

TABLE DES MATIERES

Liste des enseignants	3
Remerciements	7
Table des matières.....	9
Table des figures.....	15
Table des tableaux	17
Liste des abréviations	18
Introduction.....	23
Chapitre 1 : Le tissu osseux	25
1. Fonctions.....	25
2. Anatomie	26
2.1. Os longs	26
2.2. Os courts, plats et irréguliers.....	28
3. Histologie	29
3.1. Structure osseuse.....	29
3.1.1. Os cortical (compact)	30
3.1.2. Os trabéculaire (spongieux)	30
3.1.3. Endoste et périoste	32
3.1.4. Vascularisation et innervation du tissu osseux	32
3.2. Matrice osseuse	33
3.2.1. Matrice organique.....	33
a) Collagène de type I	33
b) Protéines non collagéniques	35
3.2.2. Matrice minérale	38

3.3. Cellules osseuses.....	39
3.3.1. Ostéoblastes.....	39
3.3.2. Ostéoclastes	41
3.3.3. Ostéocytes.....	42
4. Développement osseux	43
4.1. Ostéogénèse	43
4.1.1. Ossification intramembraneuse	43
4.1.2. Ossification endochondrale	44
a) Ossification diaphysaire	44
b) Ossification épiphysaire	46
4.2. Croissance osseuse.....	47
4.3. Remodelage osseux.....	48
4.3.1. Le cycle de remodelage osseux	48
4.3.2. Régulation du remodelage osseux.....	51
a) Contrôle de l'ostéoclastogénèse	51
b) Contrôle de la formation ostéoblastique.....	51
5. Conclusion.....	52
Chapitre 2 : Les déterminants de la croissance osseuse	53
1. Caractéristiques quantitatives et qualitatives du tissu osseux	53
1.1. Masse osseuse	53
1.1.1. Evolution de la masse osseuse	53
1.1.2. Mesure de la masse osseuse	55
1.1.3. Pic de masse osseuse.....	56
1.2. Qualité osseuse	57
1.2.1. Macroarchitecture osseuse.....	57
1.2.2. Microarchitecture osseuse	58
1.2.3. Rôle des activités cellulaires et moléculaires	59
a) Rôle des ostéoclastes	60
b) Rôle des ostéoblastes.....	60
c) Rôle des ostéocytes.....	61

2. Facteurs influençant l'acquisition du pic de masse osseuse	63
2.1. Facteurs génétiques.....	63
2.1.1. Mutations et polymorphisme génique du récepteur à la vitamine D	64
2.1.2. Mutations et polymorphisme génique des chaînes protéiques du collagène de type I.....	66
2.1.3. Autres facteurs génétiques.....	67
a) Les récepteurs aux œstrogènes	67
b) Le LRP5	67
c) L'interleukine 6	67
2.2. Facteurs hormonaux.....	68
2.2.1. Hormones dépendantes de l'axe hypothalamo-hypophysaire	68
a) Hormone de croissance	68
b) Hormones thyroïdiennes	71
c) Stéroïdes sexuels.....	73
2.2.2. Hormones calcitropes indépendantes de l'axe hypothalamo-hypophysaire.....	77
a) Hormone parathyroïdienne (PTH) et peptide apparenté à la PTH	77
b) 1,25(OH) ₂ vitamine D ₃	79
2.2.3. Autres hormones.....	80
a) L'insuline.....	80
b) La leptine	81
2.3. Facteurs nutritionnels	82
2.3.1. Calcium.....	82
a) Fonctions et métabolisme	82
b) Besoins, sources et niveaux de consommation.....	84
c) Calcium, produits laitiers et santé osseuse.....	87
d) Conclusion	93
2.3.2. Phosphore.....	93
a) Fonctions et métabolisme	93
b) Besoins, sources et niveaux de consommation.....	95
c) Phosphore et santé osseuse.....	97
d) Conclusion	97

2.3.3.	Magnésium	98
a)	Fonctions et métabolisme	98
b)	Besoins, sources et niveaux de consommation.....	99
c)	Magnésium et santé osseuse	101
d)	Conclusion	102
2.3.4.	Autres minéraux	103
a)	Le zinc	103
b)	Le cuivre	105
c)	Le manganèse	106
d)	Le fluor	107
e)	Le silicium.....	108
2.3.5.	Vitamine D	110
a)	Fonctions et métabolisme	110
b)	Besoins, sources et niveaux de consommation.....	112
c)	Vitamine D et santé osseuse.....	114
d)	Conclusion	117
2.3.6.	Autres vitamines	118
a)	La vitamine A	118
b)	La vitamine C.....	118
c)	La vitamine K	119
2.3.7.	Protéines	120
a)	Fonctions.....	120
b)	Besoins, sources et niveaux de consommation.....	120
c)	Protéines et santé osseuse	121
d)	Conclusion	123
2.3.8.	Lipides	123
a)	Fonctions.....	123
b)	Besoins, sources et niveaux de consommation.....	124
c)	Lipides et santé osseuse	126
d)	Conclusion	127

2.4. Activité physique.....	128
2.4.1. Effets positifs de l'exercice physique	128
2.4.2. Nature de l'activité physique	129
2.4.3. Age et activité physique.....	130
2.4.4. Mécanismes d'actions	131
2.4.5. Effets négatifs d'une pratique intensive	131
2.4.6. Conclusion	133
2.5. Autres facteurs environnementaux	134
2.5.1. Alcool.....	134
2.5.2. Tabac	135
3. Conclusion.....	135
Chapitre 3 : Conséquences pathologiques et rôle du pharmacien	137
1. Conséquences pathologiques	137
1.1. Rachitisme carenciel	137
1.2. Ostéoporose liée à l'âge.....	138
1.3. Risque de fractures chez l'enfant et l'adolescent	140
2. Rôle du pharmacien d'officine	141
2.1. Nouveau-nés et nourrissons	141
2.1.1. En cas d'allaitement.....	141
2.1.2. Préparations pour nourrissons et préparations de suite	142
2.2. Enfants et adolescents	142
2.2.1. Conseils nutritionnels.....	142
2.2.2. Activité physique.....	143
2.3. Conclusion.....	144
Conclusion	147
Annexes	149
Bibliographie	153

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Anatomie d'un os long	27
Figure 2 - Exemple d'un os court : le calcanéum (os du talon)	28
Figure 3 - Exemple d'un os plat : l'os pariétal (os du crâne)	28
Figure 4 - Exemple d'un os irrégulier : une vertèbre	29
Figure 5 : Structure de l'os compact	31
Figure 6 : Structure de l'os spongieux	31
Figure 7 : Structure hélicoïdale du collagène de type I	34
Figure 8 : Assemblage des molécules de collagène	35
Figure 9 : Structure d'un cristal d'hydroxyapatite	39
Figure 10 : Ossification d'un os long	47
Figure 11 : Cycle de remodelage osseux	50
Figure 12 : Développement osseux - Etapes chronologiques d'un os long	52
Figure 13 : Evolution de la masse osseuse avec l'âge	54
Figure 14 : Evolution de la géométrie osseuse (longueur du métacarpe) avec l'âge et le sexe	58
Figure 15 : Mesure des paramètres de Parfitt selon la méthode du Mean Intercept Length	59
Figure 16 : Régulation de la formation, des fonctions et de l'apoptose des ostéoclastes par des cytokines produites par divers types cellulaires : cellules stromales, ostéoblastes, monocytes, lymphocytes T et B.	62
Figure 17 : Mécanisme d'action du récepteur à la vitamine D	64
Figure 18 : Action de GH/IGF-I sur le développement et le remodelage osseux	70
Figure 19 : Représentation des principales voies de signalisation de l'hormone thyroïdienne T3 sur les cellules osseuses	73
Figure 20 : Régulation de l'homéostasie calcique par la PTH	78
Figure 21 : Action de l'insuline sur le tissu osseux et de l'ostéocalcine sur le pancréas	81
Figure 22 : Hypothèses sur les mécanismes osseux associés à une déficience en magnésium.	102
Figure 23 : Métabolisme de la vitamine D et cibles d'action	112

Figure 24 : Première de couverture du guide de nutrition des enfants et ados pour tous les parents
..... 145

Figure 25 : Première de couverture du livret d'accompagnement destiné aux professionnels de santé
..... 145

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Apports nutritionnels conseillés en calcium chez les enfants et les adolescents	85
Tableau 2 : Teneur en calcium (mg/100g) de certains laits et produits laitiers	86
Tableau 3 : Teneur en calcium (mg/100g) de certaines eaux de boisson	86
Tableau 4 : Teneur en calcium (mg/100g) de certains aliments hors produits laitiers	86
Tableau 5 : Apports nutritionnels conseillés en phosphore chez les enfants et les adolescents	95
Tableau 6 : Teneur en phosphore (mg/100g) de certains aliments	96
Tableau 7 : Apports nutritionnels conseillés en magnésium chez les enfants et les adolescents	100
Tableau 8 : Teneur en magnésium (mg/100g) de certains aliments et boissons	100
Tableau 9 : Apports nutritionnels conseillés en zinc chez les enfants et les adolescents	104
Tableau 10 : Apports nutritionnels conseillés en cuivre chez les enfants et les adolescents	105
Tableau 11 : Teneur (µg/100g) de certains aliments riches en vitamine D	113
Tableau 12 : ANC en AGPI précurseurs et à longue chaîne pour le nourrisson (6 premiers mois) ..	125
Tableau 13 : ANC en AGPI pour l'enfant et l'adolescent	125

LISTE DES ABREVIATIONS

AA	Acide Arachidonique
AAL	Acide Alpha Linoléique
ADN	Acide Désoxyribonucléique
AFSSA	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (maintenant ANSES)
AGPI-LC	Acides Gras PolyInsaturés Longue Chaîne
AL	Acide Linoléique
AMPc	Adénosine Monophosphate cyclique
ANC	Apports Nutritionnels Conseillés
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ATP	Adénosine Triphosphate
AVK	Antivitamine K
BMP	<i>Bone Morphogenetic Protein</i>
BMU	<i>Basic Multicellular Unit</i>
BSP	<i>Bone Sialoprotein</i>
BSU	<i>Basic Structural Unit</i>
Cbfa 1	<i>Core binding factor alpha 1</i>
CCAF	Comportements et Consommations Alimentaires en France
CMO	Contenu Minéral Osseux
DBP	<i>D Binding Protein</i>
DHA	Acide Docosahexaénoïque
DKK1	<i>Dickkopf-related protein 1</i>
DMO	Densité Minérale Osseuse
EPA	Acide Eicosapentaénoïque
ERE	<i>Estrogen Responsive Elements</i>
Era et β	<i>Estrogen receptor α et β</i>
FGF	<i>Fibroblast Growth Factor</i>
GAG	Glycosaminoglycanes
GH	<i>Growth Hormone</i>
GH-RH	<i>Growth Hormone Releasing Hormone</i>
GMPc	Guanosine Monophosphate cyclique
GnRH	<i>Gonadotropin-releasing hormone</i>
IGF	<i>Insulin Growth Factor</i>
IGFBP	<i>Insulin Growth Factor Binding Protein</i>
Ihh	<i>Indian hedgehog</i>
IL	Interleukine
INCA	étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires
IOM	<i>Institute Of Medicine</i>
IP3	Inositol Triphosphate
LRP	<i>LDL Receptor related Protein</i>
MGP	<i>Matrix Gla Protein</i>
MMP	Métalloprotéase Matricielle
OPG	Ostéoprotégérine
OPN	Ostéopontine
PDGF-AB et BB	<i>Platelet-Derived Growth Factor type AB et BB</i>

PGE2	Prostaglandine E2
PNNS	Plan National Nutrition Santé
PTH	<i>Parathyroid Hormone</i>
PTHR	<i>PTH Receptor</i>
PTH-rP	<i>ParaThyroid Hormone-related Protein</i>
RANK	<i>Receptor Activator of Nuclear factor-Kappa B</i>
RANK-L	<i>Receptor Activator of Nuclear factor-Kappa B Ligand</i>
RXR	<i>Retinoid X Receptor</i>
SIBLING	<i>Small, Integrin Binding N-Linked Glycoproteins</i>
SLRP	<i>Small Leucin Rich Proteins</i>
SPARC	<i>Secreted Protein, Acidic and Rich in Cysteins</i>
T3	Triiodothyronine
T4	Thyroxine
TBG	<i>Thyroxin Binding Globulin</i>
TGFβ	<i>Transforming Growth Factor Beta</i>
TNC	Ténascine C
TNFα	<i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>
TRAP	<i>Tartrate-Resistant Acid Phosphatase</i>
TRα et β	Récepteur des hormones thyroïdiennes alpha et beta
TSH	<i>Thyroid Stimulating Hormone</i>
TSP 1 et 2	Thrombospondine type 1 et 2
VDR	<i>Vitamin D Receptor</i>
VDRE	<i>Vitamin D Response Elements</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VLDL	<i>Very Low-Density Lipoprotein</i>

SANTE OSSEUSE ET HYGIENE DE VIE

INTRODUCTION

Le tissu osseux, charpente du corps humain, se met en place dès la vie fœtale. Il croît durant une vingtaine d'années, acquiert de la masse et de la résistance, pour ensuite décroître progressivement avec l'âge. C'est un tissu vivant en constante évolution. De nombreux facteurs intrinsèques et extrinsèques influencent son évolution ; certains favorisent la croissance osseuse, limitent la perte osseuse tandis que d'autres ont des effets délétères sur l'os. Les nombreuses pièces osseuses qui forment le squelette sont articulées entre elles et possèdent de nombreuses fonctions aussi bien mécaniques que métaboliques.

Le développement osseux est un processus complexe, faisant intervenir de nombreux types cellulaires, et de nombreux effecteurs parmi lesquels des enzymes, des hormones, des cytokines et autres facteurs tels que vitamines, minéraux, oligoéléments, acides gras, etc. Des points d'ossification apparaissent dès la vie fœtale, à partir d'une ébauche cartilagineuse et la mise en place et la croissance des pièces osseuses continuent après la naissance. Cette dernière s'accompagne d'une consolidation en longueur et en épaisseur. De multiples facteurs interviennent au cours de la croissance et peuvent expliquer les variations de la taille, de la masse et de la résistance des os observées entre chaque individu. Si les facteurs génétiques expliquent en grande partie ces variations interindividuelles la régulation hormonale de la croissance est également importante, et peut notamment expliquer les différences observées entre les deux sexes. Cependant, afin d'optimiser la croissance des os, les facteurs nutritionnels et environnementaux ont toute leur importance. Ainsi, l'hygiène de vie prend toute sa place dans l'acquisition d'un bon capital osseux au travers des comportements alimentaires, de la pratique d'une activité physique ou encore de la consommation d'alcool ou de tabac.

Le but de ce travail est de prendre en compte la place de l'hygiène de vie dans l'acquisition du tissu osseux pendant l'enfance et l'adolescence afin de pouvoir proposer des recommandations simples, que les professionnels de santé, et notamment les pharmaciens d'officine, doivent être à même d'apporter à leurs patients dans leur pratique quotidienne. Dans ce but nous tenterons de répondre à quelques questions telles que : Quel est l'intérêt d'avoir un bon capital osseux ? Comment y parvenir et quelles sont les conséquences d'un déficit du capital osseux ?

Ce travail fera dans un premier temps un point sur le tissu osseux puis les déterminants de la masse osseuse seront abordés. La dernière partie sera consacrée aux conséquences d'un « faible » capital osseux et à la place du pharmacien d'officine comme conseiller en termes de prévention du risque de faible capital osseux.

CHAPITRE 1 : LE TISSU OSSEUX

1. FONCTIONS

Le tissu osseux est doté de nombreuses fonctions tant mécaniques que métaboliques.

L'os est un tissu de soutien supportant le poids du corps et permettant la locomotion. Il sert de point d'ancrage aux muscles et aux tendons, et est indispensable à la contraction musculaire. Ces fonctions mécaniques sont assurées par la structure spécifique du tissu osseux. L'organisation des fibrilles de collagène (éléments protéiques principaux du tissu osseux) dans les trois dimensions de l'espace ainsi que la minéralisation de la matrice osseuse (composée principalement de calcium et de phosphore) apportent solidité et résistance au tissu. (1)

Les os, de par leur résistance et leur solidité, ont une fonction de protection des organes vitaux. Ainsi la boîte crânienne protège le cerveau, les corps vertébraux protègent la moelle épinière, et la cage thoracique protège les poumons et le cœur. Le tissu osseux lui-même renferme la moelle hématopoïétique qui permet la maturation et la différenciation des cellules sanguines.

Le tissu osseux joue un rôle primordial dans l'homéostasie phosphocalcique. Principal lieu de stockage des minéraux de l'organisme, il est la réserve majeure du calcium de l'organisme. Il participe à l'équilibre acido-basique de l'organisme. Cependant, les fonctions métaboliques et mécaniques du tissu osseux sont opposées : lorsque du calcium est libéré pour maintenir un taux sérique adapté, le tissu osseux se retrouve fragilisé. Les fonctions métaboliques sont prioritaires aux fonctions mécaniques. Pour assurer ces fonctions, l'os est soumis tout au cours de la vie à des remaniements par des processus de modelage et remodelage faisant intervenir divers acteurs. Ainsi durant les 20 premières années, la croissance osseuse est le processus majeur se déroulant au sein du tissu osseux. Ensuite, le remodelage osseux prend le pas sur la croissance osseuse, avec un équilibre entre résorption et formation osseuse. Le déclin progressif de la masse osseuse survient après la trentaine, avec une dégradation osseuse plus importante que la formation. Cette dégradation de l'os s'accroît chez les femmes après la ménopause, avec la chute du taux d'œstrogènes. (2) (3)

Outre les facteurs génétiques prédisposant à une configuration spécifique du tissu osseux, les contraintes mécaniques que subit l'organisme influencent fortement la structure du squelette. Ainsi l'activité physique induit la formation du tissu osseux et permet une adaptation de celui-ci aux diverses contraintes qui s'y appliquent. Ces effets bénéfiques sont particulièrement observés dans la période pré-pubère et au début de la puberté, afin de potentialiser le pic de masse osseuse atteint

chez le jeune adulte. (4) (5) L'apport de nutriments spécifiques de qualité et en quantité suffisante (calcium et protéines notamment) est un facteur environnemental essentiel à l'acquisition d'une masse osseuse optimale durant la croissance mais également pour éviter une perte de masse osseuse trop importante à l'âge adulte. (6) En résumé, les facteurs environnementaux tels que l'activité physique et l'alimentation sont bénéfiques à la construction osseuse. Cependant, il est important de connaître les besoins de l'organisme en termes de quantité, mais également en termes de qualité des apports nutritionnels et de l'activité physique.

2. ANATOMIE (7) (8) (9)

Le squelette, charpente rigide du corps humain, est formé de 206 os constants (200 + 6 osselets dans l'oreille) auxquels on peut ajouter un nombre variable d'os inconstants (surnuméraires, normalement uniques ils peuvent s'être dédoublés ou ne pas avoir fusionné chez certains individus), notamment des os de la main, du pied et du crâne.

Le squelette humain est divisé en 3 parties :

- le squelette axial ou crânio-vertébral est formé du rachis et du segment céphalique ;
- le squelette thoracique comprend les côtes rattachées au sternum ;
- les membres (ou squelette appendiculaire) sont reliés au squelette axial par des ceintures osseuses. La ceinture scapulaire relie les membres supérieurs au thorax, tandis que la ceinture pelvienne unit les membres inférieurs au rachis.

Selon la taille et la forme des pièces osseuses, on distingue 4 types d'os différents : les os longs, les os courts, les os plats et les os irréguliers.

2.1. Os longs

Les os longs sont plus fréquemment retrouvés au niveau des membres (ex : tibia, humérus, fémur.) Ils présentent un corps long appelé diaphyse surmonté de deux extrémités protubérantes, les épiphyses. Ces deux zones sont séparées par la métaphyse.

La diaphyse, longue et cylindrique, est faite d'os compact et de périoste. L'intérieur est creux, laissant la place à la moelle osseuse jaune, grasseuse. L'endoste sépare la moelle osseuse de l'os compact.

Les épiphyses présentent une structure d'os avec majoritairement de l'os spongieux enclavé dans de l'os compact. Les métaphyses de l'os adulte sont, tout comme les épiphyses majoritairement constituées d'os spongieux. En phase de croissance, une couche de cartilage hyalin, appelé cartilage de conjugaison, est intégrée dans chaque métaphyse pour permettre la croissance de l'os en longueur.

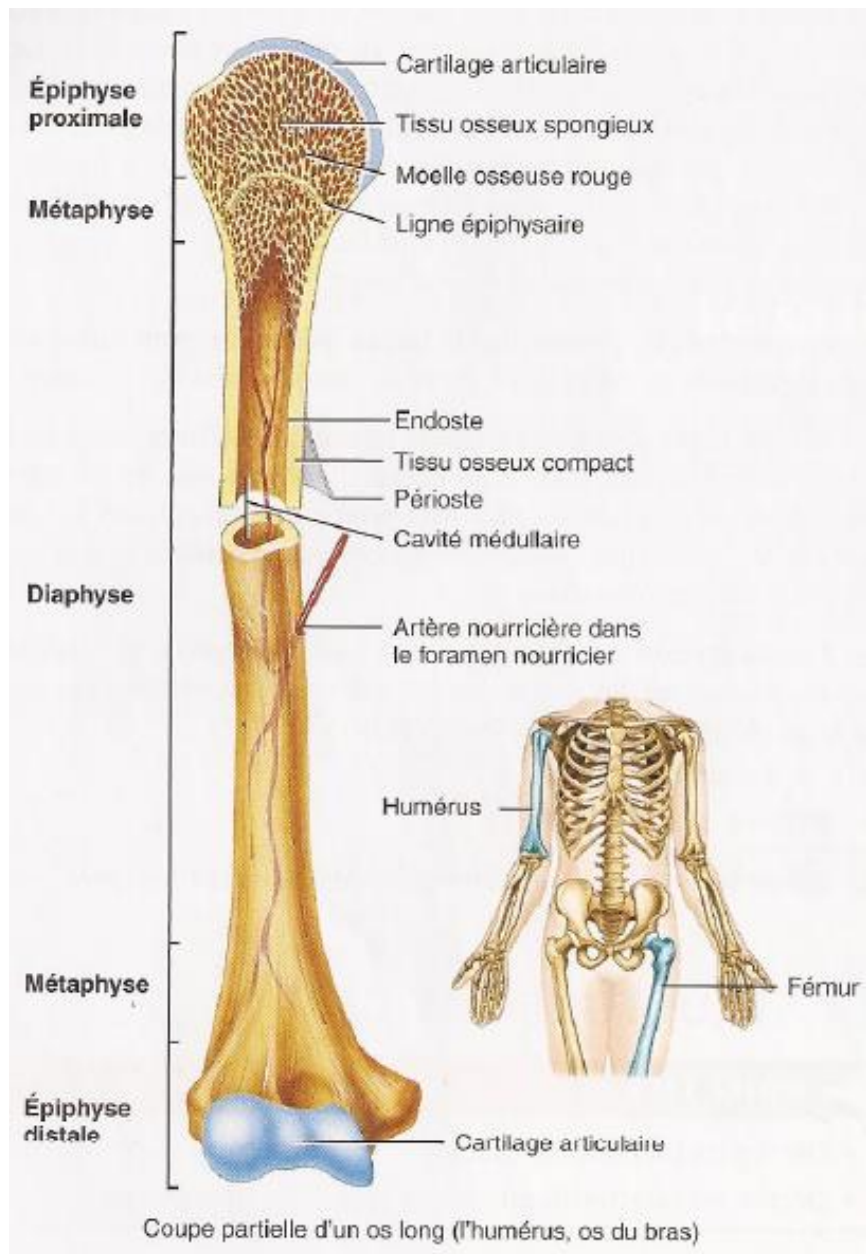


Figure 1 : Anatomie d'un os long

Source : **Tortora G.J.**, Derrickson B. *Manuel d'anatomie et de physiologie humaines*. Bruxelles : De Boeck, 2009. p. 704.



2.2. Os courts, plats et irréguliers

Ces 3 types d'os sont composés majoritairement d'os spongieux, formé de lamelles osseuses protégeant la moelle hématopoïétique. L'os spongieux est entouré d'une fine couche d'os compact. Le périoste protège l'os, sauf sur la couche interne de la boîte crânienne, où le périoste est remplacé par la dure-mère.

Les **os courts** sont de forme cubique, quasiment aussi longs que larges. On les retrouve notamment au niveau des poignets et des chevilles.



Figure 2 - Exemple d'un os court : le calcaneum (os du talon)

Source : **Barruyer C., Gabillat C., Gentils R., et al.** Les Secrets du Corps Humain. [En ligne] [Consulté le : 22 mai 2014.] <http://www.lecorpshumain.fr/corpshumain/1-os.html>.

Les **os plats** sont de faible épaisseur ; ainsi, ils permettent de nombreux points d'attache pour les muscles et protègent des organes nobles tels que l'encéphale (os du crâne) ou les organes du thorax (sternum et côtes.)



Figure 3 - Exemple d'un os plat : l'os pariétal (os du crâne)

Source : **Barruyer C., Gabillat C., Gentils R., et al.** Les Secrets du Corps Humain. [En ligne] [Consulté le : 22 mai 2014.] <http://www.lecorpshumain.fr/corpshumain/1-os.html>.

Enfin les os n'appartenant à aucune distinction particulière sont les **os irréguliers**, présentant une forme complexe, comme les vertèbres ou certains os de la face. (8) (9) (10)



Figure 4 - Exemple d'un os irrégulier : une vertèbre

Source : **Barruyer C., Gabillat C., Gentils R., et al.** Les Secrets du Corps Humain. [En ligne] [Consulté le : 22 mai 2014.] <http://www.lecorpshumain.fr/corpshumain/1-os.html>.

3. HISTOLOGIE

3.1. Structure osseuse

Le squelette humain est mis en place par un processus de modelage dès le développement embryonnaire. Le tissu osseux est une forme particulière de tissu conjonctif. On peut distinguer :

- le **tissu osseux non lamellaire** (ou fibroréticulaire) qui se rencontre principalement chez le fœtus au cours du processus d'ossification. Ce tissu primaire est caractérisé par une trame de collagène minéralisée orientée dans toutes les dimensions de l'espace, donnant un aspect d'os « tissé ». On le retrouve également lors de la réparation de fractures.
- le **tissu osseux lamellaire** formé à partir de tissu fibroréticulaire, qui présente une organisation en lamelles de fibres de collagène. D'un point de vue macroscopique il est composé principalement de deux sortes d'os. L'os cortical, ou os compact, représente 80% du tissu osseux. Il forme la couche externe de la plupart des os ; son niveau de remodelage chez l'adulte est lent. L'os trabéculaire, ou os spongieux, représente 20% du tissu osseux. Il est situé à l'intérieur de l'os cortical avec un niveau de remodelage rapide. La proportion en os cortical et trabéculaire varie d'une pièce osseuse à une autre. (2) (11)



3.1.1. Os cortical (compact) (2) (11) (12) (13) (14)

La structure de base de l'os cortical est l'ostéon ou système de Havers. En forme de fuseau, l'ostéon est composé de lamelles osseuses concentriques associant principalement fibres de collagène de type I et ostéocytes (cellules matures du tissu osseux.). Un ostéon complet mesure entre 200 et 300µm de diamètre. Les fibres de collagène sont parallèles les unes aux autres et sont disposées de manière hélicoïdale. D'une lamelle à l'autre, les fibres changent d'orientation à 90°, pour assurer une solidité optimale du tissu osseux. Les ostéocytes communiquent entre eux au sein de l'ostéon via des jonctions communicantes. Au centre de ce système se situe le canal de Havers, mesurant environ 50µm de diamètre, dans lequel circulent des vaisseaux sanguins, lymphatiques et des fibres nerveuses. Les canaux de Havers sont connectés entre eux via les canaux de Volkmann, contenant des vaisseaux sanguins provenant de la moelle et du périoste. La limite extérieure de l'ostéon est caractérisée par une ligne cémentante ayant une proportion réduite en fibres de collagènes mais avec un taux élevé de protéoglycanes. Au cours de l'ostéogenèse, de nouveaux systèmes de Havers viennent remplacer ceux déjà en place, amenant à retrouver des ostéons complets et incomplets lors de l'observation d'une coupe transversale d'un os. Les lamelles interstitielles représentent les vestiges d'anciens ostéons et sont la marque d'un remodelage osseux incessant (cf. Figure 5.)

Au niveau de la diaphyse des os longs, l'os compact est délimité sur sa face externe par des systèmes fondamentaux externes, ou lamelles circonférentielles externes, et sur sa face interne par des lamelles circonférentielles internes (systèmes fondamentaux internes) qui sont en contact avec la cavité médullaire. Les lamelles internes permettent le passage des canaux de Volkmann vers la cavité médullaire. De même, les lamelles circulaires externes permettent le passage de vaisseaux sanguins issus du périoste. Au sein de ce tissu osseux, les ostéons sont disposés de telle sorte que les canaux de Havers soient parallèles à la contrainte s'exerçant sur la pièce osseuse.

3.1.2. Os trabéculaire (spongieux) (2) (11) (12)

L'os trabéculaire se présente sous la forme d'un tissu « alvéolaire », avec de nombreuses travées. Ces travées, mesurant environ 40 à 45µm de diamètre, sont constituées d'os lamellaire au sein duquel on retrouve des ostéocytes. Cette structure, que l'on peut comparer à celle d'une éponge, protège la moelle osseuse hématopoïétique et fournit un microenvironnement favorable à la synthèse des éléments figurés du sang. Les trabécules sont dépourvus de vaisseaux ; les échanges entre les ostéocytes s'effectuent via les vaisseaux de la moelle osseuse (cf. Figure 6.)

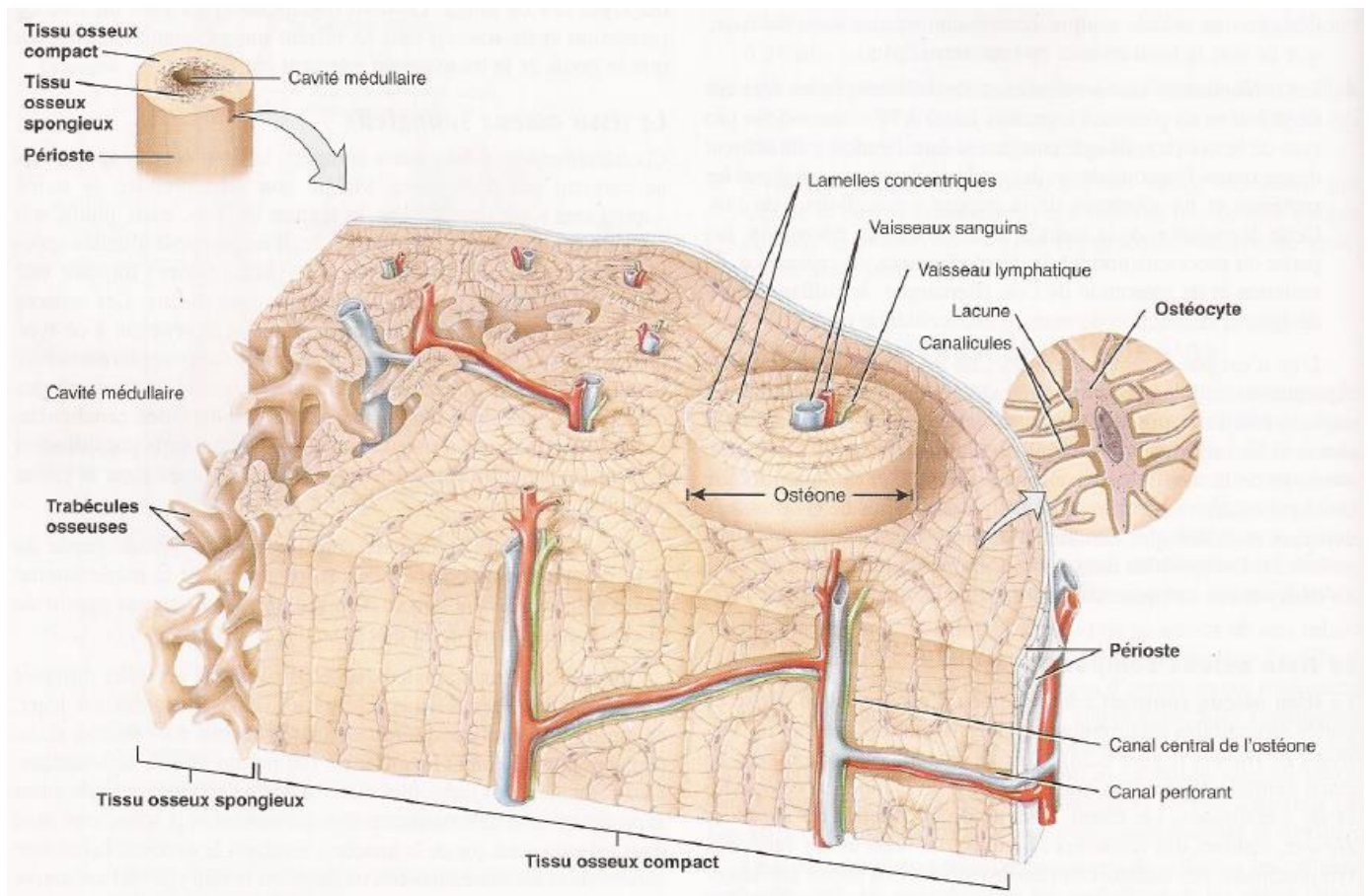


Figure 5 : Structure de l'os compact

Source : **Tortora G.J.**, Derrickson B. *Manuel d'anatomie et de physiologie humaines*. Bruxelles : De Boeck, 2009. p. 704.

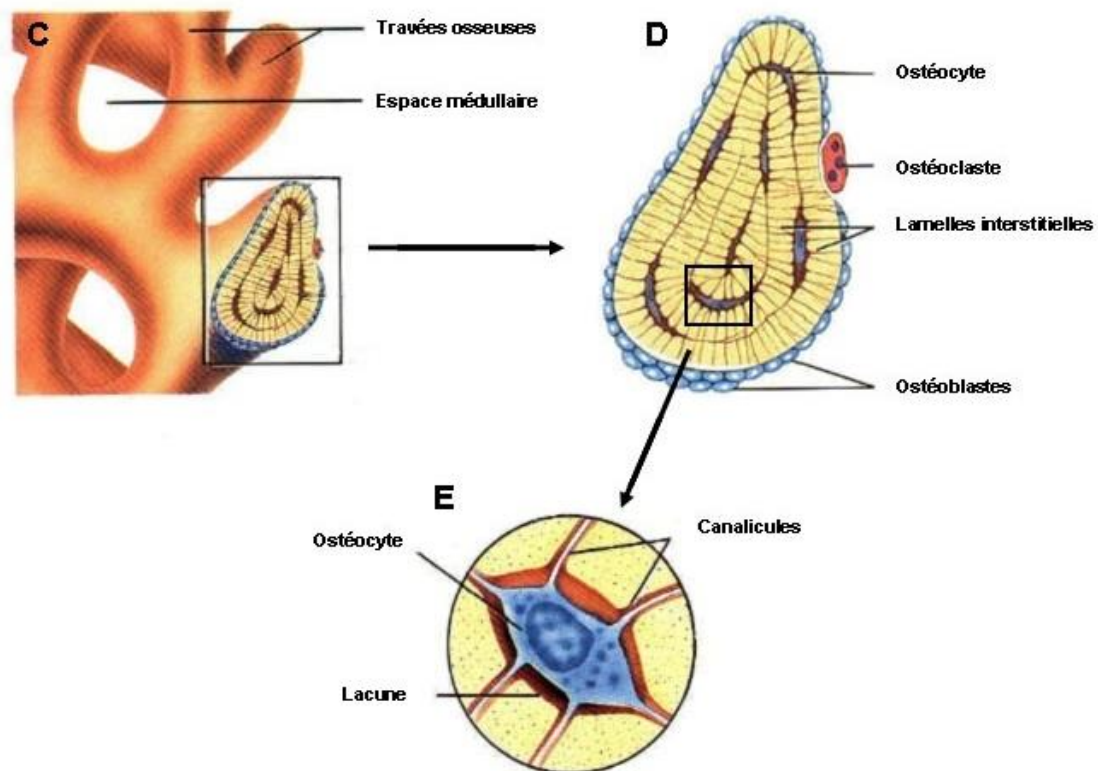


Figure 6 : Structure de l'os spongieux

Source : **Zaoui, M.** Le tissu osseux. [En ligne] [Consulté le : 22 mai 2014.] <http://tetudiant.blogspot.fr/2012/10/le-tissu-osseux.html>.

3.1.3. Endoste et périoste

L'endoste recouvre les surfaces internes de l'os : les trabécules osseux et la surface interne de l'os compact. Composé d'une couche mince de fibrilles de collagène, il renferme les cellules de la lignée ostéogène (cellules ostéoprogénitrices issues du mésenchyme, ostéoblastes, ostéoclastes.) Cette assise cellulaire peut activer la synthèse osseuse à tout endroit de l'os.

La surface externe de l'os est recouverte par le périoste. Très sensible à la douleur, le périoste est une épaisse membrane composée d'une couche fibreuse externe vascularisée et d'une couche interne ostéogène. Le périoste protège et nourrit le tissu osseux. La couche externe permet l'insertion des tendons et ligaments. La couche interne contient les mêmes types de cellules que l'endoste, permettant un remodelage osseux sur la face externe de l'os et la croissance en épaisseur de l'os. Les surfaces osseuses articulaires ne sont pas recouvertes de périoste, mais de cartilage. (2) (11) (12)

3.1.4. Vascularisation et innervation du tissu osseux

Le tissu osseux est un tissu richement vascularisé. La vascularisation apparaît comme un lien entre les différentes fonctions de l'os. La circulation intraosseuse permet les échanges de minéraux entre le compartiment sanguin et le compartiment osseux. Le drainage des cellules sanguines produites au sein de la moelle osseuse est aussi assuré par la circulation intraosseuse.

Le système vasculaire a un rôle majeur dans le développement et la croissance osseuse, dès le stade embryonnaire jusqu'à la croissance en longueur des os longs, en passant par l'ossification endochondrale via le bourgeon conjonctivo-vasculaire. La réparation des fractures et la chirurgie osseuse nécessite également un apport vasculaire important.

Au niveau des os longs, les artères nourricières sont situées aux 2/3 internes de la diaphyse. Elles pénètrent au sein de l'os via des foramens nourriciers, atteignent la matrice corticale ou elles circulent dans des canaux nourriciers. Elles permettent d'irriguer la moelle osseuse, car l'os spongieux est dépourvu de vaisseaux. Les artères épiphysaires et métaphysaires sont très développées lors de la croissance osseuse. Les artères épiphysaires, fragiles, sont responsables du développement du point d'ossification secondaires des os longs. Les artères métaphysaires, plus nombreuses et moins fragiles, sont responsables de la croissance du cartilage de conjugaison chez l'enfant. Les artères périostées sont issues d'artères locales et musculaires. Elles circulent en réseau à la surface de l'os. Le retour veineux des os longs est assuré par une veine centro-médullaire. Cette veine se draine dans les veines diaphysaires, épiphysaires et métaphysaires, qui suivent le trajet artériel. Des veines perforantes drainent aussi le système vasculaire osseux, en traversant rapidement la zone corticale pour rejoindre le système veineux du membre. Un réseau capillaire chemine dans les canaux de Havers et secondairement dans les canaux de Volkmann, permettant des échanges entre le tissu osseux et la circulation sanguine.

Pour les os plats, les artères nourricières entrent par le trou nourricier et se ramifient dans l'os spongieux. Le périoste est vascularisé par les artères périostées. La vascularisation des os courts est constituée uniquement d'artères périostées.

L'innervation du tissu osseux est de type végétatif, avec mise en jeu du système sympathique. La stimulation bêta-adrénergique serait impliquée dans les mécanismes de perte osseuse, par découplage entre la fonction des ostéoblastes et des ostéoclastes. Le périoste est richement innervé, avec un système nerveux de type sensitif (transmission de la douleur, notamment les douleurs fracturaires.) (8) (12) (15) (16)

3.2. Matrice osseuse

La matrice osseuse est composée de 20 à 40% par la phase organique (collagène de type I et protéines non collagéniques.) La phase minérale, sous forme majoritairement de cristaux d'hydroxyapatite, représente 50 à 60% de la matrice. On retrouve également de l'eau, à hauteur de 5 à 10% ainsi que des lipides (moins de 3%.) (2)

3.2.1. Matrice organique

a) Collagène de type I (2) (17) (18)

La matrice organique est composée principalement de protéines. La plus abondante d'entre elles est le collagène de type I, qui représente 90% des protéines totales de la matrice. Synthétisées par les ostéoblastes, les fibres de collagène sont des polypeptides alignés et assemblés en microfibrilles. Ces microfibrilles sont constituées de 3 chaînes de collagène entrelacées en triple hélice : 2 chaînes de collagène $\alpha 1$ et une chaîne $\alpha 2$ (codées par 2 gènes différents.) La structure moléculaire du collagène est caractérisée par un motif d'acides aminés Gly-X-Y qui se répète, dans lequel Gly représente la glycine, X est fréquemment de la proline et Y de l'hydroxyproline. Le noyau pyrrol de la proline contraint la chaîne latérale de la proline à se replier et à venir rejoindre son groupement aminé de sorte qu'elle dépasse alors de l'axe principal de la chaîne polypeptidique comme une anse de tasse. Il se forme ainsi une hélice plus « étirée » de pas gauche (inverse des aiguilles d'une montre) (cf. Figure 7.) L'hydroxyproline résulte de l'hydroxylation d'un résidu proline par l'enzyme prolyl-hydroxylase. Des cofacteurs comme le dioxygène, les ions fer Fe^{2+} et l'acide ascorbique sont indispensables à l'action de cette enzyme.

L'ensemble de la structure hélicoïdale sera stabilisé par la présence de ponts hydrogènes, sous la dépendance des hydroxyprolines. A noter qu'une carence en acide ascorbique (vitamine C), cofacteur de la synthèse d'hydroxyproline entraîne une synthèse défectueuse de collagène et donc une fragilité des tissus contenant du collagène.

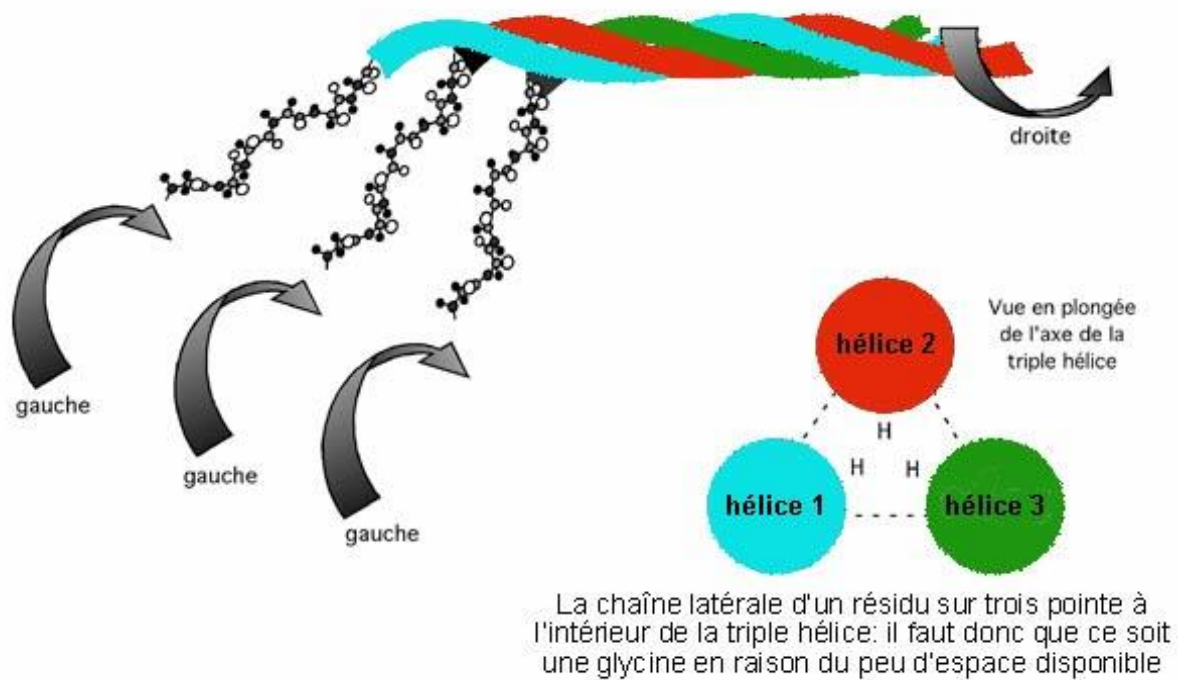


Figure 7 : Structure hélicoïdale du collagène de type I

Source : **BCM 514**. Biochimie des protéines. [En ligne] [Consulté le : 7 juillet 2014.]
<http://biochimiedesproteines.espaceweb.usherbrooke.ca/3f.html>

L'assemblage des molécules de collagène s'accompagne de plusieurs modifications dont des hydroxylations de résidus proline et lysine, des glycosylations de résidus hydroxylysine. La maturation des molécules de collagène s'effectue ensuite par clivage des extrémités N- et C-terminales. Les molécules s'alignent au sein de la matrice extracellulaire, formant ainsi les fibres. Des espaces demeurent entre les fibres, donnant un aspect strié en observation au microscope électronique. Ces espaces jouent un rôle prépondérant dans la fixation des premiers cristaux d'hydroxyapatite au cours de la minéralisation de la matrice osseuse.

Des ponts intramoléculaires et intermoléculaires (« *cross links* »), caractéristiques de la matrice osseuse, permettent de stabiliser les molécules de collagène (cf. Figure 8.) Les « *cross links* » sont des hydroxylysyl-pyridinoline et déoxypyridinoline et sont liées à l'action enzymatique de la lysine oxydase et de son cofacteur, le cuivre. Ces pontages, non hydrolysables par les ostéoclastes, sont des marqueurs circulants du remodelage osseux.

