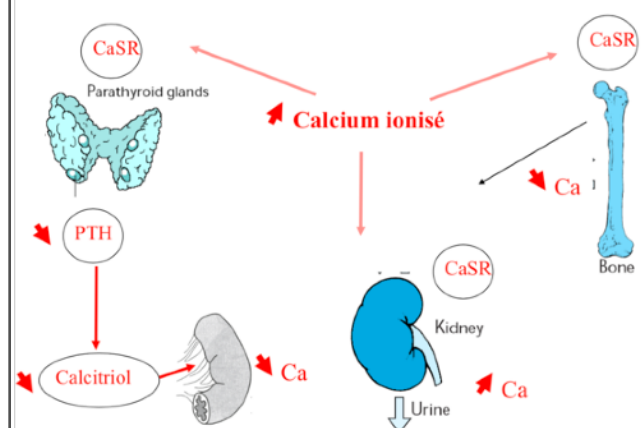
Diminution de la calcémie : On s'attend à une PTH élevée et un calcitriol élevé



Élévation de la calcémie : On s'attend à une PTH basse et un calcitriol bas.

On regarde la PTH :

- Si **élevée** : hyperpara **primaire**
- Si **basse adapté** → on regarde le **calcitriol** :
 - Si **élevé** on a la réponse et il faut chercher **pourquoi** (apports ou activation des macrophages)
 - Si **bas** : c'est une **sortie osseuse** avec des reins n'arrivant pas à éliminer tout le calcium sortant.



Retour à notre cas clinique

Si l'on suspecte une élévation du calcium on va demander les valeurs de calcium ionisé et de PTH :

- **Ca ionisé** : 1,34mmol/L → **Hypercalcémie**
- **PTH** : 120 pg/mL → **élevée** et donc **responsable** du trouble donc une de ces glandes est un **adénome** qui explique la déminéralisation osseuse
- **25 OH D3** : 20ng/mL
- **Calcitriol** : 89pg/mL (normal entre 20 et 67) → sous la **dépendance** de la **PTH**.

PHOSPHATE

- **Indispensables** au métabolisme cellulaire (ATP), composants majeurs du squelette (85%) et des acides nucléiques, tampon osseux, plasmatique et urinaire.
- **Phosphatémie (0,85-1,31 mmol)** : **varie** avec l'âge, l'heure (plus basse le matin) et la saison (plus élevée en été), **régulé** par l'alimentation, les hormones et le pH **ne reflète pas le stock** en phosphates.
- **Phosphates IC** : 100mmol complexé ou lié aux lipides et protéines. Kinases et phosphatases régulent le pool de phosphates libres. Entrée dans la cellule par transport facilité (NaPi).
- **Régulation du calcium influe sur** celle du phosphate.
- Si **hypophosphatémie** depuis l'enfance → **Rachitisme**.

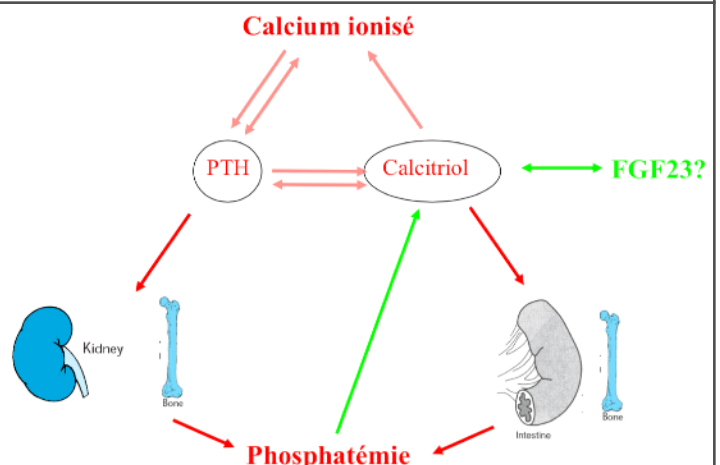
Homéostasie du phosphate

- Remarquablement **bien absorbé** (30mmol/jr). On **mange** environ **45mmol de phosphates/jr** (viande, oeuf, poisson, laitages mais aussi dans toute la junk food, les aliments avec exhausteur de gout).
- **Flux net osseux nul**.
- Ce sont les **reins qui régulent**.
- Les **hormones** sont les mêmes la **PTH**, la **vitamine D** et le **FGF23**.
- Absorption digestive **passive**, n'est **pas en palier**, est **paracellulaire**.
- Même s'il y a des **transporteurs** spécifiques, ils jouent un **rôle relativement mineur**.

Action de la PTH sur la réabsorption du phosphate

- Il est **filtré** et la **réabsorption** a lieu pour plus de **80% dans le TCP**.
- Et cette **réabsorption** est **sous la dépendance de transporteurs** : NaPi IIa et NaPi IIc. L'expression apicale de ces transporteurs est sous la dépendance de la **PTH**. PTH **élevée** entraîne une **phosphaturie élevée** et donc une **diminution** du **phosphate plasmatique**. Ce qui compte c'est la **régulation du calcium en premier lieu**. Les valeurs de **PTH** vont conditionner la **réabsorption** de calcium et de phosphates et **éventuellement** la **sortie** osseuse.
- Le niveau de **calcitriol** va réguler le niveau d'**absorption** digestif du calcium mais aussi de phosphates dans un petit degré et le niveau de **sortie** du calcium et du phosphate d'apatite.
- Régulation de la **phosphatémie très dépendante de la calcémie**.

- La phosphatémie joue un rôle sur le **TCP** et **influence** la **synthèse** de la 1- α -(OH)ase qui va moduler un peu le **calcitriol**.
- Le **FGF23**, va être **modulé** par le niveau de calcitriol, va **endocyter** NaPi IIa et NaPi IIc. Ainsi si il est bas le phosphate augmente et vis versa.
- Chez la patiente la **PTH élevée** explique que le **phosphate soit bas**.

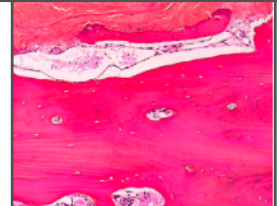


HISTOLOGIE OS, CARTILAGE ET SYNOVIALE

- Le tissu osseux est composé de cellules et de **MEC minéralisé** (collagène I). C'est la partie **porteuse** de l'appareil locomoteur. Il est en **constant renouvellement**, c'est le **remodelage**. Il a **3 fonctions**, une **mécanique**, la **locomotion**, une **métabolique**, la **réserve en calcium et phosphore** et une **hématopoïétique** car il renferme la **moelle osseuse**.
- Le tissu osseux se **forme** selon **2 mécanismes**, l'**ossification endochondrale** avec **ébauche cartilagineuse** comme c'est le cas pour les **os longs** (fémur, tibia) et l'**ossification membranaire sans ébauche cartilagineuse** pour les **os plats** (omoplate, crâne, mandibule).

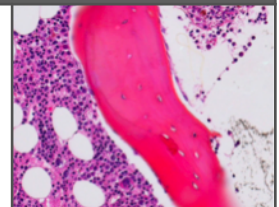
L'os compact (ou cortical)

Juxtaposition d'**ostéons cylindriques** de 200-300 μ m de diamètre, **alignés parallèlement** à la **diaphyse**, composés de **lamelles concentriques**, chaque ostéon **centré** par un **canal de Havers** de 50 μ m de diamètre **reliés** entre eux par des **canaux transversaux de Volkmann**. Chaque canal est **centré** par un **vaisseau innervé**.