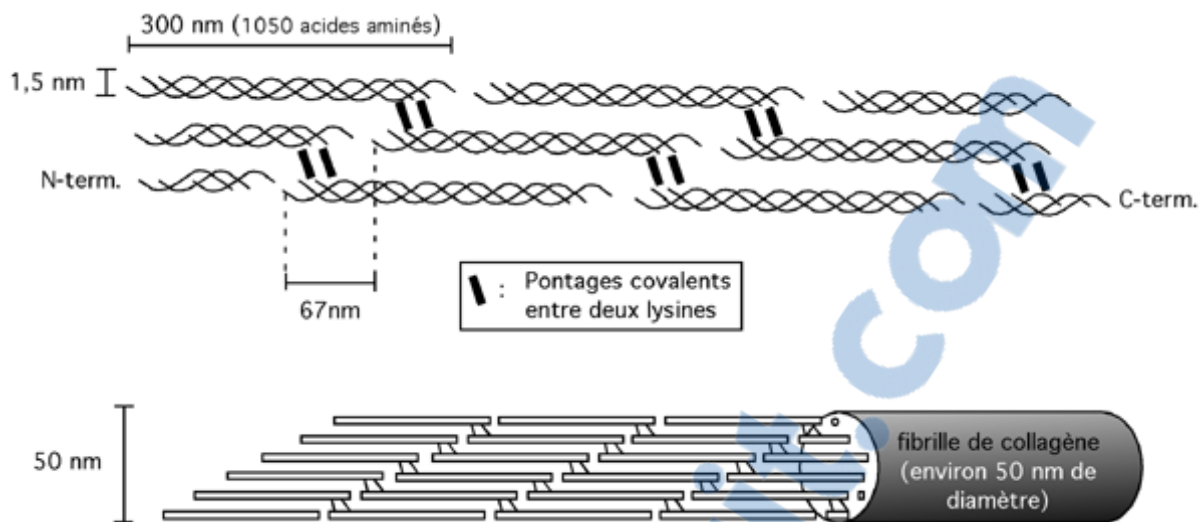


Figure 8 : Assemblage des molécules de collagène

Source : **BCM 514**. Biochimie des protéines. [En ligne] [Consulté le : 7 juillet 2014.]

<http://biochimiedesproteines.espaceweb.usherbrooke.ca/3f.html>

Le collagène de type I, alors synthétisé par les fibroblastes, est aussi rencontré dans le derme cutané et dans de nombreux tissus conjonctifs des organes. D'autres types de collagène (III, V et X) sont retrouvés à l'état de traces dans la matrice osseuse. Ils participeraient à l'organisation des fibres de collagène de type I.

b) Protéines non collagéniques

Plus de 200 protéines non collagéniques différentes sont répertoriées au sein de la phase organique. La plupart sont synthétisées par les ostéoblastes, d'autres comme l'albumine, certaines immunoglobulines et l' $\alpha 2$ -HS glycoprotéine (ou fétuine) sont synthétisées par des cellules non osseuses (hépatocytes, mégacaryocytes, etc.), concentrées dans le plasma et déposées dans l'os. La fétuine aurait un rôle dans la minéralisation osseuse ainsi qu'un rôle de stockage et d'inactivation de certains facteurs de croissance dont le TGF- β (*Transforming Growth Factor beta*.)

➤ Les protéoglycanes (17)

Les protéoglycanes, composants essentiels de la substance fondamentale, sont des protéines associées à des glycosaminoglycanes (GAG.) Les GAG sont des polymères d'unités disaccharidiques, existant dans le tissu osseux sous 4 formes principales : l'acide hyaluronique, la chondroïtine sulfate, l'héparane sulfate et le kératane sulfate. Les GAG sulfatés (tous sauf l'acide hyaluronique) sont associés à des protéines matricielles ou membranaires, dont des récepteurs de facteurs de croissance et des cytokines. La présence de chaînes polysaccharidiques assurent le maintien du contenu aqueux des os. La substance fondamentale serait impliquée dans la régulation de la synthèse des fibres de collagène permettant la minéralisation de la matrice.

Parmi les protéoglycanes matriciels, on retrouve des petits protéoglycanes riches en leucine, autrement appelés SLRP (*Small Leucin Rich Proteins*.) La trame collagénique du tissu osseux est un partenaire majeur de ces protéoglycanes, qui sont associés aux fibres de collagène de type I. Les SLRP ont un rôle important dans la mise en place et les propriétés des tissus conjonctifs de l'organisme, dont fait partie l'os. Plus précisément, les SLRP sont des régulateurs de la mise en place et de la stabilité de la trame collagénique, en collaboration avec les propeptides de collagène et d'autres composants de la matrice. Ils jouent également un rôle majeur dans le stockage matriciel et la présentation aux cellules de facteurs de croissance et de cytokines. Enfin, les SLRP pourraient être impliqués dans la minéralisation matricielle.

➤ L'ostéonectine (17)

L'ostéonectine, ou SPARC (*Secreted Protein, Acidic and Rich in Cysteins*), est une protéine matricielle fortement exprimée par les ostéoblastes différenciés. Cette glycoprotéine possède un domaine N-terminal riches en acides aminés acides ayant une faible affinité pour les ions calcium, suivis de 2 autres domaines stabilisés par des ponts disulfures qui présentent eux aussi une forte affinité pour les ions calcium (Ca^{2+} .) *In vitro*, l'ostéonectine est un modulateur de l'adhésion cellulaire et présente un rôle dans la prolifération cellulaire, en interaction avec d'autres protéines matricielles. Cette glycoprotéine participerait aussi à la mise en place de la matrice osseuse, via notamment le collagène ou la fibronectine. Enfin l'ostéonectine bloque l'action de certains facteurs de croissance (PDGF-AB et -BB, VEGF, FGF) et stimule l'action d'autres comme le TGF- β 1.

➤ Les thrombospondines (17)

Les thrombospondines (TSP) sont des protéines constituées de chaînes de 150 à 180kDa assemblées par 3 ou 4. Les TSP 1 et 2 ont une structure et des propriétés semblables mais sont issues pour les premières des plaquettes tandis que les TSP 2 sont exprimées par les cellules mésenchymateuses dont les cellules stromales de la moelle osseuse. Leurs propriétés sont ambiguës, avec des propriétés d'adhésivité ou d'anti-adhésivité en fonction de l'environnement médullaire. La TSP 1 peut activer le TGF- β 1. La TSP 2 régule le cycle prolifération/différenciation et la migration cellulaire dans l'environnement osseux.

➤ Les SIBLING (17)_(19)

Les SIBLING (*Small, Integrin Binding N-Linked Glycoproteins*) regroupent plusieurs protéines dont l'ostéopontine (OPN) et la sialoprotéine osseuse (*Bone SialoProtein* ou BSP), enrichies en acide sialique. Les SIBLING sont caractérisées par une séquence riche en proline, des séquences cibles de la caséine-kinase II, une séquence arginine-glycine-acide aspartique, appelée séquence RGD, cible des récepteurs cellulaires de type intégrines, et un motif à forte affinité pour l'hydroxyapatite (la BSP

est la seule à ne pas en avoir.) Ce sont des protéines dont la structure spatiale est flexible et désordonnée. Au niveau du tissu osseux, ces protéines sont exprimées par les ostéoblastes et les ostéocytes ainsi que par les chondrocytes hypertrophiques et les ostéoclastes pour l'OPN et la BSP. Leurs fonctions sont encore très peu connues. Elles se situent entre les cellules et la matrice minérale, l'OPN et la BSP étant concentrées principalement à la surface osseuse juste après résorption osseuse, mais aussi retrouvées à la fin de la formation osseuse et dans les structures minérales entourant les fibres de collagène. Les SIBLINGs sont impliqués dans les phénomènes d'adhésivité cellulaire (ancrage des ostéoblastes et des ostéoclastes dans la matrice via la séquence RGD) et dans la régulation du remodelage notamment grâce à des interactions avec les métalloprotéines matricielles. Leur rôle est également important dans la minéralisation osseuse : l'ostéopontine a une action inhibitrice sur la formation d'hydroxyapatite tandis que la BSP favorise la formation de ces cristaux. Les SIBLINGs sont aussi exprimées par des cellules tumorales lors de certains cancers à tropisme osseux (cancer de la prostate et cancer du sein) et favoriseraient les métastases.

➤ Les Gla-protéines (17)

Les Gla-protéines sont des protéines qui contiennent des résidus d'acide gamma carboxyglutamique (Gla), nécessitant l'action de la γ -carboxylase dépendante de la vitamine K. Ces résidus glutamate confèrent à l'ostéocalcine et à la Gla-protéine matricielle (MGP = *Matrix Gla Protein*) une affinité élevée pour le calcium et les cristaux d'hydroxyapatite.

L'ostéocalcine est une protéine de petite taille (environ 6 kDa) synthétisée par les ostéoblastes sous l'action de la vitamine D (calcitriol.) Stockée dans la matrice osseuse, l'ostéocalcine circule également dans le compartiment sanguin. Elle constitue un marqueur de remodelage et de formation osseuse, ainsi qu'un marqueur prédictif de fractures. En effet, la déficience en vitamine K ou D, notamment chez les personnes âgées ayant un apport nutritionnel insuffisant ou sous traitement tels que les anticoagulants antivitamines K (AVK), est corrélée à un risque plus important de fractures. Ses fonctions demeurent cependant encore inconnues, bien que des travaux suggèrent un mode d'action au niveau de la régulation/inhibition de l'ostéoformation.

La Gla-protéine matricielle (MGP) est une protéine de 10kDa, fortement associée à la matrice osseuse. Cette protéine est exprimée par les cellules osseuses mais également au niveau du cartilage et des artères. Au niveau osseux la MGP agit par inhibition de la calcification des tissus mous et des cartilages, notamment au niveau de la plaque de croissance. Elle emmure dans la matrice extracellulaire des facteurs de croissance comme la *Bone Morphogenetic Protein 2* (BMP2) appartenant aux TGF- β , empêchant ainsi son activité au niveau de la croissance osseuse.

➤ Les enzymes et signaux moléculaires (2)_(11)_(17)_(20)

La mise en place et l'adaptation du squelette nécessitent une communication et une coopération constante entre les cellules et la matrice du tissu osseux via des facteurs de croissance, des cytokines et des activités enzymatiques. Ces facteurs de croissance et cytokines sont stockés dans la matrice osseuse. On donnera simplement quelques exemples illustrant leur rôle.

Les phosphatases alcalines sont des enzymes synthétisées par les ostéoblastes, ancrées dans la membrane plasmique mais facilement mobilisables vers le tissu ostéoïde. Elle joue un rôle dans le maintien de la minéralisation osseuse.

Les transglutaminases, Ca^{2+} -dépendantes, catalysent la formation de pontages entre protéines extracellulaires comme l'OPN, la BSP et la fétuine. L'implication de ses enzymes dans la différenciation ostéoblastique mais aussi dans les autres stades de l'ostéogenèse, et de la minéralisation de la matrice osseuse est très probable.

Les métalloprotéases de type BMP (*Bone Morphogenetic Protein*) ont un rôle majeur dans le clivage des pro-domaines des protéines extracellulaires, et donc dans la mise en place de la matrice. Elles favorisent l'ostéogenèse et participent aussi à l'activation du facteur de croissance TGF- β . Les métalloprotéases matricielles (MMP) sont des protéines Zn^{2+} et Ca^{2+} -dépendantes. Trois protéines de la famille des SIBLING (dont l'OPN et la BSP) se complexent avec des MMP, inhibent leur dégradation et les activent. Cette association permet aux SIBLING de jouer leur rôle dans la mobilité des cellules stromales progénitrices. La MMP2 clive de nombreux substrats comme les collagènes dénaturés ou l'ostéonectine. D'autres facteurs de croissance et cytokines sont aussi activés ou dégradés par cette enzyme.

De nombreux facteurs de croissance comme les IGF (*Insulin Growth Factor*), les FGF (*Fibroblast Growth Factor*) et le TGF- β (*Transforming Growth Factor*) sont également présents au sein de la matrice organique et jouent un rôle important dans la phase de remodelage osseux.

3.2.2. Matrice minérale (2)

La phase minérale de l'os est composée, pour un squelette humain adulte : de 1200g de calcium (99% du stock de l'organisme), de 600g de phosphore (88% du stock de l'organisme), de 5 à 6g de sodium par kilo d'os, de 1g de potassium par kilo d'os, de 2.5g de magnésium par kilo d'os et de quelques autres éléments présents à l'état de traces (cuivre, zinc.)

Ces minéraux se présentent sous la forme de cristaux d'hydroxyapatite (apatite hydraté ou phosphate de calcium cristallisé) de formule $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Ces cristaux ayant la forme de petites plaquettes hexagonales, confère au tissu osseux sa rigidité et sa résistance. Ils viennent s'insérer entre et à l'intérieur des fibres de collagène par un phénomène de précipitation (cf. Figure 9.) Ces sels de phosphate de calcium peuvent se conjuguer à de petites quantités de carbonate de

magnésium, d'ions sodium et potassium ; ils ont également une affinité pour les métaux lourds et les polluants radioactifs retrouvés dans l'environnement.

La matrice osseuse sert de réservoir en calcium pour l'organisme : elle permet le maintien de l'homéostasie calcique.

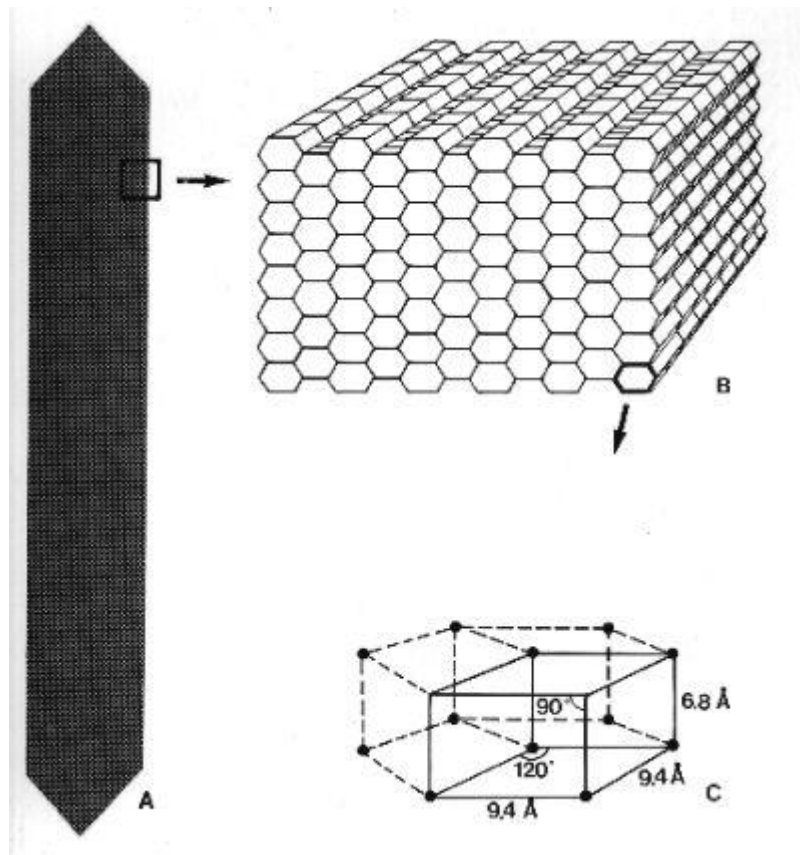


Figure 9 : Structure d'un cristal d'hydroxyapatite - A : Aspect d'une longue aiguille - B : Grossissement des prismes composés de plusieurs mailles (C) - C : Unité du cristal = la maille

Source : **Anonyme**. Le tissu osseux. [En ligne] [Consulté le : 9 mars 2015.] <http://www.isto.ucl.ac.be/safe/tconj2.htm>.

3.3. Cellules osseuses

3.3.1. Ostéoblastes (2) (11) (12) (13) (14) (20)

Les ostéoblastes sont issus de la différenciation de cellules souches mésenchymateuses présentes initialement dans le stroma médullaire. Ces cellules souches sont communes à d'autres cellules comme les fibroblastes, les chondrocytes, ou les adipocytes. Les cellules mésenchymateuses se différencient tout d'abord en cellules ostéoprogénitrices grâce notamment à un facteur de transcription spécifique de la lignée osseuse, le facteur Cbfa 1 (*Core binding factor alpha 1*) ou Runx2. La différenciation des cellules ostéoprogénitrices en ostéoblastes implique la voie canonique Wnt/ β -caténine. La Wnt par fixation sur ses récepteurs spécifiques, entraîne l'inhibition de la dégradation de la β -caténine. La β -caténine peut alors transloquer dans le noyau des progéniteurs ostéoblastiques, initiant ainsi la transcription de gènes assurant la différenciation ostéoblastique. Des

facteurs de croissance comme l'IGF I et II, le TGF- β ou encore les BMP sont également impliqués dans la différenciation ostéoblastique.

A l'état de repos, les ostéoblastes recouvrent la surface minéralisée de la matrice. Appelés alors « cellules bordantes », cette couche de cellules aplaties contient peu d'organites intracellulaires et peu de cytoplasme, témoignant d'une activité de synthèse minimale. Les cellules bordantes sont reliées entre elles via des jonctions communicantes.

Des stimuli activateurs tels que des contraintes mécaniques ou une stimulation hormonale entraînent une activation des ostéoblastes, qui prennent alors une forme cubique, avec un pôle basal en contact avec la surface osseuse et un pôle apical. Ce tapis cellulaire s'étend à la surface des travées osseuses et sur les parois des canaux de Havers des ostéons. Leur cytoplasme basophile contient les éléments caractéristiques d'une activité de synthèse protéique importante : appareil de Golgi très développé et réticulum granuleux abondant. Un couplage existe entre les ostéoblastes, via des jonctions intercellulaires et des jonctions gap, permettant une coordination de leur activité de synthèse. Les ostéoblastes présentent également des extensions de cytoplasme qui s'enfouissent dans la matrice osseuse et viennent au contact, via des jonctions gap, des prolongements cytoplasmiques des ostéocytes.

L'ostéoblaste mature a pour rôle de synthétiser la matrice osseuse et de contrôler sa minéralisation. Le pôle basal de la cellule, au contact de la surface osseuse, est le pôle actif, qui sécrète les protéines collagéniques, les glycoprotéines, les protéoglycanes et des composants minoritaires comme l'ostéocalcine et l'ostéopontine. Cette matrice primaire, non minéralisée, est appelée « ostéoïde ». Les molécules de collagènes, polymérisées en microfibrilles, sont alignées pour former une lamelle où toutes les fibres sont orientées dans la même direction. La synchronisation des ostéoblastes grâce aux jonctions gap est alors primordiale pour former une unité de structure régulière.

Le processus de minéralisation du tissu ostéoïde est très complexe. Certains éléments préalables sont nécessaires à la minéralisation, comme l'existence d'une concentration locale élevée des ions nécessaires, et la présence de noyaux de cristallisation servant d'amorces. Ce processus fait intervenir des vésicules matricielles situées au pôle basal de l'ostéoblaste. Ces vésicules sont enrichies en phosphatase alcaline, ostéocalcine et pyrophosphatases. Les ions calcium et phosphate précipitent et se déposent dans ces vésicules sous forme de cristaux d'hydroxyapatite. La minéralisation débute au niveau de la ligne cémentante et se propage à partir des cristaux formés et déposés entre et à l'intérieur des fibres de collagène. Les dépôts minéraux se développent progressivement jusqu'à minéralisation totale de la matrice.

Le devenir des ostéoblastes est variable. Plus de la moitié ne sont plus nécessaires après que la matrice osseuse soit formée ; ils entrent alors en apoptose. Certains vont rester ancrés au sein de la matrice et vont devenir des ostéocytes. Les derniers ostéoblastes restent indépendants de la matrice et vont s'inactiver pour former la monocouche de cellules bordantes.

3.3.2. Ostéoclastes (2) (11) (12) (14)

Issus de cellules souches hématopoïétiques, les précurseurs uninucléés de la lignée monocyte/macrophage fusionnent au sein de la moelle pour former les précurseurs ostéoclastiques plurinucléés. Ces précurseurs pourront alors s'activer au contact de la surface osseuse. L'ostéoclaste peut être sous forme aplatie à l'état de repos à la surface des travées osseuses, ou sous forme globuleuse avec une bordure en brosse lorsque son activité est maximale.

Les ostéoclastes sont des cellules volumineuses pouvant contenir jusqu'à 10 noyaux. C'est la seule cellule de l'organisme chargée de résorber le tissu osseux. Des organites intracellulaires sont indispensables pour assurer cette fonction. Ainsi, les mitochondries, retrouvées en quantité importante, fournissent l'énergie nécessaire à la résorption osseuse. Plusieurs appareils de Golgi sont regroupés autour des noyaux et de volumineuses vacuoles lysosomales contenant des phosphatases acides résistantes au tartrate (TRAP) sont également présentes dans le cytoplasme des ostéoclastes. L'activité ostéoclastique de ces cellules est estimée entre 2 et 3 semaines ; elles meurent ensuite par apoptose, pour faire place à de nouveaux ostéoclastes.

Au contact de la surface osseuse, le pôle basal de l'ostéoclaste développe de nombreux microplis, formant une bordure en brosse. Cette bordure en brosse est délimitée de part et d'autres par deux zones de cytoplasme pauvres en organites servant à l'ancrage de l'ostéoclaste à la matrice. L'ancrage cellulaire s'effectue grâce à des intégrines reconnaissant les séquences RGD des protéines non collagéniques (les SIBLING) de la matrice et couplées à des molécules d'actine du cytosquelette. L'actine polymérise pour former un anneau d'adhérence à la matrice. La zone centrale est donc isolée de l'extérieur, formant un phagosome extracellulaire, aussi appelé « chambre de résorption ».

Le processus de résorption osseuse nécessite deux étapes, du fait de la composition à la fois minérale et organique de la matrice. Dans un premier temps, les ostéoclastes vont décalcifier la matrice. Pour cela, ils libèrent dans la chambre de résorption des ions H^+ , produits par une anhydrase carbonique de type II, via de nombreuses pompes à protons. Les ions bicarbonate résultant de l'action de l'anhydrase carbonique sont libérés dans le milieu extérieur en échange d'ions chlore Cl^- . L'ion Cl^- , excrété dans la chambre de résorption, permet la formation d'acide chlorhydrique avec les protons. L'acide chlorhydrique dissout les cristaux d'hydroxyapatite de la matrice osseuse. Dans un deuxième temps, les ostéoclastes libèrent, dans l'espace clos extracellulaire, des métalloprotéases matricielles (protéases caractérisées par la présence d'ions zinc Zn^{2+}) contenues dans ses lysosomes (collagénases de type I et IV, stromélysine, gélatinase, etc.) et la protéase cathepsine K. Ces enzymes dégradent la matrice organique osseuse. Les fragments obtenus sont absorbés par endocytose par les ostéoclastes. La phosphatase acide résistante au tartrate, déversée dans la cellule par les lysosomes, permettent la dégradation complète des fragments collagéniques. La dégradation locale d'une partie

de la matrice osseuse laisse une lacune sous l'ostéoclaste, appelée « lacune de Howship ». Le calcium libéré lors de la décalcification est également réabsorbé par l'ostéoclaste ; l'augmentation de la concentration intracellulaire calcique entraîne une dépolymérisation de l'anneau d'actine, et une désolidarisation de la cellule à la matrice osseuse. La cellule ostéoclastique peut ainsi se déplacer quelques micromètres plus loin pour mettre en place une nouvelle zone de résorption.

3.3.3. Ostéocytes (2) (11) (12) (14)

Les ostéocytes représentent plus de 90% des cellules de la matrice osseuse. Ils sont issus de la différenciation finale des ostéoblastes et sont emmurés dans la matrice minéralisée au sein de lacunes appelées « ostéoplastes ». Le noyau des ostéocytes est orienté dans le même sens que les lamelles de collagène. On retrouve également dans le corps des ostéocytes un réticulum endoplasmique et un appareil de Golgi, de taille réduite par rapport aux ostéoblastes actifs. Le corps des ostéocytes ne remplit pas la totalité de l'ostéoplaste : des fibrilles de collagène et du liquide interstitiel y sont aussi retrouvés. De fins et nombreux prolongements cytoplasmiques traversent la matrice osseuse le long des lamelles mais également transversalement, au sein d'un réseau de canalicules. Ce réseau permet la connection entre ostéocytes voisins et même avec les cellules de l'endoste, via des jonctions de type gap entre les prolongements des ostéocytes. La ligne cémentante située entre chaque unité de structure osseuse ne permet cependant pas les connexions entre ostéocytes d'unités de structure différentes.

Leur rôle biologique est encore imparfaitement connu mais certaines études tendent à montrer leur fonction primordiale dans le remodelage osseux. Leur fonction de mécanorécepteurs leur permet de s'adapter aux contraintes mécaniques. Ainsi, des stimuli extérieurs comme une compression de l'os entraînent un mouvement des liquides contenus dans les canalicules. Ce mouvement liquidien modifie la disposition des intégrines, servant à fixer les prolongements cytoplasmiques à la paroi des canalicules. En résulterait l'émission d'informations par les ostéocytes, vers les cellules de l'endoste notamment, sur l'état de la matrice et la nécessité éventuelle de réparation. L'arrêt de transmission d'informations, après mort cellulaire, pourrait être un signal que la zone osseuse n'est plus fonctionnelle. Les ostéoclastes seront alors mobilisés sur la zone pour débiter leur activité de résorption. Les ostéocytes synthétisent également des facteurs solubles, la sclérostine par exemple, qui inhibe l'action des ostéoblastes lorsqu'une unité de structure atteint une certaine épaisseur. Enfin les ostéocytes ont une capacité de remodelage des parois de l'ostéoplaste en venant apposer des fibrilles de collagène et en les minéralisant.

En résumé, le tissu osseux, vascularisé et innervé, est composé de deux types d'os : le tissu osseux cortical (os compact) et le tissu osseux trabéculaire (os spongieux) qui diffèrent par leur structure et leur localisation au sein des pièces osseuses. L'endoste et le périoste recouvrent de part et d'autres ce tissu. Le tissu osseux renferme une matrice organique (collagène) et minérale (cristaux d'hydroxyapatite.) Cette matrice est synthétisée, structurée et remodelée grâce à 3 types de cellules : les ostéoblastes, les ostéoclastes et les ostéocytes.

4. DEVELOPPEMENT OSSEUX

Le développement osseux est un processus lent extrêmement complexe qui débute bien avant la naissance, dès les premières semaines de gestation. La fin de la croissance osseuse ne survient pas avant 21 ans en moyenne.

C'est à partir du mésenchyme que se forme ce que l'on peut appeler le « squelette » de l'embryon. Cette ébauche de squelette servira comme base à l'ossification, qui peut se dérouler de 2 manières différentes. La plupart des os vont se développer à partir d'une ébauche cartilagineuse, grâce à une ossification de type endochondrale. Les os plats sont formés à partir d'une ébauche membraneuse ; on parle alors d'ossification intramembraneuse.

Dès la 8ème semaine de gestation, une ébauche cartilagineuse de squelette est mise en place. L'ossification primaire débutera entre la 8ème et la 12ème semaine. L'essentiel de la minéralisation osseuse va cependant se dérouler seulement au troisième trimestre de la grossesse.

Durant l'enfance et l'adolescence, la croissance des os se fait en longueur, jusqu'à ce que le cartilage de croissance soit totalement remplacé par du tissu osseux, et en épaisseur.

4.1. Ostéogénèse

4.1.1. Ossification intramembraneuse (9) (11) (12) (13) (14)

L'ossification intramembraneuse permet l'ossification directe du mésenchyme initial. Ce type d'ossification survient dans les os plats tels que les os de la mâchoire et du crâne.

Au point d'ossification, ou centre d'ossification, les cellules mésenchymateuses se regroupent et les membranes se vascularisent. Les cellules mésenchymateuses se différencient en cellules ostéoprogénitrices qui donneront les ostéoblastes. Les ostéoblastes sécrètent alors l'ostéoïde, matrice organique du tissu osseux. La minéralisation de l'ostéoïde survient lorsque les ostéoblastes cessent la formation de matière organique. Le calcium et d'autres minéraux viennent minéraliser la matrice, donnant un tissu osseux dur et résistant. Les ostéoblastes enchâssés dans la matrice minéralisée deviennent des ostéocytes, et émettent de fins prolongements cytoplasmiques dans toutes les directions de l'espace.

Au fur et à mesure de la formation osseuse, les centres d'ossification voisins se regroupent et constituent les trabécules osseuses, composant l'os spongieux. Dans les espaces inter-trabéculaires, des vaisseaux sanguins se forment. Ces vaisseaux véhiculent des cellules ostéoprogénitrices. Le tissu conjonctif autour de ces vaisseaux se différencie alors en moelle osseuse rouge.

Le périoste se forme à la face externe du tissu osseux, par condensation des cellules mésenchymateuses. De fines couches d'os compact remplacent l'os spongieux en superficie de l'os. Au cours de la croissance, ce tissu osseux primaire sera dans sa quasi-totalité remanié et remplacé pour donner l'os de taille et de forme adulte.

4.1.2. Ossification endochondrale (9) (11) (12) (13) (14)

Ce type d'ossification est retrouvé dans la majorité des os (os longs, courts et irréguliers.) L'exemple d'un os long sera pris afin d'expliquer ce processus.

Dès la 5ème ou 6ème semaine de développement, des cellules mésenchymateuses provenant de la somatopleure se condensent dans un milieu avasculaire, et préfigurent de par leur taille, forme et position, les éléments du futur squelette. Ces cellules condensées se différencient ensuite en chondroblastes, qui sécrètent du collagène de type II, IX et XI ainsi que des protéoglycanes de type aggrécane, formant un modèle de squelette solide composé de cartilage hyalin. Dans le cas d'un os long, ce modèle de cartilage aura la forme d'un haltère, avec un corps long (la diaphyse) et 2 extrémités protubérantes (les épiphyses.) Une membrane se forme simultanément, le périchondre, tapissant de part et d'autre le modèle cartilagineux, isolant le cartilage hyalin des cellules mésenchymateuses voisines.

a) Ossification diaphysaire

➤ Ossification primaire

Les chondroblastes et les cellules du périchondre prolifèrent simultanément et très rapidement. La formation du cartilage est terminée dans la 7ème semaine de gestation en ce qui concerne le cartilage de l'axe et des membres. Les centres d'ossification primaires apparaissent entre la 7ème et la 12ème semaine de développement embryonnaire tandis que l'apparition des centres d'ossification secondaires se fait plus tardivement, à la fin de la vie fœtale jusqu'à la puberté.

Au niveau du corps de la diaphyse, les chondroblastes se différencient en chondrocytes. Les chondrocytes évoluent vers une forme aplatie et s'organisent en colonnes parallèles, dans l'axe longitudinal de l'os. Cette disposition en colonnes donne au cartilage hyalin le nom de cartilage sérié. Par la suite, leur prolifération cesse et la taille des chondrocytes augmente jusqu'à former des chondrocytes hypertrophiques. Les chondrocytes hypertrophiques sécrètent du collagène de type X et libèrent des phosphatases alcalines, induisant la minéralisation du cartilage, notamment au niveau des cloisons longitudinales entre les colonnes de chondrocytes. Cette maturation s'accompagne d'une

vascularisation du tissu cartilagineux. La maturation et l'organisation en colonnes des chondrocytes sont synchronisées selon une structure histologique précise, avec des zones de prolifération, maturation, hypertrophie et formation osseuse.

Grâce à la protéine de signalisation *Ihh* (*Indian hedgehog*) sécrétée par le cartilage hypertrophique, les chondroblastes du périchondre se différencient en ostéoblastes dès la 8ème semaine de développement. Le périchondre se transforme en périoste, acquérant un potentiel ostéogène. Les ostéoblastes sécrètent la matrice osseuse, formant un anneau osseux qui encercle la diaphyse. L'anneau osseux s'allonge petit à petit en direction des épiphyses, formant un manchon autour du cartilage central.

Un bourgeon conjonctivo-vasculaire se développe en parallèle, partant du périchondre jusqu'au centre de la diaphyse. Ce bourgeon progresse grâce à la libération de facteurs angiogéniques comme le VEGF (*Vascular endothelial growth factor*) par les chondrocytes hypertrophiques ; des ostéoclastes permettent la traversée du manchon osseux et de la matrice cartilagineuse calcifiée. Les cellules hypertrophiques, enclavées dans la matrice calcifiée, meurent par défaut d'approvisionnement en nutriments et les chondroclastes dégradent le cartilage non calcifié. Des cellules ostéoprogénitrices sont apportées via le réseau capillaire dans la zone cartilagineuse calcifiée, venant former le centre d'ossification primaire. Au centre de la diaphyse, les cellules ostéoprogénitrices se différencient en ostéoblastes tandis que d'autres cellules mésenchymateuses se différencient en cellules hématopoïétiques. Les ostéoblastes s'organisent en bordures épithélioïdes et sécrètent la matrice osseuse sur le cartilage calcifié persistant pour former les trabécules osseuses de l'os spongieux. La minéralisation de la matrice ostéoïde se fait avec un temps de retard, donnant l'os primaire endochondral. Au cours de la croissance de la matrice osseuse, des ostéoclastes commencent à dégrader le tissu osseux formé ; une cavité médullaire apparaît, siège de la moelle osseuse.

A l'interface entre le périoste et l'os diaphysaire, les ostéoblastes forment de l'os trabéculaire, sur un support de fibres de collagène (les fibres de Sharpey) provenant du périoste. Les travées osseuses s'épaississent progressivement grâce à la sécrétion de couches de matrice osseuse par la bordure ostéoblastique. Autour de la diaphyse s'organisent, de l'intérieur vers l'extérieur, des lames concentriques successives, assurant la croissance en épaisseur de la diaphyse. Un tel phénomène est aussi retrouvé du côté de la cavité médullaire, mais l'activité ostéoclastique prédomine dans cette zone, permettant l'élargissement de la cavité.

➤ Ossification secondaire

L'os primaire est rapidement dégradé par les ostéoclastes et remplacé par de l'os secondaire. Les ostéoclastes présents sur la surface interne de la diaphyse creusent un canal de Volkmann puis une lacune de Howship dans les lames d'os périostique. Un bourgeon conjonctivo-vasculaire pénètre dans la lacune, apportant les cellules ostéoblastiques nécessaires à la synthèse osseuse. Les ostéoblastes,

toujours organisés en bordure, produisent une première lame d'os compact, puis une seconde jusqu'à former un ostéon. A partir de cet ostéon, les ostéoclastes dégradent le tissu osseux pour former une nouvelle lacune de Howship et un autre ostéon sera formé, et ainsi de suite. La paroi osseuse de la diaphyse des os longs est ainsi remplacée par de l'os compact.

b) Ossification épiphysaire

Dans les épiphyses, la membrane cartilagineuse persiste jusqu'à la naissance. Déjà pourvues de vaisseaux sanguins, les épiphyses ne commencent leur ossification qu'après la naissance, voire même quelques mois ou années après. L'ossification débute à partir du centre des épiphyses, au niveau d'un point d'ossification secondaire. Elle se fait de la même façon que dans la diaphyse mais de manière centrifuge dans toutes les directions, jusqu'à ce que le cartilage soit remplacé. Le tissu osseux spongieux n'est cependant pas remplacé par une cavité médullaire dans les épiphyses. Une zone de cartilage située entre l'épiphyse et la diaphyse, subsiste à l'ossification et devient le cartilage de croissance (ou cartilage épiphysaire, de conjugaison.) Cette zone est appelée métaphyse et permettra la croissance en longueur des os pendant l'enfance et l'adolescence. Le cartilage hyalin recouvrant les épiphyses, n'est pas remplacé par du tissu osseux non plus, et devient le cartilage articulaire.

La figure ci-après reprend brièvement les grandes étapes de l'ossification d'un os long, de la diaphyse aux épiphyses.

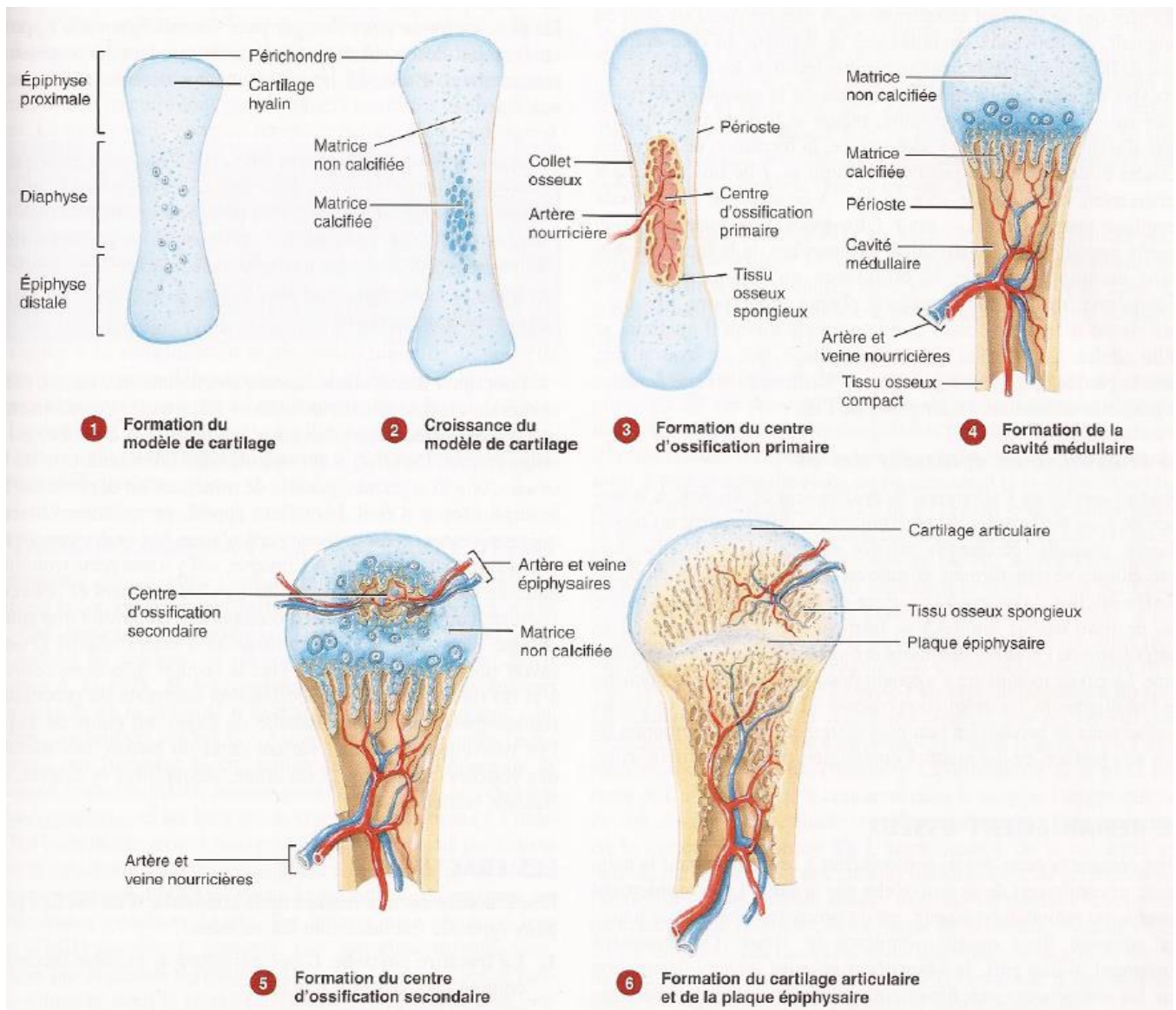


Figure 10 : Ossification d'un os long

Source : Tortora G.J., Derrickson B. Manuel d'anatomie et de physiologie humaines. Bruxelles : De Boeck, 2009. p. 704.

4.2. Croissance osseuse (9) (11) (14)

Au cours de l'enfance et l'adolescence, les os maintenant formés vont se développer en largeur, et en longueur pour les os longs, afin de donner les os de taille adulte.

La croissance des os plats du crâne se fait par le biais des sutures qui s'ossifient seulement en fin de croissance.

La croissance en épaisseur au niveau de la diaphyse des os longs se fait grâce aux cellules du périoste. Des couches de lamelles circonférentielles s'apposent petit à petit à la surface de l'os déjà présent. Des ostéoclastes présents à la surface interne, du côté de l'endoste, résorbent l'os et favorisent ainsi la croissance de la cavité médullaire. La destruction de l'os au niveau interne se fait plus lentement que la formation de l'os à la surface externe : cela entraîne une augmentation de l'épaisseur de la couche osseuse. La croissance en épaisseur ne s'arrête pas à la fin de la croissance.

Ce phénomène permet une adaptation mécanique de l'os à l'amincissement de la corticale lié au vieillissement.

La croissance en longueur des os est possible grâce à la présence de cartilage épiphysaire, également appelé cartilage de conjugaison au niveau de la métaphyse des os longs. Cette plaque épiphysaire, avasculaire, est composée de chondrocytes qui prolifèrent à mesure que l'os grandit. Ils prolifèrent vers les extrémités tandis que la matière osseuse recouvre les chondrocytes du côté diaphysaire. La plaque conserve ainsi une épaisseur constante, tandis que le corps de l'os s'allonge. A la fin de l'adolescence, la prolifération cellulaire diminue, de même que la formation de matrice extracellulaire. Lorsque la division cellulaire des chondrocytes cesse, le cartilage est remplacé dans sa totalité par du tissu osseux. La ligne épiphysaire marque l'arrêt de la croissance en longueur des os.

4.3. Remodelage osseux

Le remodelage osseux est présent dès la formation des os. A l'âge adulte, c'est la caractéristique principale traduisant que le tissu osseux est un tissu vivant, en constant remaniement. Chez le nourrisson, le calcium osseux se renouvelle entièrement (100%) en une année, tandis que chez l'adulte, le taux de renouvellement calcique dans l'os est de 18% seulement par année.

Le remodelage osseux est indispensable au maintien de l'homéostasie phosphocalcique, au maintien de l'intégrité du squelette et à l'adaptation de celui-ci aux contraintes mécaniques. Le processus de remodelage osseux est une succession de phases de résorption et de formation osseuse. Un cycle dure en moyenne une centaine de jours. Des cellules spécifiques du tissu osseux sont impliquées dans ce processus : les ostéoclastes sont en charge de la dégradation du tissu osseux tandis que les ostéoblastes participent à la formation et la minéralisation osseuse. Les ostéocytes ont également un rôle dans l'initiation et le contrôle cellulaire du remodelage. Divers facteurs hormonaux et locaux agissent sur la régulation du remodelage osseux, assurant un équilibre entre formation et résorption osseuse. (11) (20)

4.3.1. Le cycle de remodelage osseux (2) (12) (17) (21)

L'unité de remodelage osseux (la BMU : *Basic Multicellular Unit*) est un ensemble de cellules d'origines différentes : les ostéoclastes, d'origine hématologique et fonctionnant isolément ; les ostéoblastes, les ostéocytes et les cellules bordantes issues de cellules mésenchymateuses et fonctionnant en cohésion. Le déclenchement du remodelage osseux se fait sous l'influence d'un stimulus d'origine hormonale ou d'une information provenant des ostéocytes et débute toujours par une phase de résorption.



➤ Exemple du cycle de remodelage de l'os trabéculaire (cf. Figure 11)

Phase d'activation

A la surface de l'os trabéculaire, les cellules bordantes digèrent la fine couche de collagène non calcifié sur laquelle elles reposaient, grâce à la sécrétion d'une collagénase. Les cellules bordantes se rétractent ensuite sous l'action de facteurs ostéorésorbants tels que l'hormone parathyroïdienne, la vitamine D activée, la prostaglandine E₂. Les surfaces minéralisées sont alors mises à nu, ce qui permet la fixation des ostéoclastes.

Phase de résorption

Les ostéoclastes résorbent progressivement la matrice osseuse, chaque ostéoclaste creusant à une profondeur d'environ 40µm. Il se forme alors une lacune de Howship.

Phase d'inversion

Les ostéoclastes meurent par apoptose. Des cellules mononuclées de nature imprécise (précurseurs de la lignée osseuse, cellules macrophagiques) viennent ensuite se fixer dans cette zone résorbée et terminent la résorption des fragments de collagène.

Phase d'ostéoformation

Localement, les ostéoblastes se différencient et apposent les premières lamelles d'ostéoïde (collagène I, protéoglycanes, ostéocalcine) puis minéralisent le tissu. Les ostéoblastes synthétisent la phosphatase alcaline qui hydrolyse les esters phosphoriques, inhibiteurs de la minéralisation. L'ostéocalcine produite par les ostéoblastes se lie aux ions calcium Ca²⁺ et augmente leur concentration locale. Œstrogènes, androgènes et vitamine D₃ participent à l'activation des ostéoblastes. Une nouvelle unité de structure (=BSU, *Basic Structural Unit*) prend ainsi forme dans la zone érodée par les ostéoclastes et comble la lacune de Howship. Certains ostéoblastes sont enchâssés dans la matrice osseuse nouvellement formée, et deviennent des ostéocytes.

Phase de quiescence

Lorsque la synthèse osseuse touche à sa fin, des ostéoblastes présents à la surface osseuse stoppent leur activité de synthèse, s'aplatissent et se transforment en cellules bordantes tandis que les autres meurent par apoptose.

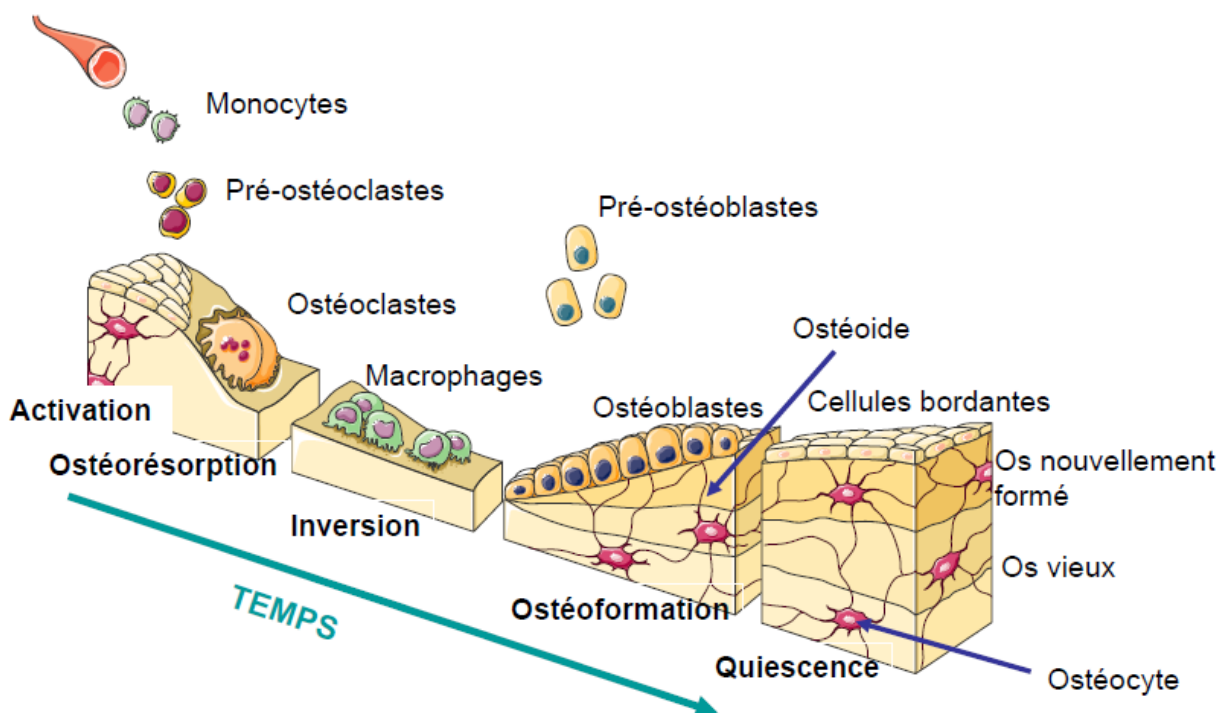


Figure 11 : Cycle de remodelage osseux

Source : **Mark, M.** Tissu osseux. [En ligne] [Consulté le : 24 juillet 2014.] <http://coursenligne.u-picardie.fr/ines/foadF/paes/26369/TissuOsseuxOsteogenese.pdf>.

Au sein de l'os cortical, les BMU forment des tunnels grâce aux ostéoclastes présents qui creusent dans la matrice osseuse dense. Ces canaux circulaires ont un diamètre égal à celui du futur ostéon. Du tissu conjonctif, des vaisseaux et des fibres nerveuses non myélinisées envahissent les canaux formés. Les ostéoblastes se disposent en colonne à la surface de ces canaux circulaires et élaborent une première couche d'ostéoïde contre la paroi du canal. Une deuxième colonne d'ostéoblastes forme une deuxième lamelle d'ostéoïde, enchâssant les premiers ostéoblastes, qui deviennent ostéocytes. Le processus se poursuit jusqu'à ne laisser que le canal ostéonique final. Le développement d'un ostéon prend plusieurs mois car la minéralisation n'est pas maximale dès la formation de l'ostéon. La prolifération de cristaux d'hydroxyapatite se fait progressivement, notamment grâce au canal ostéonique qui apporte les ions nécessaires. Les ostéons nouvellement formés prennent la place d'ostéons anciens, créant ainsi des lamelles interstitielles.

Le nombre de BMU est 20 fois plus important dans l'os trabéculaire que dans l'os cortical. Cela explique que le renouvellement osseux soit de 25% par an pour le tissu spongieux contre seulement 4% pour le tissu compact. Au total, environ 5% de la masse du squelette humain est constamment renouvelée par quelques 2 millions de BMU.

4.3.2. Régulation du remodelage osseux

La régulation du remodelage osseux est nécessaire à la conservation et à l'adaptation de la résistance du squelette aux contraintes mécaniques, et au maintien de l'homéostasie. Ce contrôle se fait grâce à des interactions directes cellules-cellules et via des facteurs locaux et systémiques agissant sur les cellules actives ou sur leurs précurseurs.

a) Contrôle de l'ostéoclastogénèse (2) (17)

Le système RANK/RANK-L/OPG a un rôle majeur dans le contrôle de l'ostéoclastogénèse. Ce système permet le couplage entre les cellules stromales, les ostéoblastes et les ostéoclastes. Les cellules stromales et les ostéoblastes expriment à leur surface la protéine transmembranaire RANK-L. Le récepteur de cette molécule est le RANK, présent à la surface des précurseurs ostéoclastiques. La fixation de RANK-L sur RANK stimule la synthèse et l'activité des ostéoclastes. L'ostéoprotégérine (OPG), protéine soluble synthétisée par les cellules stromales et les ostéoblastes, inhibe l'ostéoclastogénèse en empêchant l'adhésion de RANK-L à son récepteur.

D'autres facteurs locaux régulent l'activité ostéoclastique, par action directe sur les cellules ou via le système RANK/RANK-L/OPG. L'hormone parathyroïdienne (PTH) ou la PTH-rP (*ParaThyroid Hormone-related Protein*), les interleukines 6 et 7 (IL-6 et IL-7), la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, le TNF et la prostaglandine E2 favorisent l'ostéoclastogénèse. A l'inverse, la calcitonine, le TGF- β , l'interféron γ inhibent la formation des ostéoclastes.

b) Contrôle de la formation ostéoblastique (17)

Lors de l'élaboration d'une nouvelle BSU, les ostéoblastes sécrètent des facteurs de croissance inactifs : le TGF- β , les IGF 1 et 2, la BMP, le PDGF et le FGF. Ces facteurs de croissance sont enfouis dans la matrice osseuse, associés à des protéines de stockage. Lorsque cette zone nouvellement formée est résorbée (quelques mois ou années après), les facteurs de croissance sont libérés, s'activent et stimulent la différenciation des cellules stromales en ostéoblastes au sein de la zone érodée. Le TGF- β serait impliqué dans l'apoptose des ostéoclastes lors de la phase d'inversion du cycle de remodelage, ainsi que dans la prolifération des précurseurs ostéoblastiques et dans l'attraction de médiateurs chimiques au sein de la BMU. Les autres facteurs de croissance sont aussi impliqués dans la prolifération des précurseurs ostéoblastiques. La différenciation en ostéoblastes est stimulée notamment par les BMP et l'IGF-1.

En résumé, le développement du tissu osseux est un processus faisant intervenir de nombreux acteurs cellulaires et moléculaires dans un cadre spatio-temporel très précis. Après une période prénatale marquée par la mise en place d'une ébauche cartilagineuse suivie de l'ossification de ce tissu puis de sa minéralisation, s'en suit le développement et la maturation des différents types d'os. L'enfance et l'adolescence sont marquées par des périodes de croissance importante des pièces du squelette, aussi bien en longueur qu'en épaisseur, afin de s'adapter aux contraintes environnementales et à la croissance de l'organisme entier. A l'âge adulte, les cycles de remodelage (présent dès l'ostéogénèse) rythmant le constant remaniement du tissu osseux prennent le pas, avec un équilibre entre ostéoformation et destruction osseuse.

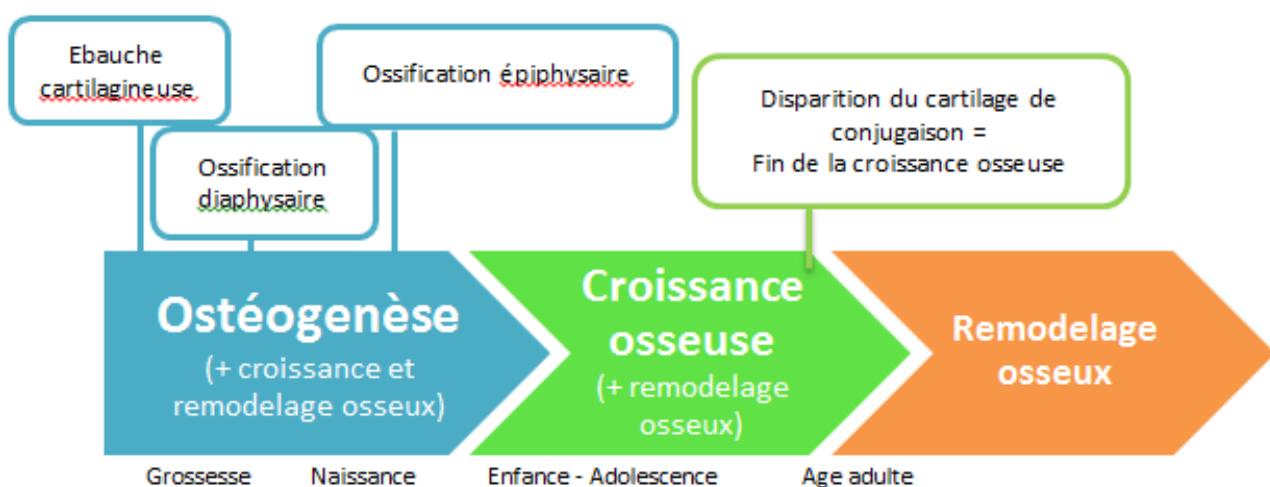


Figure 12 : Développement osseux - Etapes chronologiques d'un os long

5. CONCLUSION

Le tissu osseux est un tissu vivant, en constant remaniement, et doté de nombreuses fonctions mécaniques et métaboliques. Les pièces osseuses qui composent le squelette se différencient par leur forme (os longs, plats, courts ou irréguliers) et leur structure (os compact et os spongieux.) Plusieurs types cellulaires (ostéoblastes, ostéoclastes, ostéocytes) permettent le modelage et le remodelage de la matrice à la fois organique et minérale.

Le développement osseux, de l'ostéogénèse à la fin de la croissance, implique plusieurs étapes successives parfois complexes. De nombreux facteurs intrinsèques (génétiques, hormonaux) et extrinsèques (nutritionnels, environnementaux) vont influencer les paramètres quantitatifs et qualitatifs de la croissance osseuse. Ces déterminants de la croissance osseuse font l'objet du deuxième chapitre.

CHAPITRE 2 : LES DETERMINANTS DE LA CROISSANCE OSSEUSE

1. CARACTERISTIQUES QUANTITATIVES ET QUALITATIVES DU TISSU OSSEUX

1.1. Masse osseuse

La masse osseuse est le poids représenté par les différents os du squelette. La masse osseuse d'une partie du squelette dépend de sa taille, de son volume et de la densité du tissu minéralisé. C'est un élément essentiel pour évaluer la solidité ou au contraire la fragilité des os. Cette valeur résulte de la différence entre la synthèse et la dégradation du tissu osseux. Sa valeur est maximale à la fin de la croissance osseuse. Chez l'adulte, la valeur de la masse osseuse est une donnée essentielle pour évaluer le risque de fractures liées au vieillissement osseux, notamment les fractures ostéoporotiques. (17) (22)

1.1.1. Evolution de la masse osseuse (23)

Schématiquement, l'évolution de la masse osseuse se fait en trois parties distinctes.

Dans un premier temps, la masse osseuse se constitue progressivement (la synthèse l'emporte sur la dégradation). Cette phase de croissance s'effectue de la naissance à l'âge de 18-20 ans, avec un premier pic dans les premiers mois de vie, une stabilisation de la croissance aux alentours de 5 ans suivie d'un deuxième pic au moment de la puberté. La croissance diffère légèrement selon les sites osseux, avec comme exemple un développement osseux 4 fois plus important au niveau du fémur qu'au niveau de l'humérus lors de l'acquisition de la marche. Cette première phase est essentielle à l'acquisition du capital osseux, autant d'un point de vue quantitatif que qualitatif.

Ensuite survient une phase de plateau, qui dure une dizaine d'années (équilibre entre synthèse et dégradation.) Les os se consolident, atteignant un maximum de masse osseuse entre 20 et 30 ans. La destruction et la formation osseuse s'équilibrent, maintenant une masse osseuse stable.

La troisième et dernière phase est la phase de perte osseuse physiologique. Un déséquilibre se crée entre la formation et la résorption osseuse. De par la diminution de leur durée de vie, les ostéoblastes n'arrivent plus à combler les lacunes de résorption formées par les ostéoclastes. Cette diminution du capital osseux est inévitable et normale, mais des différences dans le processus existent entre les hommes et les femmes. Chez l'homme, la diminution est progressive et régulière, à raison d'environ 0.5% par an. Chez la femme, la diminution est également progressive au début puis s'accélère au moment de la ménopause : perte de 3 à 5% par an pendant 2 ou 3 ans puis 1 à 2% pendant les 5 à 10 ans suivants. La baisse du taux d'œstrogènes au cours de la ménopause est la cause de cette accélération, entraînant un emballement de l'activité ostéoclastique. Après cette période, la perte osseuse revient à un rythme régulier de 0.5 à 1% par an. Ainsi une femme perdra entre 30 et 50% de sa masse osseuse au cours de sa vie, contre 15 à 20% chez l'homme. Chez les personnes âgées, une carence en calcium et en vitamine D peut aggraver ce phénomène de perte osseuse.

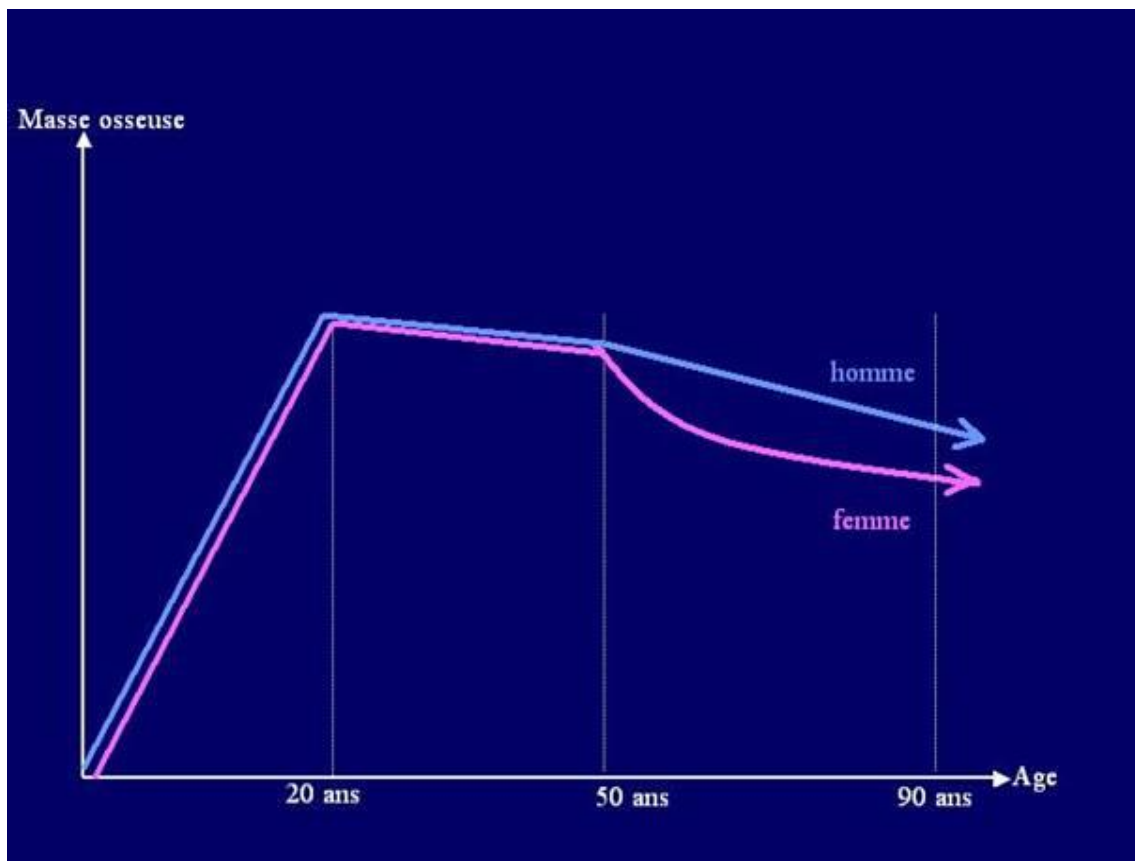


Figure 13 : Evolution de la masse osseuse avec l'âge

Source : Société Française de Rhumatologie. Qu'est ce que l'ostéoporose ? [En ligne] [Consulté le : 20 août 2014.]
http://www.rumatologie.asso.fr/04-Rhumatismes/grandes-maladies/0A-dossier-osteoporose/B3_masse_osseuse.asp.

1.1.2. Mesure de la masse osseuse (24) (25)

Chez l'enfant et l'adolescent, l'évaluation de la masse osseuse se fait par mesure de la densité minérale osseuse (DMO) ou du contenu minéral osseux (CMO.) Ces mesures se font généralement grâce à l'absorptiométrie biphotonique à rayons X, technique consistant en l'émission de photons en direction de l'os, photons qui sont en partie absorbés par le tissu osseux. Un détecteur de photons est placé de l'autre côté de l'os. Plus l'os est dense, moins les photons traversent le tissu et moins ils sont détectés. L'absorptiométrie biphotonique à rayons X est rapide, sensible, reproductible, non invasive et peu irradiante. Cependant, elle ne mesure que la densité minérale osseuse (DMO) de surface (en g/cm²) et est influencée par la taille des os. Les mesures de DMO sont prises au niveau du rachis lombaire ou du corps entier chez l'enfant, et au niveau du rachis lombaire ou du fémur chez l'adolescent. Beaucoup moins utilisée, la densité minérale osseuse volumétrique peut être mesurée grâce à la tomодensitométrie quantitative. Une corrélation existe entre la DMO mesurée et la croissance des os, donc l'âge, le sexe, et le statut hormonal notamment au moment de la puberté. A noter que la densité osseuse de surface augmente durant la croissance reflétant en partie l'augmentation de la taille des os. La densité osseuse surfacique est donc plus importante chez l'homme que chez la femme, compte tenu de la différence de taille des os entre les deux sexes. La densité minérale osseuse volumique est quant à elle équivalente dans les deux sexes, tout du moins au moment de la puberté. Cela suggère que le contenu minéral osseux, mesuré en grammes pourrait être une mesure plus utile pour évaluer l'acquisition de masse osseuse.

Les courbes de référence actuelles tiennent compte de l'âge, du sexe et de l'origine ethnique pour certaines d'entre elles (l'os des Noirs étant plus dense que celui des Blancs par exemple). Ces courbes ne prennent cependant pas en compte l'âge osseux et le poids osseux, données essentielles notamment à la puberté. Pour interpréter les résultats de DMO, il faut donc s'assurer que le patient est dans les normes de poids et que son âge osseux correspond à son âge chronologique.

Les relations entre DMO, résistance mécanique osseuse et risque de fractures ne permettent pas pour le moment de définir des valeurs de DMO au-delà desquelles le diagnostic d'ostéopénie ou d'ostéoporose chez l'enfant puisse être posé.

Chez l'adulte, la densitométrie minérale osseuse est un élément essentiel pour poser le diagnostic d'ostéoporose post-ménopausique et cortisonique. Elle est mesurée le plus souvent par absorptiométrie biphotonique à rayons X, comme chez les enfants. Afin de confirmer le risque fracturaire, les valeurs de DMO s'accompagnent entre autre d'une évaluation clinique et d'une analyse des taux de marqueurs de remodelage osseux.

1.1.3. Pic de masse osseuse (17) (22) (24) (26) (27) (28) (29)

Le pic de masse osseuse est la valeur la plus élevée de masse osseuse obtenue au cours de la vie et en un site donné du squelette. Il résulte de la croissance des os jusqu'à la puberté ainsi que de la consolidation du tissu osseux au début de l'âge adulte. Ainsi le pic de masse osseuse est généralement atteint lors de la troisième décennie, quelques années après la disparition du cartilage de croissance. L'âge exact auquel la masse osseuse atteint son maximum dépend du sexe, de la région osseuse analysée et de la méthode d'analyse utilisée. La différence entre les sexes est due principalement à une période de croissance prolongée chez les garçons, avec notamment un accroissement plus important de la taille et de l'épaisseur corticale des os. La densité minérale osseuse de surface, mesure de référence, atteint son maximum avant l'âge de 20 ans en moyenne pour la partie proximale du fémur tandis que le pic de masse osseuse du squelette entier, obtenu via la même méthode, survient environ 6 à 10 ans plus tard. De plus, certains os comme ceux du crâne continuent à se développer tout au long de la vie ; il en est de même pour la diaphyse des os longs comme le fémur ou les corps vertébraux, qui continuent à se développer en épaisseur à l'âge adulte.

Une étude canadienne rapporte que la vitesse de gain de masse osseuse est maximale aux alentours de 14 ans chez le garçon et de 12,5 ans chez la fille. (24) Bien que le gain de masse osseuse à l'adolescence soit plus fonction du statut pubertaire que de l'âge chronologique, 85 à 90% de la masse osseuse adulte est acquise à l'âge de 18 ans chez les filles et 20 ans chez les garçons. S'en suit une consolidation des os, particulièrement ceux du squelette périphérique chez l'homme au cours de la troisième décennie.

Le pic de masse osseuse est un des principaux facteurs déterminants de la masse et de la résistance du tissu osseux. Autrement dit, la densité osseuse est étroitement liée au risque de fractures et l'acquisition d'un pic de masse osseuse optimal protège du risque de fractures immédiat mais aussi à long terme.

L'acquisition du pic de masse osseuse dépend en grande partie de facteurs héréditaires (environ 70%). Cependant, elle peut être modulée par d'autres facteurs tels que des facteurs nutritionnels avec des apports alimentaires adéquats, des facteurs hormonaux (stéroïdes sexuels), des facteurs environnementaux tels que le tabagisme, la consommation d'alcool ou encore l'activité physique avec des forces mécaniques stimulant la formation osseuse. A noter également que la survenue de fractures au cours de l'enfance et de l'adolescence peut entraîner une diminution de la taille, de l'accrétion et de la minéralisation des os et donc une fragilité osseuse plus importante. Enfin des maladies chroniques juvéniles telles que la mucoviscidose, le diabète, la maladie cœliaque ou encore certaines formes d'asthme peuvent concourir à réduire le pic de masse osseuse.

La fragilité osseuse est la conséquence d'un capital osseux acquis trop faible et/ou d'une perte osseuse trop importante. Cette ostéopénie constitue un terrain fragile pouvant entraîner une augmentation des fractures et le développement de l'ostéoporose. En effet, la réduction de la masse osseuse est la cause principale de cette pathologie, mais la microarchitecture du tissu osseux rentre aussi en compte, amenant à évoquer l'importance de la qualité de celui-ci.

1.2. Qualité osseuse

La résistance osseuse peut être définie par la capacité d'un os à ne pas se fracturer. Elle dépend donc de paramètres essentiels tels que la masse osseuse et la qualité du tissu osseux. La masse osseuse est le principal déterminant de la résistance mécanique osseuse, toutefois on estime qu'entre 30 et 40% de cette résistance n'est pas expliquée par la variabilité de la masse osseuse. Ainsi, la qualité du tissu osseux, caractérisée notamment par sa microarchitecture, son degré de minéralisation et la qualité de sa matrice organique, l'est aussi par sa macroarchitecture (géométrie des os) et son activité de remodelage. Ces composantes sont bien évidemment liées et contrôlées par l'activité des cellules osseuses (ostéoblastes, ostéoclastes et ostéocytes.) (30) (31)

1.2.1. Macroarchitecture osseuse (32) (33)

La géométrie osseuse est un déterminant important pour évaluer la résistance osseuse. Elle évolue constamment au cours de la vie, plus particulièrement au cours de la croissance avant la puberté et dans une moindre mesure lors du vieillissement osseux.

Au cours de la croissance osseuse, les os longs (fémur ou radius par exemple) s'allongent et s'élargissent. L'apposition périostique permettant l'élargissement des os est plus important chez les garçons que chez les filles. Cela conduit à un diamètre de la diaphyse des os longs plus important à l'âge adulte chez l'homme que chez la femme. La masse corticale est également plus importante chez les garçons, et sa répartition à distance du corps médullaire confère au tissu osseux masculin une résistance mécanique plus importante (cf. figure 14.) Outre les différences observées entre les deux sexes (masse osseuse et taille des os), l'âge, l'origine ethnique, la génétique, l'activité physique ou encore le poids corporel sont des facteurs influençant la géométrie des os.

Pour préserver la résistance osseuse, le tissu osseux s'adapte aux contraintes extérieures et physiologiques. Ainsi, lorsque la résorption endocorticale augmente avec l'âge, le tissu osseux s'adapte en augmentant le diamètre des os longs par apposition de périoste. Le tissu cortical s'affine mais la résistance est maintenue par l'augmentation du diamètre externe de l'os. De même, les activités physiques avec mise à contribution répétée des os engendrent des modifications quant à la densité et la géométrie osseuse. La réponse osseuse à une contrainte mécanique est associée à une

augmentation de la taille de la diaphyse des os longs soumis à la contrainte (augmentation de la surface de section, de la surface et de l'épaisseur corticale) ainsi qu'à une augmentation de la densité volumique.

Les effets osseux des contraintes mécaniques appliquées notamment au cours d'une activité physique seront développés plus en détail dans la suite de ce chapitre (cf. Activité physique.)

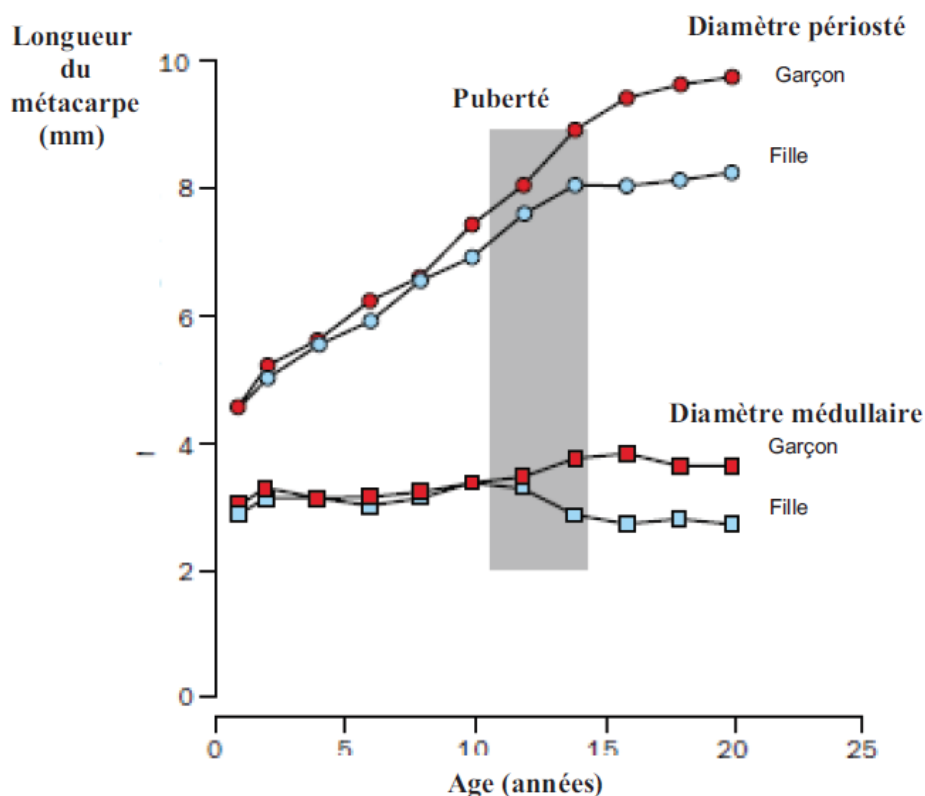


Figure 14 : Evolution de la géométrie osseuse (longueur du métacarpe) avec l'âge et le sexe

Source : Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *The Lancet*. 2002, Vol. 359, 9320, pp. 1841-1850.

1.2.2. Microarchitecture osseuse

Les composants microarchitecturaux du tissu osseux sont la matrice, les éléments minéraux et les cellules jouant un rôle dans l'activité de remodelage. Ces composants forment les deux types de tissu osseux que sont le tissu cortical et le tissu trabéculaire.

L'étude approfondie de la microarchitecture osseuse ne s'effectue que par le biais de prélèvements osseux. L'analyse par histomorphométrie permet d'étudier directement la matrice et les cellules osseuses. L'étude dynamique du remodelage osseux peut être faite par double marquage à la tétracycline et permet de détecter un défaut de minéralisation osseuse. Ces techniques d'analyse, de par leur caractère invasif, ne peuvent être faites dans la pratique clinique courante, et sont pour le moment limitées à quelques indications telles que la survenue inexplicée de fractures chez l'homme jeune ou la femme non ménopausée ainsi que dans certaines pathologies chroniques (mastocytose, maladie de Gaucher, etc.) L'histomorphométrie est cependant une technique indispensable dans les essais thérapeutiques.

L'idée étant de pouvoir obtenir un reflet de la microarchitecture osseuse, l'analyse peut être faite à partir de radiographies, d'images de densitométrie ou via d'autres techniques de routine. Le microscanner, la radiographie numérisée de faible irradiation, ou les IRM à haute résolution sont des techniques non invasives pouvant être utilisées, si besoin, en pratique courante. L'absorptiométrie biphotonique à rayons X, initialement utilisée pour mesurer la densité osseuse, permet également d'étudier la texture osseuse grâce à la mesure du *Trabecular Bone Score*.

L'analyse de la microarchitecture trabéculaire consiste à mesurer le nombre de travées osseuses, leur épaisseur ainsi que les espaces les séparant. Ces paramètres, appelés paramètres de Parfitt, sont les plus simples à mesurer. Ils sont calculés à partir du volume trabéculaire osseux. L'imagerie binaire (deux niveaux de gris), servant à mesurer ces paramètres, peut également être simplifiée pour obtenir une squelettisation du tissu osseux. Ainsi, on peut comptabiliser le nombre de nœuds, c'est-à-dire de connexions entre les travées osseuses, le nombre d'extrémités libres correspondant à des segments déconnectés du réseau, les espaces séparant deux nœuds, deux extrémités libres ou un nœud et une extrémité libre (fig 2.) Ces données permettent d'évaluer la connectivité ou au contraire la discontinuité du réseau trabéculaire, expliquant la fragilisation du tissu osseux.

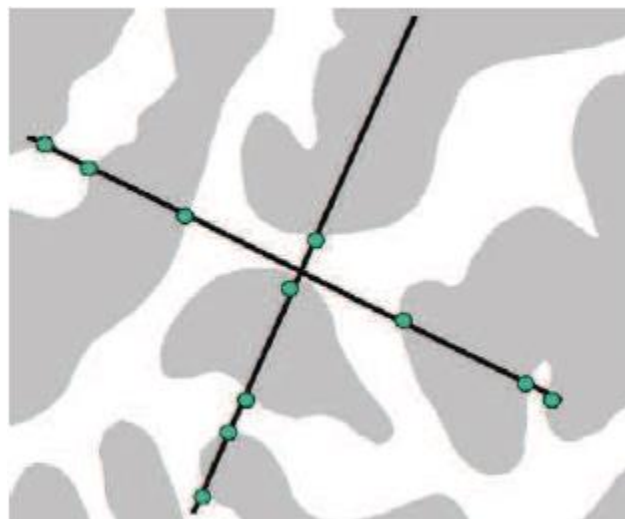


Figure 15 : Mesure des paramètres de Parfitt selon la méthode du *Mean Intercept Length* – Une grille avec des lignes parallèles régulièrement espacées est placée sur l'image. Ici, seules deux lignes dans deux directions de l'espace sont représentées. Le nombre de travées est déterminé par comptage du nombre d'intersection entre les lignes et l'os.

Source : Lespessailles E., Chappard C., Bonnet M. et al. Imaging techniques for evaluating bone microarchitecture. *Joint Bone Spine*. 2006, Vol. 73, 3, pp. 254-261.

1.2.3. Rôle des activités cellulaires et moléculaires

L'activité cellulaire au cours du remodelage osseux contrôle fortement la qualité osseuse. Au cours du vieillissement, la perte osseuse que subit l'organisme est due à un déséquilibre entre la formation et la résorption osseuse, avec une diminution des sites de formation et une augmentation des sites de résorption en particulier chez la femme au moment de la ménopause. Ce déséquilibre entraîne une altération de la qualité osseuse avec une perte de la connectivité au sein du réseau trabéculaire, un

amincissement et une porosité du tissu cortical. La minéralisation secondaire est aussi contrôlée par le remodelage osseux. Cependant, un niveau élevé de remodelage osseux n'est pas toujours corrélé avec une bonne qualité osseuse. En effet, en cas d'hyperparathyroïdisme, l'équilibre résorption-formation est maintenu ; la masse osseuse est donc maintenue mais la qualité de la matrice organique est moins bonne, avec une matrice de nature fibreuse plutôt que lamellaire. Au contraire, un déséquilibre entre résorption et formation (carence oestrogénique, immobilisation, etc.) va entraîner une diminution de la masse osseuse sans altération de la qualité de la matrice collagénique. Ainsi, ce n'est pas la rapidité du remodelage osseux mais plutôt le maintien de l'équilibre entre résorption et formation qui est le signe d'une qualité osseuse optimale. (30)

a) Rôle des ostéoclastes (30)

Les ostéoclastes responsables de la résorption du tissu osseux sont les premiers « mobilisés » au cours du remodelage. Une activité excessive de ces cellules entraîne donc une dégradation osseuse plus importante. Cependant, les ostéoclastes contrôlent également d'une certaine manière l'ostéoformation. En effet, des facteurs de croissance tels que le TGF- β , l'IGF ou le BMP sont enfouis localement dans la matrice osseuse lors de la formation osseuse. Lorsque cette zone est résorbée, ces facteurs sont alors libérés dans le microenvironnement permettant ainsi localement le recrutement de nouvelles cellules ostéoprogénitrices. Des interactions existent également entre ostéoblastes et ostéoclastes induisant des voies de signalisation qui inhibent l'activité ostéoclastique et favorisent la différenciation ostéoblastique (cf. Figure 16.)

b) Rôle des ostéoblastes (30)

Les ostéoblastes contrôlent la qualité osseuse notamment par la quantité et la qualité de la matrice osseuse qu'ils produisent. Des anomalies du collagène de type I, composant majoritaire de la matrice organique osseuse, sont rencontrées chez les enfants atteints d'ostéogénèse imparfaite (communément appelée maladie des os de verre.) L'ostéogénèse imparfaite légère et l'ostéogénèse intermédiaire correspondent à une insuffisance de synthèse de collagène par les ostéoblastes (anomalie quantitative.) Les ostéoblastes produisent également des protéines non collagéniques (ostéopontine, ostéocalcine, ostéoprotégérine, etc.) et une altération de leur production affectent aussi la résistance osseuse. La minéralisation de la matrice est également sous l'influence des ostéoblastes via notamment l'activité phosphatase alcaline. Les situations de déficit en calcium, phosphate conduisent à un défaut de minéralisation de la matrice, ce qui aura des répercussions sur la qualité du tissu.

Les ostéoblastes produisent des molécules telles que les cytokines inflammatoires (interleukines, TNF α), le RANK-L ou encore l'OPG qui participent à la régulation de l'activité ostéoclastique. Les cytokines et le RANK-L induisent une augmentation de l'activité ostéoclastique tandis que l'OPG, en

se liant au récepteur RANK empêche la fixation de RANK-L et donc la différenciation ostéoclastique. Ce mécanisme est d'ailleurs essentiel dans l'activité de remodelage osseux.

c) Rôle des ostéocytes (30)

La présence des ostéocytes au sein du tissu osseux est nécessaire au maintien du tissu. En effet, la mort de ces cellules entraîne un vieillissement du tissu osseux et un défaut de réponse aux stimuli mécaniques. Bien que les mécanismes soient encore mal connus, les forces mécaniques s'exerçant sur une région osseuse engendreraient la libération de signaux contrôlant positivement ou négativement le remodelage osseux. Ces signaux seraient transmis par le réseau inter-canaliculaire entre ostéocytes et moelle osseuse. Ainsi, des micro-lésions apparaissant dans l'os ancien entraînerait des coupures dans ce réseau et induirait alors la mort des ostéocytes. Des facteurs capables d'induire à la fois la résorption de l'os ancien et son remplacement par de l'os nouveau seraient alors localement libérés. A ce jour deux molécules sont connues pour être libérées par les ostéocytes : la sclérostine et la DKK1 (*Dickkopf-related protein 1*), une protéine fondamentale du développement vertébral. Ces deux protéines agissent en inhibant la voie de signalisation Wnt/ β -caténine, inhibant ainsi la formation osseuse et favorisant la résorption osseuse (réduction du rapport OPG/RANK-L.)

Au total, matrice minérale, matrice organique et activité de remodelage sont étroitement contrôlés par les divers types de cellules osseuses. La coordination entre les cellules osseuses est primordiale dans le maintien de la quantité de tissu osseux mais également et surtout dans le maintien de sa qualité. Les mécanismes impliqués sont complexes, faisant intervenir divers types moléculaires et divers signaux.

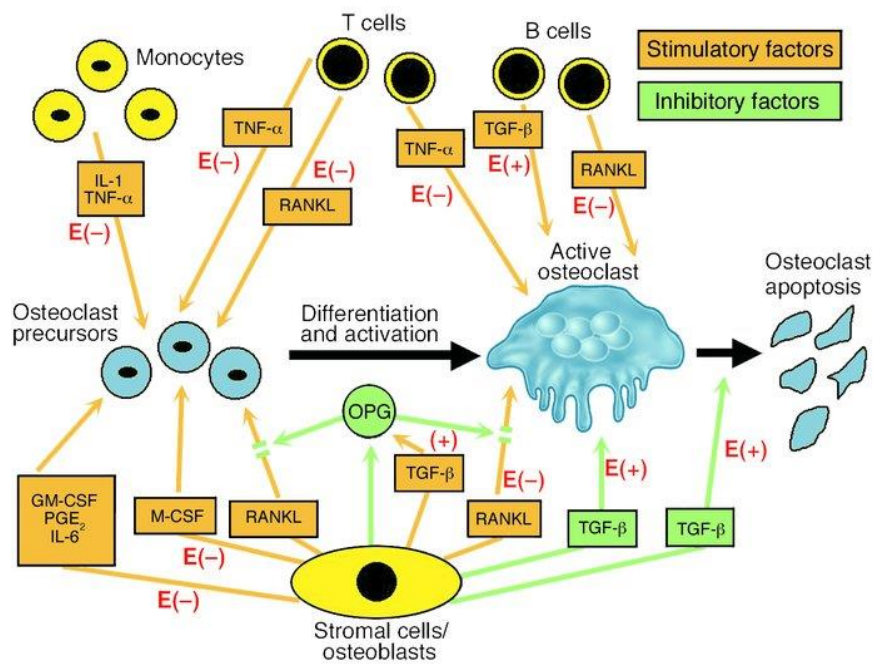


Figure 16 : Régulation de la formation, des fonctions et de l'apoptose des ostéoclastes par des cytokines produites par divers types cellulaires : cellules stromales, ostéoblastes, monocytes, lymphocytes T et B.

Source : Bell N.H. RANK ligand and the regulation of skeletal remodeling. *The Journal of Clinical Investigation*. 2003, Vol. 111, 8, pp. 1120-1122.

2. FACTEURS INFLUENÇANT L'ACQUISITION DU PIC DE MASSE OSSEUSE

L'acquisition du pic de masse osseuse est multifactorielle. Certains facteurs sont propres à l'individu : les facteurs génétiques, qui expliquent plus de 65% des variations interindividuelles du pic de masse osseuse, et certains facteurs endocriniens, comme l'hormone de croissance, les stéroïdes sexuels ou les hormones calciotropes. Outre ces facteurs innés, certains facteurs externes sont également essentiels aux variations de développement du tissu osseux. On peut citer parmi ces facteurs environnementaux des facteurs nutritionnels comme le calcium, la vitamine D ou les protéines, l'activité physique, ou encore certains facteurs évitables tels que la consommation d'alcool et de tabac.

2.1. Facteurs génétiques

Les facteurs génétiques représentent jusqu'à 80% des causes de variabilité de la masse osseuse. De nombreuses études épidémiologiques ont été effectuées, en particulier chez des jumeaux. En effet, ces études ont montré une étroite corrélation entre la DMO de deux jumeaux, corrélation encore plus étroite chez les jumeaux monozygotes que chez les jumeaux dizygotes. (34) L'acquisition du capital osseux dans la jeunesse est donc en grande partie contrôlée par des facteurs génétiques. Les facteurs génétiques à prendre en compte vont être les gènes régulateurs du métabolisme osseux, les gènes codant pour les éléments de la matrice osseuse et les gènes codant pour des médiateurs (hormones, cytokines) telles que la vitamine D et leurs récepteurs. Les premières études ont d'ailleurs porté sur le polymorphisme génique du récepteur à la vitamine D. En 1994, un lien a été découvert entre le polymorphisme génique de son récepteur (VDR) et la DMO. La recherche s'est ensuite étendue à d'autres gènes tels que les gènes du collagène de type I, du récepteur aux œstrogènes, de l'IL-6, de LRP, etc. Les divers génotypes retrouvés contribuent de façon très discrète à la variation de la masse osseuse, il est alors nécessaire que ces études soient faites sur de très larges populations pour mettre ces liens en évidence. De plus, des interactions entre ces gènes et des facteurs environnementaux complexifient les recherches, mais permettent d'expliquer les différences trouvées entre les populations étudiées. (17) Les facteurs génétiques les plus étudiés sont les gènes codant pour le récepteur à la vitamine D (VDR) et les gènes codant pour les chaînes protéiques du collagène de type I, élément essentiel de la matrice osseuse organique.

2.1.1. Mutations et polymorphisme génique du récepteur à la vitamine D (17) (35) (36) (37) (38)

Le récepteur à la vitamine D (VDR : *Vitamin D Receptor*) fait partie de la famille des récepteurs nucléaires régulant la transcription des gènes. Ces récepteurs nucléaires présentent la même structure générale comprenant différents domaines fonctionnels dont un domaine N-terminal de liaison à l'ADN (contenant deux structures en doigts de zinc) et un domaine C-terminal de liaison au ligand, permettant la régulation de la transcription. L'activation de VDR par sa liaison avec la vitamine D entraîne son association avec le récepteur au rétinoïde X (RXR.) Ce dimère se fixe sur une séquence de l'ADN, notamment au niveau de domaines spécifiques appelés *Vitamin D Response Elements* (VDRE), activant ou réprimant la transcription de certains gènes (cf. Figure 17.) De plus, l'état de phosphorylation du récepteur influence sa fonction et certaines protéines nucléaires peuvent moduler son action en interagissant avec son contrôle sur la transcription de gènes.

Au niveau osseux, la vitamine D activée se lie à son récepteur sur les ostéoblastes et exerce des effets sur la synthèse de collagène de type I, sur l'activité phosphatase alcaline et sur la synthèse de protéines non collagéniques (ostéocalcine, ostéopontine, fibronectine.) Elle permet également l'activation du système RANK/RANK-L, favorisant l'ostéoclastogénèse et la libération du calcium et du phosphore. Les récepteurs à la vitamine D sont également présents dans de nombreuses cellules des intestins, des reins, de la peau ou encore du système immunitaire. Ce récepteur est principalement impliqué dans le métabolisme des minéraux, mais régule également d'autres voies métaboliques comme celles impliquées dans le système immunitaire.

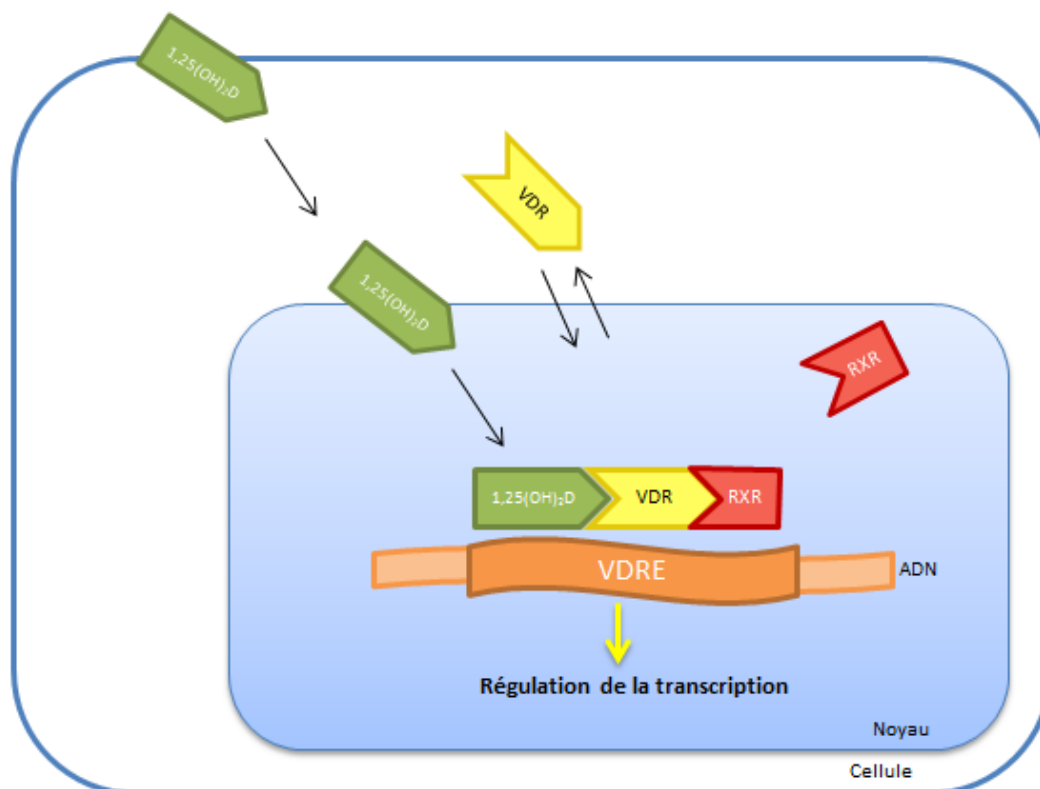


Figure 17 : Mécanisme d'action du récepteur à la vitamine D

Le rachitisme est une maladie infantile provoquant des anomalies du développement osseux ; déformations osseuses et risque important de fractures en sont les principaux symptômes cliniques. Le rachitisme dû à une résistance héréditaire à la vitamine D est une maladie rare liée à des mutations du récepteur à la vitamine D. Les caractéristiques biologiques principales regroupent : hypocalcémie, hypophosphatémie, concentrations sériques élevées en phosphatases alcalines et en $1,25-(OH)_2D_3$ (vitamine D activée) ainsi qu'une hyperparathyroïdie secondaire. Trente-cinq mutations environ ont été retrouvées, la majorité d'entre elles sont situées dans le domaine de liaison du récepteur à l'ADN et dans le domaine de liaison du récepteur au ligand. Les mutations du récepteur au niveau du domaine de liaison à l'ADN empêchent la transcription des gènes, même si la liaison de la $1,25-(OH)_2D_3$ à son récepteur est normale. Les mutations au sein du domaine de liaison au ligand entraînent une diminution de l'affinité de la $1,25-(OH)_2D_3$ à son récepteur dans l'hétérodimérisation, diminuant alors l'intensité de la réponse nucléaire. La transcription des gènes de cette région de l'ADN est alors inhibée, empêchant la régulation du métabolisme osseux. (38)

Le polymorphisme génique du VDR a été étudié notamment par Arabi A. *et al.* (39) L'objectif de cette étude était d'observer l'impact du polymorphisme génique de ce récepteur sur la réponse musculo-squelettique à la vitamine D au cours d'un essai randomisé en double aveugle, chez de jeunes adolescentes (n=179) supplémentées en vitamine D versus placebo. Trois enzymes de restriction ont été utilisées pour étudier différentes séquences de l'ADN codant pour le VDR. Les résultats montrent que les patientes ayant un génotype bb ou Bb (allèles obtenus grâce à l'enzyme de restriction BsmI) ont une CMO (exprimée en grammes) du corps entier, de la hanche et du trochanter, significativement plus élevée que dans le groupe des patientes de génotype BB supplémenté en vitamine D ou dans le groupe placebo. Des résultats similaires sont obtenus lorsque l'enzyme de restriction TaqI est utilisée. Cependant, ces effets ne sont pas retrouvés avec les génotypes obtenus avec l'enzyme de restriction ApaI. La supplémentation en vitamine D est associée à un gain de masse osseuse, gain influencé par le génotype du récepteur à la vitamine D. Le polymorphisme des gènes du VDR seul n'a pas d'effet sur la masse osseuse, mais il peut moduler la réponse osseuse à la vitamine D durant l'enfance et l'adolescence.