L'os spongieux (ou trabéculaire)

Dans les **épiphyses** et les **métaphyses** des **os longs** et à l'**intérieur** des os **plats** et des os **courts**. C'est un réseau de **travées anastomosées** (forme de plaque ou de cylindres). Avec l'âge les travées sont plutôt composées de **cylindres**.



CELLULES DU TISSU OSSEUX

2 lignées de cellules osseuses :

- La **lignée ostéoblastique** = **ostéoformatrice** : préostéoblastes, ostéoblastes, ostéocytes et cellules bordantes.
- La **lignée ostéoclastique** = responsable de la **résorption**: préostéoclastes et ostéoclastes.

Les ostéoclastes

- Ce sont de **grandes cellules plurinucléées**, hautement **mobiles** avec des **lacunes** de résorption. Leur pôle **basal** est en **contact** avec l'**os**, il y a donc de **nombreux échanges** métaboliques. Leur cytoplasme contient de nombreux **lysosomes**.
- Enzymes détruisant la matrice osseuse** : phosphatase acide tartrate résistante.
- Les ostéoclastes matures** : récepteur à la **calcitonine** → **rétraction** cellulaire et **inhibition** de la résorption.
- Récepteurs à la vitronectine**, (intégrines $\alpha_v\beta_3$) → **adhérence** à la travée osseuse.

Les ostéoblastes matures

- Ils **synthétisent** la **matrice osseuse collagénique**, ce sont des cellules **jointives** qui **communiquent** par des jonctions **gap** (ME).
- Ils ont une **membrane riche** en **phosphatase alcaline**.
- Ils **reposent** sur une **matrice de collagène**, **protéines non collagéniques** et **GAG**. Elle n'est **pas encore minéralisée**, on l'appelle tissu **ostéoïde**. Elle sera **minéralisée** dans un **second temps** (10-20j).

Les ostéocytes

- 10 à 20% des ostéoblastes** deviennent des ostéocytes.
- Ils sont situés dans des **logettes**, les **ostéoplastes**.
- Ils sont **reliés** à leurs **congénères** et aux **cellules** de la **travée** osseuse par un réseau de **canalicules** dans lequel il émet de **fins prolongements**.
- Ils **communiquent** par les **jonctions gap**.
- Permettent la **transmission** des **variations** de **contraintes** mécaniques appliquées au tissu osseux et qui influencent son métabolisme.

La cellule bordante

- Chez l'adulte seuls **15% des surfaces trabéculaires** sont recouvertes d'**ostéoblastes actifs**. Le reste l'est par des cellules bordantes séparant l'espace osseux de l'espace médullaire.
- Elle n'a **pas d'activité de synthèse**.
- Elle est capable de se **multiplier** et de se **redifférencier** en ostéoblastes actifs, sous l'influence de **stimuli**.

MATRICE EXTRACELLULAIRE

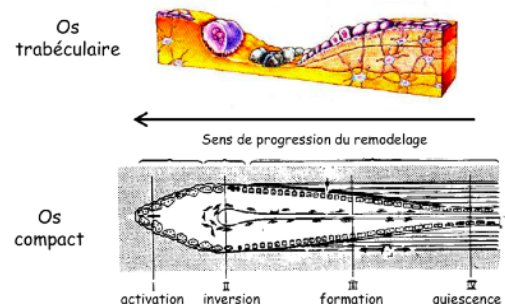
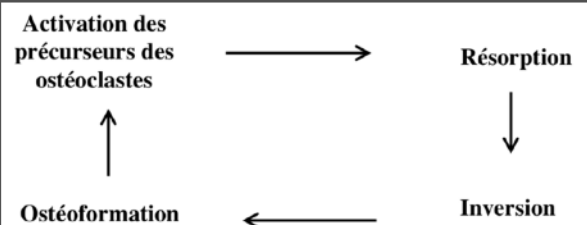
- Collagène +++** : type 1
- Protéines non collagéniques (PNC)** : 10/15% du contenu protéiques osseux, 1/4 provient de la circulation sanguine et est stocké dans l'os.
- L'ostéocalcine** : spécifique du tissu osseux, grande affinité pour l'hydroxyapatite → indicateur de l'activité ostéoblastique.
- L'ostéonectine +++**
- Ostéopontine** : adhésion des ostéoclastes sur la travée osseuse.
- Protéoglycanes**
- Le minéral, l'hydroxyapatite de calcium, c'est la réserve en calcium de l'organisme.

REMODELAGE OSSEUX

- Le long de la surface osseuse **inactive** d'une travée, recouverte de cellules bordantes, surviennent les **précurseurs mononucléés** des **ostéoclastes** ou **préostéoclastes**.
- Une unité fonctionnelle de remodelage est **mobile**.

1. Résorption :

- Adhésion** à la surface osseuse. Zone de **scellement** conduisant à la **polarisation** de la cellule
- Constitution de la **membrane plissée**
- Pompe à protons** expulse les ions H^+
- Dissolution** du **cristal d'hydroxyapatite** libérant des minéraux (calcium et phosphore)
- Et **mise à nu de la matrice** organique
- L'activation** des **enzymes** protéolytiques (collagénase et cathépsine)
- La lacune achevée, **apoptose** les ostéoclastes



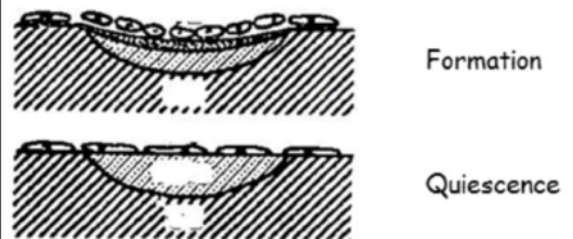
2. Phase de réversion (inversion) :

Elle correspond au **remplacement des ostéoclastes par des macrophages** qui vont lisser le fond de la lacune.



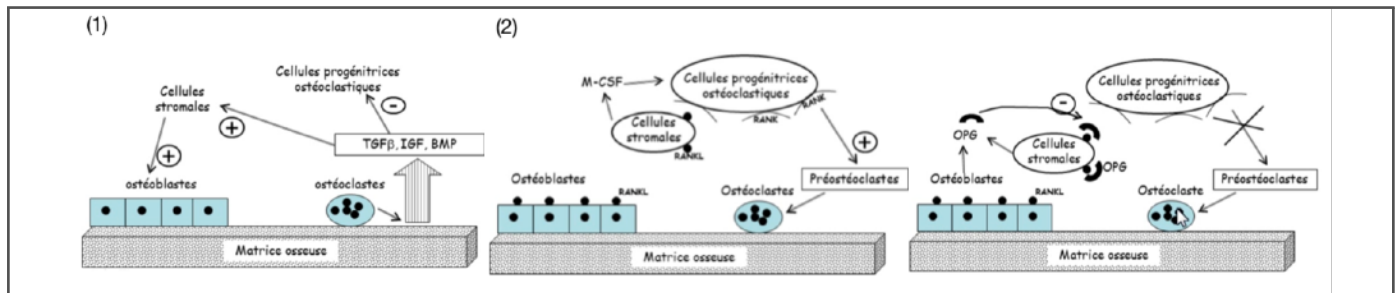
3. Phase d'ostéoformation :

- Recrutement** des **ostéoblastes** au fond de la lacune
- Comblement** de la **lacune** par une nouvelle matrice collagénique
- Matrice **non minéralisée** (ostéoïde)
- La minéralisation se fait au niveau du **front de minéralisation**, distant de la surface du tissu ostéoïde de 5 à 30 μm .
- Phosphatase alcaline** : enzyme synthétisée par les ostéoblastes.



Mécanisme du couplage entre la résorption et la formation osseuse

- Couplage** entre la **résorption** ostéoclastique et l'**apposition** ostéoblastique par l'intermédiaire de **facteurs de croissance** déposés au sein de la matrice osseuse
- Système RANK/RANKL/ostéoprotégérine**: Couplage entre cellules **stromales** et cellules **progénitrices ostéoclastiques** entraîne une **ostéoclastogénèse**. Les ostéoblastes et les cellules stromales synthétisent l'**ostéoprotégérine** (OPG) qui s'oppose à la fixation de RANK sur RANK et donc **inhibe l'ostéoclastogénèse**.



MÉTHODES D'ANALYSE DU TISSU OSSEUX

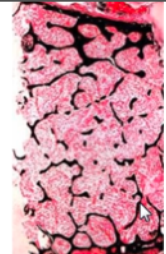
- **Radiographie**
- **Absorptiométrie biphotonique à RX** : mesure la densité minérale osseuse (DMO)
- **Dosages sanguins et urinaires** : évalue les activités des cellules osseuses → formation ostéoblastique (sérum) : phosphatase alcaline osseuse/ résorption ostéoclastique (sérum ou les urines) : phosphatase acide résistance à l'acide tartrique.
- **Biopsie osseuse** : histomorphométrie osseuse quantitative, test à la tétracycline. N'est plus utilisée.

LÉSIONS HISTOLOGIQUES ÉLÉMENTAIRES DU TISSU OSSEUX

Respectant l'architecture de l'os

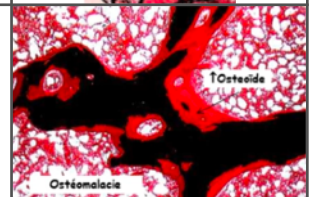
Ostéoporose :

- Masse osseuse normale calcifiée
- **Amincissement** des corticales osseuses
- **Raréfaction** des travées de l'os spongieux → réseau discontinu.



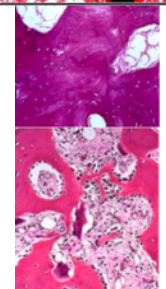
Ostéomalacie :

- **Histologie** : insuffisance de minéralisation d'un os dont le volume est normal.
- Elle se caractérise par un **épaississement** du liseré ostéoïde.



Ostéosclérose :

- Masse osseuse
- Corticale et des travées osseuses
- **Réduction** des espaces médullaires
- **Fibrose** paratrabéculaires
- **Ex** : ostéosclérose au contact de foyers inflammatoires



Nécrose osseuse :

Disparition totale des éléments cellulaires notamment des ostéocytes et des ostéoblastes alors que la forme générale des travées du spongieux et de la corticale est respectée (déshabitation)

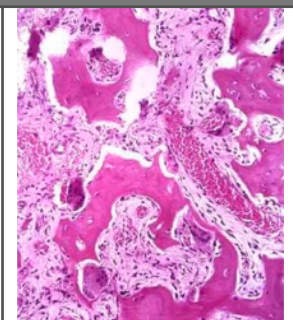
Détruisant l'architecture de l'os

Ostéolyse :

Destruction de la **trame** osseuse par hyperrésorption ostéoclastique.

Exemples :

- Hyperparathyroïdie
- Hypervascularisation liée à un foyer inflammatoire ou une tumeur.



CARTILAGE ET SYNOVIALE

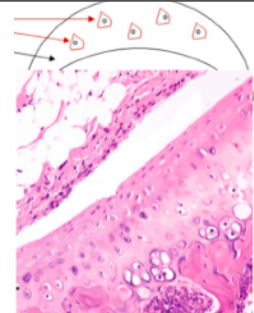
- **Le cartilage articulaire** a la particularité de ne **pas être vascularisé** mais d'être **nourris** par **imbibition** à partir du liquide synoviale.
- La capsule **fibreuse maintient l'articulation**
- **La capsule articulaire** : tissu conjonctif dense qui participe à la **stabilité** de l'articulation, renforcée par les ligaments.
- **Le liquide synoviale** : sécrétion par les synoviocytes, clair, un peu visqueux, cellules mononucléées et $< 1000/\text{mm}^3$

Chondrocytes → contenus dans des petites lacunes, ils élaborent la matrice cartilagineuse

Matrice cartilagineuse →

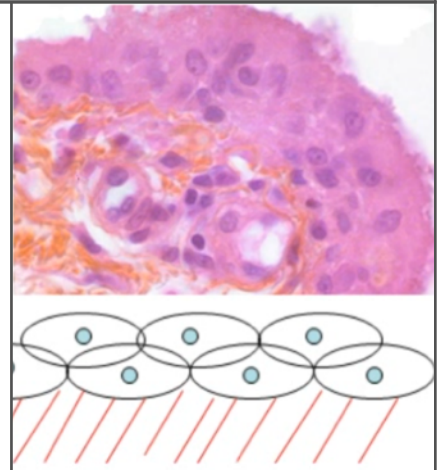
Tissu conjonctif spécialisé non vascularisé

Le cartilage articulaire repose sur une table osseuse sous-jacente



La synoviale

- Un revêtement synoviocytaire, 2 à 3 couches de cellules jointives, en cas d'**inflammation** hyperplasie synoviocytaire
- Tissu **fibro-adipeux** riche en **vaisseaux**
- Importante car c'est le lieu de l'**inflammation**, influx inflammatoire qui arrive par les petits vaisseaux qui irriguent la synoviale ce qui entraîne une **synovite** aiguë mais aussi une **arthrite** qui va avoir pour conséquence de **détruire le cartilage articulaire**.
- Inflammation **granulomateuse**, **amas** de cellules **épithéloïdes** un peu comme dans la **tuberculose** ou la **sarcoïdose**.
- **Fonction des synoviocytes** : **phagocytaire** et **sécrétoire** (acide hyaluronique) qui permet la protection du cartilage. En cas d'inflammation on a une altération de la sécrétion qui entraîne une perte de viscosité du liquide synoviale ce qui favorise l'altération du cartilage et donc les lésions articulaires comme l'arthrite et l'arthrose.



ARCHITECTURE OSSEUSE, REMODELAGE ET CONSOLIDATION

Tissu osseux

- Tissu conjonctif **spécialisé** de nature **solide**.
- **Propriétés mécaniques exceptionnelles** : protection et soutien.
- **Fonction métabolique et hématopoïétique** : stock de calcium et siège de la moelle osseuse.

Conception d'une structure

- **Analyse** des charges à supporter
- Option de **conception** en vue d'obtenir la **fonction désirée** (cahier des charges) : géométrie globale, matériaux de construction et détails architecturaux.