2.1.2. Mutations et polymorphisme génique des chaînes protéiques du collagène de type I

Le collagène est une protéine fibreuse insoluble de la matrice extracellulaire et du tissu conjonctif très largement répandue dans le règne animal. Le collagène de type I est retrouvé principalement dans les tissus conjonctifs tels que le derme, les os, les tendons, les ligaments et la cornée. (18)

Comme décrit dans le premier chapitre, le collagène de type I est composé de trois chaînes α se liant en formant une triple hélice (deux chaînes $\alpha 1$ et une chaîne $\alpha 2$.) Des mutations dans l'un des deux gènes codant pour les chaînes α du collagène de type I peuvent entraîner une pathologie appelée ostéogénèse imparfaite. L'ostéogénèse imparfaite est une forme d'ostéoporose héréditaire congénitale. Cette maladie génétique très rare est caractérisée par une fragilité osseuse et une faible masse musculaire. Les mutations génétiques en questions touchent les gènes codant pour les chaînes $\alpha 1$ (chromosome 17) et $\alpha 2$ (chromosome 7) du collagène de type I. Ces mutations, en fonction de leur localisation, de la nature de l'acide aminé substitué, et du type de chaîne concerné, vont engendrer des anomalies soit quantitatives (ostéogénèse imparfaite légère et intermédiaire), soit qualitatives (ostéogénèse imparfaite sévère et létale.) Les conséquences cliniques englobent un modelage osseux ralenti, avec une épaisseur corticale plus fine que la normale et des travées osseuses plus fines et en nombre réduit. Sans traitement, l'âge et la croissance n'améliorent pas les symptômes et le remodelage osseux accroît même la dégradation osseuse, avec une activité ostéoclastique prédominante. (40) (41)

Le gène COL1A1 codant pour la chaîne $\alpha 1$ du collagène de type I est un des gènes les plus étudiés pour analyser l'impact génétique sur le développement osseux. Une anomalie de la structure ou de la production de ce gène peut être responsable d'une altération de la matrice organique et donc d'une ostéopénie et d'un risque accru de fractures. Grant *et al.* (42) identifient un polymorphisme touchant un seul nucléotide (substitution G > T) affectant le site de liaison du facteur de transcription Sp1 sur le gène COL1A1. Le polymorphisme de Sp1 prédispose au risque d'ostéoporose. En effet, l'allèle T a une plus forte affinité pour le site de liaison du facteur de transcription Sp1 que l'allèle G. Ainsi la transcription est trois fois plus élevée avec l'allèle T qu'avec l'allèle G. Cette accélération de la transcription du gène COL1A1 entraîne une augmentation de la production du collagène de type I. Cependant, le ratio entre les chaînes $\alpha 1$ et $\alpha 2$ n'est plus respecté : on retrouve alors des molécules de collagène ayant trois chaînes $\alpha 1$ sans aucune chaîne $\alpha 2$. (43) Ces anomalies peuvent alors entraîner des défauts dans la minéralisation osseuse et réduire la solidité du tissu osseux, conduisant à un risque accru de fractures. Suuriniemi M. *et al.* (44) étudient l'impact de ce polymorphisme génique chez de jeunes adolescentes. Les résultats sont concordants : les patientes ayant un génotype TT ont une masse osseuse (exprimée via le CMO) et une densité minérale osseuse (DMO)

plus faibles au niveau du corps entier, du rachis lombaire et de la partie proximale du fémur, que celles ayant un génotype GT ou GG. Ces informations pourraient servir à identifier des enfants présentant un risque d'acquisition insuffisante du pic de masse osseuse afin de mettre en place des outils de prévention précoces contre le vieillissement osseux. Bien que nombreuses publications fassent état de la relation entre le polymorphisme du facteur de transcription Sp1 du gène COL1A1 et la densité minérale osseuse et le risque de fractures, certaines études n'obtiennent pas de différences significatives entre les divers génotypes étudiés. (45)

2.1.3. Autres facteurs génétiques

a) Les récepteurs aux œstrogènes (46) (47)

Le récepteur aux œstrogènes est un régulateur essentiel du métabolisme osseux. Il module l'expression de certains gènes notamment via sa fixation sur des régions spécifiques de l'ADN (les *Estrogen Responsive Elements* = EREs.) (48) Les deux types de récepteurs (Era et Erβ) ne sont pas retrouvés en même quantité selon la région osseuse : Era est plutôt retrouvé au sein du tissu cortical tandis que l'os trabéculaire contient à la fois Era et Erβ. Des mutations inactivant le récepteur Era chez des souris provoquent une diminution de la densité minérale osseuse, effet qui n'est pas observé lorsque le récepteur Erβ est inactivé. Cela conduit à l'hypothèse que le récepteur Era est le plus impliqué dans le développement de pathologies telles que l'ostéoporose. Les différents polymorphismes mis en évidence au niveau des gènes codant pour ces récepteurs sont difficilement interprétables. Des interactions avec des facteurs environnementaux, ethniques, ou encore les biais dans les études effectuées (sélection inadéquate des échantillons notamment) ne permettent pas d'obtenir des résultats probants.

b) Le LRP5 (49)

Le LRP5 (*LDL Receptor related Protein 5*) appartenant à la famille des récepteurs au LDL est un gène également important dans la régulation du métabolisme osseux. LRP5 est un co-récepteur de Wnt exprimé à la surface des ostéoblastes. La voie de signalisation activée par la fixation de Wnt entraîne une accumulation de β-caténine. Cette accumulation de β-caténine aboutit à une augmentation du nombre de l'activité des ostéoblastes, et donc une stimulation de la formation osseuse.

c) L'interleukine 6 (17) (50)

L'interleukine 6 est une cytokine impliquée dans la différenciation des précurseurs ostéoclastiques au cours du remodelage osseux. Elle est produite par les ostéoblastes et sa production est stimulée par l'hormone parathyroïdienne, le TNFα et l'IL-1. Les études sont peu nombreuses concernant le rôle des gènes codant pour l'interleukine 6 et les effets d'une inactivation de ceux-ci. Il existerait cependant un lien entre le locus de ce gène et la DMO. Des variations génétiques de l'IL-6 pourraient être un des

facteurs responsables de la perte osseuse suivant la privation œstrogénique liée à la ménopause chez la souris. Cependant, son rôle dans l'espèce humaine reste encore à confirmer.

En résumé, les facteurs génétiques en relation avec le développement osseux sont nombreux. Ils sont étroitement liés entre eux, mais également avec des facteurs environnementaux tels que les apports nutritionnels, le tabagisme, l'indice de masse corporelle, etc. ce qui peut rendre difficile leur étude et leur impact sur l'acquisition du pic de masse osseuse.

2.2. Facteurs hormonaux

Les hormones sont des molécules sécrétées par des glandes du système endocrinien et transportées via la circulation sanguine vers des organes cibles. Ces molécules agissent comme des signaux chimiques, modulant l'action des cellules cibles (activation ou inhibition de certaines fonctions.) Les hormones sont des éléments essentiels dans la régulation du fonctionnement de l'organisme. Parmi les facteurs hormonaux certains sont sous la régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Certaines hormones jouent un rôle prépondérant dans la croissance et le développement osseux. En premier lieu peut être citée l'hormone de croissance dite *Growth Hormone* (GH.) Ensuite on s'intéressera aux hormones thyroïdiennes et aux stéroïdes sexuels, également sous la dépendance de l'axe hypothalamo-hypophysaire, aux hormones calciotropes indépendantes de l'axe hypothalamo-hypophysaire, et enfin à quelques autres hormones telles que l'insuline et la leptine qui jouent également un rôle dans le métabolisme osseux.

2.2.1. Hormones dépendantes de l'axe hypothalamo-hypophysaire

a) **Hormone de croissance** (21) (51) (52) (53) (54)

L'hormone de croissance est sécrétée de manière pulsatile par l'hypophyse suite à une stimulation hypothalamique par la GH-RH. C'est un facteur majeur du contrôle de nombreux processus physiologiques incluant la croissance et le métabolisme.

Au niveau de la croissance elle agit sur la prolifération cellulaire. Elle accélère la chondrogénèse et augmente la formation de la matrice osseuse au niveau des épiphyses des os longs, entraînant une augmentation de la taille des os. Un déficit de production conduit à un ralentissement de la croissance, avec un retard ou une diminution de l'ostéogénèse, de la minéralisation et de la différenciation cartilagineuse. Ces phénomènes entraînent une fragilisation du squelette. Produite en excès, l'hormone de croissance provoque le gigantisme. Une fois le cartilage de conjugaison disparu et la croissance terminée, l'hormone de croissance n'a plus son utilité au niveau osseux, et après la

soudure des épiphyses, sa sécrétion excessive à l'état adulte entraîne une acromégalie, avec déformation des os et des tissus mous.

Le mécanisme d'action de cette hormone reste encore mal défini. Elle pourrait agir en stimulant la production et la libération de l'*Insulin Growth Factor* (IGF) dont il existe en fait deux types, l'IGF-I et l'IGF-II, sécrétés notamment par le foie et le cartilage. Ces deux facteurs de croissance sont des facteurs polypeptidiques ayant une structure analogue à celle de l'insuline. Des récepteurs à l'IGF-I et II sont situés au niveau de la plaque de croissance osseuse, notamment au niveau de la zone de prolifération. L'activité d'IGF-I et II est modulée par des protéines de liaison à ces facteurs, les IGFBPs (*Insulin Growth Factor Binding Proteins*.) Avant la naissance, l'IGF-I est indépendante de l'hormone de croissance. Après la naissance, l'hormone de croissance stimule l'IGF-I qui lui-même stimule activement la croissance osseuse. La concentration plasmatique d'IGF-I augmente au cours du développement osseux, jusqu'à atteindre un pic au moment de la puberté. La réponse à l'IGF-I diminue ensuite avec la maturation et l'hypertrophie des cellules cartilagineuses. L'IGF-II dépend beaucoup moins de l'hormone de croissance et son rôle est prépondérant au cours de la vie fœtale. Chez l'adulte, ce facteur n'est exprimé que dans certaines zones telles que les méninges ou les plexus choroïdes. D'un point de vue cellulaire, IGF-I et II stimuleraient la formation osseuse en augmentant la prolifération et la différenciation de la lignée ostéoblastique, et induiraient également la production de matrice extracellulaire par ces ostéoblastes actifs (notamment la synthèse des protéoglycanes.) Cependant, ils stimuleraient aussi le recrutement et l'activité des ostéoclastes et donc la résorption osseuse. L'hormone de croissance a également une action directe sur le développement osseux. Des récepteurs à l'hormone de croissance sont retrouvés sur la membrane des chondrocytes et des ostéoblastes. GH orienterait également les cellules mésenchymateuses à se différencier en ostéoblastes ou en chondroblastes et non en adipocytes (cf. Figure 18.)

L'hormone de croissance améliore l'absorption intestinale de calcium et de phosphates, via notamment la stimulation de l'1 α hydroxylase, enzyme rénale permettant l'activation de la vitamine D. Elle augmente également la réabsorption tubulaire rénale des phosphates, par le biais de la parathormone (PTH.) Le métabolisme phosphocalcique est alors positif, ce qui favorise la minéralisation osseuse.

L'hormone de croissance agit également au niveau du pancréas. Elle augmente la capacité de cet organe à réagir aux stimuli insulino-géniques tels que l'arginine ou le glucose. Cela entraîne donc une augmentation de la production d'insuline, à la fonction anabolisante notamment sur le métabolisme protéique. La croissance osseuse est donc favorisée par cet apport protéique supplémentaire.

L'hormone de croissance est soumise à de nombreux régulateurs, stimulant ou régulant son action. Au moment de la puberté, les stéroïdes sexuels (œstrogènes, androgènes) augmentent l'amplitude des pics de sécrétion, ce qui stimule la production d'IGF-I et donc la croissance en longueur des os. A cette période, le pic d'IGF-I est corrélé avec le pic de densité osseuse. Le métabolisme glucidique, le métabolisme des acides aminés, la nutrition (avec notamment la production d'insuline), la ghréline (hormone produite par l'estomac) sont également des régulateurs majeurs de l'action de l'hormone de croissance.

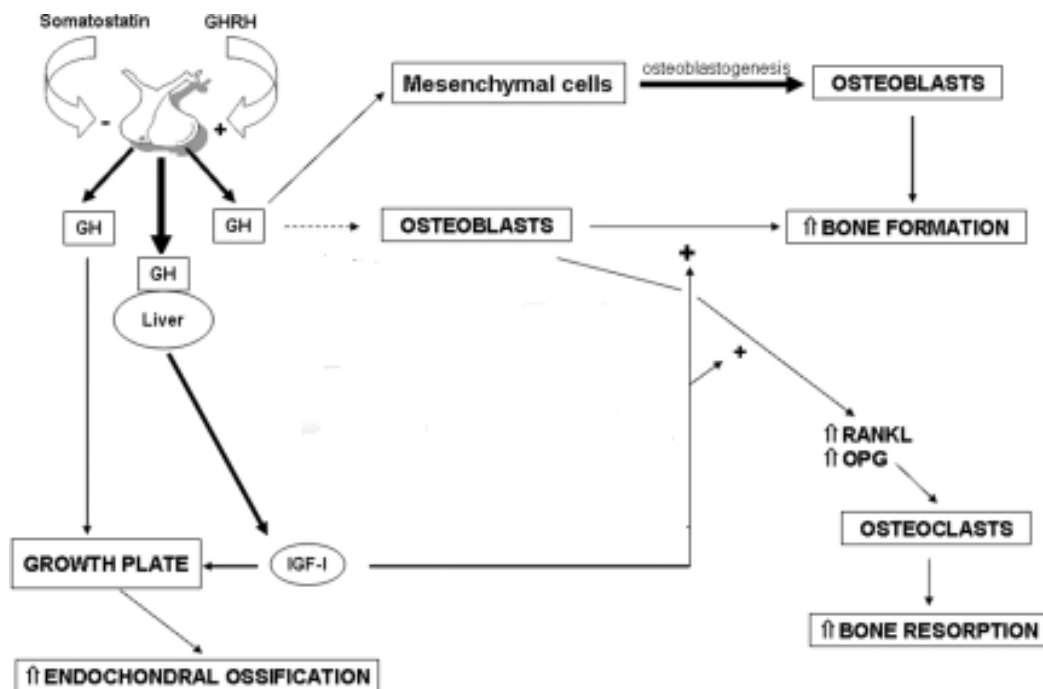


Figure 18 : Action de GH/IGF-I sur le développement et le remodelage osseux

D'après : Anonyme. Growing taller: How mesenchymal stem cells, microfractures, hydrostatic Pressure, and periosteum makes increasing height possible. [En ligne] [Consulté le : 15 septembre 2014.]

<http://www.heightquest.com/2010/04/growing-taller-with-igf-1.html>.

L'axe hormone de croissance-IGF semble être un axe essentiel pour stimuler formation osseuse au cours de l'enfance. Cependant, la croissance osseuse est également influencée par d'autres facteurs hormonaux tels que : les hormones thyroïdiennes, les stéroïdes sexuels, les hormones calcitropes, l'insuline ou encore la leptine.

b) Hormones thyroïdiennes (55) (56) (57) (58) (59) (60)

Les hormones thyroïdiennes sont au nombre de deux : la thyroxine T4 (« pro-hormone ») et la triiodothyronine T3 (forme active.) Elles sont produites dans la glande thyroïde, située à la base du cou. La sécrétion d'hormones thyroïdiennes est régulée par l'axe hypothalamo-hypophysaire via notamment la TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*.) La thyroxine circulante provient de la glande thyroïde alors que la triiodothyronine provient majoritairement de la désiodation de l'hormone T4. Les hormones thyroïdiennes circulantes sont liées à des protéines porteuses incluant la TBG (*Thyroxin Binding Globulin*), la transthyrétine et l'albumine. L'action de T3 se fait grâce à sa fixation sur des récepteurs nucléaires aux hormones thyroïdiennes (TR α et TR β .) La fixation du ligand à son récepteur entraîne la transcription de facteurs responsables de diverses réponses tant métaboliques que cellulaires (prolifération, différenciation et apoptose.)

Chez les enfants, un hypothyroïdisme se traduit par une rupture dans la courbe de croissance, causée par un retard du développement osseux et des anomalies notamment au niveau des épiphyses des os longs. Récemment, une étude rapporte l'existence d'une mutation hétérozygote au niveau d'un gène codant pour les récepteurs aux hormones thyroïdiennes (TR α .) Bien que les concentrations plasmatiques en hormones T3 et T4 soient correctes, l'enfant présente des symptômes tels qu'un retard de l'ossification endochondrale et intramembraneuse, des anomalies du squelette et une petite taille. (61) Ces symptômes sont les mêmes que ceux observés en cas d'hypothyroïdisme. En cas de thyrotoxicose, la croissance osseuse est accélérée entraînant une fusion prématurée du cartilage de croissance et le maintien d'une petite taille. De même, une étude effectuée chez des souris ayant une mutation au niveau des récepteurs TR α et TR β , empêchant l'activité des hormones thyroïdiennes, montre un retard significatif de l'ossification endochondrale et intramembraneuse, un retard de croissance, une diminution de la minéralisation trabéculaire osseuse, et une réduction d'apposition d'os cortical. (62)

Sur les sites d'ossification endochondrale, lors du développement osseux, les récepteurs aux hormones thyroïdiennes (TR α 1, α 2 et β 1) sont principalement retrouvés au sein des chondrocytes. Les effets des hormones thyroïdiennes sur le cartilage sont maintenant bien connus : l'hormone T3 stimule la production des précurseurs chondrocytaires et régule la différenciation des cellules en chondrocytes hypertrophiques ainsi que leur éventuelle apoptose (cf. Figure 19.) L'hormone T3 favorise également la minéralisation de cette matrice cartilagineuse. Ces effets sur les chondrocytes sont également retrouvés au niveau de la plaque de croissance permettant le développement des os longs.

Sur les sites d'ossification intramembraneuse, les récepteurs aux hormones thyroïdiennes sont présents au niveau des ostéoblastes à la surface de l'os en formation. Leur rôle de stimulation du développement osseux sur ce site est cependant encore mal connu.

Sur les sites de remodelage osseux, les récepteurs aux hormones thyroïdiennes sont largement exprimés sur les ostéoblastes. T3 stimule la synthèse de facteurs tels que l'IGF-I impliqués dans la stimulation osseuse, mais également des cytokines telles que l'IL-6 impliquées dans la genèse des ostéoclastes. (63) (64) La triiodothyronine favorise ainsi d'une part la différenciation des ostéoblastes, la synthèse de la matrice osseuse et sa minéralisation en stimulant la production de collagène de type I, d'ostéocalcine et des phosphatases alcalines. D'un autre côté, l'action des ostéoclastes serait aussi stimulée par la présence de T3. En effet, un excès d'hormones thyroïdiennes entraîne une augmentation du nombre d'ostéoclastes et donc de l'activité de résorption osseuse. Cependant, le mécanisme d'action reste encore imprécis. En effet, les cultures d'ostéoclastes ne répondraient à T3 qu'en présence d'ostéoblastes, ce qui amène à l'hypothèse que le mécanisme de stimulation de la résorption osseuse serait indirect, via notamment la synthèse d'IL-6, des prostaglandines (PGE2) ou de RANK-L par les cellules de la lignée ostéoblastique. Des cofacteurs tels que la vitamine D activée pourrait même être nécessaires à cette activation. (65) La régulation de l'expression de l'ostéoprotégérine serait aussi influencée par T3, ce qui aurait un impact sur la résorption osseuse (cf. Figure 19.)

A l'âge adulte, une hypothyroïdie entraîne un ralentissement du remodelage osseux et un affaiblissement de l'activité de résorption/formation. L'augmentation de la durée du cycle de remodelage, avec un prolongement de la durée de minéralisation secondaire, augmente le risque de fractures. De même en cas de thyrotoxicose, l'accélération des cycles de remodelage osseux est aussi délétère pour le tissu osseux, avec une augmentation de la résorption osseuse. (66)

En résumé, les effets des hormones thyroïdiennes sont dépendants du stade de développement de l'organisme. Au cours du développement osseux, l'anabolisme prédomine sur le catabolisme osseux. Après la fin de la maturation des os, les hormones thyroïdiennes favorisent plutôt le catabolisme osseux. Il y a donc une dualité dans l'action de ces hormones.

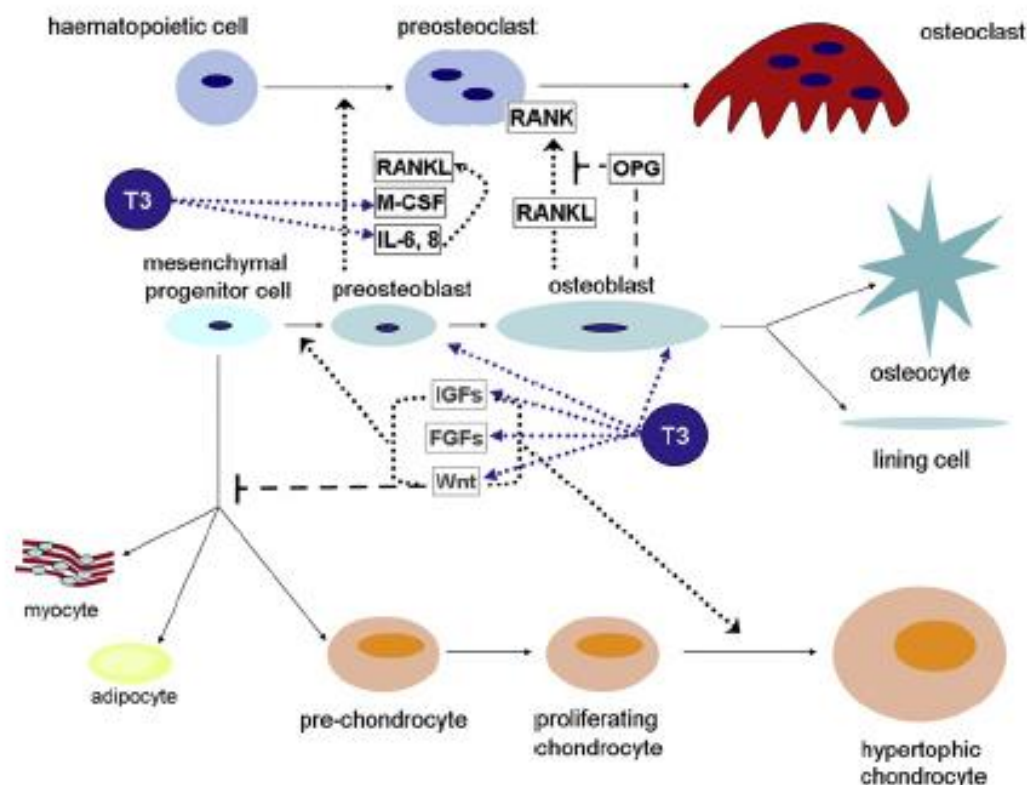


Figure 19 : Représentation des principales voies de signalisation de l'hormone thyroïdienne T3 sur les cellules osseuses

Source : Wojcicka A., Bassett D., Williams G. Mechanisms of action of thyroid hormones in the skeleton. *Biochimica Et Biophysica Acta*. 2013, Vol. 1830, 7, pp. 3979-3986.

c) Stéroïdes sexuels

Les stéroïdes sexuels, comprenant les progestagènes, les œstrogènes et les androgènes, jouent un rôle important dans la croissance osseuse. La puberté est marquée par une augmentation de la sécrétion pulsatile de GnRH par l'hypothalamus, entraînant alors une stimulation de la sécrétion des stéroïdes sexuels par les glandes sexuelles. Des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone ont été mis en évidence sur les ostéoblastes et les ostéoclastes humains. De même, des récepteurs aux androgènes, molécules anabolisantes au niveau du tissu osseux, sont présents sur les ostéoblastes. La présence de ces récepteurs au niveau des cellules osseuses implique une forte probabilité que les stéroïdes sexuels aient une action directe sur le tissu osseux. Les ostéoblastes contiennent également de nombreux enzymes permettant le métabolisme des stéroïdes sexuels (aromatase, 17β -hydroxystéroïd-deshydrogénase, etc.) Au cours de la puberté, de nombreuses interactions hormonales se mettent en place pour réguler au mieux le métabolisme osseux. Ces interactions complexes mettent en jeu le système GH/IGF vu précédemment et les hormones calcitropes, parathormone PTH, $1,25(\text{OH})_2$ vitamine D_3 . (67) (68)

➤ **Les œstrogènes** (68)_(69)_(70)_(71)

Bon nombre d'études et de publications s'intéressent au rôle des œstrogènes au cours du remodelage osseux. Dans ce cadre, les œstrogènes agissent principalement en inhibant la résorption osseuse, par action sur les ostéoclastes. Une déficience en œstrogènes est associée à une accélération du remodelage osseux et de la résorption osseuse.

Les données concernant le rôle des œstrogènes au cours de la croissance osseuse sont beaucoup moins nombreuses. L'augmentation du taux circulant d'œstrogènes à la puberté est bien marquée. Les œstrogènes régulent le taux d'hormone de croissance au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire, en augmentant dès le début de la puberté la fréquence et l'amplitude des pics de sécrétion de GH. L'augmentation de la sécrétion pulsatile de GH entraîne une augmentation importante de la sécrétion d'IGF-I, atteignant son maximum en moyenne à 14.5 ans chez les filles et 1 an plus tard chez les garçons. Au niveau hépatique, les œstrogènes régulent l'action de l'hormone de croissance. A faibles doses, les œstrogènes stimulent la sécrétion hépatique d'IGF-I et contribue à l'augmentation de la croissance osseuse. Cependant, à fortes doses (administration oral d'œstrogènes par exemple), l'expression d'IGF-I au niveau hépatique est diminuée, avec une possible inhibition de l'expression du récepteur hépatique à GH.

A la fin de la puberté et à une valeur «seuil » de concentration plasmatique (qui reste encore à définir), les œstrogènes exercent un effet inhibiteur sur la croissance osseuse. Le cartilage de croissance fusionne, induisant la fin de la croissance en longueur des os. La fin de l'acquisition osseuse survient ensuite avec une diminution progressive de l'apposition en épaisseur. (72)

De plus les effets des œstrogènes sur les hormones calciotropes entraînent une augmentation de l'absorption intestinale de calcium et de phosphore, en diminuent leur élimination urinaire, ce qui favorise la minéralisation osseuse.

Chez les garçons, les concentrations plasmatiques en œstrogènes sont beaucoup plus faibles. On pourrait alors penser que les effets décrits ci-dessus sont beaucoup moins marqués que les effets dus aux hormones sexuelles masculines. Cependant, une insensibilité aux œstrogènes liés à une mutation au niveau des récepteurs aux œstrogènes entraîne chez les hommes des troubles de la minéralisation osseuse et l'absence de soudure des cartilages de croissance. (73) Cette absence de soudure des épiphyses est également remarquée chez les personnes ayant un déficit en aromatase (enzyme permettant la synthèse d'œstrogènes à partir des androgènes). Elles présentent une croissance continue avec des membres disproportionnés par rapport à la taille, ainsi qu'un *Genu valgum* et une ostéoporose sévère. (74) A l'inverse, un apport d'œstradiol par voie transdermique induit un arrêt rapide de la croissance en longueur des os et une augmentation significative de la densité minérale osseuse, par accroissement de l'épaisseur corticale des os.

Bien que les œstrogènes aient prouvé leurs effets principalement au niveau du remodelage osseux, avec une action notamment sur la résorption osseuse, via un découplage entre résorption et formation bénéfique au maintien de la masse osseuse, les œstrogènes jouent tout à fait leur rôle également au moment de la puberté. Ils sont indispensables à la croissance osseuse très rapide survenant durant cette période.

➤ **Les androgènes** (75)_(76)_(77)

Les androgènes sont des hormones sexuelles sécrétées principalement chez les hommes mais également sécrétées par les ovaires de la femme en quantités beaucoup plus faibles. La testostérone est la principale hormone de cette famille. Outre ses fonctions de différenciation et de maturation sexuelles masculines, il est maintenant bien connu que les androgènes ont un effet anabolisant sur l'organisme. Les androgènes jouent un rôle clé dans la croissance particulièrement à la puberté et le remodelage du tissu osseux à l'âge adulte.

Pour illustrer son rôle, le syndrome d'insensibilité aux androgènes (autrement appelé testicule féminisant) constitue un modèle pour observer les effets d'une absence d'androgènes au sein de l'organisme. Les patients atteints de ce syndrome présentent un taux d'œstrogènes circulant tout à fait normal. Cependant, leur masse osseuse est plus faible que la normale chez les hommes, s'apparentant plutôt à celle observée chez les femmes. (77)

Les mécanismes d'action sont difficiles à établir, étant donné que le métabolite principal des androgènes, la testostérone, est aussi le substrat de la P450-aromatase, enzyme produisant l'estradiol. De ce fait, les effets des œstrogènes, dérivés ou non de la testostérone, prédominent aussi bien chez l'homme que chez la femme. Les androgènes exercent cependant un rôle direct non négligeable sur le tissu osseux, démontrés par la présence de récepteurs aux androgènes sur les cellules osseuses.

Au cours du développement osseux, et notamment au début de la puberté, les androgènes, notamment par leur aromatisation en œstrogènes, favorisent la croissance longitudinale des os en stimulant la formation d'os cortical au niveau des épiphyses. Ils favorisent également la croissance en épaisseur des os par augmentation de l'apposition périostéale, par action directe sur les récepteurs aux androgènes et à moindre degré par aromatisation en œstrogènes. A la fin de la puberté, ils stimulent la fusion du cartilage de croissance, par liaison aux récepteurs œstrogéniques, via l'aromatisation de la testostérone en œstrogènes. A l'âge adulte, les androgènes continuent à stimuler la croissance périostéale des os, augmentant l'épaisseur des os, notamment chez les hommes.

Les récepteurs aux androgènes sont retrouvés à la surface des ostéoblastes, des ostéoclastes et des cellules mésenchymateuses précurseurs de la lignée ostéoblastique. Plus les cellules osseuses ostéoblastiques sont différenciées, plus on retrouve de récepteurs aux androgènes, avec un pic

lorsque les ostéoblastes matures et les ostéocytes dominent par rapport aux cellules immatures. La présence des androgènes favorise également l'expression de leurs récepteurs. Les androgènes, via leur action directe sur les ostéoblastes favorisent la différenciation des cellules, la production de matrice organique (collagène, ostéocalcine et ostéopontine) et la minéralisation. Ils potentialisent également les effets anabolisants des contraintes mécaniques exercées sur le tissu osseux. L'expression des récepteurs aux androgènes au sein des ostéoclastes est responsable du potentiel de régulation des androgènes sur cette lignée cellulaire. Les traitements par androgènes induisent une diminution de la résorption osseuse par inhibition de la formation ostéoclastique, même stimulée par l'hormone parathyroïdienne. Le mécanisme d'action des androgènes à ce niveau impliquerait une augmentation de la sécrétion d'ostéoprotégérine par les ostéoblastes, bloquant alors le système RANK/RANK-L.

En résumé, les androgènes participent au développement du tissu osseux par action directe sur les cellules cartilagineuses et osseuses mais également par leur métabolisation en œstrogènes activant les récepteurs œstrogéniques de ces mêmes cellules. Leur impact est également marqué dans les cycles de remodelage osseux.

➤ **Dimorphisme sexuel** (68) (75) (78) (79) (80)

Etant donné la différence de stature entre les deux sexes, la question de l'impact des hormones sexuelles, présentes à des taux différents chez les hommes et chez les femmes, se pose. En effet, les pièces osseuses sont généralement plus volumineuses chez l'homme que chez la femme. Le squelette se développe différemment, notamment du côté du périoste. Ces différences apparaissent au moment de la puberté, là où la croissance osseuse est importante et liée aux modifications des taux circulants d'œstrogènes et d'androgènes. Le tissu osseux cortical est la zone la plus touchée par les hormones sexuelles. Au niveau du périoste, les œstrogènes répriment la formation osseuse et les androgènes la stimulent. C'est l'inverse au niveau de l'endoste : les œstrogènes stimulent la formation osseuse tandis que les androgènes l'inhibent fortement. L'estradiolémie étant plus faible chez les hommes, le taux ne serait pas suffisant pour inhiber la formation osseuse au niveau du périoste. Ceci explique que les hommes aient des os plus larges, avec une apposition plus importante que les femmes à la surface du périoste, mais pas forcément plus épais, car les androgènes inhibent la formation osseuse au niveau de l'endoste.

Les hormones sexuelles ne sont pas les seuls facteurs responsables du dimorphisme observé entre hommes et femmes. Effectivement, l'axe GH-IGF participe au développement du dimorphisme sexuel. GH et IGF augmentent de manière significative au moment de la puberté et une augmentation plus importante du taux d'IGF-I a été observée chez le jeune homme par rapport à la jeune femme au début de la puberté, période où se distinguent les différences entre les deux sexes. Il ne faut pas

oublier cependant que les œstrogènes exercent une régulation sur l'axe GH-IGF, démontrant une fois de plus l'influence majeure des hormones sexuelles dans le développement du squelette féminin et masculin. De même, les contraintes physiques s'exerçant sur le squelette en croissance influencent le dimorphisme sexuel du squelette, notamment par interaction avec les stéroïdes sexuels.

Ces différences observées entre les deux sexes amènent à la conclusion que les hommes développent généralement des pièces osseuses plus larges, plus résistantes que celles des femmes. Ces différences sexuelles n'entraînent pas de différence significative de densité minérale osseuse, l'acquisition minérale osseuse étant proportionnelle au volume de l'os. Cependant, une résistance plus importante des os diminue le risque de fractures liées à une fragilité osseuse.

2.2.2. Hormones calciotropes indépendantes de l'axe hypothalamo-hypophysaire

a) Hormone parathyroïdienne (PTH) et peptide apparenté à la PTH (17) (81) (82)

➤ L'hormone parathyroïdienne (PTH)

L'hormone parathyroïdienne est une hormone peptidique sécrétée par les cellules principales des glandes parathyroïdiennes. La sécrétion de PTH est régulée principalement par le taux circulant de calcium ionisé et à moindre mesure par la 1,25(OH)₂ vitamine D₃ (calcitriol), le phosphate, et le FGF 23 (*Fibroblast Growth Factor 23*.) En effet, la PTH est sécrétée en réponse à un faible taux circulant de calcium mais également lorsque le taux de phosphate circulant est trop élevé. A l'inverse, une hypercalcémie inhibe la libération de PTH.

La PTH est une hormone essentielle dans la régulation du métabolisme phosphocalcique. Le rein et l'os sont ses deux cibles essentielles (cf. Figure 20.) Les activités biologiques de la PTH sont multiples. Au niveau rénal, la PTH stimule la production de calcitriol, inhibe la réabsorption tubulaire de phosphate et stimule la réabsorption distale de calcium. Au niveau osseux, la PTH a des effets à la fois catabolisant et anabolisant. Son rôle est de stimuler la libération de calcium et de phosphate du pool localisé dans la matrice osseuse, afin d'effectuer des échanges rapides avec la circulation extracellulaire. Ce phénomène entraîne des modifications ultérieures du métabolisme osseux. Son action diffère selon le site d'action (os cortical ou trabéculaire), selon que la stimulation est continue ou intermittente et selon le taux hormonal dans le tissu osseux. Par exemple, une administration continue de PTH *in vivo* favorise la résorption osseuse tandis que l'administration intermittente de PTH stimule la formation osseuse. Divers types cellulaires sont mis en jeu et interagissent entre eux : cellules de la lignée ostéoblastique, cellules stromales de la moelle, cellules de la lignée ostéoclastique. Le récepteur à la PTH est exprimé par les ostéoblastes et un certain nombre de cellules stromales. Ces cellules, via la fixation de la PTH sur son récepteur, vont stimuler la

différenciation des précurseurs ostéoclastiques et l'activité des ostéoclastes présents. La PTH stimule en effet l'expression de RANK-L à la surface des ostéoblastes et inhibe l'expression de l'ostéoprotégérine. Ainsi la PTH favorise l'activité de résorption des ostéoclastes. La PTH peut également intervenir sur l'activité ostéoblastique. Elle diminue l'apoptose des précurseurs ostéoblastiques, stimule la prolifération des ostéoblastes et favorise la différenciation des cellules bordantes en ostéoblastes actifs. Elle module également l'expression de facteurs de transcription tels que l'IGF-1, le TGF- β , les cytokines IL-6 et IL-11. De plus, la PTH module l'expression de protéines matricielles telles que le collagène de type I, l'ostéocalcine, la BSP, l'ostéopontine et les phosphatases alcalines, ainsi que celle de protéases. La PTH module aussi l'expression de la sclérostine, protéine spécifique des ostéocytes qui inhibe la formation osseuse. Pour l'ensemble de ces effets, la PTH peut être stimulatrice ou inhibitrice en fonction du mode d'administration ou de sécrétion et de la différenciation de chaque type cellulaire.

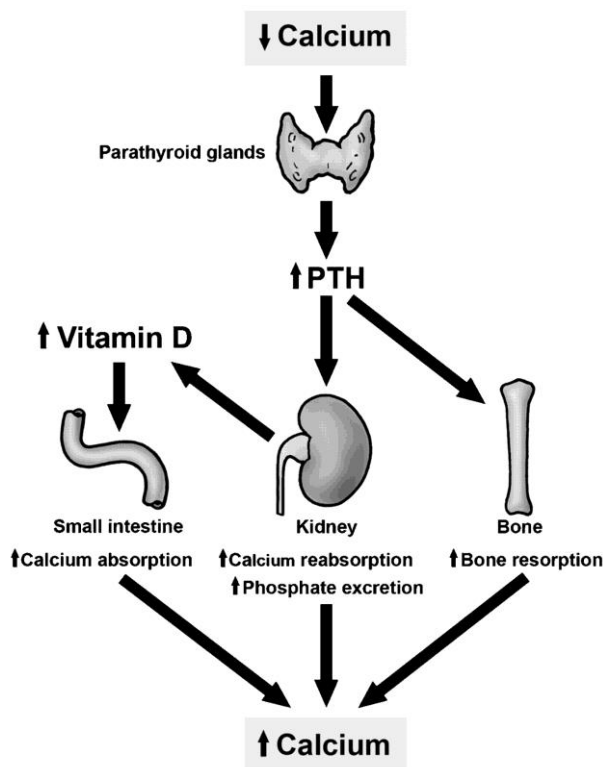


Figure 20 : Régulation de l'homéostasie calcique par la PTH

Source : FFM Blog. What You Don't Know About Bone Density. [En ligne] [Consulté le : 28 octobre 2014.]
<http://www.functionalfitmag.com/blog/2012/04/30/dont-bone-density/>.

➤ **Le peptide apparenté à la PTH (PTH-rp)**

Le peptide apparenté à la PTH, ou PTH-rP est un facteur agissant de manière paracrine ou autocrine. Il possède une extrémité N-terminale de 8 acides aminés commune avec la PTH. Cela lui confère la même affinité que la PTH au récepteur PTHR1. La PTH-rP est exprimée par un grand nombre de tissus fœtaux et adultes et en particulier par les chondrocytes pré-articulaires, les cellules péri-chondriales et les ostéoblastes. Il est particulièrement intéressant d'insister sur le rôle de ce peptide au cours de

l'ossification endochondrale, phase clé dans le développement du squelette. Ainsi, ce peptide contrôle entre autre la prolifération et la différenciation chondrocytaire. Il ralentit la différenciation des chondrocytes en chondrocytes hypertrophiques et participe au maintien de l'organisation en colonnes des chondrocytes en prolifération. La production de PTH-rP est stimulée par Ihh (*Indian Hedgehog*), protéine fortement exprimée dans la zone de transition au niveau de la plaque de croissance. PTH-rP est aussi exprimé et sécrété par les cellules de la lignée ostéoblastique (cellules bordantes, pré-ostéoblastes, ostéoblastes et ostéocytes) ainsi que par les cellules du périoste. Les études effectuées chez la souris montrent que la production locale de PTH-rP stimule le recrutement et la survie des ostéoblastes ainsi que la formation des ostéoclastes. (83)

Le PTH-rP est également exprimé au niveau des cellules de lactation des seins et est retrouvé en quantité abondante dans le lait maternel. Effectivement, en période de lactation, le PTH-rP va permettre la mobilisation du calcium provenant des os et le transport de ce calcium du sang vers le lait maternel. Dans le placenta, le PTH-rP régule l'apport au fœtus du calcium maternel.

L'hormone parathyroïdienne exerce un rôle important dans le maintien de l'homéostasie calcique. Pour cela, la PTH stimule la réabsorption calcique rénale, ce qui est en faveur du maintien d'une bonne minéralisation osseuse. Cependant, en cas de carence d'apport calcique, la PTH stimule le relargage de calcium des tissus osseux, ce qui entraîne une diminution de la minéralisation osseuse, délétère pour le tissu osseux. Le peptide apparenté à la PTH tient quant à lui tout son rôle dans le développement osseux, stimulant la formation osseuse au cours de l'ossification endochondrale durant la période fœtale.

b) 1,25(OH)₂ vitamine D₃ (17)

La 1,25 dihydroxyvitamine D₃ (calcitriol) est une hormone rénale dont la fonction première est de réguler l'homéostasie phosphocalcique et le métabolisme osseux. Depuis une vingtaine d'années, les études se sont portées sur le rôle plus général qu'exercerait la vitamine D sur l'organisme. Et en effet, des cellules de plus d'une trentaine de tissus différents expriment le récepteur au calcitriol, ce qui élargit le champ d'action de cette vitamine : régulation de la prolifération et de la différenciation de nombreux types cellulaires, modulation des défenses immunitaires de l'organisme, influence sur le risque de cancer (colon et sein notamment) et le risque de développement de certaines maladies auto-immunes comme le diabète de type I.

Cette hormone dérive d'un précurseur, la vitamine D, synthétisée et sécrétée par des cellules du tissu cutané sous l'influence du rayonnement solaire ou apportée par l'alimentation. Bien que la source majeure de vitamine D ne soit pas exogène, les carences retrouvées chez les jeunes enfants comme chez les personnes âgées peuvent être comblées en partie par un apport exogène. Cette partie sera donc traitée ultérieurement (cf. Facteurs nutritionnels.)

2.2.3. Autres hormones

a) L'insuline (84) (85) (86) (87)

L'insuline est une hormone produite par les cellules β des îlots de Langerhans au sein du pancréas. Elle présente des caractéristiques structurelles similaires à l'IGF (*Insulin-like Growth Factor*), facteur de croissance essentiel au développement osseux. Connue avant tout pour ses propriétés de régulation de la glycémie, elle joue également un rôle au niveau de la croissance du tissu osseux. En effet des récepteurs à l'insuline ont été retrouvés sur les cellules de la lignée ostéoblastique.