Hierarchie de la structure osseuse

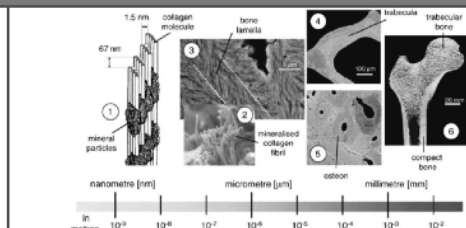
1. **Macrostructure** : vue à l'oeil nu (forme...).
2. **Microstructure** : via le microscope optique.
3. **Propriétés de la matrice** : mélange de rigidité et d'élasticité qui fournit la résistance.
4. **Composition et activité cellulaire**
 - On peut **l'évaluer** en clinique à certains points alors qu'à d'autres niveaux c'est encore de la **recherche** ou de **l'expérimentation**.
 - On a la **masse osseuse** (représente la masse calcique). Puis la **qualité osseuse** dépend à la fois de la masse osseuse et de **l'organisation** c'est-à-dire de **l'architecture**. Tout cela va conditionner les **propriétés biomécaniques**. **L'élasticité** est très importante car quelque chose de très rigide est moins résistant.
 - On va considérer **deux propriétés de l'os** : **l'épaisseur corticale** et **l'architecture trabéculaire** (réseau organisé interconnecté).

Facteurs de la résistance osseuse globale (quantité et qualité de l'os)

- **Géométrie** : morphologie **macroscopique** (taille et forme) et **microarchitecture**.
- Exemple**, le **fémur** a un **col** qui le rend **fragile** ainsi l'organisation a été **densifié** pour **lutter** contre une zone de **faiblesse**.
- L'os **spongieux** c'est un **réseau interconnecté** (ressemble à du corail). Mais avec **l'âge** ou certaines **pathologie** la **masse osseuse** peut se **raréfier** → **perte** de la **masse** et **modification** de **l'architecture**.
- **Propriétés du matériaux osseux et de la matrice osseuse** : **minéralisation**, caractéristiques du **collagène** et **micro-fractures** sur l'os normal. Mais le tissu osseux est fait pour se **régénérer** en **permanence**.

Échelle d'étude de l'os

- **Macroscopique**
- **Millimétrique** : étude des tissus avec le microscope
- **Micrométrique** : avec le microscope électronique
- **Nanométrique** : structure de la molécule et de la cellule



Morphologie et structure de l'os

- **Périoste** : couche externe fibreuse et couche interne ostéogénique. Très important car **très développé chez l'enfant**, il va avoir un rôle dans **l'agrandissement** mais aussi au niveau de la **consolidation** des fractures.
- **Os lamellaire ou compact** : ostéons (système de Havers) et lamelles. Très **dense**, correspond à **80% de la masse osseuse** et **20% de la surface d'échange**. Son **renouvellement** est de **3%/an**.
- **Os spongieux** : trabéculaire. Très **aéré**, représente 20% de la masse osseuse et 80% de la surface d'échange. Son **renouvellement** est de **25%/an**.

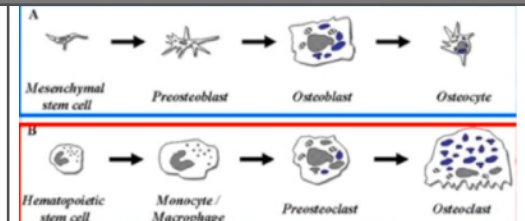


Structure du tissu osseux

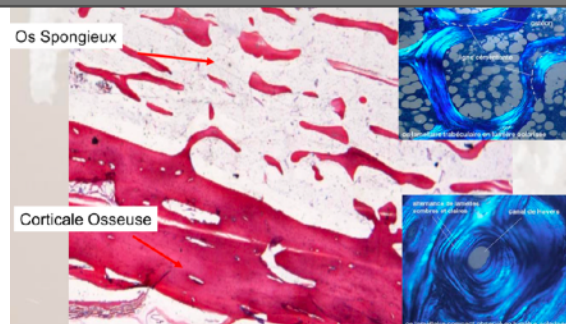
- **95% de matrice EC calcifié** : n'a pas de cellules,
 - **Partie minérale** (60%) faite de calcium (hydroxyapatite)
 - **Partie organique** (35%), qu'on pourrait qualifier de molle, faite majoritairement de collagène de type I (90%) et sinon de protéines non collagéniques.
 - **Facteurs locaux** : cytokines et facteurs de croissance
- **5% de matrice cellulaire protéinique** : ostéoblastes/ostéocytes responsables de la la synthèse et de la minéralisation et les ostéoclastes, résorption osseuse.

Les cellules osseuses

- 2 lignées de cellules **différenciées** à partir de cellules souches
- **Ostéorésorbantes** : préostéoclastes et ostéoclastes
- **Ostéoformatrices** : préostéoblastes, ostéoblastes, cellules bordantes et ostéocytes.

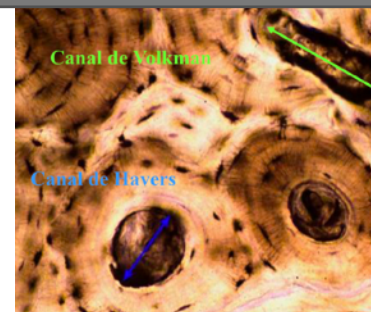


Os adulte



Os compact haversien

- Dans un os **dense** en **forme concentrique centré sur un canal de Havers** permettant la **vascularisation**. De plus ces canaux sont **reliés** par des canaux de **Volkman**.
- Les **points marrons** sur la photo correspondent aux **ostéocytes**, on a longtemps pensé qu'ils ne servaient à rien mais on se rend actuellement compte qu'ils ont sûrement le rôle le plus important.

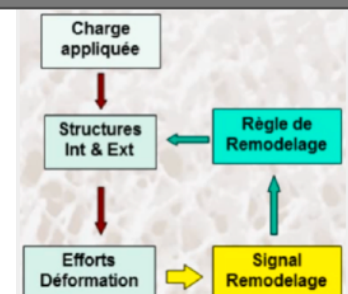


Rôle du remodelage

- Résulte de l'**équilibre** de l'activité des différentes cellules dépendant de facteurs mécaniques et biologiques.
- **Phénomènes globaux et locaux** : **adaptation** à la croissance, **disponibilité** du calcium (quand l'os est détruit, action des ostéoclastes), **conservation** des propriétés mécaniques, capacité **d'adaptation** et **réparation** des fractures.
- **Hyper-remodelage** : balance osseuse négative

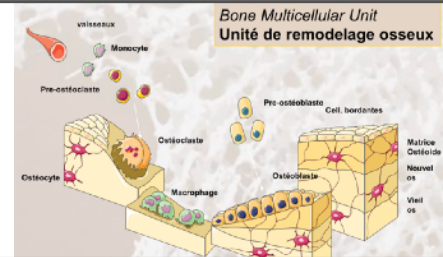
Loi de Wolff

- L'os s'adapte aux **contraintes** qui lui sont **appliquées** : le remodelage est une **réponse cellulaire et moléculaire** aux contraintes **mécaniques**. **Sans** contraintes l'os se **déminéralise** c'est le cas lorsque l'on n'est pas soumis à l'**apesanteur**.
- **Mécanorécepteurs** : ostéocytes.
- **Activité cellulaire** : ostéoblastes et ostéoclastes.
- **Modification du signal** : contrôle rétroactif.



Cycle de remodelage, 5 phases

1. **Quiescence**
2. **Activation** d'abord des ostéoclastes
3. **Résorption**
4. **Inversion** : mort des ostéoclastes et stimulation des ostéoblastes
5. **Formation** de la matrice



Ostéoclastes

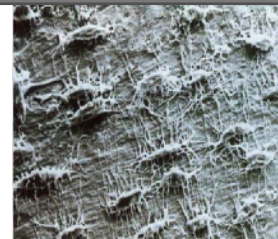
- Les ostéoclastes ont une **origine commune avec les monocytes/macrophages** dans la MO.
- **Bipolarité fonctionnelle et morphologique** :
 - Sécrétion **d'enzymes** par sa bordure apicale, en brosse permettant la **dégradation** de la matrice osseuse. → **Libération** du calcium et de toutes les petites protéines (cytokines...) qui vont participer à la régulation du système. .
 - Le pôle **basolatéral**, est en contact avec **l'environnement** de la MO et du périoste, et exprime les **récepteurs** et assure le **maintien** de **l'équilibre** électrochimique de la cellule.

Facteurs de remodelage

- **Formation et activation** cellulaires
- **Interactions** complexes
- **Facteurs biologiques** :
 - **Hormones** : PTH, calcitonine, hormone thyroïdienne, glucocorticoïde, GH, insuline et hormone stéroïde sexuelle. À la **ménopause**, la fin de sécrétion d'oestrogènes peut entraîner une **ostéoporose** importante chez la femme.
 - **Régulation locale** : facteur de croissance ($TGF\beta$, BMP, ...) et cytokines.
- **Facteurs mécaniques** : mécanotransduction.

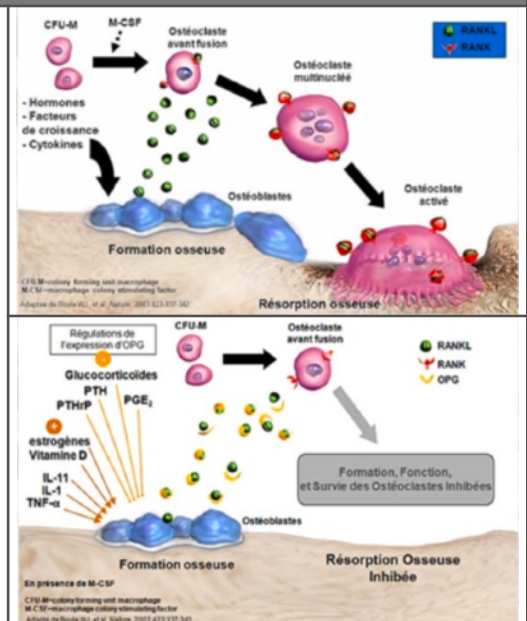
Ostéocytes

- Cellules de la matrice osseuse
- Réseau de **communication**
- Cellules « **signal d'alarme** »
- Détectent des « **besoins osseux** »
- **Transformation** du signal mécanique en signal biologique.



Système RANKL/ RANK/ OPG

- **Activation des ostéoclastes** :
 - **RANKL** : protéine liée à la membrane cellulaire et synthétisée par les cellules du stroma médullaire, les ostéoblastes et les ostéoclastes → **Différenciation, maturation**, ostéoclastes.
 - **RANK** : **récepteur** transmembranaire de RANKL, famille des récepteurs du TNF et expression unique dans les ostéoclastes → **Différenciation, survie** et ostéoclastes
- **Inhibition des ostéoclastes** :
 - **OPG (ostéoprotégérine)** : **récepteur leurre** se liant à RANKL, famille des récepteurs du TNF et synthétisée par les ostéoblastes → **inactivation** de la **différenciation**, maturation et survie des ostéoclastes.



Os et fracture

- **Fracture :**
 - **Impact > résistance** de l'os
 - Différents mécanismes
 - **Désorganisation** du tissu osseux
 - **Perte** des qualités mécaniques
- **Consolidation osseuse :**
 - **Approche mécanique :** restitution des propriétés physiques de l'os
 - **Approche biologique :** reconstitution du tissu lésé
 - **Restauration de la stabilité mécanique :** fonction



Le chirurgien et la fracture

- **Le chirurgien prévient la déformation :** longueur, axe des membres et anatomies des surfaces articulaires.
- **La fracture induit la consolidation :**
 - **Organisation** de l'hématome,
 - **Prolifération** et **différenciation** tissulaire
 - **Maturation** et **structuration** du cal
- **Cicatrisation « Ad integrum » :** **régénération** et non réparation (pas de cicatrice tissulaire)

CONSOLIDATION OSSEUSE

Consolidation directe ou ostéonale per primam

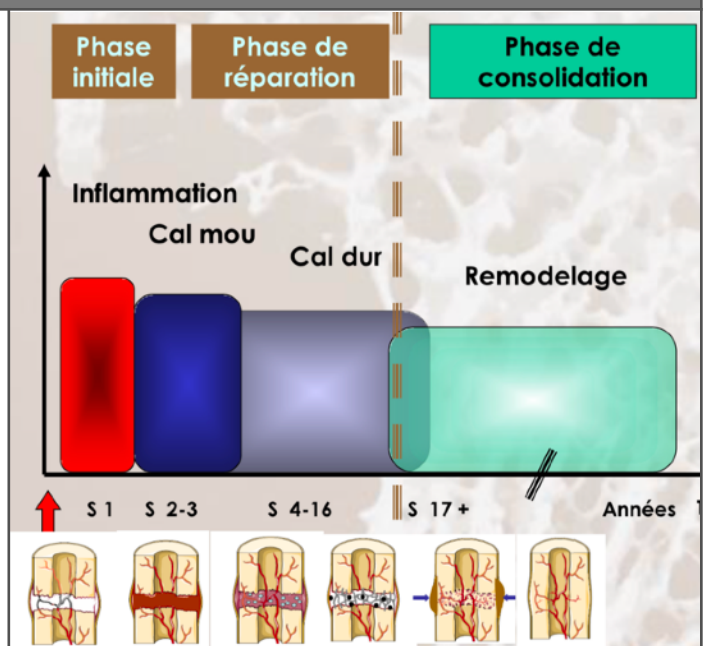
- **Absence de mobilité** au niveau du foyer de fracture
- **Ostéoclastes** à l'extrémité du cône de perforation, proviennent des cellules mésenchymateuses
- Espace fracturaire < 200 μ m
- **Formation directe** de la matrice osseuse sans calcium périphérique
- Mécanisme **proche du remodelage**
- Formation osseuse **intramembranaire**

Consolidation indirecte ou endochondrale

- **Le plus souvent**, ressemble à la **croissance** des os en **longueur** pendant **l'enfance**
- Processus de **consolidation** de la **majorité** des **fractures**
- **Stabilité mécanique relative :** mobilité contrôlée des fragments lors des sollicitations mécaniques
- Cal **périosté périphérique** (mou) et cal **médullaire** (dur) rétablissant la continuité osseuse
- Ossification endochondrale du calcium en **deux temps** : cellules **mésenchymateuses** transformées en **chondroblastes** puis **matrice ficrocartilagineuse** transformée en os **lamellaire** par les ostéoblastes.