L'insuline présente un effet anabolisant protéique. Un régime riche en glucides favorise l'action d'épargne protéique. Ainsi, le diabète favoriserait l'apparition d'une ostéopénie chez l'enfant, voire même pourrait être une des causes d'ostéoporose juvénile. Des études effectuées chez des adolescents diabétiques (type I) montrent une masse osseuse et une taille des os plus faibles que dans les groupes de référence. (88) (89)

Les mécanismes d'action de l'insuline sur la croissance osseuse sont difficiles à distinguer de ceux de l'IGF, les voies de signalisation étant très semblables. Cependant, chez des souris déficientes en récepteurs à l'IGF au sein des cellules osseuses, on retrouve une réduction du volume de l'os trabéculaire, accompagnée d'un défaut de minéralisation, mais avec un nombre normal d'ostéoblastes. A l'inverse, chez les souris déficientes en récepteurs à l'insuline sur les ostéoblastes, le volume de l'os trabéculaire est également réduit, mais la minéralisation osseuse est normale et le nombre d'ostéoblastes est réduit. (90) (85) L'ostéocalcine, protéine sécrétée par les ostéoblastes, pourrait expliquer les effets de l'insuline sur le tissu osseux. En effet, l'expression de l'ostéocalcine est favorisée par la fixation de l'insuline sur son récepteur à la surface des ostéoblastes. Cette protéine, lorsqu'elle est décarboxylée (via une acidification du microenvironnement par les ostéoclastes), est libérée dans la circulation et agit comme une hormone. Une étude effectuée chez des souris chez qui les récepteurs à l'insuline étaient absents de la surface des ostéoblastes montre que ces souris présentent un faible taux circulant d'ostéocalcine décarboxylée, accompagné d'une réduction de l'acquisition osseuse. Cette diminution est due à un ralentissement de la formation osseuse avec un nombre réduit d'ostéoblastes. De plus, ces souris développent progressivement une hyperglycémie avec une intolérance au glucose pouvant s'accompagner d'une résistance à l'insuline. (85) Ces observations traduisent l'existence d'un cycle dans lequel l'insuline stimule la différenciation des ostéoblastes et la sécrétion d'ostéocalcine, protéine qui elle-même va participer au maintien de l'homéostasie du glucose, via son action sur le pancréas (cf. Figure 21.) La réponse due à la fixation de l'insuline sur son récepteur à la surface des ostéoblastes comporterait également une stimulation de la synthèse de collagène et de la production de phosphatase alcaline.

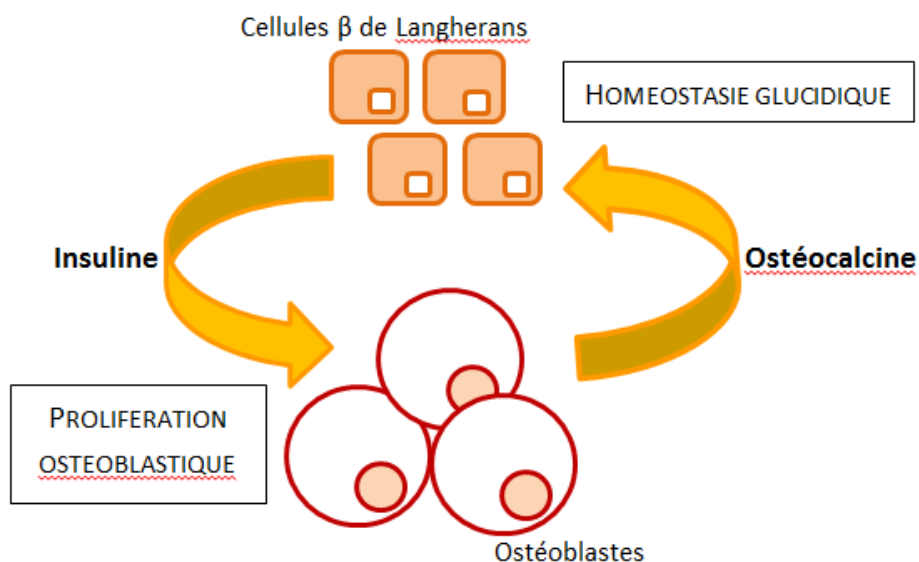


Figure 21 : Action de l'insuline sur le tissu osseux et de l'ostéocalcine sur le pancréas

b) La leptine (91)

La leptine est un peptide synthétisé par les adipocytes. Cette activité endocrine du tissu adipeux conduit à sa libération dans la circulation sanguine, pour son transport jusque sur son récepteur au niveau de l'hypothalamus. Son activité principale est la régulation des réserves de lipides de l'organisme. Elle contrôle également la sensation de satiété et donc la régulation de l'appétit.

Le rôle de la leptine sur le tissu osseux reste encore assez controversé. Des études *in vitro* suggèrent que la leptine stimule la prolifération des ostéoblastes et leur différenciation alors qu'elle inhiberait la différenciation des cellules stromales en adipocytes. (92) Cependant d'autres études montrent que la leptine n'a pas d'effet voire même un rôle favorisant l'apoptose des cellules stromales. (93) Les études *in vivo* démontrent quant à elles des effets positifs et négatifs de la leptine sur la masse osseuse. (94) (95) Une hypothèse suggère que la leptine aurait donc un effet positif sur la régulation de la masse osseuse par action directe sur la différenciation et la prolifération des ostéoblastes et un effet négatif indirect en inhibant la formation osseuse via ses récepteurs au niveau cérébral (hypothalamus.) Reste à prouver si la leptine joue un rôle prépondérant dans l'acquisition de la masse osseuse ou si ses effets sont pertinents uniquement dans des circonstances particulières (en cas de déficience complète par exemple.) Déterminer l'action précise de la leptine serait un moyen d'évaluer l'impact de l'obésité (excès d'adipocytes, cellules sécrétant la leptine) sur les pathologies osseuses telles que l'ostéoporose.

En conclusion, les facteurs hormonaux sont très nombreux à influencer d'une part le développement du tissu osseux mais aussi le remodelage de ce tissu. Les facteurs ont ici été traités séparément par souci de clarté, mais ils interagissent également entre eux,

leurs effets pouvant alors être amplifiés ou inhibés. Les mécanismes d'action au sein de l'organisme sont très complexes et encore explorés actuellement. Ces hormones interagissent également avec d'autres facteurs notamment exogènes comme les apports nutritionnels, avec comme exemple le calcium, apporté par l'alimentation et dont la régulation se fait en partie grâce à certaines hormones circulantes. D'autres facteurs nutritionnels sont également essentiels à la santé osseuse ; ils sont présentés à la suite de ce chapitre.

2.3. Facteurs nutritionnels

La qualité et la quantité du tissu osseux dépend de très nombreux facteurs dont les divers facteurs précédemment cités auxquels il faut ajouter les facteurs nutritionnels. Les apports alimentaires sont extrêmement importants lors du développement de l'organisme. La malnutrition est une des causes de perturbation de la croissance osseuse. Ainsi, le comportement alimentaire est un facteur sur lequel on peut agir dès le plus jeune âge pour favoriser la croissance des os. Les effets osseux de certains éléments tels que le calcium et la vitamine D sont maintenant bien connus. Il ne faut cependant pas oublier que d'autres minéraux et vitamines ont un rôle essentiel dans le développement, de même que la qualité nutritionnelle en matière de protéines et lipides. Cette partie décrit les fonctions et le métabolisme de ces nutriments, rappelle les besoins et les recommandations nutritionnelles et enfin établit un lien entre chaque nutriment et la santé osseuse.

2.3.1. Calcium

a) Fonctions et métabolisme (25) (96)

L'essentiel du calcium de l'organisme est contenu dans le squelette humain. Environ 99% de cet élément minéral est déposé au sein du tissu osseux, autour de la trame protéique sous forme de **cristaux d'hydroxyapatite**. Ces cristaux confèrent au tissu osseux sa résistance mécanique et représente une importante réserve de calcium mobilisable dans les situations où la balance métabolique demeure négative sur du long terme. Les valeurs dites « normales » de la calcémie oscillent faiblement entre 2,2 et 2,6mmol/L (88 à 104mg/L.). Si le calcium est fondamental pour l'os il l'est aussi pour l'ensemble du fonctionnement cellulaire. En effet le calcium ionisé contribue à de nombreuses fonctions telles que la contraction musculaire, la conduction nerveuse, la libération de neurotransmetteurs, la coagulation, l'activation de certaines enzymes, la sécrétion d'hormones, la mobilité et le renouvellement cellulaire ainsi que le maintien de l'intégrité de leurs membranes, la production d'énergie, etc. Une très faible proportion de calcium se situe dans le cytosol des cellules et agit comme un puissant second messenger. Le maintien à l'équilibre de la calcémie est donc essentiel

au bon fonctionnement de l'organisme. L'homéostasie calcique est assurée par l'absorption intestinale, la réabsorption tubulaire rénale et la résorption osseuse.

La **biodisponibilité** du calcium au niveau intestinal n'est pas de 100%. Le taux d'absorption du calcium dépend fortement de la quantité de calcium apporté par l'alimentation et oscille donc entre 10% lorsque l'apport est important et 50% s'il est réduit. Pour être absorbé, le calcium doit être sous sa forme soluble, ionisée. Deux mécanismes différents sont impliqués dans l'absorption intestinale du calcium : la voie intercellulaire et la voie transcellulaire. La voie intercellulaire (ou paracellulaire) intervient tout au long de l'intestin grêle. Le calcium est absorbé par un mécanisme de diffusion passive selon un gradient électrochimique, suivant les mouvements d'eau et de substances osmotiques tels que le sodium et le glucose. Cette voie, permettant l'absorption de 5 à 10% du calcium ingéré, n'est pas saturable, et l'absorption augmente lorsque les quantités de calcium ingérées augmentent. La voie transcellulaire intervient au niveau duodénal principalement mais également jéjunal. Cette voie dépend en partie du calcitriol. Plus la concentration en calcitriol augmente, plus l'absorption intestinale de calcium est élevée. Elle est cependant saturable et se règle en fonction des apports et des besoins corporels. Lorsque l'apport quotidien en calcium dépasse 800 à 1000mg/j, si la concentration sanguine en calcitriol est normale, l'absorption n'augmente quasiment plus. Ce type de transport est absent chez le nouveau-né pendant les premières semaines de vie. L'absorption intestinale de calcium se fait non seulement en fonction de la quantité de calcium ingérée mais également en fonction d'autres substances ingérées au même moment. Un régime pauvre en phosphates contribue à une meilleure absorption du calcium. Complexés au calcium, ils limitent sa solubilité et le passage transcellulaire. D'autre part, un faible taux de phosphore stimule la production de calcitriol et donc le transport actif intestinal de calcium. Le lactose aurait également un rôle favorable dans l'absorption calcique, en augmentant la perméabilité au niveau des jonctions entre les entérocytes. Les fibres d'origine végétale au contraire limitent l'absorption des minéraux. Cette inhibition est due à la présence de substance chélatrices de minéraux ; c'est le cas des phytates, oxalates et tanins. Certains végétaux comme le chou, riche en fibres mais pauvres en substances chélatrices ne modifient pas la biodisponibilité du calcium. Chez l'animal, les phosphopeptides provenant de la dégradation digestive de la caséine du lait exercent un effet positif sur l'absorption calcique. Ils augmenteraient la solubilité du calcium en empêchant sa liaison à la caséine et en inhibant sa précipitation en phosphate de calcium. Cependant, ces hypothèses n'ont pas encore été confirmées chez l'homme. Les graisses alimentaires peuvent également moduler l'absorption intestinale de calcium. La quantité de ces lipides, la longueur de leur chaîne et le degré de saturation de celles-ci conditionnent l'action positive ou négative sur l'absorption digestive. Le transport intestinal de calcium dépend aussi de certaines hormones. Comme vu ci-dessus, la vitamine D est susceptible de moduler l'absorption intestinale du calcium. Les œstrogènes, la prolactine,

l'hormone de croissance et l'hormone parathyroïdienne favorisent l'absorption du calcium. Les deux premières hormones agissent directement au niveau intestinal tandis que GH et PTH agissent en stimulant la production de calcitriol.

L'**excrétion** du calcium est majoritairement rénale. La réabsorption tubulaire rénale peut aller jusqu'à 98% du calcium filtré et sa régulation est très précise. En cas d'augmentation plasmatique du calcium, le rein s'adapte en augmentant l'excrétion de calcium. En effet, la charge calcique de l'organisme inhibe la réabsorption tubulaire de calcium, via l'activation du récepteur sensible au calcium présent sur les cellules parathyroïdiennes qui empêche la synthèse et la sécrétion de parathormone. A l'inverse, une hypocalcémie stimule la sécrétion de PTH qui augmente la réabsorption rénale de calcium. Le calcitriol stimule également les mécanismes de réabsorption tubulaire distale. Les protéines, via leur catabolisme en acides aminés soufrés diminuent le pH plasmatique et stimulent l'excrétion urinaire de calcium. En effet, l'acidité plasmatique est neutralisée par la libération de calcium à partir du réservoir osseux, augmentant alors la calcémie et donc la calciurie. Il en est de même pour le sel. Chez l'adulte, un excès de chlorure de sodium stimule l'élimination urinaire de calcium, contrairement aux bicarbonates notamment de potassium. Chez l'enfant et l'adolescent, l'effet délétère d'une consommation excessive de sel n'a pas encore été démontré avec certitude. L'utilisation excessive d'eaux riches en minéraux dont le calcium, en particulier chez les nourrissons constipés, peut entraîner une hypercalciurie voire même des lithiases. A l'inverse, la consommation de fruits et légumes ou de boissons minérales riches en bicarbonates diminue la calciurie.

b) Besoins, sources et niveaux de consommation

L'apport calcique via l'alimentation est un des facteurs modulables les plus importants dans le déterminisme de l'acquisition de la masse osseuse.

Les **besoins en calcium** dépendent de l'âge particulièrement en période de croissance osseuse. Au cours de la grossesse, un flux de calcium provenant du placenta est nécessaire à la minéralisation du squelette. Il est de 160mg/jour entre la 20ème et la 30ème semaine de grossesse et s'élève jusqu'à 260mg en fin de grossesse. Après la naissance, le contenu du squelette en calcium passe d'environ 25g chez le nouveau-né à 900-1300g chez l'homme adulte. Le capital calcique est donc croissant durant l'enfance, l'adolescence et le jeune adulte, stable chez l'adulte en bonne santé puis entame une phase de décroissance plus rapide chez la femme ménopausée que chez l'homme âgé. La fin de l'adolescence est marquée par une croissance staturale rapide et la moitié de la masse minérale osseuse est acquise à ce moment-là. Le doublement de la masse osseuse accroît considérablement les besoins en calcium, avec près de 600 à 700g de ce minéral déposés au sein du squelette entre 10 et 20 ans. Ces besoins correspondent à une accrétion de 200 à 250mg par jour. Si l'on tient compte des pertes urinaires et de la biodisponibilité assez faible du calcium (30-50%) au niveau intestinal,

l'apport quotidien en calcium alimentaire pendant l'adolescence devrait être de l'ordre de 800 et 1300mg par jour. (97)

En France, **les apports nutritionnels conseillés (ANC)** sont des valeurs nutritionnelles, définies pour chaque nutriment (protéines, glucides, lipides mais aussi les vitamines, minéraux et oligoéléments), permettant de couvrir les besoins de groupes d'individus afin d'optimiser le développement normal de l'organisme, et de prévenir l'apparition de pathologies à composantes nutritionnelles. Le tableau ci-après présente les ANC journaliers par tranches d'âge.

Tableau 1 : Apports nutritionnels conseillés en calcium chez les enfants et les adolescents

Tranches d'âge	ANC (mg/jour)
0-6 mois	400
6-12 mois	500
1-3 ans	500
4-6 ans	700
7-9 ans	900
10-19 ans	1200

Source : Anses. Le calcium. [En ligne] [Consulté le : 2 décembre 2014.] <https://www.anses.fr/fr/content/le-calcium>.

Il n'y a pas de recommandations particulières concernant la consommation de calcium au cours de la grossesse, mais le respect des ANC concernant la femme adulte (900mg/j) est un minimum pour subvenir aux besoins du fœtus en développement. Chez les jeunes adolescentes enceintes, les apports alimentaires sont encore plus importants, car leur croissance n'est pas terminée. (98)

Les **sources alimentaires** principales de calcium en France sont les produits laitiers. La teneur en calcium du lait reste constante pour une espèce et une race donnée (vache, chèvre, brebis.) Le lait de vache commercialisé est un grand mélange de laits de différentes espèces, la teneur en calcium est en moyenne de 1200mg/L, qu'il soit entier, demi-écrémé ou écrémé. Le lait de chèvre a des proportions équivalentes en calcium alors que le lait de brebis est plus riche (1500mg/L.) La teneur en calcium peut ensuite varier en fonction des variétés de fromage et des produits plus ou moins transformés (cf. Tableau 2.) Malgré des arguments soutenus par les détracteurs du lait et des produits laitiers impliquant des effets néfastes de ces aliments sur le tissu osseux (cf. Calcium, produits laitiers et santé osseuse), ce groupe d'aliments reste encore majoritairement consommé au sein de la population. Certaines eaux embouteillées ou de réseau sont particulièrement riches en calcium et participent à l'apport quotidien nécessaire (cf. Tableau 3.) On retrouve également du calcium dans les légumes verts (épinards, cresson, bettes), les choux, les légumineuses, les fruits secs et oléagineux (amandes, figues), les céréales et le pain complet, certains produits de la mer (moules, crevettes, sardines à l'huile), certaines herbes et épices (thym, cannelle) (cf. Tableau 4.)

Selon les tables CIQUAL de l'ANSES, les herbes et épices sont les aliments les plus riches en calcium. La quantité consommée est cependant faible, et ne participe que très peu aux apports quotidiens nécessaires. Le calcium d'origine végétale est le plus souvent peu absorbable. Les épinards par exemple contiennent des oxalates, les céréales et le pain complet contiennent des phytates formant des sels de calcium qui diminuent l'absorption intestinale du calcium. Les choux ne contiennent pas ce type de constituants, son absorption est donc meilleure. (98) (99) (100)

Tableau 2 : Teneur en calcium (mg/100g) de certains laits et produits laitiers

Aliment	Teneur en calcium (mg/100g)
Fromage à pâte ferme 28%MG	758
Fromage type camembert	269
Fromage de chèvre au lait cru ou pasteurisé (type Sainte Maure)	141
Fromage blanc	118
Lait demi-écrémé UHT	116.9
Yaourt au lait entier, nature, sucré	116

Source : ANSES. Table CIQUAL du calcium (2013)

Tableau 3 : Teneur en calcium (mg/100g) de certaines eaux de boisson

Eaux de boisson	Teneur en calcium (mg/100g)
Hépar®	57.5
Courmayeur®	51.7
Contrex®	48.1
Rozana®	30.5
Salvetat®	24.1

Source : ANSES. Table CIQUAL du calcium (2013)

Tableau 4 : Teneur en calcium (mg/100g) de certains aliments hors produits laitiers

Aliment	Teneur en calcium (mg/100g)
Thym	1260
Cannelle	1080
Sardines à l'huile	798
Amande	248
Figues séchées	167
Epinards	141
Chou	58.5
Pain complet	33

Source : ANSES. Table CIQUAL du calcium (2013)

L'étude INCA 2, menée entre 2005 et 2007, rapporte **la consommation alimentaire** des Français sur 7 jours consécutifs. (101) Les données de consommation de calcium chez les enfants entre 3 et 17 ans (n=1444) exprimées en apports quotidiens moyens par tranche d'âge sont les suivants :

- 804,4mg/j chez les 3-10 ans (Ecart-type ET = 282,8)
- 831,3mg/j chez les 11-14 ans (ET = 249,7)

- 781,8mg/j chez les 15-17 ans (ET = 263,8)

Une association positive est retrouvée entre apports de calcium et niveau d'éducation, de même que pour la consommation de produits laitiers. Le lait, les ultra-frais laitiers (yaourts, fromages frais et desserts lactés frais) et le fromage sont les produits fournissant le calcium les plus consommés dans cette tranche d'âge. Le petit déjeuner totalise le plus fort apport en calcium de la journée.

Si l'on compare les apports quotidiens observés avec les apports nutritionnels recommandés, quel que soit la tranche d'âge les apports semblent insuffisants. L'écart augmente à l'approche de la puberté, période où les besoins augmentent considérablement, soit un différentiel pouvant atteindre 350 mg. L'enquête CCAF (Comportements et Consommations Alimentaires en France) de 2007 rapporte que 30% des Français sont en situation de carence en calcium car en consomment une quantité inférieure aux 2/3 des ANC. (102) L'apparition de pathologies infantiles osseuses dans les pays occidentaux reste rare. Elles se manifestent à partir d'un seuil critique d'apport alimentaire au long cours inférieur à 300mg par jour. La pathologie osseuse infantile la plus connue est le rachitisme sévère chez l'enfant avec des anomalies du squelette et des anomalies biologiques. Cette situation est exceptionnelle en France et les carences sont rares chez les jeunes enfants. Toutefois se pose la question des conséquences à long terme sur le développement, le maintien de la masse minérale osseuse et de la résistance osseuse.

c) Calcium, produits laitiers et santé osseuse

Dans les pays occidentaux, le calcium est apporté majoritairement par une alimentation riche en produits laitiers (lait, fromages, yaourts, etc.) Il est maintenant clairement établi, via l'analyse de nombreuses études, une corrélation positive entre calcium, produits laitiers et santé osseuse et ce notamment durant la période de croissance osseuse. (103) Ces produits laitiers font cependant aujourd'hui polémiques quant à leurs réels bienfaits sur l'organisme. Nous nous intéresserons ici aux études concernant l'impact de la consommation de calcium chez l'enfant et l'adolescent à court, moyen et long terme. Diverses questions se posent parmi elles : Quel est le réel intérêt osseux d'un apport alimentaire calcique ? Sous quelle forme et au sein de quels types de produits alimentaires le calcium est-il le mieux assimilé ? Y'a-t il des périodes cruciales au cours du développement osseux où l'apport en calcium a plus d'impact ? Une supplémentation médicamenteuse est-elle nécessaire/efficace chez un enfant ou un adolescent en manque de calcium ?

➤ Intérêt de l'apport calcique dans l'acquisition et le maintien d'une bonne santé osseuse

Au cours de la vie fœtale, les concentrations plasmatiques en calcium (et phosphore) sont plus élevées qu'après la naissance. Le troisième semestre est marqué par une augmentation importante du calcium fœtal, les concentrations étant plus importantes chez le fœtus que chez la mère.

L'absorption intestinale et la réabsorption rénale de calcium chez la mère sont augmentées. Cependant, le calcium peut aussi être puisé au sein de la masse minérale osseuse de la mère pour subvenir aux besoins de l'enfant. Des études ont évalué l'impact sur la santé osseuse du fœtus d'une supplémentation en calcium chez des futures mamans. Certaines concluent à un effet positif sur la minéralisation du squelette fœtal suite à une supplémentation calcique chez des femmes ayant un faible apport de base. (104) Inversement, d'autres données suggèrent qu'une supplémentation en calcium chez des femmes enceintes gambiennes, dont les apports alimentaires sont nettement insuffisants (environ 350 mg/j) n'aurait pas d'impact sur la masse minérale osseuse du nouveau-né. La supplémentation en calcium pourrait cependant être bénéfique pour la mère, le calcium ingéré permettant de limiter la résorption osseuse. (105) Les études sont difficilement comparables, de par la complexité des critères d'évaluation de l'efficacité d'une supplémentation, le choix de la population échantillonnée mais aussi le caractère éthique d'effectuer des études chez les femmes enceintes et leurs enfants. **Une alimentation saine et équilibrée, avec une consommation régulière de produits laitiers notamment est à conseiller chez toute femme enceinte, pour que le tissu osseux ne soit pas la seule source de calcium pour le fœtus.** A noter qu'un apport calcique suffisant et régulier permet non seulement un bon développement du squelette du fœtus, mais également de réduire le risque d'accouchement prématuré et d'hypertension chez le nouveau-né. (106) (107)

A la naissance, le cordon ombilical est coupé et les apports en calcium venant de la mère sont brusquement interrompus. La calcémie diminue alors rapidement, stimulant la production de PTH. La PTH active les mécanismes de résorption osseuse afin de restaurer une calcémie adaptée. Cette phase de résorption osseuse est tout de même couplée à la formation osseuse, maintenant et même augmentant la résistance osseuse. Les enfants nés prématurément, et spécifiquement ceux pesant moins de 1500g à la naissance sont plus à risque de présenter des déficiences nutritionnelles affectant le développement osseux. En effet, bien que la calcémie diminue brutalement à la naissance, les nouveau-nés à terme ont pu avoir le temps de former leurs réserves minérales durant le troisième trimestre de la grossesse. Ces réserves seront suffisantes, en complément d'une alimentation normale, pour satisfaire aux divers besoins de l'organisme. L'enfant prématuré, s'il naît lors d'une phase de croissance et d'accrétion minérale importante, n'aura pas eu le temps d'établir ses réserves et sera plus susceptible de développer des pathologies osseuses telles que le rachitisme voir l'ostéomalacie à l'âge adulte. Bien que certains nutriments soient augmentés dans le lait de la maman qui accouche prématurément, certains enfants prématurés auront besoin d'un apport alimentaire enrichi notamment en calcium et phosphore. **Chez les enfants nés à terme ou ayant un poids de naissance correct, le lait maternel apporte le calcium nécessaire au bon développement de l'enfant, si l'alimentation de la mère fournit assez de calcium. Il en est**

de même pour les laits maternisés commercialisés. Leur formule est pleinement adaptée aux besoins du nouveau-né, avec une proportion en calcium moins importante que dans le lait de vache mais mieux assimilé par les nouveau-nés. (108)

La puberté est une autre période cruciale pour le développement osseux. Durant cette période, la supplémentation en calcium est dans un bon nombre d'études assimilée à un gain de masse osseuse. Ainsi, Bonjour *et al.* (109) comparent dans une étude en double aveugle contre placebo, l'impact d'une supplémentation en calcium chez des jeunes filles pré-pubères (8 ans en moyenne, n=149) sur la densité minérale osseuse, le contenu minéral osseux et la taille des os en 6 sites osseux distincts. Il en résulte une augmentation significative de la densité minérale osseuse dans le groupe supplémenté comparé au groupe placebo, notamment au site radial et fémoral. Cette différence de densité minérale osseuse est plus visible chez les jeunes filles consommant habituellement peu de produits riches en calcium. Chez les jeunes filles supplémentées, on observe également un gain de CMO (contenu minéral osseux), une augmentation de la longueur des os ainsi qu'une augmentation de la taille de ces patientes. Une méta-analyse publiée en 2008 combine les résultats de plusieurs études évaluant l'impact du calcium sur le contenu minéral osseux total chez des enfants de 7 à 17 ans. (110) Il en résulte que la supplémentation en calcium via l'alimentation et notamment l'augmentation de **la consommation de produits laitiers augmente le contenu minéral osseux total de manière significative chez les enfants ayant un faible apport calcique à la base.** Une supplémentation en calcium semble avoir beaucoup moins d'impact chez les enfants ayant un apport alimentaire de base régulier approximativement équivalent aux apports nutritionnels conseillés. L'âge de supplémentation est également une question qui se pose beaucoup en termes d'efficacité optimale de l'apport calcique. En effet, les études tendent à conclure qu'une supplémentation en calcium serait plus efficace chez les **enfants pré-pubères** (généralement, entre 7 et 9 ans) comparés aux jeunes adolescents entrant dans la puberté (10-12 ans) et ceux ayant déjà dépassés ce stade. (111) (112)

Au cours du développement et de la croissance du squelette, on distingue plusieurs phases d'accrétion importante : la période fœtale, où le squelette se met en place ; les premières années de vie, où la croissance staturale est importante de même qu'au moment de la puberté. Un apport en calcium suffisant, est donc indispensable durant ces différentes périodes mais également tout au long de la vie de l'enfant et de l'adolescent. Mais sous quelle forme apporter ce calcium ? Produits laitiers ? Autres sources alimentaires ? Supplémentation médicamenteuse ?

➤ **Calcium du lait et des produits laitiers** (99)_(113)_(114)_(115)

Les sources de calcium sont majoritairement alimentaires. Dans les pays occidentaux, les produits laitiers en sont la principale source : lait de vache, lait de chèvre et de brebis ainsi que leur dérivés (fromages, yaourts, etc.) Le calcium est aussi retrouvé dans des aliments tels que certains fruits et légumes, certaines céréales mais à des concentrations plus faibles. Certaines eaux de boisson sont aussi particulièrement riches en calcium minéral. N'oublions pas également le calcium apporté au nouveau-né lors de l'allaitement, calcium provenant alors du lait maternel.

Au cours de l'allaitement, le calcium du lait maternel est puisé en partie dans les réserves osseuses de la mère. Cette résorption est réversible au sevrage et sans conséquence à long terme, si l'apport alimentaire spontané de la mère allaitante est adéquat. Cependant chez les jeunes mamans adolescentes, les besoins en calcium sont plus importants, leur propre croissance n'étant pas encore achevée. Dans ce cadre particulier, une supplémentation en calcium peut être envisagée, surtout si l'apport nécessaire de base n'est pas respecté.

Les ⅔ du calcium consommé par les Français proviennent du lait et des produits laitiers. Ces produits font partie de l'alimentation courante dans les pays occidentaux. Leurs bienfaits, notamment sur les os, sont prônés par les institutions françaises depuis plusieurs dizaines d'années. Le lait était même distribué comme collation quotidienne dans les écoles, suite à un discours de Pierre Mendès France en 1954, de quoi rendre les enfants « studieux, solides, forts et vigoureux. » Le Plan National Nutrition Santé (PNNS) préconise actuellement la consommation de 3 à 4 portions de lait ou produits laitiers par jour, afin d'apporter le calcium nécessaire à la croissance des enfants mais également les protéines, la vitamine D et autres nutriments essentiels.

L'intérêt du calcium provenant des produits laitiers comparé à toute forme de supplémentation médicamenteuse est analysé dans bon nombre d'études. Une étude effectuée chez des filles de 10-12 ans (n=195, apports quotidiens en calcium <900mg) analyse l'impact d'une supplémentation calcique de 1000mg/j sous différentes formes : fromage, comprimés contenant seulement du calcium, et comprimés contenant calcium et vitamine D (200UI.) (116) La densité minérale osseuse augmente significativement dans tous les groupes comparés au groupe placebo. L'épaisseur de l'os cortical des os longs (mesurée au niveau du tibia) augmente significativement uniquement dans le groupe supplémentation en fromage comparé aux autres groupes. Les produits laitiers ont ici des effets plus bénéfiques sur la masse osseuse que le calcium seul provenant d'une forme médicamenteuse. Une autre étude effectuée chez des jeunes filles (n=264, apports quotidiens en calcium en moyenne 833mg) arrive aux mêmes conclusions sur le bénéfice plus important des produits laitiers comparé au calcium seul. (117) Cette étude conclue à un effet positif du calcium sur la densité minérale osseuse, qu'il soit apporté via les produits laitiers ou une autre forme. Les produits laitiers exercent des effets

positifs supplémentaires sur la croissance osseuse et l'apposition périostéale. En effet, les produits laitiers apportent non seulement du calcium mais également d'autres nutriments comme le magnésium et les protéines qui participent au bénéfice osseux. La présence de lactose et de calcium sous forme mieux assimilée de phosphocaseinate de calcium peut également expliquer cette différence observée. Enfin, la répartition au cours des repas dans la journée, contrairement à une supplémentation biquotidienne avec des comprimés favorise l'absorption du calcium alimentaire. A noter que les effets bénéfiques d'une supplémentation sont plus faibles lorsque les apports de base sont élevés.

Malgré leurs effets bénéfiques démontrés, le lait et les produits laitiers sont un groupe d'aliments faisant actuellement l'objet de nombreuses discussions et controverses quant à leurs bienfaits. Thierry Souccar, auteur de « Lait, mensonges et propagande » (118), expose ses arguments allant à l'encontre des recommandations nutritionnelles nationales. Parmi ces arguments, un apport élevé en calcium dès l'enfance solliciterait prématurément les ostéoblastes et épuiserait leur stock, diminuant ultérieurement la capacité de l'os à se renouveler. Les informations concernant la variation du nombre et des propriétés des cellules souches mésenchymateuses sont effectivement parfois contradictoires. Certaines données scientifiques vont à l'encontre de cette théorie, aucun changement n'étant observé sur la capacité de différenciation de ces cellules souches sur des modèles animaux. (119) D'autres expriment la possibilité d'une différenciation mésenchymateuse plutôt en faveur de la lignée adipocytaire avec l'âge, conséquence possible du stress oxydatif. (120) Pour autant, bien qu'un apport en calcium favorise la formation osseuse, aucune étude scientifique n'assure que le calcium participe à l'épuisement des ostéoblastes. (121) Le lien entre densité minérale osseuse et risque de fractures est également remis en cause. Les détracteurs du lait et des produits laitiers s'appuyant sur une étude scientifique, mettent en avant le risque de fractures plus élevé chez les femmes Scandinaves, alors qu'elles ont une masse osseuse plus importante que leurs équivalentes françaises. (122) De plus, cette population consommerait plus de produits laitiers. Il ne faut cependant pas oublier que la santé osseuse englobe un certain nombre de facteurs, dont des facteurs génétiques et environnementaux (l'ensoleillement ou le risque de chute lié à l'environnement et au climat par exemple) à prendre en compte en parallèle de l'alimentation. On ne peut ainsi pas conclure d'une relation de cause à effet sur une simple corrélation statistique entre deux facteurs. La notion même de densité minérale osseuse comme méthode de dépistage et d'évaluation d'un risque d'ostéoporose est critiquée par T. Souccar. Il prend exemple de certaines populations asiatiques, qui consomment moins de lait et ont moins de pathologies chroniques telles que l'ostéoporose. Le Docteur Jean-Marie Bourre, au travers son article « Les arguments des détracteurs du lait et des produits laitiers : un monument d'erreurs ! » (123), contredit ce point de vue et argumente sur l'espérance de vie plus faible de ces populations, ainsi que des structures de soin et de dépistage moins importantes, ne

permettant pas d'établir des statistiques sérieuses. La présence de protéines dans le lait est également pointée du doigt. Elles favoriseraient la perte de masse osseuse par augmentation de l'excrétion urinaire du calcium. L'augmentation de la calciurie dans un régime riche en protéines est incontestable. Reste à savoir si ce calcium provient d'une augmentation de la résorption osseuse ou s'il provient d'une augmentation de l'absorption du calcium alimentaire. De même, il existe plusieurs types de protéines. Les protéines du lait sont des protéines de haute qualité, apportant les acides aminés essentiels, non synthétisés de manière endogène. Y a-t-il certaines catégories de protéines plus impliquées que d'autres dans ce phénomène (cf. Protéines) ? De même, certains lipides saturés inhiberaient l'absorption calcique (124) (cf. Lipides.)

En résumé, le lait et les produits laitiers sont, dans la culture occidentale, la principale source de calcium. Au regard des nombreuses informations concernant le sujet, il est important de souligner que le danger se situe surtout dans les situations extrêmes : supprimer entièrement les produits laitiers de son alimentation ou au contraire en consommer à l'excès. La consommation du lait et des produits laitiers ne doit pas être négligée. La richesse des produits laitiers non seulement en calcium mais également en minéraux, protéines, vitamines et autres nutriments en font une source alimentaire indispensable au bon développement osseux. Des sources végétales et certaines eaux minérales naturelles peuvent compléter les apports quotidiens. L'absorption intestinale du calcium dépend de la forme sous laquelle il est présent au sein de l'aliment, mais également de l'environnement dans lequel il se trouve (richesse en protéines, teneur en phosphore, insolubilisants.) Il existe notamment un « effet repas » qui améliore l'absorption du calcium lorsqu'il est ingéré lors d'un repas, particulièrement en cas de supplémentation. Au contraire, la présence de lipides saturés dans la partie distale des intestins pourrait être à l'origine d'une diminution de l'absorption du calcium. Sa biodisponibilité au sein de l'organisme dépend non seulement de son taux d'absorption mais également et essentiellement par la quantité éliminée au niveau urinaire. Ainsi certains facteurs alimentaires comme les protéines aciduriantes augmentent son élimination urinaire.

d) Conclusion (125)

Le calcium est l'élément minéral le plus abondant de l'organisme. Stocké massivement dans le tissu osseux, il participe activement à la minéralisation de celui-ci, au développement du squelette et donc à l'acquisition et au maintien de ses propriétés (soutien, protection, résistance.) Cet élément essentiel à la croissance est apporté quotidiennement par l'alimentation. Dans les pays occidentaux, les carences extrêmes sont rares au cours de la croissance. Cependant, l'approche de la puberté est une période critique face à l'alimentation ; les produits laitiers sont mis de côté au profit d'autres groupes de produits alimentaires. Des conseils diététiques simples tels que la consommation d'un produit laitier à chaque repas (lait, laitage, fromage) garantit un apport conséquent optimal à la santé osseuse et notamment à l'acquisition du pic de masse osseuse. Une supplémentation en calcium peut s'envisager dans le cadre d'un refus, pour quelque raison que ce soit, de consommer du lait, des produits laitiers et dont les sources calciques autres sont insuffisantes.

Le calcium n'est pas le seul élément nutritionnel indispensable à la santé osseuse. Parmi ses plus proches alliés, le phosphore est un élément minéral essentiel au développement du tissu osseux. Son métabolisme est étroitement lié à celui du calcium au sein de l'organisme. D'autres minéraux, vitamines et oligoéléments tels que le zinc, le magnésium ou encore le silicium ainsi que la vitamine D présentent également des propriétés fondamentales dans le cadre de la santé osseuse.

2.3.2. Phosphore

a) Fonctions et métabolisme (96) (126) (127)

Le phosphore, élément minéral essentiel au fonctionnement de notre organisme, représente 1% de la masse corporelle, soit environ 700g à l'âge adulte. Il est généralement complexé à des molécules telles que l'oxygène ou le calcium, sous forme de phosphates. La majorité du phosphore de l'organisme (80 à 85%) est lié au squelette sous forme de **sels d'hydroxyapatite**. Le phosphore participe à la minéralisation du squelette et donc à la résistance de celui-ci, permettant notamment la station debout et la locomotion. Le squelette est également une réserve d'ions mobilisable pour maintenir l'homéostasie phosphocalcique.

Dans les tissus mous, il est majoritairement situé au niveau cellulaire où il forme des liaisons pyrophosphates de haute énergie au sein de l'ATP et participe aux phénomènes de signalisation grâce à la phosphorylation ou déphosphorylation de protéines. Il entre dans la composition de seconds messagers intracellulaires tels que l'inositol triphosphate (IP3), l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) et la guanosine monophosphate cyclique (GMPc.) Au sein du noyau, les phosphates participent à la formation et à la stabilisation des acides nucléiques. Les phosphates extracellulaires sont présents sous forme organique au sein de phospholipides circulants et sous forme inorganique,

qui peut être dosée en routine. Ils participent à l'équilibre acido-basique intra et extra cellulaire, en se comportant comme un système tampon.

La phosphatémie se situe entre 0.80 à 1.40mmol/L (soit 25 à 43mg/L exprimé en forme pondérale de phosphore.) Elle varie avec l'âge : elle est maximale chez le nourrisson, et demeure 1.5 fois plus élevée chez l'adolescent que chez l'adulte. Après la puberté, la phosphatémie diminue progressivement pour atteindre les valeurs adultes. Chez la personne âgée, elle décroît de façon continue chez les hommes tandis qu'elle se stabilise après la ménopause chez les femmes. Comme pour le calcium, le contrôle des concentrations sériques dépend des entrées (au niveau intestinal), sorties (au niveau rénal) et des échanges entre le tissu osseux et le milieu extra cellulaire.

L'**absorption** du phosphore se fait au niveau intestinal par un double mécanisme. La voie passive, via un transfert paracellulaire, prédomine au moment des repas. Un transfert actif s'effectue également au niveau duodénal et jéjunale. Ce transport actif est sous la dépendance du calcitriol. Dans le cadre d'une alimentation équilibrée, 60 à 75% des phosphates ingérés sont absorbés. Ce phénomène n'est quasiment pas saturable, ce qui peut favoriser la survenue d'hyperphosphatémie lorsque l'excrétion rénale fait défaut (en cas d'insuffisance rénale chronique par exemple.) La biodisponibilité du phosphore dépend de la source alimentaire et du contenu intestinal. Ainsi, la présence en excès de calcium ou d'aluminium dans la lumière intestinale empêche l'absorption du phosphore via la formation de complexes insolubles. Les forts consommateurs d'anti-acides à base de sels d'aluminium peuvent alors être sujets à l'hypophosphatémie. Les boissons contenant des phosphates et le phosphore des additifs alimentaires ont une très bonne biodisponibilité. Elle est plus faible lorsque les phosphates sont liés à du calcium ou des acides aminés (dans le fromage par exemple) ou encore à des phytates (dans certains végétaux.) Une carence d'apport entraîne un processus de compensation impliquant l'activation de la production rénale de calcitriol ce qui augmente la capacité d'absorption intestinale. Un excès de phosphore entraîne au contraire une diminution de la production de calcitriol et une augmentation des mécanismes d'excrétion rénale.

Après filtration glomérulaire, 80 à 95% des phosphates sont réabsorbés activement au niveau tubulaire proximal. L'élimination urinaire du phosphore est liée aux apports, à la phosphatémie, et à la filtration glomérulaire. La réabsorption tubulaire des phosphates est sous la dépendance de la parathormone et du FGF 23 qui la diminuent. Chez l'enfant, le calcitriol et l'IGF-I réguleraient directement ou indirectement la réabsorption tubulaire pour maintenir une phosphatémie élevée répondant aux besoins de minéralisation liés à la croissance.

b) Besoins, sources et niveaux de consommation (128) (129) (130)

L'apport alimentaire est essentiel pour couvrir les besoins en phosphore de l'organisme et du métabolisme osseux en particulier. Les besoins en phosphates liés à la croissance du squelette suivent les besoins en calcium. Les apports en phosphore et calcium doivent être équivalents, pour un rapport calcium/phosphate environ égal à 1,2-1,5. Les besoins varient légèrement selon le climat, l'ethnie, les habitudes alimentaires et le mode de vie des individus.

Les recommandations évoluent alors continuellement en fonction de ces paramètres. Les données AFSSA (actuellement l'ANSES) de 2001 établissent des apports nutritionnels conseillés par tranches d'âge (cf. Tableau 5.)

Tableau 5 : Apports nutritionnels conseillés en phosphore chez les enfants et les adolescents

Tranches d'âge	ANC (mg/jour)
0-6 mois	100
6-12 mois	275
1-3 ans	360
4-6 ans	450
7-9 ans	600
10-12 ans	830
13-15 ans	800-830
16-19 ans	800

Source : Martin, A. *Apports nutritionnels conseillés pour la population française*. 3ème. Paris : Tec & Doc Lavoisier, 2001. p. 605.

Les sources alimentaires contenant du phosphore sont nombreuses. On peut citer trois sources de phosphore alimentaire : les protéines animales (viandes, produits de la mer, fromages, œufs), certains végétaux (céréales et oléagineux) et les additifs des aliments industriels. Le tableau ci-après répertorie des aliments particulièrement riches en phosphore.

Tableau 6 : Teneur en phosphore (mg/100g) de certains aliments

Aliments	Teneur en phosphore (mg/100g)
Levure alimentaire	1300
Fourme d'Ambert	1040
Beaufort	788
Emmental	627
Foie	229-485
Poulet	164-480
Noisette	458
Sardine	262-530
Soda au cola	13.7-17

Source : ANSES. Table CIQUAL du calcium (2013)

Bien que la teneur en phosphore soit beaucoup moins élevée dans les sodas, sa biodisponibilité est largement supérieure (jusqu'à 90%) à la biodisponibilité du phosphore d'origine animale (50%). Le phosphore issu des végétaux est moins bien absorbé, en raison de la présence des phytates.

L'étude INCA 2 (101) faisant état des consommations alimentaires françaises, rapportent ces valeurs moyennes, établies par tranches d'âges scolaires (n=1444) :

- 1008,7mg/j chez les 3-10 ans (ET = 282,5)
- 1129,8mg/j chez les 11-14 ans (ET = 269,2)
- 1119,7mg/j chez les 15-18 ans (ET = 319,5)

Selon ces résultats, les apports sont généralement excédentaires aux besoins chez les enfants et les adolescents. Cela peut s'expliquer en partie par la tendance plus importante à cette période à la consommation des sodas et plats industrialisés riches en phosphates. En cas de charge excessive, la production rénale de calcitriol diminue, entraînant une diminution de l'absorption intestinale de phosphore (et de calcium.) La production de PTH est alors stimulée, ce qui peut augmenter la résorption osseuse.

Dans la culture occidentale, les carences en phosphore sont très rares. Des cas de carences ont été observés par le passé chez des prématurés recevant des apports en phosphore insuffisants (lait maternel non supplémenté ou nutrition parentérale inadaptée.) En l'absence de correction, un rachitisme et des lésions de néphrocalcinose pouvaient apparaître. De nos jours, cela reste du domaine de l'exceptionnel car les laits maternel et maternisés en contiennent suffisamment et la nutrition parentérale est adaptée pour l'alimentation des prématurés. Actuellement, les déficits avérés sont généralement liés à la malnutrition, la dénutrition, ou à une maladie empêchant l'absorption digestive du phosphore. Un déficit d'apport en phosphates active des mécanismes de

compensation tels qu'une augmentation de la réabsorption rénale, augmentation de la synthèse de calcitriol entraînant une augmentation de l'absorption intestinale de phosphates, et libération accrue de ces minéraux provenant du tissu osseux. A long terme, l'hypophosphatémie peut donc avoir des conséquences négatives sur l'os et le cartilage de croissance.

Le taux de phosphore doit donc être maintenu à un taux stable pour éviter les carences ou les excès, pouvant tous deux être néfastes pour le tissu osseux.

c) Phosphore et santé osseuse

Les études épidémiologiques révèlent plutôt un excès de consommation de phosphore, notamment chez les enfants et les jeunes en croissance. En effet, la consommation de produits laitiers a diminué au profit de boissons à faible pouvoir nutritionnel comme les boissons gazeuses type sodas, riches en phosphore. Quelles conséquences cliniques ces changements peuvent-ils avoir ?