Étapes de la consolidation des fractures

- **Phase inflammatoire :** réaction cellulaire initiale
- **Cal mou :** tissu de cicatrisation temporaire; hématome, débris, particules osseuses dans le foyer, prolifération vasculaire et cellulaire (macrophages, fibroblastes), 8h >> 3 semaines.
- **Cal primaire = cal en pont :** ostéoblastes >> matrice organique ostéoïde, métaplasie cartilagineuse et minéralisation en os primaire, cal périphérique (1 mois).
- **Cal dur = cal d'union :** minéralisation, union acquise. 30 jours >> 16 semaines. Cal endosté ou médullaire, évolution simultanée avec le cal externe (front de minéralisation), l'union osseuse devient solide et rigide.
- **Remodelage-modelage :** restitution de la structure haversienne bien orientée.



Modifications locales	
• Modifications vasculaires : augmentation entre 1 et 5 semaines (x 3-5) → ne pas fumer • Modifications biochimiques : production moléculaire intense entre 1 et 3 semaines (collagène, protéoglycanes, lipides ...) • Transformations cellulaires et modifications tissulaires : - Stade mésenchymateux : fibroblastes, chondroblastes, cellules souches - Stade chondroïde : chondroblastes +++ - Stade chondro-ostéoïde : plage de calcification, os spongieux primaire - Stade ostéogénique : transformation en os spongieux secondaire	
Facteurs de la consolidation	
• Locaux : vascularisation, contact osseux, absence de distraction et absence de mobilisation intempestive. • Généraux : hormones (GH) et nutrition (Ca, vitamines C et D) • Inducteurs de l'ostéogénèse : BMP, périoste, cellules souches.	
Troubles de la consolidation osseuse	
Retard de la consolidation	Pseudoarthrose
• Reconstitution de la stabilité mécanique dans un délai prolongé avec des complications propres • C'est le processus de consolidation pour une fracture donnée qui n'est pas terminée dans le délai attendu • Processus de consolidation continu • Signes cliniques et radiologiques évolutifs (AO)	• Non reconstitution de la stabilité mécanique dans un délai suffisant avec création d'un cal fibrocartilagineux (9mois ?) • Non évolution sur 3 mois (RX) • Résultat de mauvaises conditions : biologiques, mécaniques et générales • 3 types histologiques : - Hypertrophique : cal + hypervascularisation - Hypotrophique : peu de cal + tissu fibreux - Synoviale : cavité synoviale entre les extrémités fracturaires

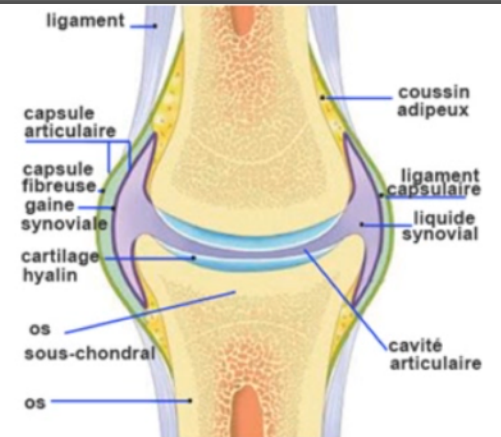
BIOLOGIE DU CARTILAGE ET DU LIQUIDE SYNOVIAL ET INFLAMMATION

• Il y a 3 sortes de cartilages dans le corps humain :

- Cartilage **hyalin** (cartilages articulaires, voies respiratoires et côtes)
- Cartilage **élastique** (ailes du nez, pavillon de l'oreille et épiglote)
- **Fibrocartilage** (disques intervertébraux et ménisques du genou).

CARTILAGE ARTICULAIRE

- Tissu conjonctif
- **Composants** :
 - MEC
 - **Cellules** : chondrocytes qui sécrètent de la MEC et récepteurs de surface (intégrine, CD44 et syndécane)
- **Environnement hypoxique** : non vascularisé (non innervé)
- **Rôle** :
 - **Mécanique** : **résistance** à la pression (absorbe les chocs) et glissement (surface lisse)
 - **Protecteurs** des tissus osseux

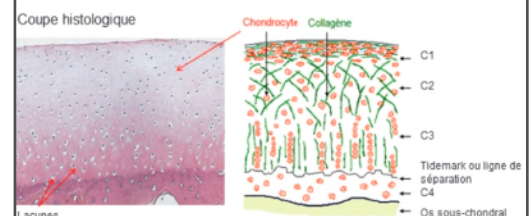


Composition du cartilage

- **Eau** : 70%
- **Chondrocytes** : 10% du volume tissulaire
- **Collagène** : 15-22% avec le II majoritairement
- **Protéoglycanes** : 4-7%
- Sels, autres protéines, glycoprotéines, lipides : 10-15%

Structure du cartilage articulaire

- **C1** : couche superficielle ou zone articulaire, chondrocytes aplatis, fibres de collagène parallèle à la surface articulaire (10%)
- **C2** : couche moyenne, chondrocytes sphériques et fibres de collagènes entremêlées (50%)
- **C3** : couche profonde, chondrocytes en file indienne et fibres de collagène perpendiculaires à la surface (40%)
- **C4** : couche basale calcifiée (2-3%)



Chondrogénèse

Au niveau cellulaire : On a la **condensation** des cellules **mésenchymateuses** qui va donner des **chondroprogéniteurs**. Ceux-ci vont **proliférer** et se **différencier** afin de donner les **chondroblastes** qui vont évoluer en **chondrocytes** évoluant eux-mêmes vers des cellules **hypertrophiques**.
 À chacune de ses évolutions correspondent des **facteurs protéiques**.
 Les **protéines** de la MEC évoluent également à chacun de ces stades avec une réelle diversité des collagènes à partir du stade **chondroblaste**.

Organisation tridimensionnelle des fibres de collagène

- La **structure moléculaire initiale** est une **triple hélice de collagène** pour donner le **tropocollagène**.
- Il y a des **associations covalentes** qui se font entre les **collagènes** mais avec un **décalage** qui donne une **vision striée** en MO. Ces associations se font grâce à des modifications des lysines qui deviennent des **alysines** et peuvent ainsi créer des **liens covalents** entre elles et **lier 2 collagènes** l'un au-dessus de l'autre.
- Les **triples hélices s'associent** pour donner des **fibrilles de collagène** qui **s'associent** elles-mêmes pour donner des structures plus importantes que sont les **fibres de collagène**.

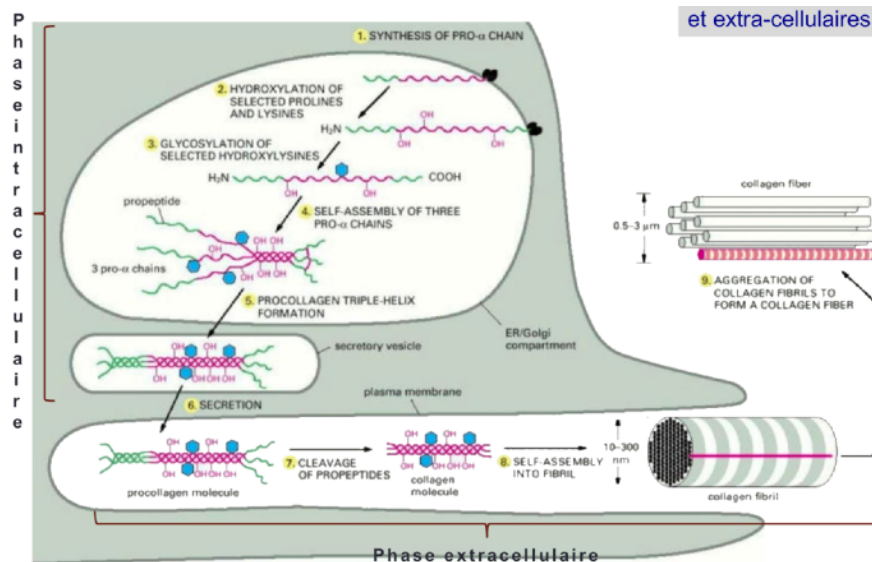
Formation d'une fibrille de collagène

Évènements intracellulaires :

- **Synthèse** d'une **pro**-chaîne.
- Des phénomènes **d'hydroxylation** de prolines et lysines.
- Des **glycosylations** d'hydroxylysines.
- Processus **d'auto-assemblage** avec pro-collagènes hydroxylés et glycosylés, on est toujours au stade **propeptide**. Puis phénomène de **sécrétion** qui amène le collagène en **extracellulaire**.

Évènements extracellulaires :

- **Clivage** des extrémités N et C terminales.
- Puis **auto-assemblage** de ces tropocollagènes pour obtenir des **fibrilles** puis des **fibres**.

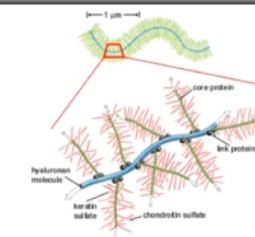


Glycosaminoglycanes (GAG)

- **Constitué d'un maillon de 2 dérivés d'oses soit :**
 - Un acide D-glucuronique et un N-acétyl-D-galactosamine = **Chondroïtine sulfate**
 - Un D-galactose et un N-acétyl-D-glucosamine = **Kératane sulfate**
 - Un acide D-glucuronique et un N-acétyl-glucosamine = **Acide hyaluronique**
- Ils ont donc un **acide** soit **carboxylique** soit **sulfate** qui sont rattachés à des chaînes **peptidiques** soit par des liaisons **osidiques** via la **sérine** soit par des liaisons **N-osidiques** par l'intermédiaire de l'**asparagine**.
- On retrouve parmi eux, l'**acide hyaluronique** (4000 à 8 millions de disaccharides) , le **chondritine-4-sulfate**, l'**héparine sulfate** et le **kératane sulfate** dans le **cartilage**.

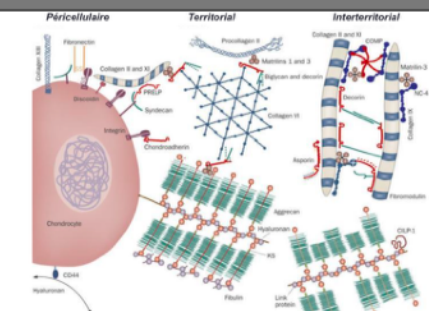
Protéoglycans

- Sur le dessin on a en **vert** des **polypeptides** et en **rouges** les **protéoglycanes**.
- **Cas particulier**, le **syndécane** qui est **membranaire**. Ce récepteur membranaire a un rôle **d'adhésion** et de **réservoir** dans différents modes de signalisation que sont les **cytokines** et les **facteurs de croissances**.



Organisation moléculaire zonale du cartilage articulaire normale

Semble homogène mais si on regarde bien de près selon la distance aux chondrocytes la MEC s'organise de façon très **différente**.



LIQUIDE SYNOVIAL

Origine du liquide synovial

- **Tapisse** toutes les surfaces **non cartilagineuses** des articulations synoviales.
- Généré par une **membrane synoviale** qui est **vascularisée** et **innervée**, elle joue donc un rôle **nourricier** pour la structure. Elle est composée d'**1 à 4 couche(s) de synoviocytes** (type A : macrophage qui vont participer à l'immunité et B : fibroblastes qui ont un rôle pour la sécrétion de la MEC). Elle a également des fonctions **mécaniques** et de **défense** contre les infections et l'inflammation.

Rôles et composition du liquide synovial

- **Rôle mécanique** : lubrification des articulations et absorption des pressions.
- **Rôle métabolique** : nutrition du cartilage.
- **Composition du liquide synovial** :
 - **Dialysat de plasma** : ions, glucose (2/3 du plasma) et protéines totales (25g/L; composition différente car perméabilité sélective)
 - **Acide hyaluronique** (hyaluronane, 3g/L).
- **Conditions physiologiques** : faible volume tandis qu'il y a épanchement articulaire en cas d'agression de l'articulation.

Rôle de l'acide hyaluronique

- **Variable selon la taille** : dépend de l'action des radicaux libres ou de hyaluronidases (1000 à 10^6 Da)
- **Propriétés hygroscopiques** : gel
- **Propriétés viscoélastiques** :
 - Déformable, élastique
 - Lubrification et absorption des chocs
- **Propriétés chondroprotectrices** : stimule l'activité métabolique du chondrocyte.
- **Propriétés antalgiques et anti-inflammatoires** : variable selon PM → Petit PM = angiogénique et pro-inflammatoire.
- La **nature** de l'acide hyaluronique va dépendre de l'action d'enzymes qui vont dégrader cette molécule.

L'INFLAMMATION

- Le **processus inflammatoire** est un processus **naturel** de **défense** de l'organisme pour répondre à une **agression** qui peut être **mécanique** (choc,...) ou **infectieuse** (bactérienne...).
- **Exemple**, lors d'une blessure au niveau de la peau après mobilisation des plaquettes on a formation d'un réseau de fibrine à partir de fibrinogène. Puis mobilisation des mastocytes qui dégranulent, en réponse à l'allergène, avec des molécules comme l'histamine. Ceci va déclencher une modification de la perméabilité cellulaire avec accumulation d'un exsudat et formation d'un oedème. Puis il y a mobilisation des PNN qui vont rentrer dans la cellule par diapédèse ce qui va déclencher la réaction au niveau des macrophages pour poursuivre l'élimination des éléments étrangers.
- Les **facteurs** rentrant en jeu **changent** aux différentes étapes, les **cytokines** vont par exemple **déclencher** la voie de signalisation.

Médiateurs lipidiques de l'inflammation

- **S'accumulent** dans le liquide synovial
- Rôle dans la **fièvre** et la **douleur**
- **Modulation** de la réponse inflammatoire.
- À partir des **phospholipides membranaires** on va avoir action d'une **phospholipase A2** va hydrolyser la liaison ester en position 2 sur l'acide gras et libérer soit le **PAF** soit principalement l'**acide arachidonique**. Qui est un acide gras **polyinsaturé**, 20 carbones et 4 insaturations, qui selon les enzymes qui vont intervenir, la **COX** pour la voie des **cyclooxygénases** et la **LO** pour la voie des **lipoxygénases**, va conduire à la formation d'un grand nombre de composés différents : les **prostaglandines** (thromboxanes et prostacyclines) et les **leucotriènes**.
- Ainsi lors d'une inflammation on a une **accumulation** de ces médiateurs dans le liquide synovial et on va avoir une **réponse** pour **réparer** le désordre. Il y a donc l'**agression**, la **reconnaissance** de l'agression, l'**élimination** de l'agresseur et finalement il faut **réparer** le tissu lésé.