Les études cliniques démontrent une corrélation négative entre apport excessif en phosphore (le cas le plus fréquent dans la culture occidentale) et santé osseuse. Neville *et al.* (131) mettent en évidence un effet néfaste d'un apport excessif en phosphates ($1591 \pm 483 \text{ mg/j}$), apports supérieurs aux apports calciques, sur la densité minérale au niveau du col fémoral chez des adolescents âgés de 15 ans ($n = 443$.) Un excès de phosphore a également un effet délétère sur la taille des os chez des enfants danois âgés de 10 ans ($n = 105$.) (132) Le risque de fractures peut donc s'avérer plus élevé chez ces jeunes en pleine croissance. C'est ainsi que Wyshak *et al.* (133) établissent une corrélation étroite entre consommation de boissons gazeuses type cola et fractures osseuses chez des jeunes filles en croissance ($n = 76$, âge moyen = 14,3 ans.) Cette corrélation n'est cependant pas retrouvée de façon significative chez les garçons. En effet, les garçons ont de manière générale un apport calcique de base plus élevé que les filles, associé à une activité physique plus importante. Ils ont donc un risque moindre que l'accrétion osseuse soit altérée. Les données de Boudreau *et al.* (134) conduisent à associer un défaut de minéralisation osseuse plutôt à un manque de consommation de lait que de consommation excessive de boissons riches en phosphore et pauvres en autres nutriments.

d) Conclusion (128)

Les changements d'habitudes alimentaires observés dans la culture occidentale se traduisent par une diminution de la consommation de produits laitiers au profit de boissons à faible pouvoir nutritionnel comme les sodas. Ce manque de produits laitiers associé la consommation de boissons gazeuses, de fast-foods et de plats industrialisés riches en phosphore conduit à un déséquilibre de l'apport phosphocalcique, source d'altération de la santé osseuse.

Les additifs alimentaires les plus riches en phosphates inorganiques, et donc à éviter, sont :

- acide orthophosphorique (E 338) utilisé dans les sodas
- orthophosphates de sodium (E 339)
- orthophosphates de potassium (E 340)
- orthophosphates de calcium (E 341)
- orthophosphates de magnésium (E343)
- diphosphates (E 450), triphosphates (E 451), polyphosphates (E 452) utilisés dans les fromageries, les laits concentrés et en poudre, mais aussi dans les charcuteries, le surimi et en boulangerie.

La population adolescente est une population particulièrement à risque. Le phosphore retrouvé en excès dans l'organisme peut alors être délétère pour la croissance osseuse et la qualité de minéralisation de ce tissu, avec des conséquences au long terme.

2.3.3. Magnésium

a) Fonctions et métabolisme (25) (130) (135) (136)

Le magnésium est le quatrième cation de l'organisme en termes de concentration. Majoritairement intracellulaire, il est réparti de manière inégale dans les tissus : 55% au sein du tissu osseux, 45% dans les tissus mous dont 20% dans les muscles striés squelettiques. L'organisme adulte en contient environ 25g. Le magnésium est un cofacteur de nombreux systèmes enzymatiques et est impliqué dans un grand nombre de fonctions cellulaires en lien avec les besoins énergétiques et donc le métabolisme énergétique (cycle de l'acide citrique, phosphorylations oxydatives, glycolyse, etc.) ainsi qu'avec la transcription de l'ADN. Les os jouent un rôle de réserve en magnésium, où le minéral est majoritairement **associé aux cristaux d'hydroxyapatite**. Le magnésium fortement associé au cristal n'est mobilisable que lors de la résorption osseuse. Une petite quantité de magnésium se situant sur la couche périphérique du cristal est plus facilement échangeable. Impliqué dans la nucléation de ces cristaux, sa présence est nécessaire à l'acquisition et au maintien d'une bonne résistance osseuse. Au sein de ce tissu osseux, le magnésium pourrait influencer la formation osseuse par stimulation directe de la prolifération des ostéoblastes.

Le magnésium est absorbé tout le long de l'intestin, et de façon plus marquée au niveau de l'intestin grêle distal (iléum.) Les voies paracellulaire et transcellulaire permettent le passage du magnésium dans le compartiment plasmatique. La voie paracellulaire est prépondérante au niveau de l'intestin grêle, associant passage de magnésium et flux hydrique. Un transporteur spécifique et saturable permet le passage actif transcellulaire du magnésium, principalement au niveau de l'iléum. Seule la forme soluble ionisée est absorbée, la digestion des aliments est donc nécessaire à l'assimilation de ce minéral. Lorsque les apports en magnésium sont importants, le transport passif domine ; à

l'inverse lorsque les apports sont faibles le transport actif est prépondérant. Pour une dose inférieure à 40mg de magnésium, l'absorption est de 65-70%. Pour un apport entre 960 et 1000 mg de magnésium, le pourcentage absorbé diminue à moins de 14%. Cependant, en valeur absolue, plus les apports sont importants, plus le magnésium est retrouvé en quantité importante dans l'organisme. Mieux vaut donc répartir les apports en magnésium tout au long de la journée pour optimiser son absorption digestive. Les interactions avec d'autres nutriments au niveau du tube digestif est rare. Des apports supérieurs à 2g de calcium par jour entraînent une diminution de l'absorption du magnésium. D'autre part, un apport accru en fer augmente l'absorption du magnésium. La présence concomitante de phosphore et de magnésium dans la lumière intestinale diminue l'absorption de ces minéraux, par formation de complexes insolubles. Cependant ces mécanismes sont visibles surtout à court terme, des mécanismes de compensation se mettent en place pour équilibrer au mieux le bilan magnésique. En pratique, la concentration magnésique dans le tube digestif est l'élément le plus important influençant l'absorption digestive.

Le rein est le principal organe impliqué dans l'élimination du magnésium. Le magnésium est filtré au niveau du glomérule ; 95% du magnésium ultrafiltrable est réabsorbé. En cas de carence magnésique, la réabsorption rénale est augmentée. A l'inverse, lorsqu'un excès de magnésium est absorbé, la magnésurie augmente. Dans des conditions physiologiques, la magnésémie est l'élément responsable de l'excrétion urinaire du magnésium. Des récepteurs spécifiques au magnésium sont d'ailleurs présents au niveau péri-tubulaire.

b) Besoins, sources et niveaux de consommation (130)

Chez les nourrissons, les apports adéquats en magnésium sont basés sur la concentration de ce minéral dans le lait maternel et sur la consommation progressive d'aliments solides. Ils sont de 30 mg/j au cours du premier semestre de vie et à 75mg/j au cours du second semestre. Chez les enfants le besoin moyen est estimé à 5mg/kg/j. Il augmente à 5,3mg/kg/j chez les adolescents en période de croissance. Le besoin accru de magnésium au cours de la grossesse n'est pas compensé par des mécanismes d'épargne (absorption intestinale et excrétion rénale) comme c'est le cas pour le calcium. Il peut donc être nécessaire de supplémenter la femme enceinte de même que la femme allaitante, bien que la période de lactation soit accompagnée d'une diminution de l'excrétion rénale et une augmentation de la résorption osseuse. Le tableau suivant permet de récapituler, en fonction des tranches d'âge, les apports nutritionnels conseillés pour la population française (en mg/j.)

Tableau 7 : Apports nutritionnels conseillés en magnésium chez les enfants et les adolescents

Tranches d'âge	ANC (mg/jour)
0-6 mois	40
6-12 mois	75
1-3 ans	80
4-6 ans	130
7-9 ans	200
10-12 ans	280
13-19 ans	370-410

Source : **Martin, A.** *Apports nutritionnels conseillés pour la population française*. 3ème. Paris : Tec & Doc Lavoisier, 2001. p. 605.

Les sources alimentaires les plus riches en magnésium sont le cacao, les légumes secs et les céréales complètes. On en retrouve également en quantité notable dans certaines eaux minérales naturelles et dans certains fruits et légumes comme les épinards ou les bananes (cf. Tableau 8.)

Tableau 8 : Teneur en magnésium (mg/100g) de certains aliments et boissons

Aliment	Teneur en magnésium (mg/100g)
Cacao	376
Amande	232
Noix	126
Pain complet	108
Haricot blanc	60,6
Epinards	53
Banane	32,8
Eau minérale gazeuse Rozana®	15,6
Eau minérale non gazeuse Hépar®	14,5

Source : **ANSES**. Table CIQUAL du calcium (2013)

L'étude INCA 2 (101) faisant état des consommations alimentaires françaises, rapportent ces valeurs moyennes, établies par tranches d'âges scolaires :

- 196,3mg/j chez les 3-10 ans (ET=54,5)
- 227,0mg/j chez les 11-14 ans (ET=54,4)
- 227,6mg/j chez les 15-17 ans (ET=64,7)

On constate que les apports en magnésium augmentent légèrement, avec l'augmentation des portions alimentaires ingérées. Cependant, les besoins eux augmentent considérablement, notamment lors des périodes de forte croissance comme à l'adolescence. Si les apports sont en

moyenne satisfaits pour les enfants de moins de 10 ans, force est de constater l'importance du déficit chez les adolescents de plus de 12 ans particulièrement au-delà de 14 ans.

c) Magnésium et santé osseuse (25) (137)

Un apport insuffisant en magnésium est associé à une faible masse osseuse et donc à une fragilité du squelette. Les études cliniques et épidémiologiques sur le rôle de ce micronutriment concernent essentiellement son impact au cours de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées, et non chez les jeunes en croissance. Chez des femmes ménopausées dont l'ostéoporose a été diagnostiquée, le rôle essentiel du magnésium est mis en avant, avec une augmentation de la densité minérale osseuse et une diminution du nombre de fractures suite à une supplémentation en magnésium. (138) On retrouve tout de même quelques études traitant du bénéfice du magnésium au cours de la croissance osseuse. Une étude effectuée chez de jeunes souris montre qu'une carence importante en magnésium entraîne une perte osseuse par augmentation de la résorption et diminution de la formation osseuse lors du remodelage osseux. (139) Ainsi, le nombre d'ostéoclastes augmente tandis que le nombre d'ostéoblastes diminue. Au niveau des zones de croissance, la largeur des plaques de croissance chez les jeunes rats carencés est diminuée par rapport au groupe témoin. Le nombre et la longueur des colonnes de chondrocytes de cette zone de croissance sont également en décroissance. Une autre étude menée auprès de jeunes filles établit une corrélation positive entre magnésium et santé osseuse. Wang M.C. *et al.* (140) ont analysé les apports en magnésium chez des jeunes filles à 3 reprises entre leur 9ème et leur 12ème année. Ils ont ensuite mesuré par échographie quantitative 3 paramètres osseux permettant d'évaluer les propriétés structurales (densité minérale osseuse, microarchitecture) et mécaniques (élasticité) du tissu osseux, lorsque ces jeunes filles ont eu 18-19 ans. Il en résulte une association significative entre apport en magnésium et optimisation de 2 des 3 paramètres mesurés.

D'un point de vue microarchitectural, le magnésium entre dans la composition des cristaux d'hydroxyapatite. Au cours de l'ossification endochondrale, une carence en magnésium retarde le début de la minéralisation de la matrice cartilagineuse et osseuse. Le mécanisme est encore à ce jour mal connu. De plus, au cours de la minéralisation du tissu osseux, le magnésium a pour rôle de freiner la croissance de ces cristaux. Or la taille des cristaux influence les propriétés de résistance du tissu osseux. S'ils sont trop larges, les os perdront de leur résistance. (141)

Des conséquences directes d'une carence en magnésium sur la résorption et la formation du tissu osseux sont présentées sur la figure ci-après.

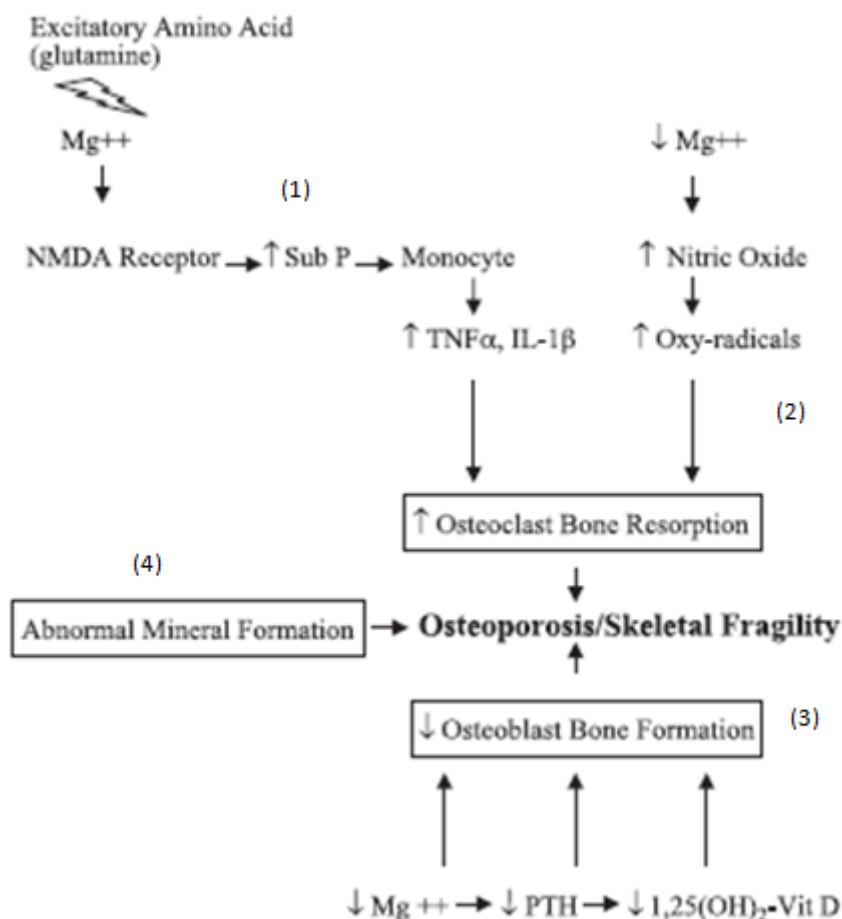


Figure 22 : Hypothèses sur les mécanismes osseux associés à une déficience en magnésium.

Source : Rude R.K., Gruber H.E. Magnesium deficiency and osteoporosis: animal and human observations. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2004, Vol. 15, 12, pp. 710-716.

- (1) Libération accrue de substance P, qui stimule la production de TNFα et d'IL-1β. Ces 2 éléments stimulent l'activité ostéoclastique.
- (2) Augmentation de la production de radicaux libres favorisant la résorption osseuse.
- (3) Diminution de la prolifération des ostéoblastes par action directe et par diminution de la production de PTH et de calcitriol.
- (4) Formation anormale des cristaux : augmentation de leur taille favorisant la fragilité du tissu osseux.

d) Conclusion

Le magnésium joue un rôle important tant dans la formation de la matrice organique que dans la minéralisation de cette matrice. A noter qu'une déficience sévère en magnésium pourrait également altérer l'homéostasie calcique, via une diminution de la sécrétion de PTH, induisant une hypocalcémie. Ces deux carences associées fragilisent d'autant plus le tissu osseux. Il faut ajouter l'importance du magnésium dans le métabolisme énergétique, ce dernier étant indispensable au métabolisme cellulaire et donc osseux.

2.3.4. Autres minéraux

Parmi les nombreux oligo-éléments présents au sein de l'organisme humain, certains sont nécessaires au métabolisme osseux et participent activement à la croissance osseuse. C'est le cas notamment du zinc, du cuivre et du manganèse, cofacteurs de métalloenzymes impliquées dans la synthèse et la maturation de la matrice osseuse. Le fluor et le silicium sont également présents au sein de tissu osseux.

a) **Le zinc** (127) (130) (142) (143) (144)

Le zinc est l'élément trace le plus abondant de l'être humain après le fer. L'organisme en contient 1,5 à 2,5g majoritairement en intracellulaire. Le zinc est principalement retrouvé dans les os (30%) et dans les muscles (60%). Au sein du tissu osseux, il est localisé principalement à la surface des cristaux d'hydroxyapatite. Cet élément est un cofacteur de plusieurs dizaines voire centaines d'enzymes parmi lesquelles on retrouve les phosphatases alcalines nécessaires à la calcification et les collagénases nécessaires à la résorption et au remodelage osseux. Le zinc agit également sur la croissance osseuse par le biais d'hormones. Il est par exemple nécessaire à l'action des récepteurs membranaires d'hormones telles que l'IGF-1 ou la GH, des récepteurs nucléaires des hormones thyroïdiennes et participe à la stabilité de la structure tertiaire de l'insuline.

L'absorption intestinale est une étape-clé du métabolisme du zinc car il participe en grande partie à sa régulation au sein de l'organisme. Il est absorbé essentiellement au niveau du duodénum et du jéjunum dans sa partie proximale. De nombreux facteurs alimentaires peuvent interférer avec l'absorption alimentaire du zinc. En quantités élevées, le fer, le magnésium, le cuivre, le calcium, le phosphore de même que les phytates diminuent l'absorption du zinc. Au contraire, certains acides gras insaturés (série linoléique et linolénique), le thé et les protéines animales augmentent l'absorption intestinale de cet élément. La biodisponibilité du zinc est en moyenne de 20 à 30% dans le cadre d'une alimentation variée. Elle se révèle plus importante en dehors des repas, notamment sous forme organique (gluconate de zinc), avec une disponibilité de 60%. Elle diminue avec l'âge et augmente lors du troisième trimestre de la grossesse et pendant l'allaitement. Une alimentation quasi exclusivement d'origine animale augmente la biodisponibilité à 50-55%. Dans les conditions physiologiques, l'excrétion du zinc est majoritairement fécale.

Les apports nutritionnels conseillés varient en fonction de la consommation de produits d'origine animale (cf. Tableau 9.)

Tableau 9 : Apports nutritionnels conseillés en zinc chez les enfants et les adolescents

(1) Alimentation pauvre en produits d'origine animale

(2) Alimentation riche en produits d'origine animale

Tranches d'âge	ANC (mg/jour)	ANC (mg/jour)
	Biodisponibilité 20% (1)	Biodisponibilité 30% (2)
1-3 ans	8	5
4-9 ans	11	6
10-12 ans	13-14	9
13-19 ans	11-14	9-11

Source : Martin, A. *Apports nutritionnels conseillés pour la population française*. 3ème. Paris : Tec & Doc Lavoisier, 2001. p. 605.

Les aliments les plus riches en zinc sont les viandes, les fruits de mer et les céréales complètes. Certains produits laitiers en sont également une bonne source. (100)

Les carences importantes d'origine nutritionnelle ont disparu dans les pays industrialisés. Cependant, la fréquence des subdéficits n'y est pas négligeable, notamment dans les populations ayant une alimentation pauvre en produits d'origine animale. Une carence modérée n'apporte pas de signes cliniques spécifiques. A long terme, elle peut toutefois altérer les fonctions immunitaires, le fonctionnement cérébral mais aussi la croissance et en particulier la masse osseuse. L'acrodermatite entéropathique est une maladie rare due à un défaut d'absorption du zinc. Cette pathologie touchant les jeunes entraîne entre autre un retard notable de la croissance.

Des études d'intervention permettent de montrer cet effet sur la croissance. En effet, une supplémentation en zinc chez des jeunes enfants rachitiques ou en sous poids améliore significativement la croissance de ces enfants. (144) Cependant, chez des jeunes en bonne santé n'ayant pas de déficience en zinc, une supplémentation en zinc n'apporte pas de bénéfice significatif sur l'os. (145) (146)

En résumé, le zinc est un élément essentiel à la santé osseuse. Il entre dans la composition de la matrice minérale du squelette et favorise également la synthèse de la matrice organique. Les situations de carence sévère ne sont plus observées en France (sauf dans certaines pathologies) mais les situations de déficit modéré demeurent fréquentes. En période de croissance, un conseil nutritionnel adapté est donc essentiel pour acquérir un pic de masse osseux optimal.

b) Le cuivre (130) (147) (148)

L'organisme humain est constitué d'environ 100mg de cuivre, stocké majoritairement au niveau du foie. Le cuivre est, tout comme le zinc, essentiel à l'activité de nombreuses enzymes. Au niveau osseux, ce cofacteur enzymatique intervient dans la qualité des cartilages et de la minéralisation du tissu osseux. Cofacteur de la lysyl oxydase, il participe notamment à la formation du collagène et de l'élastine. Associé à la superoxyde dismutase, il neutralise les radicaux libres issus de l'activité des ostéoclastes qui inhibent l'activité ostéoblastique.

L'absorption digestive du cuivre est d'environ 30%. La biodisponibilité varie en fonction de la présence concomitante d'autres éléments : la présence de zinc, de fer, d'hydrates de carbone (fructose, saccharose), de fibres végétales et de phytates limite l'absorption digestive du cuivre. Au contraire, la présence de protéines l'augmente mais accentue également son élimination urinaire. Le cuivre est stocké majoritairement au niveau du foie, lié à des protéines (métallothionéines.) Plus de 90% du cuivre absorbé est excrété par la bile dans le tube digestif.

Les apports nutritionnels conseillés en cuivre n'ont pas encore été établis avec précision, par défaut de connaissance du métabolisme du cuivre. Cependant, les ANC ci-dessous ont été établis en fonction *de résultats d'enquêtes alimentaires et d'études de bilan en cuivre (cf Tableau 10.)

Tableau 10 : Apports nutritionnels conseillés en cuivre chez les enfants et les adolescents

(1) Pour les nouveau-nés prématurés, cet apport doit presque être doublé

Tranches d'âge	ANC (mg/jour)
0-6 mois	0,4-0,7 (1)
6-12 mois	0,4-0,7
1-3 ans	0,8
4-6 ans	1,1
7-9 ans	1,2
10-18 ans	1,5

Source : Martin, A. *Apports nutritionnels conseillés pour la population française*. 3ème. Paris : Tec & Doc Lavoisier, 2001. p. 605.

Le foie, les féculents et les légumes secs sont les sources alimentaires les plus riches en cuivre, de même que les huîtres et le chocolat noir. Certaines eaux minérales en contiennent également une quantité non négligeable (en France maximum 1mg/L.) (100)

La principale population à risque de carence en cuivre chez l'enfant est le nouveau-né prématuré, car le stockage hépatique du cuivre s'effectue au cours du dernier trimestre de la grossesse. Une carence sévère et prolongée peut aboutir à un retard de croissance et une fragilité osseuse. Selon l'étude INCA 2 (101), les apports en cuivre chez les enfants (3-10 ans) correspondent en moyenne aux recommandations. Les besoins augmentent chez les adolescents, et les apports observés dans la population générale sont légèrement en dessous des ANC. Des carences légères peuvent également survenir en cas de perte hydrique importante (diarrhées par exemple.) En cas de carence, on peut observer une anémie, car le cuivre favorise l'absorption du fer. Un déficit en cuivre peut aussi être un facteur favorisant les fractures des os longs, les troubles du métabolisme osseux et à plus long terme l'ostéoporose. Les carences sévères restent cependant très rares chez l'Homme.

En résumé, le cuivre est, par plusieurs de ses aspects, indispensables à la croissance des os et la minéralisation du tissu osseux. Les habitudes alimentaires de la culture occidentale permettent généralement d'apporter le cuivre nécessaire au bon développement du squelette.

c) Le manganèse (25) (130)

Le corps humain est constitué d'environ 12 à 20mg de manganèse. Cet oligo-élément est présent dans les tissus riches en mitochondries comme le foie et les reins mais aussi dans le tissu osseux. Le manganèse est un cofacteur de diverses enzymes, il peut également remplacer le magnésium associé à certaines enzymes (superoxyde dismutase par exemple.) Au sein du tissu osseux, le manganèse est un cofacteur essentiel à l'activité des glycosyltransférases, enzymes impliquées dans la formation des glycosaminoglycanes du cartilage et de la matrice osseuse. Le manganèse contribue également à la maturation du squelette en influençant la chondrogénèse.

L'absorption intestinale est très faible (inférieure à 5%) et difficile à estimer en raison de sa présence au sein du cycle entérohépatique. Sa biodisponibilité est diminuée par la présence concomitante de fer, de calcium, de phosphates, de polyphénols et de fibres dans le tube digestif. La biodisponibilité du manganèse présent dans l'eau est très élevée. L'excrétion du manganèse se fait par la bile dans le tube digestif.

Les besoins de l'organisme en manganèse sont largement couverts par l'alimentation. Pour cette raison, il n'y a pas d'ANC établis pour cet oligo-élément. Chez l'adulte, le besoin en manganèse est estimé entre 1 et 2,5mg/j.

Le manganèse est retrouvé dans les sources alimentaires d'origine végétale. Le thé, les noix, les céréales complètes, les légumes verts en feuille font partie des aliments les plus riches. (100)

Actuellement, il n'y a pas de cas répertorié de carence prouvée en manganèse chez l'Homme, cet élément étant omniprésent dans l'alimentation. Des apports insuffisants pourraient cependant entraîner des troubles osseux. En effet, des études effectuées chez le rat ont montré qu'une déficience provoquée en manganèse entraînait des perturbations de la chondrogenèse, de l'ostéogenèse et de la résorption osseuse. (149)

En résumé, le manganèse, bien que présent en faibles quantités dans le corps humain est essentiel à la genèse du squelette, aussi bien cartilagineux qu'osseux. Il n'y a pour le moment pas de recommandations spécifiques concernant les apports nutritionnels conseillés car l'alimentation, de la naissance à l'âge adulte, couvre les besoins quotidiens en manganèse de l'organisme.

d) Le fluor (25) (130) (147)

Le fluor de l'organisme se concentre essentiellement dans le tissu osseux et les dents. Cet oligo-élément n'a pas de rôle métabolique essentiel au sein de l'organisme. Au niveau des dents et des os, il forme des cristaux de fluoroapatite, en se substituant aux radicaux hydroxyles des cristaux d'hydroxyapatite. Les cristaux de fluoroapatite sont moins solubles et donc plus résistants à l'action des ostéoclastes que l'hydroxyapatite. A forte concentration, le fluor favoriserait également l'activité des ostéoblastes et de la phosphatase alcaline.

L'absorption du fluor des eaux de boisson est excellente. Dans les aliments, elle varie de 30 à 90% en fonction notamment du pH gastrique. La présence de calcium, d'aluminium et d'autres cations au niveau du tube digestif diminuent l'absorption du fluor. Le fluor est excrété par voie rénale ou stocké au sein du tissu osseux.

Les apports nutritionnels conseillés en fluor varient de 0,1 et 1mg/j entre 0 et 8 ans et de 1,5 à 2mg/j chez les adolescents.

Les eaux de boisson sont la source principale de fluor. La concentration en fluor de ces eaux peut varier du simple au double, les eaux de Vichy étant une des sources les plus riches. Bien que de nombreux pays industrialisés autorisent la fluoration des eaux de distribution, celle-ci n'est pas autorisée en France. Le sel de table, le thé et les poissons de mer sont d'autres aliments contenant du fluor.

En France, les carences graves sont rarissimes. Le risque principal d'une carence en fluor est l'apparition de caries dentaires. Une supplémentation en fluor peut être bénéfique pour prévenir l'apparition de caries chez l'enfant. Il faut bien sûr tenir compte de la concentration en fluor de l'eau qu'il consomme ; une supplémentation en fluor est nécessaire si elle est inférieure à 0.3mg/L. A plus long terme, une carence peut participer au phénomène d'ostéoporose. Le principal risque du fluor est en réalité sa présence en excès dans l'organisme. Cet excès de fluor est appelé fluorose. Comme dit précédemment, une forte concentration de fluor favorise la synthèse et la minéralisation osseuse. Cependant, cela peut aussi fragiliser le squelette, avec une minéralisation anarchique et une diminution de la densité osseuse corticale.

En résumé, le fluor est un élément présent essentiellement au sein du tissu osseux et des dents. Participant à la minéralisation du squelette, il peut également lui être néfaste s'il est présent en trop grandes quantités. L'eau de boisson et le sel de table apportent les quantités suffisantes pour subvenir aux besoins de l'organisme. Chez le jeune enfant, une supplémentation peut être nécessaire si l'eau qu'il consomme est faiblement concentrée et son alimentation pauvre en fluor. Cette supplémentation est surtout nécessaire à la santé dentaire, le tissu osseux étant beaucoup moins sensible à ces variations.

e) Le silicium (3) (150) (151) (152)

Le silicium est un oligoélément présent au sein des tissus conjonctifs et notamment au sein du tissu osseux. Bien que présent à l'état de traces (de 1 à 2g dans le corps humain), il est essentiel à la formation de la matrice osseuse ainsi qu'à sa minéralisation. Le silicium est étroitement lié aux glycosaminoglycanes (GAG) et à leurs complexes protéiques (protéoglycanes), contribuant ainsi à la structure du tissu. Le silicium est également retrouvé au niveau du front de minéralisation du tissu osseux, là où le rapport calcium/phosphore est faible. Sa concentration diminue ensuite jusqu'à disparaître lorsque l'os est mature. Les mécanismes d'action ne sont pas encore précisément définis. Une étude réalisée sur le cartilage embryonnaire des os en culture associe le silicium à une augmentation du poids sec, de la synthèse de collagène et de GAG dans la matrice. (152) Une autre propriété du silicium est de neutraliser l'aluminium qui a une action néfaste sur la calcification osseuse.

Le silicium est apporté par certaines eaux de sources et certaines eaux minérales mais également par certains végétaux, formant des complexes organiques avec des protéines ou des glucides (forme colloïdale.) L'absorption du silicium solubilisé est rapide et importante. L'assimilation du silicium minéral est de l'ordre de 1 à 10% et dépend de la proportion de forme soluble et de la nature des

dérivés. L'absorption digestive est diminuée en présence de fibres. Le silicium non absorbé est éliminé par les selles tandis que le silicium assimilé est principalement éliminé par voie urinaire.

Il n'y a à ce jour pas de carence connue avec signes spécifiques chez l'Homme. Chez les enfants et les jeunes en croissance, il n'y a pas de recommandations particulières quant aux apports nutritionnels nécessaires, les besoins et les risques de carence étant encore imparfaitement connus. Les sources de silicium sont majoritairement végétales : céréales complètes (particulièrement la partie externe comme l'enveloppe du riz), de nombreux fruits et légumes (betteraves, haricots, épinards, bananes, fruits secs, noix), mais également dans le vin et la bière. Les eaux minérales ont des proportions très variables en silicium, en fonction de l'environnement géologique de la source, le silicium provenant de l'altération des roches alentours. Parmi les plantes, la prêle, le bambou et l'ortie sont riches en silicium. La prêle est d'ailleurs traditionnellement utilisée en phytothérapie pour ses vertus reminéralisantes. Bien qu'il n'existe à ce jour pas de signes de carence spécifiques et donc pas de limites déterminées quant aux besoins physiologiques, l'évolution de l'alimentation dans les pays occidentaux alerte sur des risques de carence. En effet, les sources habituelles telles que l'enveloppe des céréales, les fruits et légumes de bonne qualité, les eaux de source sont de moins en moins présentes. Les céréales sont raffinées, les fruits et légumes sont peu consommés et de moins bonne qualité, et l'eau courante floculée par de l'aluminium qui élimine une grande partie des silicates. Ainsi une déficience en silicium favoriserait notamment les troubles ostéo-articulaires. Au cours de l'enfance, la croissance serait altérée avec notamment des anomalies de la structure des os du crâne, une diminution de la circonférence des os des jambes ainsi qu'une flexibilité réduite. A l'inverse, les travaux de Carlisle (3) montrent qu'une supplémentation expérimentale en silicium chez de jeunes rats sevrés accélère la minéralisation et augmente la croissance.

En résumé, le silicium est un stimulant de croissance et de régénération des tissus et notamment du tissu osseux. Il favorise les processus de minéralisation, indépendamment de la teneur en calcium disponible. Son mécanisme d'action est encore mal connu, et il n'y a pas de signes de carence connus à ce jour mais la nécessité d'un apport alimentaire de qualité est de plus en plus mise en avant, avec un risque de déficience lié à l'évolution de l'alimentation occidentale.

2.3.5. Vitamine D

a) Fonctions et métabolisme (17) (24) (126) (130) (153)

La vitamine D est une hormone connue pour sa contribution au **maintien de l'homéostasie phosphocalcique**. Elle favorise entre autre la minéralisation du squelette notamment par augmentation de la calcémie et régulation de la phosphatémie. Ainsi, l'absorption intestinale de calcium et de phosphore est favorisée par la présence de vitamine D. La vitamine D stimule également la production de FGF23 qui augmente la phosphaturie. D'autre part, la vitamine D agit directement sur le tissu osseux. Elle favorise la production de protéines osseuses (collagène de type I et ostéocalcine) ainsi que la différenciation ostéoblastique. Elle stimule la différenciation et la fusion des ostéoclastes, entraînant une libération des minéraux du tissu osseux. Cette libération osseuse de calcium et de phosphore favorise la minéralisation de façon indirecte en augmentant leurs concentrations dans l'environnement proche des matrices osseuses et cartilagineuses en formation. La vitamine D inhibe également la synthèse de PTH, freinant la déminéralisation induite par cette hormone.

Son rôle s'élargit à de nombreux autres systèmes. Ainsi, son action modulatrice sur le système immunitaire n'est plus à démontrer. De même, la vitamine D module la différenciation cellulaire, notamment au niveau des kératinocytes de la peau et des cellules tumorales. La vitamine D se révèle aussi être un acteur des effets moléculaires au sein de la cellule musculaire. Plus précisément, une action régulatrice de la vitamine D sur les flux de calcium, sur l'homéostasie minérale et sur certaines voies de signalisation contrôlant l'anabolisme protéique a été rapportée au niveau du tissu musculaire. De plus elle module localement la synthèse et la sécrétion d'hormones telles que l'insuline, favorise les fonctions de reproduction et agit sur le système nerveux et cardiovasculaire. De ce fait, la vitamine D serait un facteur environnemental influençant le risque de survenue de cancers (côlon et sein en particulier) et de maladies auto-immunes (diabète de type I.)

La vitamine D possède une **double origine** : elle est apportée par l'alimentation ou certains médicaments mais l'essentiel (environ 50% à 70%) est synthétisé à partir du 7-déhydrocholestérol au niveau du tissu cutané. Il existe deux types de vitamine D : la **vitamine D₂ ou ergocalciférol** et la **vitamine D₃ ou cholécalciférol**. Au sein de l'organisme, ces deux types de vitamine D ont la même activité biologique et sont métabolisées en un métabolite actif, la 1,25 dihydroxyvitamine D (calcitriol.)

La vitamine D endogène est produite sous sa forme D₃ par les cellules des couches profondes de l'épiderme sous l'effet d'un **rayonnement ultraviolet**. La vitamine D apportée par l'**alimentation** est présente sous ses deux formes : la vitamine D₃ (cholécalciférol) est d'origine animale tandis que la vitamine D₂ (ergocalciférol) est d'origine végétale. Ces deux formes sont absorbées au niveau de

l'intestin grêle par le biais de micelles formées grâce aux sels biliaires, à des acides gras libres et des monoglycérides. L'absorption est lente mais la biodisponibilité est de l'ordre de 75-80%, indépendamment de la dose ingérée (pour des doses entre 0,1 et 1mg.)

La vitamine D₃ synthétisée au niveau cutané est transportée jusqu'au foie grâce à sa liaison à la *D Binding Protein* (DBP.) La vitamine D absorbée au niveau intestinal est également transportée jusqu'au foie via la DBP mais également grâce à des lipoprotéines (chylomicrons, VLDL.) Dans le foie, la vitamine D est hydroxylée en 25(OH)vitamine D par l'action de la vitamine D-25-hydroxylase. La production hépatique de 25(OH)vitamine D n'est pas rétrocontrôlable. Néanmoins, en cas de carence, l'affinité de l'enzyme pour son substrat augmente, améliorant ainsi l'efficacité de la conversion hépatique de la vitamine D. La 25(OH) vitamine D est la principale forme circulante de réserve de la vitamine D. Elle est ensuite hydroxylée au sein des tubules proximaux rénaux en **1,25(OH)₂vitamine D, forme active de la vitamine D**. La réaction est catalysée par la 25(OH)vitamine D-1 α -hydroxylase, utilisant comme cofacteur le magnésium. Cette enzyme est soumise à un contrôle étroit et complexe, ce qui permet de régler précisément les concentrations circulantes de 1,25(OH)₂ vitamine D. La PTH, la 1,25(OH)₂ vitamine D elle-même, le calcium et le phosphore en sont les régulateurs principaux. La parathormone stimule l'activation rénale de la vitamine D. A l'inverse, une hypercalcémie et une hypophosphatémie favorisent la diminution des taux circulants de 1,25(OH)₂ vitamine D. La 1,25(OH)₂ vitamine D exerce sur elle-même un rétrocontrôle négatif. D'autres facteurs régulent le taux de vitamine D active : l'IGF-1, qui stimule la synthèse de vitamine D, et le FGF-23 qui au contraire inhibe l'enzyme rénale permettant l'activation de la vitamine D. En raison du contrôle précis de sa production rénale, les concentrations en 1,25 (OH)₂ vitamine D sont indépendantes de celles de 25(OH) vitamine D en situation physiologique. Cependant, en cas de carence en vitamine D et donc en 25(OH) vitamine D, la synthèse de 1,25(OH)₂ vitamine D est également limitée.

La vitamine D active est catabolisée en divers métabolites selon deux voies différentes. La première débute par une hydroxylation en 1,24,25(OH)₃ vitamine D puis clivage de la chaîne latérale pour donner l'acide calcitroïque. La deuxième débute par une hydroxylation en 1,23,25(OH)₃ vitamine D puis transformation en lactone. Ces métabolites sont ensuite éliminés majoritairement dans les fèces après passage dans la bile. Ils sont également retrouvés dans les urines.

La demi-vie de la vitamine D et de la 25(OH) vitamine D est en moyenne de 20-22 jours. Elle est plus courte si le statut vitaminique D est bas ou en cas de régime pauvre en calcium. La 25(OH) vitamine D est donc le meilleur marqueur biologique pour évaluer une carence ou une surcharge. Elle varie en fonction des apports alimentaires, de l'exposition solaire (et donc des saisons) et de la capacité du sujet à synthétiser de la vitamine D. La demi-vie de la 1,25(OH)₂ vitamine D n'est que de quelques heures (environ 10-12 heures.) Elle fluctue peu avec les saisons mais varie en fonction de la

demande phosphocalcique notamment lors des périodes de croissance osseuse où l'intensité de la formation et de la minéralisation du squelette est augmentée.

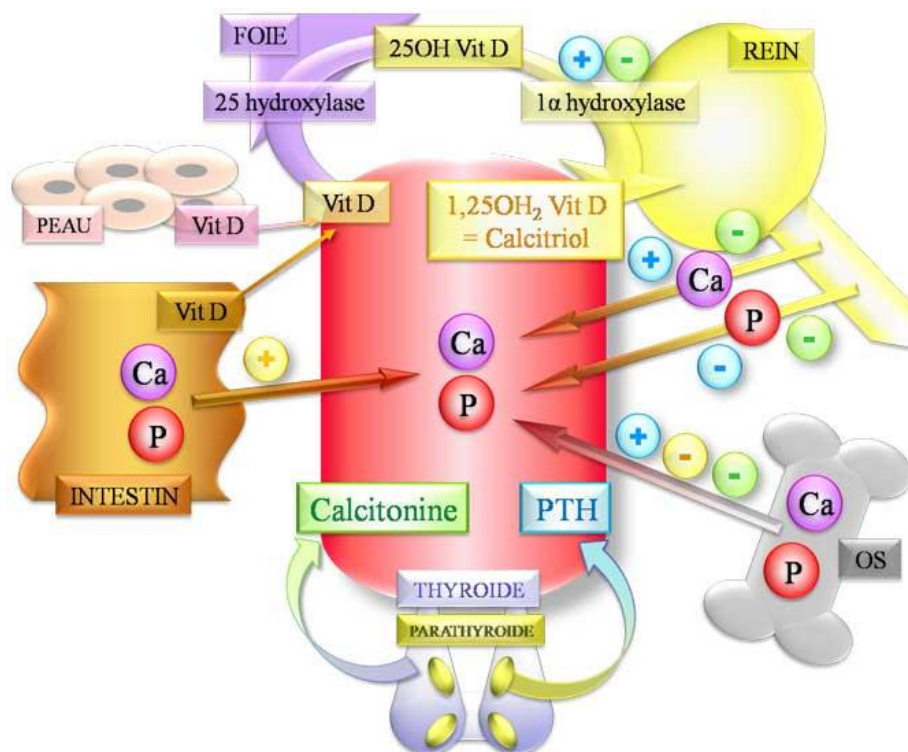


Figure 23 : Métabolisme de la vitamine D et cibles d'action

Source : Mémobio. Régulation du métabolisme phospho-calcique. [En ligne] [Consulté le : 18 décembre 2014.]
http://www.memobio.fr/html/bioc/bi_pc_re.html.

b) Besoins, sources et niveaux de consommation (24) (126) (154) (155) (156)

Les besoins en vitamine D sont en grande partie établis en fonction des besoins en calcium et phosphore pour le développement osseux. En effet, les périodes de croissance importante telles que les premières années de vie et l'adolescence sont soulignées par une augmentation des besoins en calcium et phosphore. Les besoins en vitamine D, nécessaire à l'absorption digestive de ces minéraux, augmentent donc également.

En France, la production cutanée couvre en moyenne entre 50 et 70% des besoins, le reste devant être apporté par l'alimentation. La production endogène nécessite l'exposition de l'épiderme à un rayonnement ultraviolet de type B (longueur d'onde = 290-315nm.) Dans la plupart des régions françaises, ce rayonnement est optimal entre les mois de juin et octobre lorsque le soleil est au zénith. La production endogène de vitamine D dépend de la zone exposée, de sa surface et de son exposition ainsi que de la durée d'exposition. La mélatonine, responsable de la pigmentation de la peau, interfère également avec la photoproduction de vitamine D en absorbant les rayons ultraviolets. Les facteurs pouvant limiter la synthèse endogène de vitamine D sont nombreux (cf.

Vitamine D et santé osseuse) et des recommandations quant à l'exposition solaire nécessaire sont difficiles à mettre en place dans la population générale.

Du fait de la double origine de la vitamine D, il est également difficile d'évaluer les apports nutritionnels nécessaires au bon développement de l'organisme. Selon l'ANSES (130), les apports nutritionnels conseillés en vitamine D sont définis en considérant que la production endogène est de l'ordre de 50 à 70%. Ils sont de 5µg/jour (200UI/j) chez les enfants de plus de 3 ans et les adultes. Chez les nourrissons et les femmes enceintes, les besoins sont plus importants et la production endogène est limitée en raison de l'exposition très faible au soleil. Pour ces groupes à risque, l'ANC en vitamine D est équivalent aux besoins quotidiens en vitamine D soit 10µg/j (400UI/j.) Ils augmentent à 10-15µg/j (400-600UI/jour) chez la personne âgée. Cependant, de nombreux experts recommandent aujourd'hui des doses plus élevées que les ANC français. En dehors de toute situation pathologique, les apports quotidiens recommandés au niveau international chez l'adulte atteindraient plutôt 800 à 1 000UI/j. (157) Chez les enfants, l'*Institute Of Medicine* (IOM) recommande des apports en vitamine D équivalents à 600UI/j. (158) Ces apports seraient sans danger et permettraient de maintenir un taux optimal de vitamine D circulante.

Les sources alimentaires contenant de la vitamine D sont peu nombreuses. Elles peuvent être animales sous forme de cholécalciférol ou végétales sous forme d'ergocalciférol. Parmi les sources les plus riches, on retrouve principalement les poissons gras tels que l'huile de foie de morue, le maquereau, la sardine ou le saumon, les œufs, le fromage tel que l'emmental. Certains laits et produits laitiers de consommation courante sont enrichis en vitamine D (enrichissement de ces aliments autorisé depuis 2001) (cf. Tableau 11.) Chez les nourrissons, les laits infantiles sont enrichis à hauteur de 40 à 120UI/100kcal.

Tableau 11 : Teneur (µg/100g) de certains aliments riches en vitamine D

Aliment	Teneur en vitamine D (µg/100g)
Huile de foie de morue	250
Thon, maquereau, sardine	4,7 - 12,3
Saumon cuit	8,7
Œufs	0,55 - 3,25
Emmental	1,81
Lait de croissance infantile	1,4
Lait infantile 2 ^{ème} âge	1,2
Lait infantile 1 ^{er} âge	1,08

Source : ANSES. Table CIQUAL du calcium (2013)

L'étude INCA 2 (101), faisant état des consommations alimentaires françaises, rapportent ces valeurs moyennes, établies par tranches d'âges scolaires :

- 1,8µg/j chez les 3-10 ans (ET=1,1)
- 2,0µg/j chez les 11-14 ans (ET=1,1)
- 1,9µg/j chez les 15-17 ans (ET=1,2)

On constate que les apports alimentaires sont bien en deçà des recommandations nationales. Les sources alimentaires riches en vitamine D sont peu nombreuses et trop peu consommées, cela explique en partie ces données. De plus, il s'avère qu'au niveau européen, dans les pays tels que la France, la Grèce ou l'Allemagne, 17 à 35% des enfants présentent un taux de 25(OH) vitamine D inférieur à 30nmol/L au cours de l'hiver et du printemps. Ce taux s'élève à 30-50% chez les enfants vivant dans des pays à latitudes plus élevées tels que le Danemark, la Finlande ou la Russie.

Lors des périodes de croissance importante, une supplémentation en vitamine D peut alors s'avérer nécessaire pour éviter tout risque de carence pouvant affecter le développement normal osseux.

c) Vitamine D et santé osseuse (17) (126) (154) (159) (160)

➤ **Intérêt de la vitamine D dans l'acquisition et le maintien d'une bonne santé osseuse**

Il existe une association entre l'apport vitaminique D et le gain de masse minérale osseuse au cours de la croissance. En effet, chez des jeunes filles âgées de 8 ans (n=106), la densité minérale osseuse mesurée au niveau de plusieurs sites squelettiques est plus élevée dans le groupe de jeunes filles ayant reçu une supplémentation physiologique en vitamine D (400UI/jour) au cours de leur première année de vie. (161) De même, une étude prospective effectuée chez des jeunes filles âgées de 9 à 15 ans à l'inclusion (n=171) conclue sur une association positive entre le statut vitaminique D de ces jeunes filles et l'accroissement de la densité minérale osseuse observée. (162)

La vitamine D, via son action sur le métabolisme phosphocalcique, permet donc d'augmenter le capital osseux atteint à la fin de la croissance. Cependant, les carences en vitamine D ne sont pas rares dans les pays occidentaux.

➤ **Carences et facteurs de risques**

Une carence en vitamine D entraîne un **défaut de minéralisation du tissu osseux**. Chez les enfants, un rachitisme carentiel peut se développer, associant des douleurs musculaires et osseuses, une déformation des os longs, des os du crâne et des cartilages de croissance. Le risque de fractures est hautement élevé dans ce type de pathologies osseuses. Une baisse du tonus musculaire et parfois une anémie peuvent apparaître en cas de carence vitaminique D. La carence en vitamine D induit

également une hypocalcémie. Les signes cliniques de l'hypocalcémie incluent entre autre convulsions et crises de tétanie.