Signalisation par le TNF et l'interleukine 1 (IL1) : régulation de l'inflammation

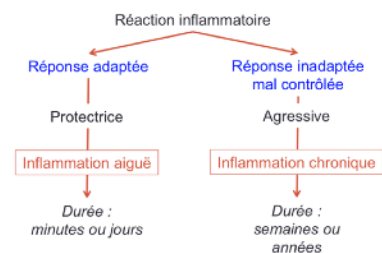
- Le processus **inflammatoire** va lui même **participer** à l'**arrêt** du processus.
- On a un **récepteur membranaire** qui va aller **activer IKK** c'est-à-dire une **kinase** qui va **phosphoryler I κ B** qui est l'élément **inhibiteur** qui est **associé** à **NF κ B** (= association de 2 protéines p65 et p50). Tant que l'**association** est **maintenu**, on a un **complexe inactif**, lorsqu'il y a **phosphorylation I κ B** est **ubiquitinée** et **dégradée**. On a alors la **libération** de **NF κ B** qui se **transloque** dans le **noyau** et joue le rôle de **facteur transcriptionnel** qui a **différentes cibles** : des **gènes pro-inflammatoires** et **anti-apoptotique** et **COX2** qui participe à la **synthèse** de **molécules pro-inflammatoires** et notamment la **cyclopentenone prostaglandine**. Qui va avoir un rôle particulier au niveau de IKK et NF κ B. On a donc une **alkylation** des **cystéines** qui apparaît, donc on met un groupement méthyle ou plus large et cette alkylation va conduire à la formation d'une **molécule inhibitrice** de la **transcription**. On forme donc une **boucle de rétro-régulation**, on active dans un premier temps puis on inhibe la voie de **transduction**.

Propriétés anti-inflammatoires des lipoxines et des prostaglandines

- Lipoxines = médiateurs lipidiques qui dérivent de l'action des lipoxygénases :**
 - Augmentation** : de la phagocytose des neutrophiles apoptotiques et de l'adhésion des monocytes et du chimiotactisme
 - Diminution** : de la migration des PNN et PNE, de l'activation de l'adhésion des molécules, de l'intermédiaire IL8 qui joue un rôle inflammatoire important et de la production par les neutrophiles de superoxyde.
- Cyclopentenone prostaglandines = lipodérivé des lipoxygénases** : apoptose des cellules myéloïdes on est donc bien dans l'élimination des cellules.

Polyarthrite rhumatoïde : Rhumatismes inflammatoires chroniques de l'adulte (le plus fréquent)

- Maladie **autoimmune**
- Synovite rhumatoïde** : inflammation de la membrane synoviale qui s'épaissit
- Lymphocytes et macrophages infiltrent le tissu synovial → **inflammation chronique**.
- Hypersécrétion** de liquide synovial
- Destruction** du cartilage articulaire et l'os sous-chondral.



EXPLORATIONS BIOLOGIQUES DE L'INFLAMMATION ARTICULAIRE ET DE LA DÉGRADATION DU CARTILAGE

Analyse du liquide synovial

- Ponction de liquide articulaire : 4 orientations pour l'analyse, visée diagnostic et thérapeutique :**
 - L'aspect macroscopique du liquide et sa viscosité
 - La numération cellulaire
 - La recherche de germes à l'examen direct et en culture
 - La recherche de cristaux
- Anomalies inflammatoires :**
 - Liquide trouble** : turbidité liée au taux de cellules accrues > 2000 leucocytes/ μ L
 - Viscosité diminuée** : action des enzymes sur l'acide hyaluronique et le protéoglycanes
 - Taux de glucose diminué

Marqueurs biologiques de l'inflammation

Sérum : non spécifique de l'inflammation articulaire :

- Protéines positives :**
 - Augmentation rapide et forte du taux de CRP
 - Augmentation modérée plus tardive : haptoglobine, orosomucoïde, fibrinogène, α 1-antitrypsine, céruloplasmine, ferritine et C3.
- Protéines négatives** : diminution du taux de pré-albumine, albumine, transferrine et apolipoprotéine A1.
- Autres composants sériques :**
 - Taux augmenté de métalloprotéases
 - Présence de CGP-39, spécifique de tous les cartilages

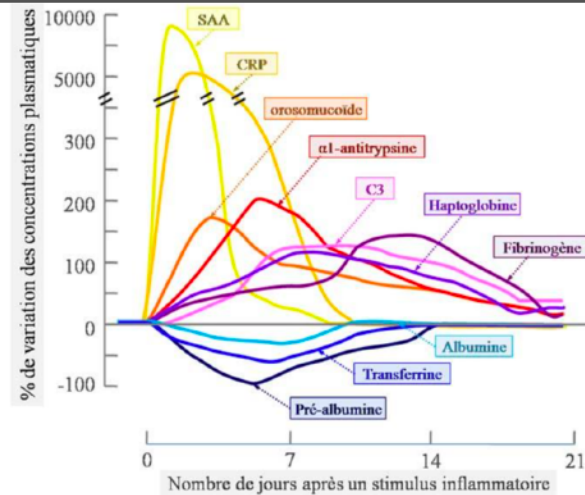
- Acide hyaluronique

Liquide synovial :

- Taux augmenté d'interleukine 6 et de métalloprotéases
- Présence de CGP-39 et de fragments de collagène de type II et d'aggrécane.

Cellulaire : taux accru de métalloprotéases dans les synoviocytes.

Principales protéines de l'inflammation



Marqueurs biologiques de la dégradation du cartilage

- **Sérum** : COMP (Cartilage Oligomeric Matrix Protein) et C-télopeptide (CTX2) le produit de dégradation du collagène II.
- **Liquide synovial** : COMP élevée dans les articulations atteintes et présence de CTXII et de fragments d'aggrécane.
- **Urine** : C-télopeptide (CTX2) le produit de dégradation du collagène II.

Cibles principales du traitement anti-inflammatoire

Traitement symptomatique : inhibition de l'effet des médiateurs ou de leur synthèse :

- Analgésiques
- **Inhibition de la synthèse des médiateurs lipidiques** : AINS = inhibiteurs de COX
- **Inhibition des cytokines** : anticorps anti-TNF, anti-IL1, antagonistes et récepteurs solubles.
- **Difficultés associées** : efficacité de l'inhibition d'un seul médiateur et spécificité de la cible

Projet d'une thérapie cellulaire pour la régénération du cartilage

- **Forage du cartilage** au niveau **sous-chondral**, puis il y a un traitement à la **filgastrim** qui est un **facteur de croissance hématopoïétique** pour récupérer des **cellules souches**. On va ensuite faire une **aphérèse** pour récupérer uniquement les cellules souches **mésenchymateuses**. Puis **réinjection** de ces cellules au niveau de la **lésion initiale**.
- **Principes des thérapies régénératives de l'arthrose** : les protocoles envisagés sont différents en fonction du stade auquel on va s'adresser.