Les études évaluant l'impact d'une carence en vitamine D sur les paramètres osseux tels que la densité minérale osseuse sont nombreuses. A titre d'exemple, une étude effectuée chez de jeunes Finlandaises âgées de 10-12 ans (n=193) associe des concentrations en 25(OH) vitamine D inférieures à 25nmol/L à une densité minérale osseuse plus faible que la normale (mesures effectuées sur les os de l'avant-bras et le tibia.) (161) Les mêmes conclusions sont tirées d'une étude publiée par Cashman et al. (162) concernant des jeunes filles âgées de 12 et 15 ans (n=516.) La densité minérale osseuse (mesurée au niveau de l'avant-bras) chez les jeunes filles ayant un statut vitaminique D insuffisant est plus faible que celle mesurée chez les jeunes filles ayant un statut vitaminique élevé. Les valeurs de PTH et des marqueurs de résorption osseuse associés (ostéocalcine) sont plus élevées chez les jeunes filles déficientes en vitamine D.

Il n'y a pour le moment pas de consensus sur le seuil en deçà duquel il y aurait pour l'enfant un risque important de développer des signes cliniques de carence. On peut cependant distinguer des valeurs de référence « souhaitables » en 25(OH) vitamine D (forme de réserve circulante de vitamine D), selon deux types de seuil :

- **Un seuil de « carence »**

Pour des valeurs en dessous de ce seuil, il existe un risque de conséquences pathologiques à court terme. Ce seuil est estimé à 10-12ng/mL (25-30nmol/L), soit à peine 30% des valeurs circulantes recommandées.

- **Un seuil de « statut vitaminique D insuffisant »**

Pour des valeurs en dessous de ce seuil, il existe un risque de conséquences pathologiques à long terme. Ce seuil est beaucoup plus difficile à définir. Sur la base d'études biologiques (dosage de la PTH) et ostéodensitométriques ainsi que sur la base d'enquêtes épidémiologiques, les valeurs souhaitables chez les enfants et les adolescents varient en fonction des auteurs de 20 à 32ng/mL soit 50 à 80nmol/L.

Hormis l'existence de ces valeurs de référence, il est beaucoup plus intéressant d'évaluer **les facteurs de risque de carence** afin de mettre en place des mesures de prévention adéquates.

Certaines tranches d'âge sont plus à risque de carence en vitamine D. C'est le cas des nourrissons et des femmes enceintes ayant des besoins accrus et s'exposant peu au soleil. L'adolescence est également une période où la croissance est importante et donc les besoins en vitamine D augmentés. La production endogène de vitamine D est également réduite chez les personnes âgées.

D'autres facteurs de risque de carence vitaminique D peuvent être cités. La synthèse de vitamine D endogène peut être limitée dans certaines conditions environnementales telles que le froid ou la chaleur, limitant les expositions au soleil. Une forte pigmentation de la peau limite également l'accès

des ultraviolets à l'épiderme profond et donc inhibe la synthèse endogène. La non-exposition au soleil peut également être justifiée par des raisons socio-économiques, culturelles ou personnelles. Il faut noter que certains facteurs environnementaux peuvent modifier l'impact du rayonnement solaire sur la synthèse de la vitamine D. C'est le cas de la couche d'ozone, qui ne présentent pas la même épaisseur sur toute la surface du globe et qui empêchent donc plus ou moins le passage du rayonnement ultraviolet. L'application de crèmes solaires, bien sûr indispensable pour protéger la peau, peut cependant diminuer légèrement l'efficacité des rayons du soleil sur la production endogène de vitamine D. D'un point de vue alimentaire, la non-consommation de poissons gras ou d'aliments enrichis en vitamine D (tels que les produits laitiers) fait partie des facteurs de risque à prendre en compte. Un déficit sévère d'apport calcique peut également entraîner une carence vitaminique D. Certaines pathologies telles qu'une malabsorption intestinale ou des maladies empêchant l'exposition au soleil peuvent être la cause de carence. Enfin, certains médicaments comme la rifampicine ou le phénobarbital interfèrent avec le métabolisme de la vitamine D. Ces diverses situations à risque, pose la question d'une supplémentation. Faut-il supplémenter systématiquement tous les jeunes enfants et les adolescents en période de croissance ? Faut-il s'attacher particulièrement aux populations à risque plus important de carence ?

➤ **Supplémentation médicamenteuse**

Outre les recommandations établies par l'ANSES concernant les apports nutritionnels conseillés, une supplémentation en vitamine D peut s'avérer nécessaire dans un certain nombre de cas. Une supplémentation systématique chez les nourrissons a été mise en place dans les années 1950, faisant chuter la prévalence du rachitisme de 17% à 1,7% entre 1950 et 1984. De plus, l'enrichissement des laits infantiles est autorisé en 1992, entraînant l'extinction presque totale (0,06%) du rachitisme carenciel en 1996. (163) Cela précise le bien-fondé d'une supplémentation vitaminique afin d'optimiser le développement osseux de l'enfant.

Le Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie a établi des recommandations pratiques en fonction ou non des facteurs de risque de carence. (164) Pour les individus ne présentant pas de facteurs de risque de carence les recommandations sont les suivantes :

- Femmes enceintes : une dose de 80 000 ou 100 000 UI au début du 7ème mois de grossesse
- Enfants allaités : 1000 à 1200 UI/jour
- Enfants de 0 à 18 mois nourris avec du lait enrichi en vitamine D : 600 à 800 UI/jour
- Enfants de 0 à 18 mois nourris avec du lait de vache non enrichi en vitamine D : 1000 à 1200 UI/jour.
- Enfants de 18 mois à 5 ans : une dose de 80 000 ou 100 000 UI en Novembre et une en Février.

- Adolescents (10-18 ans) : une dose de 80 000 ou 100 000 UI en Novembre et une en Février ou une dose unique annuelle de 200 000UI (si défaut possible d'observance.)

Il n'y a pas de recommandations particulières pour les enfants entre 5 et 10 ans, la croissance osseuse étant moins importante durant cette période. En présence de facteurs de risque, la supplémentation en vitamine D peut être ajustée : supplémentation toute l'année pour les enfants jusqu'à l'âge de 5 ans et les adolescents ; supplémentation maintenue entre 5 et 10 ans ; augmentation des doses dans certaines situations pathologiques à risque. La liste des spécialités indiquées chez les nourrissons et les enfants se trouve en annexe (cf. Annexe 1.)

Ces recommandations ne sont cependant pas suivies par toute la population. En effet, une enquête épidémiologique effectuée auprès de 3240 enfants (0 à 5 ans inclus) consultant aux urgences de 25 centres hospitaliers rapporte des discordances importantes entre les textes et la réalité. (165) Après interrogatoire des parents et analyse des données du carnet de santé des enfants, il s'avère que 9,8% des prescriptions chez les nourrissons (0-18 mois) sont inférieures aux recommandations. Dans cette tranche d'âge, 23,7% des prescriptions sont quant à elles supérieures aux recommandations. Les discordances sont plus importantes chez les enfants âgés de 19 mois à 5 ans. Seulement 41,5% des prescriptions sont conformes aux recommandations. Plus de la moitié des prescriptions sont inférieures aux valeurs recommandées et 85% des enfants âgés de 5 ans n'avaient pas eu de prescriptions durant les 12 derniers mois.

d) Conclusion

Dotée de nombreuses fonctions la vitamine D se révèle indispensable à l'acquisition et à la conservation d'un tissu osseux de qualité. L'importance de sa synthèse endogène conditionnée par un taux d'ensoleillement suffisant conduit à des situations de déficit trop fréquentes dans la population française. Bien que l'enrichissement des laits de consommation courante et des produits laitiers frais soit autorisée, à hauteur respectivement de 400UI/L et 50UI/100g, seulement 17% des laits actuellement présents sur le marché français sont effectivement enrichis en vitamine. Se pose alors la question d'une supplémentation en vitamine D, notamment pour la période d'octobre à avril.

2.3.6. Autres vitamines

a) La vitamine A (25) (130) (166) (167) (168)

La vitamine A est une vitamine liposoluble retrouvée dans les aliments d'origine animale (huiles de poisson, foie) sous forme de rétinol mais également dans les aliments d'origine végétale (oseille, carotte, abricot, mangue, épinards) sous forme de provitamine A, le β -carotène. Outre son action bien connue au niveau de la vision, la vitamine A s'avère être également indispensable à la croissance. Le mécanisme d'action est encore mal connu, mais des récepteurs nucléaires spécifiques à l'acide rétinoïque (forme active) sont retrouvés au sein des ostéoblastes et des ostéoclastes. La régulation de l'expression du génome, notamment au niveau de gènes impliqués dans la différenciation cellulaire pourrait expliquer son rôle au sein des tissus cartilagineux et osseux.

Une consommation excessive peut cependant avoir des effets délétères. Pendant la période de croissance, les effets toxiques de la vitamine A peuvent se traduire par une fermeture précoce des cartilages de conjugaison. Chez l'animal, un surdosage entraîne une accélération de la résorption osseuse et l'apparition de fractures spontanées. Les mécanismes de physiopathologie incluent également une stimulation de la résorption cartilagineuse ainsi qu'une interaction avec la formation de collagène. A l'inverse, une carence en vitamine A, rencontrée dans le cas de malnutrition sévère ou de pathologies de malabsorption, entraîne un retard de croissance chez l'enfant.

En résumé, l'effet bénéfique de la vitamine A sur la santé osseuse n'est pas remis en question tant que les apports recommandés sont respectés. On ne dispose pas de données précises sur les besoins en vitamine A chez les enfants et les adolescents ; les valeurs proposées sont obtenues à partir des besoins de l'adulte et de la dépense énergétique de l'enfant. Selon la classe d'âge, on les estime entre 350 à 550 μ g d'équivalent rétinol par jour chez les enfants et entre 600 et 800 μ g d'équivalent rétinol par jour chez les adolescents. Une limite de sécurité alimentaire est également établie à 1000 μ g d'équivalents rétinol quotidiens pour éviter les risques toxiques aigus et chroniques.

b) La vitamine C (25) (169) (170)

La vitamine C, ou acide ascorbique, est une vitamine hydrosoluble retrouvée principalement dans les agrumes, les baies rouges (cassis, fraises, groseilles, framboises), le kiwi et les choux. La vitamine C est un cofacteur essentiel du processus d'hydroxylation des résidus proline et lysine du procollagène. Ce processus est nécessaire à la stabilisation du collagène, lui-même nécessaire à la formation de la matrice organique osseuse. Le rôle antioxydant bien connu de la vitamine C protégerait également le squelette du vieillissement. De plus, la vitamine C participerait à l'assimilation et la fixation du calcium nécessaire à la croissance osseuse.

Les états de carence en vitamine C sont très rares, la consommation de fruits et légumes permettant d'en couvrir les besoins quotidiens. Chez les nourrissons, le lait maternel et les laits infantiles

contiennent la vitamine C nécessaire au développement de l'enfant. Le scorbut infantile peut survenir chez les nourrissons recevant une alimentation artificielle dépourvue de vitamine C. Sur le plan clinique, il diffère du scorbut de l'adulte par une atteinte marquée de la croissance osseuse.

En résumé, la vitamine C s'avère essentielle à la formation des tissus de soutien de l'organisme, dont le tissu osseux. Des apports alimentaires adéquats sont suffisants pour couvrir les besoins de l'organisme notamment chez les nourrissons (50mg/j) et les enfants en croissance (de 60 à 110mg/j.)

c) La vitamine K (25) (166)

La vitamine K est une vitamine liposoluble présente dans l'alimentation sous deux formes : la vitamine K₁ que l'on retrouve au sein des végétaux verts, de certains légumes et huiles végétales et la vitamine K₂ ou ménaquinone que l'on retrouve au sein des foies animaux et de certains aliments fermentés comme le fromage. Outre son rôle bien établi dans le processus de coagulation sanguine, la vitamine K pourrait également exercer certaines fonctions au sein du métabolisme osseux. Historiquement, l'hypothèse de l'existence de protéines dépendantes de la vitamine K au sein du métabolisme osseux a été proposée lorsque des malformations osseuses fœtales ont été observées chez des femmes enceintes traitées par des anticoagulants antagonistes de la vitamine K. Il s'avère en effet que la vitamine K est indispensable à la γ -carboxylation de protéines contenant de l'acide glutamique. Au sein du tissu osseux, l'ostéocalcine et les protéines Gla matricielles sont des protéines vitamine K dépendantes. L'activation de l'ostéocalcine, marqueur de la formation osseuse, permet la fixation de calcium sur cette protéine et lui confère une haute affinité pour les cristaux d'hydroxyapatite. Les protéines Gla ont également un rôle essentiel dans la régulation de la minéralisation osseuse.

Les besoins en vitamine K alimentaire ont été déterminés afin de maintenir une activité coagulante normale. Ils sont faibles, de l'ordre de 10 μ g par jour chez l'enfant, du fait de la capacité du foie à recycler la vitamine K. Les besoins pourraient être augmentés si l'on prend en compte les fonctions de γ -carboxylation de toutes les protéines vitamine K dépendantes. Dans le cadre d'une alimentation saine et équilibrée, les apports en vitamine K sont couverts par l'alimentation. A la naissance, l'administration de vitamine K per os est recommandée par les pédiatres en prévention de la maladie hémorragique des nouveau-nés.

En résumé, la vitamine K participe à l'activation de protéines du métabolisme osseux. Les données sont encore peu nombreuses pour établir avec précision des recommandations quant aux apports nécessaires à ces fonctions. Il semble cependant que des apports alimentaires adéquats en couvrent les besoins quotidiens.

2.3.7. Protéines

a) Fonctions (24) (25) (147) (171)

La trame protéique osseuse est indispensable à la structure et à la minéralisation du tissu osseux. Ainsi les protéines représentent approximativement 50% du volume osseux et un tiers de sa masse. La matrice protéique osseuse, majoritairement composée de collagène, est en constant renouvellement. Le collagène issu de la protéolyse n'étant pas recyclé, un apport quotidien en protéines exogènes est nécessaire à ce remodelage. Les protéines issues de l'alimentation fournissent donc des acides aminés, particulièrement les acides aminés indispensables, nécessaires à la formation de la matrice organique osseuse. Les protéines alimentaires optimisent également la sécrétion et l'activité d'IGF-1, hormone essentielle à la croissance osseuse. De plus, les protéines ont un impact sur le métabolisme calcique : elles favorisent l'excrétion urinaire de calcium et pourraient également augmenter l'absorption intestinale calcique.

b) Besoins, sources et niveaux de consommation (25) (127) (130) (172) (173)

Chez l'enfant et l'adolescent, les besoins en matières azotées (acides aminés) sont évalués afin de permettre un accroissement optimal de la taille et du poids et de maintenir l'équilibre protéique du milieu intérieur. Plusieurs méthodes sont disponibles pour estimer les besoins de l'organisme en protéines et acides aminés indispensables (consommation spontanée, bilan azoté, etc.) Il est alors difficile d'établir avec précision les apports nutritionnels conseillés. Entre 0 et 3 ans, les apports nutritionnels conseillés sont d'environ 10g par jour. Entre 4 et 8 ans, ils augmentent de 15 à 20g/j et atteignent plus de 25g/j à 10 ans (besoins accrus pour la croissance.) A l'adolescence, les ANC augmentent pour atteindre jusqu'à 50g/j, proportionnellement à la croissance et à l'augmentation des besoins pour l'équilibre de l'organisme. Les besoins en protéines pour la croissance sont plus élevés chez les filles entre 12 et 14 ans tandis que chez les garçons, le pic est observé entre 14 et 16 ans. A partir de 16 ans, les besoins se stabilisent, et les ANC sont d'environ 50g/j chez les garçons pour 43g/j chez les filles.

La qualité des protéines alimentaires, encore appelée valeur nutritionnelle, tient compte de la capacité des aliments à fournir des acides aminés dans des proportions adaptées aux besoins et notamment de la composition en acides aminés et de la biodisponibilité des protéines (digestibilité, proportion de composants protéiques versus composants non protéiques.) Ainsi les protéines animales provenant de la viande et des produits carnés, du lait et des produits laitiers, des poissons, fruits de mer et des œufs sont très digestibles et ont une teneur en acides aminés indispensables correspondant aux besoins de l'Homme. Les protéines végétales provenant principalement des céréales (blé, maïs, riz) et des légumineuses (pois, haricots, soja, lentilles, fèves) ont une digestibilité légèrement inférieure, dépendant de la source alimentaire et des traitements thermiques associés.

Les céréales ont une teneur faible en lysine mais sont riches en acides aminés soufrés, à l'inverse des légumes secs pauvres en acides aminés soufrés. Chacune individuellement est alors moins bien adaptée aux besoins de l'Homme. Enfin, certains aliments sont enrichis en protéines pour des raisons nutritionnelles, notamment des aliments spécifiques pour les nourrissons ou les personnes âgées.

En France, les produits carnés sont la première source d'apport protéique. Chez les enfants, cela représente 28% des apports protéiques. Les produits laitiers arrivent en deuxième place, avec 21% des apports dont 10% via la consommation de lait. Ensuite suivent le pain et les produits de panification (7%.) La consommation spontanée de protéines dépasse largement les besoins et apports recommandés, et ce dans tous les pays industrialisés. Cet excès soulève depuis quelques années diverses questions. Les protéines en excès peuvent-elles avoir des effets néfastes sur la santé osseuse ? La qualité nutritionnelle des protéines a-t-elle un impact important sur la qualité du tissu osseux ?

c) Protéines et santé osseuse (25) (147) (171) (174) (175) (176)

Les études cliniques longitudinales rapportent une corrélation positive entre gain osseux et apport protéique, même après ajustement des apports calciques. (176) (175) La période pré-pubertaire semble être la période la plus sensible aux variations des apports protéiques. Au sein d'une étude prospective longitudinale chez des enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans (n=229), les apports spontanés en protéines ont été enregistrés annuellement pendant 4 ans puis une analyse du tissu osseux au niveau de l'avant-bras a été effectuée. (177) Il s'avère qu'un apport protéique élevé est associé au long terme à une augmentation de la circonférence du périoste, de la surface corticale, du contenu minéral osseux et de la résistance osseuse. De même, Bonjour et Rizzoli (178) associent l'apport protéique à l'optimisation de l'acquisition du pic de masse osseuse dans les deux sexes. Cela pourrait être lié à l'IGF-1, car à partir de 1 an les taux de cette hormone varient parallèlement à la courbe de croissance. Cependant, il manque actuellement des études d'intervention évaluant l'impact d'une supplémentation en protéines pour pouvoir réellement établir une relation causale entre protéines et croissance osseuse.

Selon certaines théories, la consommation trop importante de protéines serait délétère pour le tissu osseux. En effet, une consommation importante de protéines peut entraîner une augmentation de la calciurie. Cette fuite urinaire de calcium est due à la stimulation de la filtration glomérulaire par la présence de protéines mais également par une augmentation de la charge acide suite au métabolisme des acides aminés et en particulier les acides aminés soufrés (méthionine et cystéine.) Cette augmentation de la charge acide, à la fois plasmatique et urinaire, entraîne l'activation de

systèmes tampons permettant de réguler le pH dans sa fourchette physiologique. Selon les hypothèses émises, les bicarbonates de la matrice osseuse seraient alors mobilisés pour neutraliser le pH, entraînant alors une perte de cations dont le calcium et donc une augmentation de la résorption osseuse. De plus, l'environnement acide favoriserait la résorption osseuse en augmentant l'activité ostéoclastique au dépend de l'activité ostéoblastique. Les données expérimentales sont encore faibles et les résultats restent controversés. L'augmentation de l'excrétion urinaire de calcium ne semblerait pas liée à une altération de la balance calcique. Certains scientifiques émettent alors l'hypothèse que l'augmentation de la consommation de protéines favoriserait également l'absorption intestinale de calcium, d'où une augmentation de la calciurie. (174) (179)

L'augmentation de la charge acide urinaire et de la calciurie dépend également du type de protéines ingérées. Les protéines animales sont plus impliquées que les protéines végétales dans l'augmentation de l'acidité urinaire car ces dernières bénéficient d'un environnement alcalin (sels de potassium) assurant la neutralisation de l'acidité sans faire appel aux cations de l'organisme. Cependant, une alimentation carnée serait associée à une élévation du taux plasmatique d'IGF-1, à la différence des aliments à base de soja. De nombreuses études utilisent des protéines animales purifiées pour analyser leur rôle sur le tissu osseux. Néanmoins, les protéines animales issues de la viande et des produits laitiers bénéficient de la présence de phosphore, ayant des propriétés hypocalciuriantes. La présence de calcium dans les produits laitiers est également à prendre en compte. En effet, la balance calcique resterait positive en cas d'apport protéique élevé associé à un apport calcique élevé. A l'inverse, elle serait négative dans le cas où l'apport calcique est insuffisant. (175) (180)

A l'inverse, lors de malnutrition, la carence en protéines joue un rôle prépondérant dans les conséquences cliniques telles que le retard de croissance. Un régime pauvre en protéines est associé à une diminution de la densité minérale osseuse et de la masse osseuse. Ces conséquences pourraient être liées à une diminution des constituants aminés de la matrice osseuse ainsi qu'à une diminution de l'albumine, principal transporteur du calcium. Une restriction protéique diminue également les taux circulants d'IGF-1. (181) Il faut noter que les carences en protéines restent rares dans les pays développés.

d) Conclusion

Les protéines alimentaires participent à la formation et au maintien du tissu osseux. La quantité et la qualité de ces protéines sont deux variables essentielles à prendre en compte dans leur rôle sur la croissance et la santé osseuse. Un apport protéique modéré apporte les acides aminés nécessaires à la synthèse de la matrice osseuse et permet le fonctionnement normal du métabolisme calcique. Les effets néfastes d'un régime riche en protéines animales décrits précédemment sont actuellement discutés et seraient plutôt liés à une consommation trop faible en fruits et légumes. Cependant, il ne faut en aucun cas supprimer de notre alimentation les produits d'origine animale, source d'acides aminés indispensables et de vitamine B12. Des conseils nutritionnels simples visant à limiter les apports protéiques d'origine animale au profit des fruits et légumes peuvent être prodigués. Enfin, une interaction positive entre apport protéique et activité physique est soulignée par certains scientifiques (cf. Activité physique.)

2.3.8. Lipides

a) Fonctions (25) (130) (182) (183)

Les lipides présents dans l'alimentation, sous forme de triglycérides, de phospholipides et de stéroïdes sont constitués majoritairement d'acides gras saturés et insaturés (mono et polyinsaturés.) Parmi les acides gras polyinsaturés, certains sont indispensables (les acides linoléique et linolénique), non synthétisables par l'organisme humain. Ils doivent donc être apportés par l'alimentation. Dans le langage courant, les acides gras polyinsaturés sont divisés en deux familles : les oméga 3 et les oméga 6. La série oméga 6 est issue de l'acide linoléique tandis que la série oméga 3 dérive de l'acide α -linolénique.

Les acides gras ont un rôle essentiel au sein de l'organisme comme source d'énergie, mais également comme constituants de nombreuses structures dont les membranes cellulaires et comme précurseurs de diverses molécules dont certaines, aux fonctions de messagers, participent à la régulation des fonctions cellulaires ; citons les prostaglandines. Leur implication dans la modulation du contexte inflammatoire (phénomène le plus décrit, via la régulation de la synthèse de prostaglandines et autres cytokines inflammatoires) les lie étroitement à la physiologie osseuse. En effet, l'inflammation favorise la résorption osseuse en stimulant l'activité des ostéoclastes et en inhibant l'activité des ostéoblastes. En fonction de leur structure et de leur métabolisme, les acides gras seraient tantôt pro-inflammatoires, tantôt anti-inflammatoires.

La quantité mais aussi la qualité des lipides interviennent dans l'absorption intestinale de calcium et probablement dans son excrétion rénale. Ainsi, les processus physiologiques d'absorption sont améliorés par la correction des carences mais également avec le choix des huiles utilisées. A l'inverse

un excès de graisses (notamment en acides gras saturés) augmente les pertes urinaires et fécales de calcium.

Les lipides pourraient également avoir une action inhibitrice sur l'hormone de croissance, extrêmement importante pour le métabolisme osseux (via IGF-1, stimulant de la fonction ostéoblastique.) Enfin, les lipides pourraient agir sur la lignée mésenchymateuse, précurseur des cellules ostéoblastiques, chondrocytaires et adipocytaires. La réduction du rapport entre oméga 6 et oméga 3 préconisée par le PNNS (en effet ce rapport est actuellement trop élevé en moyenne supérieur à 15 pour une valeur préconisée comprise entre 2 et 4) pourrait altérer la fonction PPAR γ , impliquée dans l'adipogenèse, ce qui stimulerait alors la différenciation ostéoblastique.

b) Besoins, sources et niveaux de consommation (100) (127) (184)

➤ **Apports lipidiques totaux**

Source essentielle d'énergie chez le nourrisson, les lipides représentent 45 à 50% de l'énergie apportée par l'alimentation (lait maternel ou préparations lactées.) Ils sont également la source d'acides gras indispensables, impliqués dans de nombreux processus du métabolisme osseux. Durant les 6 premiers mois de vie, les lipides représentent 35% du gain de masse corporelle. Bien qu'une partie de ces lipides soit synthétisée à partir d'autres substrats tels que les glucides, la synthèse endogène reste limitée.

Chez le grand enfant et l'adolescent, le souci actuel dans les pays occidentaux est de limiter les apports lipidiques à 30-35% des apports énergétiques avec un apport en acides gras saturés inférieur à 10% et un apport en cholestérol inférieur à 300mg/j.

Les acides gras indispensables et leurs dérivés, les AGPI-LC, sont les composés reconnus comme ayant un impact sur le métabolisme osseux. Les autres types d'acides gras (acides gras mono insaturés et acides gras saturés) ont un rôle important comme source d'énergie mais leur action au niveau osseux est moins évidente. Cependant, un excès de ces acides gras au dépend des acides gras indispensables est délétère pour la santé et donc néfaste pour le développement du squelette.

➤ **Acides gras polyinsaturés et acides gras indispensables**

Les acides gras indispensables (acide linoléique (AL) et acide α -linolénique(AAL)) sont apportés exclusivement par l'alimentation. Ils sont les précurseurs d'acides gras poly insaturés à longue chaîne (AGPI-LC) tels que l'acide arachidonique (AA) (dérivé de l'acide linoléique, série ω 6), l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et docosahexaénoïque (DHA) (dérivés de l'acide α -linolénique, série ω 3.) Chez le nourrisson durant sa première année de vie, la capacité de synthèse endogène des AGPI-LC (notamment le DHA et l'AA) à partir des précurseurs issus de l'alimentation ne serait pas suffisante pour satisfaire aux besoins de l'organisme. Les AGPI-LC retrouvés dans le lait maternel et un

enrichissement en AGPI-LC des préparations lactées pour nourrissons permettent d'atteindre un niveau adéquat aux besoins. Les apports conseillés en AGPI chez le nourrisson sont présentés dans le tableau ci-après.

Tableau 12 : ANC en AGPI précurseurs et à longue chaîne pour le nourrisson (6 premiers mois)

	Acide linoléique	Acide α -linolénique	Acide arachidonique	Acide docosa-hexaénoïque	AGPI-LC n-3 (EPA+DHA)
Nouveau-né/nourrisson	2,7 % AE	0,45 % AE	0,5 % AGT	0,32 % AGT	EPA < DHA

Les valeurs sont exprimées en % de l'apport énergétique (AE) ou en pourcentage des AG totaux (AGT) pour un lait apportant, pour 100 mL reconstitués, 70 kcal et 3,4 g de lipides totaux

Source : Anses. Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras. 2011. p. 327.

Chez l'enfant et l'adolescent, aucune étude n'a été réalisée pour établir les besoins en acides gras indispensables. Pour l'enfant en bas âge (de 6 mois à 3 ans) les apports recommandés correspondent à ceux des nourrissons tandis que pour les adolescents, les valeurs données pour l'adulte s'appliquent. En ce qui concerne les AGPI-LC, il n'y a actuellement pas de recommandations concernant l'acide arachidonique après 6 mois. Des recommandations sont faites pour le DHA, afin de pallier à son faible niveau de biosynthèse, ainsi que pour DHA+EPA. Le tableau ci-après répertorie ces valeurs.

Tableau 13 : ANC en AGPI pour l'enfant et l'adolescent

	Acide linoléique	Acide α -linolénique	Acide arachidonique	Acide docosa-hexaénoïque	AGPI-LC n-3 (EPA+DHA)
Nourrissons (6 mois à 1 an)	2,7 % AE	0,45 % AE	- ^a	70 mg ^b	- ^c
Enfant en bas âge (1- 3 ans)	2,7 % AE	0,45 % AE	- ^a	70 mg ^b	- ^c
Enfants âgés de 3 à 9 ans	4,0 % AE	1,0 % AE	- ^a	125 mg ^b	250 mg ^b
Adolescents de 10 à 18 ans	4,0 % AE	1,0 % AE	- ^a	250 mg ^b	500 mg ^b

Les valeurs sont exprimées en % de l'apport énergétique (AE) ou en mg

^a il n'existe pas de données justifiant des recommandations

^b la variabilité de la ration énergétique quotidienne ne permet pas d'exprimer ces ANC en % de l'énergie.

^c il n'existe pas de données permettant d'établir des besoins pour l'EPA ou pour l'EPA+ le DHA

Source : Anses. Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras. 2011. p. 327.

Les **acides gras de la série $\omega 6$** sont particulièrement abondants dans les huiles de noix, de tournesol, de soja, de pépins de raisin ou de maïs et les volailles grasses comme le canard.

Les **acides gras de la série $\omega 3$** sont présents dans les huiles de noix, de soja et de colza qui contiennent de l'acide α -linoléique et dans les poissons gras (saumon, thon, sardine, maquereau et hareng) qui contiennent de l'EPA et du DHA.

Les huiles de colza et les huiles de noix sont les **sources d'acides gras indispensables** les plus adaptées chez les enfants, car elles équilibrent les deux familles d'acides gras ($\omega 6$ et $\omega 3$.) Les poissons gras devraient être consommés deux fois par semaine en moyenne. A noter cependant que ce type de poissons peut renfermer des substances toxiques liées à la pollution de certaines zones d'élevage et de pêche. Il faut alors privilégier les « petits poissons » dont la durée de vie est brève limitant ainsi l'accumulation de ces toxiques. En France, les huiles riches en acides gras indispensables et les poissons gras sont peu consommés. Ce sont les produits d'origine animale terrestre (viande, œufs, produits laitiers, etc.) qui contribuent majoritairement aux apports, bien qu'ils aient une teneur beaucoup moins élevée en acides gras indispensables.

Des études récentes ont été effectuées afin d'évaluer les **niveaux de consommation** en acides gras polyinsaturés chez les enfants et les adolescents (de 1 à 18ans) dans certains pays industrialisés (Canada, Belgique, Australie.) (185) (186) (187) Il n'y a à ce jour pas de données récentes françaises évaluant les AGPI $\omega 6$ et $\omega 3$ dans cette tranche d'âge. D'après le rapport de l'ANSES (184) sur ces différentes études, il apparaît que la consommation d'acide linoléique est suffisante chez les enfants et les adolescents. La consommation d'AGPI de la série $\omega 3$ est inférieure aux apports conseillés, aussi bien pour l'acide α -linoléique que pour ses dérivés à longue chaîne. Ce déficit d'apport en DHA et EPA est particulièrement marqué chez les adolescents, dont les niveaux de consommation sont similaires à ceux des enfants alors que les besoins sont nettement plus élevés. Ces carences s'expliquent en partie par la faible consommation de poisson et notamment de poissons gras à cette période. Au sein de l'alimentation occidentale, le rapport $\omega 6/\omega 3$ est trop élevé. En effet, les recommandations les plus récentes de l'AFSSA (actuellement l'ANSES) préconisent chez l'adulte un rapport $\omega 6/\omega 3$ inférieur à 5. Certains comités étrangers préconisent même des valeurs situées entre 2 et 3. Actuellement, ce rapport serait supérieur à 15, soit plus de 3 fois plus que les recommandations nationales. (188)

c) Lipides et santé osseuse (182) (189) (190)

Les effets des apports lipidiques sur la santé osseuse doivent être étudiés tant sur le plan qualitatif que quantitatif. Sur le plan quantitatif, il est maintenant clairement établi qu'un régime hyperlipidique est délétère pour le métabolisme osseux (densité minérale osseuse diminuée), malgré la stimulation

mécanique de l'os en situation d'obésité. Comme évoqué précédemment, sur le plan qualitatif les effets des acides gras sur le tissu osseux varient en fonction du degré de saturation et de la longueur des chaînes d'acides gras. Ainsi les acides gras indispensables et leurs métabolites sont les acides gras les plus importants et les plus étudiés à ce niveau. Les études effectuées sur des modèles animaux associent une carence en acides gras indispensables à une ostéoporose sévère et une augmentation des calcifications rénales et artérielles. (191) (192) Au sein même de ces acides gras poly insaturés, il faut distinguer les effets d'une part des $\omega 6$ et d'autre part des $\omega 3$. En excès les acides gras de la série $\omega 6$ accéléreraient la perte osseuse tandis que les acides gras de la série $\omega 3$ protégeraient le capital osseux. Cependant, leur impact sur la croissance et le développement osseux reste encore mal connus. Une étude associe une augmentation de la formation osseuse et du volume osseux trabéculaire au niveau des tibias de poulets ayant un régime riche en $\omega 3$ et en acides linoléiques conjugués, phénomène couplé à une augmentation du taux d'IGF-1. (193) Il en est de même pour Li *et al.* (190) qui observent chez de jeunes rats en croissance une corrélation étroite entre les AGPI de la série $\omega 3$ et le contenu minéral osseux. Cependant d'autres études n'observent pas d'effets bénéfiques des $\omega 3$ sur la croissance osseuse, voire même observent des effets délétères de ceux-ci sur la structure des tibias de jeunes lapins. (194) (195) A noter que ces travaux n'évaluent pas l'impact des acides gras $\omega 3$ sur la minéralisation du tissu osseux au cours de l'enfance. Au niveau du tissu cartilagineux et en particulier au niveau de la zone de croissance des os longs, les lipides provenant de l'alimentation interviennent en modifiant la composition en acides gras polyinsaturés du cartilage de conjugaison. Par exemple, un apport sélectif en $\omega 3$ augmente les acides gras de cette série au sein du cartilage. Le cartilage de croissance est pauvre en $\omega 6$ et un régime enrichi en $\omega 6$ n'augmente pas significativement leur concentration.

d) Conclusion

La relation entre lipides et métabolisme osseux semble assurée notamment par la contribution des acides gras indispensables à la régulation du contexte inflammatoire (via la modulation de la production de prostaglandines.) L'impact de la qualité des apports alimentaires en acides gras paraît également très important, tant pour le développement et la croissance des os que pour le maintien d'une bonne résistance osseuse. Les recommandations peuvent être comparées à celles apportées dans le cadre de la prévention cardiovasculaire. L'apport en acides gras saturés doit être limité au profit des acides gras polyinsaturés et particulièrement les acides gras indispensables. Le ratio entre $\omega 6$ et $\omega 3$ doit rester stable (inférieur à 5), et tendre vers un apport en $\omega 3$ plus important que le niveau de consommation actuel.

2.4. Activité physique (196) (197)

Le squelette est constitué de pièces osseuses articulées entre elles. L'action des muscles permet la mise en mouvement de ces pièces osseuses et donc le déplacement du corps dans l'espace. L'activité physique, qui met en jeu de nombreux muscles, exerce des contraintes mécaniques sur les os qui s'intensifient avec l'augmentation de la masse musculaire et des dimensions corporelles lors de la croissance. La morphologie, la taille et la structure des os s'adaptent aux forces mécaniques s'exerçant localement sur les pièces osseuses. Ainsi, l'activité physique par les contraintes qu'elle exerce sur le squelette induit la formation du tissu osseux. Cet effet est particulièrement observé chez les enfants pré-pubères et au début de la puberté plutôt qu'à la fin. L'activité physique et le stress musculo-squelettique qu'elle engendre s'avèrent donc essentiels pour promouvoir la croissance de l'enfant et optimiser le pic de masse osseuse.

Cependant, en période de croissance la spécialisation précoce et l'entraînement intensif pourraient altérer les processus de développement normal de l'enfant. Bien que le sujet soit encore en débat, les instances médicales émettent quelques recommandations quant à l'entraînement intensif précoce chez l'enfant.

2.4.1. Effets positifs de l'exercice physique (24) (197) (198) (199)

Le développement du squelette correspond non seulement à une augmentation de la densité et de la masse du tissu osseux mais également à une augmentation de la taille et à une adaptation de la morphologie des pièces osseuses afin d'acquérir une résistance osseuse optimale et maintenir l'intégrité du squelette. Le tissu osseux s'avère être plus sensible aux contraintes mécaniques au cours de la croissance en raison du remodelage important pendant cette période. Ces contraintes influencent les processus de croissance et de minéralisation osseuse.

Suite à l'observation d'une perte osseuse accélérée chez les personnes alitées, la stimulation musculaire expliquerait les effets de l'exercice sur le tissu osseux. Il en est de même lorsque l'organisme n'est plus soumis à la pesanteur, comme c'est le cas dans l'espace. La gravité joue donc également un rôle important dans la stimulation de la formation osseuse.

La pratique d'une activité physique régulière est associée à une **augmentation de la densité minérale osseuse** chez l'enfant. En effet, les données d'une étude comparant la densité minérale osseuse de jeunes gymnastes pré-pubères de 5 à 11 ans (moyenne d'âge = 9 ans) (n=44) à des témoins (n=42) montrent chez les jeunes gymnastes une augmentation de la densité minérale osseuse comparée au groupe témoin. (200) Cette augmentation de la densité minérale osseuse est spécifique à certains sites (radius et tibia) soumis à des contraintes mécaniques importantes. Afin d'éviter le biais de sélection qui peut exister lors de la pratique intensive d'un sport, une étude s'est

intéressée à l'impact de l'exercice physique chez des sujets (n=40) pratiquant un sport dit « unilatéral », le tennis. (201) Cette étude compare donc chez un même sujet un site osseux sollicité (humérus du bras « fort ») à un site osseux peu sollicité (humérus du bras « faible ».) Il en résulte une augmentation de la densité minérale osseuse significative de l'humérus du bras « fort » comparé à l'autre bras. Un gain de masse osseuse est également observé lorsque l'intensité de l'activité physique est modérée, dans le cadre de l'activité physique scolaire par exemple. (202) Les effets bénéfiques d'un entraînement modéré régulier est significatif uniquement chez les sujets ne pratiquant habituellement pas d'activité physique exerçant des contraintes mécaniques sur le tissu osseux. (203) Dans tous les cas observés, l'augmentation de la minéralisation osseuse est visible localement, au niveau des sites osseux où les contraintes mécaniques s'appliquent.

La résistance mécanique osseuse dépend non seulement de la densité et de la masse osseuse mais également de **la taille et de la morphologie des pièces osseuses**. Lorsque l'accrétion osseuse s'effectue au niveau de la surface périostée, la taille de l'os augmente, améliorant significativement sa résistance mécanique. Lorsque l'accrétion osseuse s'effectue au niveau de l'endoste, la taille de l'os n'augmente pas et le gain de résistance osseuse est moindre. Au cours de la croissance, il semblerait que la surface périostée soit plus sensible aux contraintes mécaniques en début de puberté et la surface endostéale plus sensible aux contraintes mécaniques en fin de puberté. (201) L'exercice physique favoriserait donc également les adaptations architecturales, d'un point de vue micro et macroscopique, au cours de la croissance.

Le bénéfice osseux acquis au cours de la croissance est en grande partie conservé à l'âge adulte. En effet, le squelette immature ayant subi des modifications de son architecture au cours de la croissance conserve les propriétés acquises. Cependant, les sujets ne pratiquant plus aucune activité physique ont une densité minérale osseuse globalement plus faible que ceux qui ont maintenu une activité. (204)

2.4.2. Nature de l'activité physique (197) (205)

Toutes les activités physiques n'exercent pas les mêmes effets sur la croissance osseuse. Celles dans lesquelles le poids du corps est mis en jeu, entraînant une force de réaction du sol, ainsi que celles où les forces s'appliquent au niveau des articulations sont très importantes. L'effet positif sur l'ostéoformation est d'autant plus important que les contraintes mécaniques s'exerçant sur l'os varient et s'éloignent des contraintes habituelles de marche ou de course. (206) Les activités physiques et sportives caractérisées par des contraintes mécaniques et des impacts importants sont plus efficaces que les pratiques dites véloce comme la natation, où la gravité est moins importante dans l'eau que sur terre. Par exemple, la densité minérale osseuse est moins importante chez les

jeunes nageuses que chez les gymnastes. (207) (208) Il en est de même chez de jeunes hommes âgés de 16 à 18 ans (n=128) chez qui Ginty *et al.* (209) ont observé une augmentation significative du contenu minéral osseux suite à une activité physique avec impacts importants (à hauteur d'1h par jour minimum) comparé aux autres groupes où les contraintes physiques avec impacts étaient moins importants. (210) Ainsi, les pratiques sportives incluant des phases de courses, de sauts (impulsion et réception), les sports de contact avec une balle ou un ballon (tennis, football) permettent une stimulation de la minéralisation osseuse suite aux impacts répétés de l'action musculaire sur le squelette.

Pour qu'un bénéfice au niveau osseux soit significatif, on estime que l'intensité de la contrainte mécanique doit se situer entre 3 et 4G au minimum (1G = force exercée par le poids du corps à la station debout.) Des séances d'environ 10 minutes 3 fois par semaine permettent d'augmenter la minéralisation chez l'enfant et ainsi optimiser l'acquisition du pic de masse osseuse. Il semblerait également que des périodes de récupération soient nécessaires pour permettre le rétablissement de la sensibilité des récepteurs aux stimuli mécaniques.

2.4.3. Age et activité physique (197)

L'efficacité de l'activité physique dépend également de l'âge auquel elle est pratiquée et plus particulièrement de l'âge auquel débute l'activité physique. Plus la pratique d'une activité physique est débutée tôt, plus le bénéfice sur le capital osseux sera important. Les études se portent particulièrement sur la période de la pré-puberté, où les capacités d'ostéoformation en réponse à l'activité physique paraissent les plus développées. (211) (212) Certains effets bénéfiques ont même été rapportés chez des enfants avant l'âge de 8 ans. (213) En fin de puberté, les effets ostéogéniques de l'exercice physique semblent beaucoup moins importants qu'à la pré- et péri-puberté. Ces différences observées en fonction du statut pubertaire peuvent en partie s'expliquer par les sites d'apposition qui ne sont pas les mêmes en fonction du stade de la puberté. Avant la puberté, l'apposition osseuse s'effectue de préférence au niveau du périoste, ce qui améliore significativement la résistance osseuse. Au moment de la puberté, c'est l'apposition endocorticale qui prédomine, l'augmentation de la résistance osseuse est beaucoup moins importante. (201) Si la pratique débute après le pic de masse osseuse, il n'y a plus d'effet sur le gain de masse osseuse ; toutefois l'activité physique après cette période est tout de même bénéfique car elle permet de ralentir la perte osseuse.

2.4.4. Mécanismes d'actions (197)

Les mécanismes par lesquels une charge agit sur le métabolisme osseux restent encore mal connus. La théorie de la mécanotransduction explique les effets que provoquent les forces dynamiques telles que l'étirement, la compression, la torsion et le cisaillement sur le tissu osseux. Selon cette théorie, la distribution des forces dynamiques sur un volume osseux entraîne une déformation du tissu osseux et donc un mouvement des fluides présents dans les espaces interstitiels et notamment dans le réseau de canalicules du tissu osseux. Ces flux liquidiens vont traverser la membrane des ostéocytes et ainsi déclencher une réponse cellulaire (si la contrainte est suffisamment élevée.) Les ostéocytes, en réponse à cette contrainte, libèrent des messagers biochimiques (prostaglandines, cytokines) qui vont envoyer des signaux à la surface du tissu osseux, où a lieu le recrutement des ostéoblastes. On parle de mécanotransduction car le signal mécanique (déformation de l'os) est transformé en message chimique. Cependant, des données récentes sur les vibrations qui accompagnent les contraintes mécaniques viennent modifier la théorie précédente. Ces vibrations pourraient expliquer la réponse tissulaire observée avec de faibles signaux mécaniques. La perturbation de l'environnement vibratoire des cellules osseuses entraînerait une réponse de celles-ci après amplification du signal.

2.4.5. Effets négatifs d'une pratique intensive (196) (197) (214) (215) (216)

La pratique intensive d'une activité sportive ainsi que la spécialisation précoce chez les jeunes enfants peut avoir des effets néfastes sur la santé osseuse et entraîner une augmentation des risques de traumatismes ostéoarticulaires liés parfois à des dérèglements hormonaux. Ainsi, un stress mécanique excessif pourrait être à l'origine de fractures et autres lésions pouvant altérer la croissance du squelette. Les caractéristiques de l'enfant en pleine croissance contribuent à apporter une attention particulière aux effets de l'activité physique intensive sur la croissance. En effet, au cours de l'adolescence, on observe notamment un manque de flexibilité des articulations dû à des disproportions des unités muscles/tendons/os, une fragilité du périoste et des attaches tendineuses des os encore immatures et un risque accru de lésions au niveau de la plaque de croissance épiphysaire des os longs.

L'effet sur le développement osseux est particulièrement marqué chez les jeunes gymnastes féminines. (214) L'entraînement intensif (supérieur à 20 heures par semaine) entraînerait un ralentissement de la croissance et un effet possible sur la taille adulte. Cependant, ces effets semblent réversibles à l'arrêt de la pratique sportive intense et sont en partie liés au biais de sélection de la pratique de la gymnastique à haut niveau, les gymnastes de petite taille et de petit poids ayant des capacités supérieures pour atteindre un haut niveau de pratique. (217) L'activité physique intensive peut également influencer l'âge d'apparition des premières règles. Chez de jeunes gymnastes (n=255), un retard significatif est observé concernant l'âge d'apparition des premières

règles comparé à leur mère et leurs sœurs. (218) Ce délai est proportionnel à l'intensité de la pratique sportive et correspond également au retard de maturation du squelette observé chez ces jeunes sportives.

Les effets négatifs d'une activité physique intensive sont potentialisés par des apports nutritionnels insuffisants notamment au niveau de l'apport calorique, calcique et protéique. Les besoins énergétiques nécessaires à l'homéostasie, à la réparation tissulaire mais également à la croissance osseuse sont « détournés » au profit de l'énergie nécessaire à la pratique intensive d'une activité physique. Ces effets négatifs sur la croissance sont notamment observés chez les enfants actifs sous alimentés dans les pays en voie de développement. Dans le cadre d'activités physique où la minceur est importante (ex : danse, gymnastique, course de fond), il n'est pas rare que les jeunes sportifs aient un bilan calorique négatif, lié à une alimentation inadaptée pour l'effort. Cette restriction calorique, associée à un défaut d'apport en protéines, participe au retard de maturation squelettique. La restriction énergétique pourrait également être la cause des perturbations hormonales chez certaines sportives. Un déséquilibre important entre apport et dépense énergétiques serait à l'origine d'un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, entraînant des perturbations dans la sécrétion d'hormones et par conséquent des troubles des cycles menstruels. (219) (220) L'aménorrhée est associée à une ostéopénie et à une augmentation du risque de fractures de fatigue, suite à l'accumulation de nombreuses microfissures dues aux contraintes mécaniques répétées. Le stress occasionné par la pratique d'un sport de haut niveau et la compétition peut également participer à l'apparition de ces troubles hormonaux. Le souci de l'alimentation se pose moins chez les garçons, l'adéquation entre les apports et les dépenses serait meilleure que chez les filles.

Au final, il s'avère que la réponse de l'organisme à l'entraînement intensif est très variable selon les individus. Un suivi régulier est toutefois recommandé chez les jeunes sportifs, avec notamment une surveillance particulière des apports nutritionnels. Certaines instances médicales émettent des recommandations concernant l'entraînement intensif précoce. La commission médicale du Comité International Olympique insiste sur le rôle des parents/tuteurs dans la mise en place d'un bon système de soutien pour assurer un style de vie équilibré tant du point de vue de l'alimentation que du sommeil ou du bien-être psychologique, soit une hygiène de vie équilibrée. (221) Les recommandations nutritionnelles de *l'American Academy of Pediatrics* concernent l'équilibre de l'alimentation, particulièrement l'apport calorique total, un apport en calcium et en fer adéquat. Il est recommandé que l'enfant soit suivi par un pédiatre qui surveillera la croissance de l'enfant (poids, taille, fonction cardiovasculaire, maturation sexuelle et gestion du stress.) La mesure du poids permettra par exemple d'évaluer si les apports quantitatifs correspondent aux besoins de l'enfant. (216) Enfin, tout trouble du comportement alimentaire (anorexie, boulimie) doit être dépisté le plus tôt possible.

2.4.6. Conclusion (197) (222)

L'activité physique via les contraintes mécaniques qu'elle exerce sur le tissu osseux favorise le modelage osseux au cours de la croissance. Il semblerait que les contraintes doivent avoir une amplitude supérieure à ce que le squelette subit physiologiquement ($>3G$.) Les surfaces d'application des contraintes mais également la direction des forces appliquées sur une surface donnée sont d'autant plus efficaces qu'elles sont variées. L'activité physique doit s'exercer **tôt pendant l'enfance** avec un bénéfice plus important encore en période de pré-puberté. Il en résulte qu'une pratique sportive multi-activités est à conseiller dès l'enfance, et à poursuivre autant que possible tout au long de la vie. En effet le maintien d'un **exercice physique régulier** permet également de maintenir le gain osseux acquis au cours de la croissance et de limiter la perte osseuse survenant avec l'âge.

A ce jour il n'existe pas d'études précises permettant d'établir avec précision la quantité et le type d'activité physique nécessaire à la santé osseuse sur le court et le long terme. Selon le Plan National Nutrition Santé, l'activité physique nécessaire à la croissance osseuse chez l'enfant est plus élevée que les recommandations pour l'adulte (30 min par jour d'activité d'intensité modérée.) Chez l'enfant, il semblerait nécessaire de pratiquer au moins trois fois par semaine une activité physique d'intensité plus élevée, pendant au moins 20 min par séance, sous forme de pratique sportive individuelle ou collective associé chez les adolescents à un entraînement musculaire avec résistance (type musculation.) D'autres experts ajoutent même à ces 3 séances hebdomadaires 60 min par jour d'activité d'intensité modérée (contre 30 min chez l'adulte.)

Cependant, la spécialisation précoce du jeune sportif doit faire l'objet d'une attention particulière, notamment lorsque l'entraînement est intensif (nombre d'heures élevé) et lorsque l'apport calorique est restreint.

Le mécanisme d'action des contraintes mécaniques sur le tissu osseux est complexe et encore mal connu. Des interactions avec des mécanismes hormonaux restent encore à préciser. Cependant les théories évoquées dans ce chapitre permettent de comprendre globalement les effets mécaniques stimulant la formation osseuse.

2.5. Autres facteurs environnementaux

2.5.1. Alcool (223)

La consommation d'alcool s'avère avoir des effets différents selon le type et le niveau de consommation. Les effets de l'alcool sur le tissu osseux sont surtout décrits dans le cadre de l'éthylisme chronique. (224) Lorsque la consommation régulière est faible (maximum un verre d'alcool/jour), des effets bénéfiques sur l'os ont été rapportés (augmentation de la densité minérale osseuse.) Les effets de la consommation chronique modérée (2 à 3 verres par jour) sont divergents. Des facteurs tels que l'âge, le sexe, et le type de boisson consommé entrent alors en jeu : la consommation de vin serait plus favorable que la consommation d'alcools forts. Une consommation chronique élevée pendant plusieurs années entraînerait une augmentation du risque de fractures et une diminution de la densité minérale osseuse surtout chez l'homme, les œstrogènes ayant un rôle protecteur chez la femme avant la ménopause. Au vu des nombreux biais liés aux études chez l'Homme (statut hormonal, type et durée de consommation, etc.) des études ont été menées sur des modèles animaux. (225) Ces études suggèrent que la consommation chronique d'alcool inhibe la formation osseuse, notamment au niveau des os longs. La consommation régulière d'alcool réduirait également la densité minérale osseuse et la résistance osseuse corticale. Les mécanismes d'action ne sont pas entièrement élucidés : ils incluent à la fois des effets directs sur les cellules osseuses, mais également des effets indirects.

Chez les jeunes, la consommation d'alcool est en augmentation constante et débute de plus en plus tôt. Les cas de dépendance à l'alcool demeurent très rares dans cette tranche d'âge. Cependant, un nouveau type de consommation, le *binge drinking* (consommation excessive sur une courte durée), est apparu et aucune donnée chez l'Homme n'existe à l'heure actuelle concernant l'effet de cette pratique sur le tissu osseux. Certaines études ont simulé le *binge drinking* chez des rats en croissance chez lesquels une diminution de la densité minérale osseuse, de la résistance à la compression et du volume trabéculaire au niveau vertébral et fémoral ont été observés. Après arrêt de cette pratique, la densité minérale osseuse se maintenait à un niveau inférieur aux valeurs obtenues chez les animaux témoins. (226) Le *binge drinking* pourrait donc avoir des effets à court et long terme sur le tissu osseux, avec le risque d'atteindre de plus faibles pics de masse osseuse et sur le long terme celui de développer des pathologies osseuses.

Au cours de la grossesse la prise d'alcool n'est pas sans conséquence sur le développement du squelette *in utero*. Une altération du développement osseux, avec un retard de l'ossification du squelette est observée sur des modèles animaux. (227) La structure histologique des épiphyses, et notamment au niveau des zones hypertrophiques, est également modifiée, ce qui peut impacter la croissance future des pièces osseuses. Les effets à long terme de la prise d'alcool au cours de la

grossesse restent toutefois à déterminer. La prudence est donc nécessaire et il semble « sage » de recommander l'abstinence pendant la grossesse.

2.5.2. Tabac

Les effets du tabac sur le tissu osseux sont à l'heure actuelle mal connus. Les études effectuées chez les adultes mettent en avant une corrélation entre consommation de tabac et diminution de la densité minérale osseuse. (228) La quantité consommée (nombre de cigarettes par jour) chez les jeunes adultes influencerait les résultats, avec des effets néfastes sur la santé osseuse uniquement chez les gros consommateurs. (229) Chez les adolescents, les données sont peu nombreuses. Il existerait un lien entre la géométrie des os et le tabagisme au cours de la croissance. L'altération possible de la morphologie des os dépendrait du stade pubertaire au début de la consommation tabagique. (230) Une étude menée auprès d'adolescents et de jeunes adultes (n=264) montre chez les hommes une corrélation inverse entre la consommation de tabac et la densité minérale osseuse au niveau de la colonne vertébrale et de la hanche. (231) Cette corrélation n'est pas retrouvée chez les femmes, possiblement en raison de la consommation moins importante de cigarettes. Des études restent à mener auprès des jeunes pour obtenir plus d'informations quant aux effets du tabagisme sur le développement osseux et l'acquisition du pic de masse osseuse.

3. CONCLUSION

De nombreux facteurs innés ou acquis influencent la croissance du tissu osseux. Bien que les variations interindividuelles soient majoritairement sous l'influence des facteurs génétiques, les facteurs externes ne sont pas à négliger, car l'adaptation des comportements alimentaires et de l'hygiène de vie en général peuvent significativement améliorer la croissance et la santé des os. Ces déterminants de la santé osseuse ont ici été présentés les uns après les autres. Il faut cependant prendre en compte que ces facteurs n'agissent pas indépendamment les uns des autres au sein de l'organisme et qu'une action synergique existe entre les différents facteurs.

Une attention particulière est à porter sur la période de l'adolescence, période où la croissance et la minéralisation du squelette est très importante. Les changements de comportements alimentaires et sociaux propres à cette tranche d'âge peuvent aboutir à un régime alimentaire inadapté (insuffisance d'apport en calcium et vitamine D au profit d'aliments gras, industrialisés), une diminution de l'activité physique au profit d'activités sédentaires, et l'initiation à la consommation d'alcool et de tabac.

Les effets de ces différents paramètres sur la masse osseuse mais également sur la qualité du tissu osseux peuvent se voir à court terme mais également impacter l'apparition de pathologies osseuses à long terme.

CHAPITRE 3 : CONSEQUENCES

PATHOLOGIQUES ET ROLE DU PHARMACIEN

1. CONSEQUENCES PATHOLOGIQUES

Les pathologies osseuses au cours de la croissance chez l'enfant regroupent des maladies touchant la structure, le développement et la croissance du squelette. Elles peuvent être primaires, d'origine génétique, ou secondaires à d'autres pathologies chroniques, traitements médicamenteux ou carences alimentaires.

Chez l'adulte, l'ostéoporose liée à l'âge est la pathologie chronique osseuse la plus fréquemment rencontrée. Elle touche particulièrement les femmes post-ménopausées et les hommes âgés. En France, 2,5 à 3,5 millions de femmes seraient touchées par ce fléau. (232)

Ce chapitre s'intéresse particulièrement aux pathologies osseuses pouvant être influencées par les habitudes alimentaires ou certains facteurs environnementaux comme l'activité physique, la consommation d'alcool et de tabac au cours de l'enfance et de l'adolescence. C'est le cas du rachitisme carentiel chez l'enfant, et de l'ostéoporose chez l'adulte. On s'intéressera également au risque de fractures chez l'enfant et l'adolescent, qui peut être augmenté en cas de mauvaise hygiène de vie.

1.1. Rachitisme carentiel (126) (233) (234)

Le rachitisme carentiel est une maladie du squelette de l'enfant résultant d'un défaut de minéralisation au niveau des zones de croissance du tissu nouvellement formé. Le rachitisme carentiel est dans la plupart des cas lié à une carence en vitamine D (déficit d'apport ou déficit de synthèse cutanée lié à une exposition au soleil insuffisante) et exceptionnellement lié à un déficit en phosphore ou en calcium. La généralisation de l'utilisation préventive de l'huile de foie de morue dans les années 1920 puis de la vitamine D₂ ont permis de faire régresser l'incidence de cette pathologie. En France, c'est en 1992 que l'enrichissement des préparations pour nourrissons et des préparations de suite a été autorisé. Depuis, le rachitisme est devenu exceptionnel. Il n'a cependant pas totalement disparu dans les pays occidentaux, et des cas persistent encore notamment lors d'un allaitement au sein prolongé chez des enfants non supplémentés, ou en cas de régimes alimentaires particuliers notamment de type végétalien (insuffisance d'apport de cholécalciférol et de calcium d'origine animale.) Chez l'enfant plus âgé, le rachitisme est rare mais quelques cas sont encore

rapportés chez des enfants ayant une alimentation pauvre en calcium et vitamine D, peu exposés au soleil et/ou ayant une forte pigmentation cutanée.

Les altérations spécifiques du rachitisme se situent au niveau des zones de croissances, en particulier les cartilages métaphyso-épiphysaires. On y observe dans la zone hypertrophique une anarchie des cellules cartilagineuses avec désorganisation des colonnes et multiplication des cellules, une désorganisation de la vascularisation et une accumulation de tissu ostéoïde. Le défaut de minéralisation et l'excès de matrice ostéoïde explique la déformabilité anormale des os sous l'action des muscles et de la pesanteur. Des fractures pathologiques peuvent être liées à cette fragilité osseuse. En dehors des zones de croissance, les lésions osseuses observées sont des travées osseuses fines et irrégulières, entourée de matrice ostéoïde en excès. D'un point de vue clinique, des signes osseux et extra-osseux sont observés. Des déformations osseuses sont observées, dépendant de l'âge de survenue du rachitisme (crâne durant les premiers mois de vie, thorax, membres inférieurs lorsque la marche est acquise.) Les autres signes osseux incluent des douleurs osseuses, des bourrelets épiphysaires (chevilles, poignets) dus à l'hypertrophie du cartilage et une augmentation des fractures spontanées (côtes et membres.) Des signes musculaires (hypotonie) et respiratoires (insuffisance ventilatoire), des lésions dentaires et des signes hématologiques peuvent également être associés au rachitisme carentiel.

Le traitement curatif du rachitisme carentiel repose sur des apports en calcium par voie orale ou intraveineuse et sur des apports oraux (apports quotidiens ou dose de charge) en vitamine D.

Le traitement préventif du rachitisme carentiel par déficit en vitamine D (cas de loin le plus fréquent) repose sur l'administration orale systématique de vitamine D à tous les nourrissons. Au-delà de 18 mois, la supplémentation peut se limiter aux seuls mois hivernaux. Après 5 ans, une supplémentation est recommandée au cours de l'hiver, notamment chez les enfants à risque de carence. Il en est de même pour les adolescents. A noter que la prophylaxie doit débuter avant la naissance, et que toute femme enceinte doit pouvoir bénéficier d'une supplémentation durant le dernier trimestre de la grossesse.

1.2. Ostéoporose liée à l'âge (232) (235) (236) (237)

L'ostéoporose correspond à une accélération pathologique du remodelage osseux qui se caractérise par une diminution de la masse osseuse et une altération de la micro-architecture du tissu osseux. L'ostéoporose liée à l'âge touche les deux sexes et particulièrement les femmes après la ménopause. Elle est à différencier des autres types d'ostéoporose, tel que l'ostéoporose du sujet jeune, à forte composante génétique, et l'ostéoporose secondaire à certaines pathologies ou suite à la prise de certains médicaments. Avec l'augmentation de l'espérance de vie, l'incidence de cette pathologie est en constante augmentation, et représente un véritable problème de santé publique. La Société française de Rhumatologie estime qu'à l'heure actuelle, environ 39% des femmes de 65 ans et 70%

des femmes de 80ans et plus souffrent d'ostéoporose. La fragilisation du squelette entraîne une augmentation du risque de fractures. Ainsi, chaque année en France, ce n'est pas moins de 60 000 fractures des vertèbres (ou tassements vertébraux), 50 000 fractures de l'extrémité supérieure du fémur et 35 000 fractures du poignet qui sont à déplorer. Ces fractures peuvent altérer la qualité de vie des patients et même dans certains cas entraîner des complications engageant le pronostic vital, notamment chez les personnes âgées.

Les principaux facteurs favorisant l'ostéoporose sont l'âge, des antécédents personnels ou familiaux de fractures, une ménopause précoce, une activité physique insuffisante, des carences alimentaires (calcium et vitamine D) ou encore le tabagisme et l'alcoolisme. L'hygiène de vie et les habitudes alimentaires ont donc une influence particulière sur l'émergence de l'ostéoporose. De plus, la masse osseuse acquise en fin de croissance au pic de masse osseuse joue un rôle essentiel dans la survenue de cette pathologie.

Les traitements curatifs médicamenteux sont nombreux. Les médicaments les plus utilisés à l'heure actuelle sont les bisphosphonates en traitement de fond. Ces traitements permettent de diminuer le risque de fractures ostéoporotiques. Les traitements préventifs associent supplémentation en calcium et vitamine D chez les personnes carencées, une activité physique régulière et un arrêt de la consommation de tabac et d'alcool.

Les mesures de prévention doivent s'étendre au plus jeune âge, car de nombreux facteurs intrinsèques et extrinsèques permettent d'optimiser la masse osseuse acquise au cours de la croissance. Les facteurs génétiques et hormonaux ont un rôle majeur dans l'acquisition du pic de masse osseuse. Cependant, les facteurs nutritionnels et environnementaux (activité physique, prise de toxiques) ne sont pas négligeables. La prise en charge de ces facteurs modifiables est la cible de prévention primaire chez l'enfant et l'adolescent. Une alimentation adaptée dès l'enfance permet d'acquérir un capital osseux conséquent, limitant l'impact de l'ostéopénie à l'âge adulte. Les quelques points suivants sont essentiels à retenir :

- Apport alimentaire en calcium adéquat
- Apport alimentaire en vitamine D et supplémentation quotidienne ou périodique si besoin
- Activité physique régulière
- Limiter le tabagisme et la consommation excessive d'alcool
- Apports caloriques correspondant aux besoins de l'organisme
- Surveiller les troubles hormonaux (retard de la ménarche, aménorrhée inexpiquée, etc.)

Bien que l'ostéoporose soit une pathologie chronique liée à l'âge, nombreuses sont les mesures de prévention applicables dès l'enfance, afin d'éviter ou de retarder la perte osseuse, et les conséquences fracturaires qui en découlent.

1.3. Risque de fractures chez l'enfant et l'adolescent

La survenue de fractures est un phénomène très fréquent au cours de la croissance. Ainsi, 30 à 50% des enfants ont subi une fracture avant l'âge de 18 ans. Les fractures de l'avant-bras sont les plus fréquentes, avec une incidence plus importante chez les garçons que chez les filles. Une étude nord-américaine montre que l'incidence des fractures de l'avant-bras a significativement augmenté durant les 30 dernières années. (238) L'origine de cette augmentation reste inconnue, et plusieurs hypothèses parfois contradictoires sont évoqués : augmentation des activités sportives, augmentation du poids (déséquilibre alimentaire et insuffisance d'activité physique), insuffisance d'apport calcique, augmentation de la consommation de tabac et d'alcool. Ces facteurs entraîneraient donc une fragilité osseuse, pouvant être à l'origine de fractures. L'augmentation de l'incidence des fractures est particulièrement observée au moment de la puberté. Elles surviennent le plus souvent autour de 14 ans chez les garçons et 11 ans chez les filles. Cette augmentation est corrélée au pic de croissance staturale. Il y aurait au cours de la croissance, une dissociation physiologique entre croissance staturale et minéralisation osseuse, ce qui induirait une période de fragilité osseuse temporaire favorisant le risque de fractures. Cette hypothèse est soutenue par plusieurs études qui suggèrent qu'une faible densité minérale osseuse associée à une adiposité élevée augmente le risque de fracture chez l'enfant. (239) (240) Les fractures chez l'enfant pourraient également abaisser le pic de masse osseuse atteint en fin de croissance, aboutissant à une fragilité osseuse accrue à l'âge adulte. (241)

Des mesures préventives peuvent alors être mises en place pour optimiser la croissance et la minéralisation osseuse, avec pour objectif de limiter au maximum la fragilisation du squelette et les conséquences au long terme. Ces mesures s'apparentent aux mesures de prévention de l'ostéoporose, à savoir un apport alimentaire adapté (calcium, vitamine D notamment), une activité physique régulière, l'arrêt du tabac et la consommation modérée d'alcool. Dans le cadre de la prévention des fractures, une attention particulière sera portée sur l'indice de masse corporelle, l'obésité étant un facteur de risque de fractures. Il en est de même pour la pratique d'un sport à risque ou d'une activité sportive intensive, où le risque de fractures dites « de fatigue » n'est pas rare.

Afin de minimiser ces risques, les professionnels de santé doivent accorder une importance particulière à l'hygiène de vie, en particulier dans cette tranche d'âge où l'organisme est en plein développement. Pour cela, le pharmacien est un des acteurs clé en matière de prévention et de santé publique.

2. ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE (242) (243)

Outre sa mission d'assurer la dispensation et le bon usage du médicament, le pharmacien est un conseiller ; il joue un rôle clé en matière de prévention et de santé publique. Sa proximité, sa disponibilité et la relation de confiance qu'il établit avec les patients sont tout autant d'atouts qui lui permettent d'intervenir dans le domaine de l'éducation pour la santé.

Afin de promouvoir la santé osseuse chez les enfants et les adolescents, le pharmacien doit être apte à donner des conseils en matière d'hygiène de vie (activité physique + alimentation + temps de sommeil), que ce soit aux jeunes ou à leurs parents. Il se doit de connaître les conséquences osseuses d'une mauvaise hygiène de vie et d'orienter le patient vers une consultation médicale en cas de risque pour sa santé.

2.1. Nouveau-nés et nourrissons

2.1.1. En cas d'allaitement

Chez une femme dont l'alimentation est bien équilibrée le lait maternel apporte les éléments nutritionnels nécessaires à la croissance, au développement et à la maturation du nouveau-né. Ces nutriments sont particulièrement bien assimilés et le lait maternel est quantitativement et qualitativement bien supérieur au lait de vache. Les besoins énergétiques de la femme allaitante (2500kcal/j) sont légèrement supérieurs à la femme (1800 à 2000 kcal/j) mais il s'agit surtout d'équilibrer au mieux les apports alimentaires. En matière de santé osseuse il est important de souligner ces quelques points concernant l'alimentation de la mère :

- Couvrir les besoins en acides gras indispensables, par la consommation en particulier d'acides gras oméga 3 présents dans les huiles (colza, noix, enrichies en oméga 3), et les poissons gras (saumon, maquereaux et sardines, truites, dorades, harengs...)
- Majorer les apports en calcium par la consommation de laitages mais aussi de fruits et légumes secs, d'eau minérale riche en calcium type Contrex® ou Hépar®.
- Ne pas consommer ces aliments en quantité excessive car les nutriments sont mieux absorbés pendant l'allaitement.

Ces simples recommandations permettent d'optimiser la composition du lait maternel aux besoins de l'enfant. Cependant, une supplémentation en vitamine D est nécessaire chez l'enfant allaité, car le lait maternel ne couvre pas les besoins du nourrisson.

2.1.2. Préparations pour nourrissons et préparations de suite

Les préparations pour nourrissons, pour la plupart conçues à partir du lait de vache, sont élaborées pour répondre à elles seules aux besoins nutritionnels du nourrisson : apport énergétique et glucidiques adéquats, diminution de la teneur en protéines et en sels minéraux par rapport au lait de vache, supplémentation en acides gras indispensables et teneurs en vitamines, minéraux et oligo-éléments comprises dans les limites réglementaires.

Les préparations de suite sont destinées aux enfants ayant débuté la diversification alimentaire. Leur composition se rapproche de celle du lait de vache. Elles sont tout de même enrichies notamment en acides gras indispensables et vitamine D, indispensables à la santé osseuse.

La diversification alimentaire progressive permettra d'apporter les mêmes nutriments via d'autres groupes d'aliments, à commencer par les légumes et les fruits, puis la viande et le poisson, les produits laitiers et enfin les féculents et les matières grasses. La consommation journalière de lait doit rester supérieure à 500mL/j pendant toute la petite enfance pour assurer un apport calcique suffisant.

A tout âge, une supplémentation médicamenteuse en vitamine D est toute de même recommandée pour assurer une bonne minéralisation osseuse au cours de la croissance.

2.2. Enfants et adolescents

2.2.1. Conseils nutritionnels

Malgré la diversité des habitudes alimentaires liées aux habitudes familiales, aux goûts des enfants et des adolescents, à la prise ou non de repas en collectivités, mais également à la pratique d'une activité physique plus ou moins intensive, des conseils nutritionnels en matière de santé osseuse peuvent être apportés.

- Pour le calcium : la consommation de **produits laitiers à chaque repas** est nécessaire, soit 3 à 4 par jour. Le calcium peut également être apporté par certaines eaux enrichies (Contrex®, Hépar®) ou la consommation de légumes secs (haricots, lentilles, etc.)
- Pour la vitamine D : la consommation de **poisson 2 fois par semaine** est recommandée, et notamment des poissons gras (saumon, sardine, thon, etc.) Si l'enfant ne consomme pas de poisson, certains produits enrichis (laits, produits laitiers, huiles végétales) peuvent être consommés. Il ne faut pas oublier que **l'exposition solaire** à raison de 15 à 30 min par jour, tout en se protégeant correctement, permet de synthétiser la vitamine D nécessaire à l'organisme. Elle n'est toutefois efficace que quelques mois par an, d'avril à octobre. L'insuffisance en vitamine D étant fréquente au cours de la croissance, une **supplémentation médicamenteuse en vitamine D** est recommandée, notamment au cours de la saison hivernale, à raison d'une ou 2 ampoules en fonction du dosage.

- Favoriser la consommation d'**huiles végétales** (colza, noix, olive) pour assaisonner les plats et favoriser la consommation de **poissons gras** (2 fois par semaine) afin d'apporter les acides gras indispensables nécessaires au développement de l'enfant.
- Limiter la consommation de sel, délétère pour la minéralisation osseuse, en évitant par exemple de resaler systématiquement les plats.
- Limiter la consommation de plats transformés (contenant des additifs alimentaires) et de sodas riches en phosphore, l'excès de phosphore perturbant le métabolisme osseux.
- Favoriser la consommation de **fruits et légumes frais**, source de vitamine C, anti-oxydante et cofacteur enzymatique au cours de la synthèse de la matrice organique osseuse.

Dans toute situation, l'équilibre alimentaire et les apports caloriques doivent être adaptés à l'âge et au degré d'activité physique de l'enfant. Une attention particulière est à porter sur le poids de l'enfant. Un surpoids peut entraîner une fragilité osseuse et une augmentation du risque de fractures. A l'inverse, un faible indice de masse corporelle peut également entraîner un retard de croissance, une faible densité osseuse favorisant le risque de fractures.

2.2.2. Activité physique

La santé osseuse, qui passe bien évidemment par un équilibre nutritionnel tant du point de vue qualitatif que quantitatif, ne peut toutefois pas se passer de la pratique d'un exercice physique régulier. Les objectifs du PNNS (Plan National Nutrition Santé) 2011-2015 visent d'ailleurs deux objectifs en la matière :

- « atteindre en 5 ans au moins 50% d'enfants et d'adolescents de 3 à 17 ans ayant une activité physique d'intensité élevée trois fois par semaine pendant au moins une heure » et
- « diminuer de 10% au moins en 5 ans le temps moyen journalier passé par les enfants et les adolescents de 3 à 17 ans devant un écran. »

Pour cela, les professionnels de santé doivent être sensibilisés aux bénéfices sur la santé de l'activité physique notamment au cours de la croissance, pour pouvoir apporter tous les conseils nécessaires aux enfants et à leurs familles. Il faut savoir qu'il est souvent difficile pour des jeunes inactifs de devenir des adultes actifs. Les mesures de prévention doivent donc être prises dès le plus jeune âge pour en tirer tous les bénéfices possibles. A son niveau, le pharmacien peut établir un dialogue avec la famille, afin d'évaluer le niveau d'activité physique et de pouvoir si nécessaire fixer des objectifs à l'enfant. Cela peut passer par un questionnement, sur le temps passé à des occupations sédentaires, le mode de trajet pour aller à l'école, la participation aux cours d'Education Physique et Sportive, aux associations sportives scolaires ou extra-scolaires, la pratique d'une activité physique hors cadre (en famille, avec des amis) en semaine et le week-end. Les objectifs seront fixés en fonction des goûts de l'enfant et de ses capacités. La pratique sportive doit toujours être associée à du plaisir, et les enfants et adolescents doivent avoir confiance dans leurs capacités à réaliser une activité physique. Une

attention particulière est à porter sur les périodes de la préadolescence et de l'adolescence, où les changements émotionnels, physiques et sociaux s'accompagnent souvent d'une diminution des activités sportives. L'implication de la famille est primordiale pour **lutter contre la sédentarité** et permettre la réalisation d'activités physique diversifiées. Des limites horaires concernant les activités sédentaires (1h par jour au maximum devant un écran, etc.) peuvent par exemple être établies. Les trajets quotidiens (pour aller à l'école par exemple) peuvent se faire à pied, en vélo ou en trottinette plutôt qu'en voiture. Des activités de plein air peuvent être proposées (balades à pied, à vélo, en roller, etc.) Une inscription dans un club ou une association sportive incite à la pratique régulière d'une activité physique bénéfique pour la santé et permet également à l'enfant de s'ouvrir aux autres, tout en trouvant le côté ludique d'une pratique sportive. En ce qui concerne les modalités pratiques, les institutions médicales recommandent chez l'enfant la pratique d'une **activité physique d'intensité modérée ou intense 3 fois par semaine pendant au minimum 1 heure**. L'intensité de l'activité physique doit bien sûr être adaptée à l'âge de l'enfant et à ses capacités physiques. La pratique d'une **activité physique diversifiée avec contraintes mécaniques au sol** (multisports, gymnastique, athlétisme) est idéale pour la croissance osseuse. L'activité physique a toutefois ses limites et une pratique excessive non adaptée doit alerter le pharmacien (perte de poids, fractures à répétition, etc.)

2.3. Conclusion

Les mesures de prévention en matière de santé osseuse de la naissance à la fin de l'adolescence sont aisément applicables au quotidien. Le rôle revient aux professionnels de santé, et en particulier au pharmacien, de prodiguer des conseils simples et efficaces en fonction des situations et de pouvoir dépister précocement les situations à risque d'une mauvaise hygiène de vie, pouvant avoir des conséquences au long terme. Chez le nourrisson, la **supplémentation en vitamine D** est la mesure principale à rappeler fréquemment aux parents, car l'alimentation via le lait maternel ou maternisé couvre les autres besoins de l'enfant. Chez l'enfant et l'adolescent, les points à retenir concernent principalement **le calcium et la vitamine D**, dont les carences sont trop fréquemment répandues dans la population générale. Ces mesures nutritionnelles s'accompagnent de recommandations quant à l'hygiène de vie de l'enfant, notamment **la pratique d'une activité physique régulière**. La récupération physique passe également par une bonne qualité de sommeil, primordiale pour la santé du jeune en croissance. Afin d'apporter un support pour aider le pharmacien dans sa démarche d'éducation à la santé, une fiche conseil a été établie, rappelant les principaux conseils à appliquer en matière de santé osseuse (cf. annexe 2.) Des brochures éditées par le Cespharm (<http://www.cespharm.fr>) en collaboration avec le PNNS, à destination des professionnels de santé et des patients, permettent d'élargir le champ d'action à des mesures nutritionnelles globales, par tranche d'âge, associées à des recommandations d'hygiène de vie générales.



Figure 24 : Première de couverture du guide de nutrition des enfants et ados pour tous les parents

Source : Cespharm. La santé vient en mangeant et en bougeant : Le guide nutrition des enfants et ados pour tous les parents - brochure . [En ligne] [Consulté le : 10 mars 2015.] <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Catalogue/La-sante-vient-en-mangeant-et-en-bougeant-Le-guide-nutrition-des-enfants-et-ados-pour-tous-les-parents-brochure>.



Figure 25 : Première de couverture du livret d'accompagnement destiné aux professionnels de santé

Source : Cespharm. Guide nutrition des enfants et ados pour tous les parents - Livret d'accompagnement destiné aux professionnels de santé. [En ligne] [Consulté le : 10 mars 2015.] <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Catalogue/Guide-nutrition-des-enfants-et-ados-pour-tous-les-parents-Livret-d-accompagnement-destine-aux-professionnels-de-sante>.

CONCLUSION

La santé osseuse est un très vaste sujet, regroupant des notions sur la croissance du squelette, sur le maintien du capital osseux à l'âge adulte, mais également sur le vieillissement du tissu osseux et ses conséquences.

Ce travail concerne la période de croissance osseuse, où les différentes pièces se forment, s'agrandissent et gagnent en solidité. Bien que la transmission génétique et les hormones aient un impact majeur dans la variabilité du capital osseux, il est essentiel de souligner les bénéfices d'un apport nutritionnel adapté et d'une bonne hygiène de vie. Les points clés à retenir concernent notamment les **apports en calcium et vitamine D**, pouvant être insuffisants pendant l'enfance mais surtout à l'adolescence. Les produits laitiers, bien que faisant l'objet de nombreuses controverses quant à leurs bienfaits, restent toutefois la meilleure source de calcium au sein de l'alimentation occidentale, et apportent d'autres nutriments (protéines, magnésium) indispensables à la santé osseuse. De même, les qualités nutritionnelles des poissons dits « gras » tels que le saumon, le thon ou la sardine, riches en **acides gras de type $\omega 3$** indispensables et en vitamine D, doivent être mises en avant. Il faut toutefois garder à l'esprit que certaines zones de pêches et d'élevage sont maintenant polluées par des substances toxiques, et que dans ce cas, la consommation de poissons à durée de vie plus courte est à privilégier. De plus, l'évolution actuelle des comportements alimentaires tend à une augmentation de la consommation des produits industrialisés au détriment des produits naturels (fruits et légumes frais, céréales non raffinées, etc.) L'alimentation est de ce fait beaucoup plus riche en sel, en acides gras saturés et en additifs (riches en phosphore) qui, en excès, sont néfastes pour le tissu osseux.

Des apports alimentaires adéquats, d'un point de vue à la fois quantitatif et qualitatif sont essentiels au bon développement de l'enfant. A ces recommandations nutritionnelles doivent s'ajouter des éléments concernant l'hygiène de vie en général. Cela passe par la **pratique régulière d'une activité physique, variée et adaptée** à chacun. Les « *weight-bearing activities* » (activités avec impacts au sol) sont les plus bénéfiques pour la croissance des os. Une attention particulière est à porter aux adolescents, qui délaissent bien souvent la pratique d'un sport au profit d'une activité plus sédentaire. C'est également à cette période que la consommation d'alcool et de tabac débute ; en excès, ces deux substances s'avèrent délétères pour le tissu osseux. Il ne faut pas oublier l'importance de la qualité du sommeil, indispensable à la récupération de l'organisme et donc favorable à sa croissance.

Tous ces facteurs, qu'ils soient génétiques, hormonaux, nutritionnels ou environnementaux interagissent les uns avec les autres et influencent le capital osseux atteint à l'âge adulte. L'optimisation de ce capital osseux, par des recommandations d'hygiène de vie simples (activité physique, nutrition, sommeil) permet non seulement de prévenir certaines pathologies osseuses, mais surtout de maintenir une bonne qualité de vie durant l'enfance, l'adolescence et à l'âge adulte.

ANNEXES

Annexe 1

Liste des spécialités médicamenteuses contenant de la vitamine D indiquées dans la prophylaxie de la carence vitaminique D chez l'enfant et l'adolescent.

Vitamine D3 (colécalciférol)	Sans Association	Vitamine D2 (ergocalciférol)
	Prophylaxie quotidienne	
Adrigyl® 333 UI/goutte	Sterogyl® 400 UI/goutte	
ZymaD® 300 UI/goutte	Uvestérol D® 5000 UI/mL	
	Prophylaxie périodique	
Uvédose® 100 000 UI/ampoule ⁽¹⁾		
Vitamine D3 BON® 200 000 UI/ampoule		
ZymaD® 80 000 ou 200 000 UI/ampoule		
	Avec Association	
	Prophylaxie quotidienne	
Fluostérol® 800 UI/dose ⁽²⁾	Hydrosol Polyvitamine Pharmadéveloppement® 20 UI/goutte ⁽³⁾	
ZymaDuo® 150 ou 300 UI/dose ⁽²⁾	Uvestérol ADEC® 1000 UI/dose	

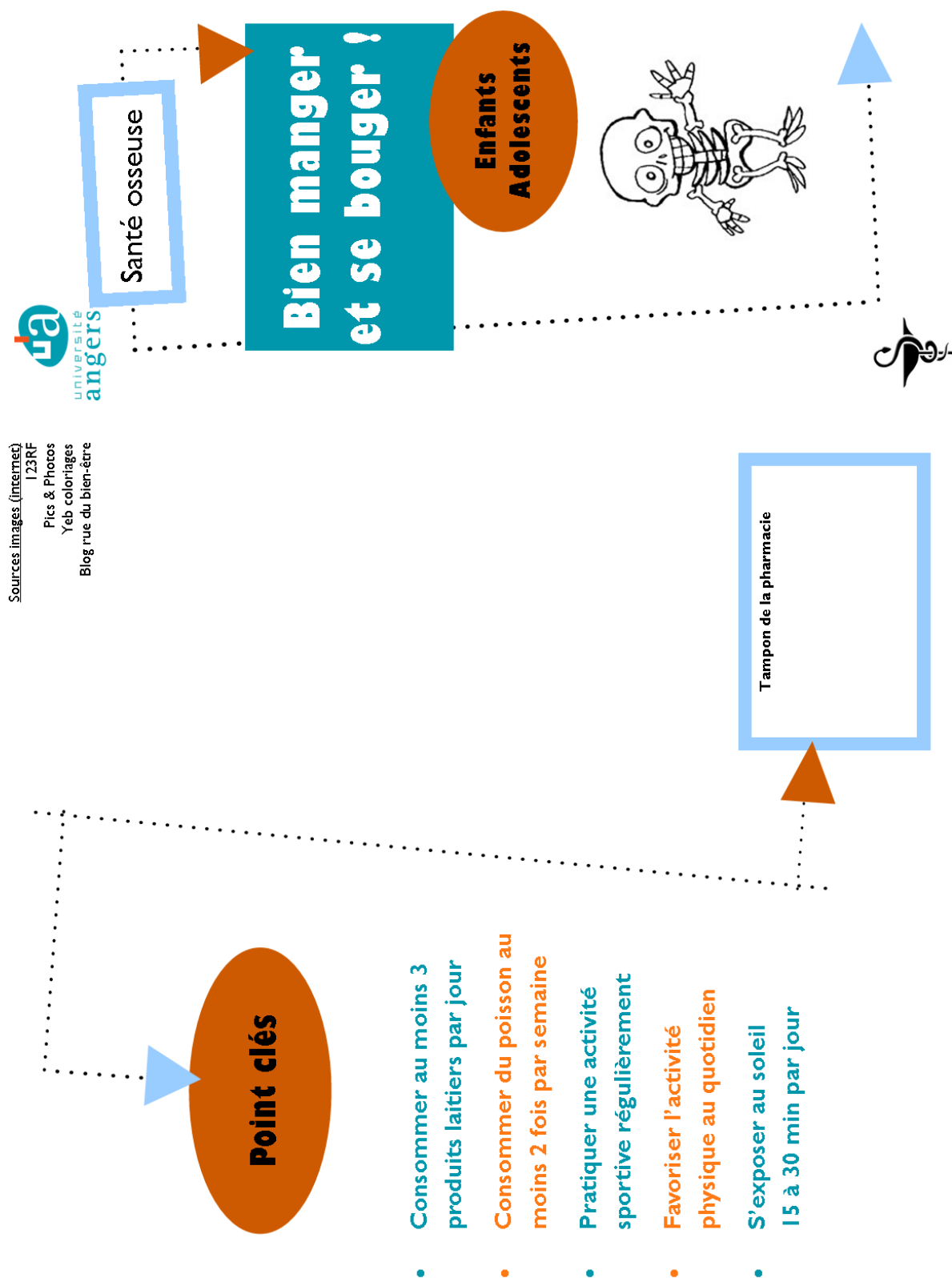
⁽¹⁾ Indication uniquement chez le grand enfant et l'adolescent

⁽²⁾ Indication uniquement chez les nourrissons de 0 à 18 mois

⁽³⁾ Indication uniquement chez les enfants à partir de 1 an

Source : e-Vidal MAJ le 20/01/2015 - consulté le 03 mars 2015

Annexe 2 – Fiche conseil



Calcium et vitamine D

Le calcium

A quoi ça sert ?

Le calcium est fortement présent dans les os. Il participe à la croissance du squelette et consolide les os et les dents.

Quels aliments en contiennent ?

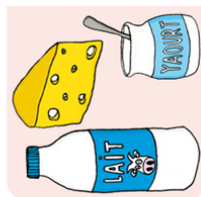
Les aliments les plus riches en calcium sont les produits laitiers. Le lait, les fromages, les yaourts et les fromages blancs sont les meilleures sources de calcium. *Attention aux desserts lactés (flans, crèmes desserts, glaces...), la crème fraîche et le beurre qui contiennent peu de calcium et beaucoup de sucres et de matières grasses !*

Il est recommandé de consommer au moins 3 produits laitiers par jour, voire 4 en période de croissance importante !

Et si on n'aime pas les produits laitiers ?

Si le lait n'est pas digéré, consommer plutôt des yaourts ou du lait sans lactose. Si c'est le goût qui ne convient pas, ajouter du lait dans votre soupe, de l'emmental râpé dans les gratins, les quiches, des dés de fromage avec les crudités...

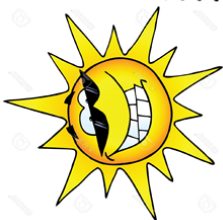
Il existe d'autres sources de calcium : les sardines, certaines eaux minérales, (Hépar®, Courmayeur®) certains végétaux (épinards, haricots blancs, amandes)



La vitamine D

A quoi ça sert ?

La vitamine D est nécessaire à la fixation du calcium sur l'os. Elle est donc essentielle à la croissance et à la solidité des os.



Où en trouve-t-on ?

La vitamine D est principalement produite par les cellules de la peau sous l'action des rayons du soleil.

Une exposition au soleil de 15 à 30 min par jour, lors d'une ballade par exemple, permet de synthétiser de la vitamine D.

La vitamine D est aussi apportée par l'alimentation. On en trouve dans les poissons gras (saumon, thon, sardine,...) les œufs et certains produits laitiers enrichis.

L'idéal est de consommer du poisson au moins 2 fois par semaine.

Les apports en vitamine D restent cependant souvent insuffisants au cours de la croissance. Il est alors recommandé d'apporter la vitamine D sous forme d'ampoules.

Quand supplémenter ?

Les recommandations se portent sur 2 périodes où la croissance est très importante : les enfants de 18 mois à 5 ans et les adolescents (10-18 ans)

1 ampoule en novembre et 1 ampoule en février (80 000 ou 100 000 UI)



Activité physique

A quoi ça sert ?

L'activité physique met les muscles en mouvement et permet d'augmenter le capital osseux au cours de la croissance.



Quelles activités ?

Les pratiques sportives incluant des phases de courses, de sauts, les sports de contact avec une balle ou un ballon sont les activités les plus bénéfiques pour le squelette.

Exemples : athlétisme, gymnastique, tennis, football...



L'idéal est de varier ces activités pour stimuler tous les muscles et donc toutes les régions osseuses.

A quelle fréquence ?

La pratique régulière d'une activité sportive est conseillée dès l'enfance et à poursuivre aussi longtemps que possible.

1h d'activité sportive 3 fois par semaine



+ 30 minutes par jour minimum d'activité physique d'intensité modérée

BIBLIOGRAPHIE

1. **Weiner S., Wagner H.D.** The material bone : structure-mechanical function relations. *Annual Review of Materials Science*. 1998, Vol. 28, 1, pp. 271-298.
2. **Chappard D., Chapurlat R.** *L'ostéoporose : mieux la comprendre pour mieux la traiter*. Rueil-Malmaison : Wolters Kluwer, 2009. p. 135.
3. **Glorieux F.H., Pettifor J.M., Jüppner H.** *Pediatric Bone : Biology & Diseases*. 2ème. London : Academic Press, 2012. p. 853.
4. **Aquatias S., Arnal J.F., Rivière D., et al.** *Activité physique : contextes et effets sur la santé*. Paris : Inserm, 2008. p. 811.
5. **Bilezikian J.P., Raisz L.G., Martin T.J.** *Principles of bone biology*. 3ème. San Diego : Academic Press, 2008. p. 1942.
6. **Rizzoli R.** Nutrition : its role in bone health. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008, Vol. 22, 5, pp. 813-829.
7. **Platzer W., Bourjat P.** *Atlas de poche d'anatomie*. 4ème. Paris : Flammarion médecine-sciences, 2006. p. 461. Vol. 1.
8. **Peretti F., Maes B.** *Manuel d'anatomie générale avec notions de morphogénèse et d'anatomie comparée : introduction à la clinique*. Paris : Ellipses, 2010. p. 331.
9. **Tortora G.J., Derrickson B.** *Manuel d'anatomie et de physiologie humaines*. Bruxelles : De Boeck, 2009. p. 704.
10. **Ross J.S., Waugh A., Grant A. et al.** *Anatomie et physiologie normales et pathologiques*. 11ème. Issy les Moulineaux : Elsevier Masson, 2011. p. 520.
11. **Macé B., Costentin J., Fellmann D., et al.** *Histologie : bases fondamentales*. Sophia-Antipolis : Omniscience, 2008. p. 367.
12. **Lüllmann-Rauch R.** *Histologie*. Bruxelles : De Boeck, 2008. p. 679.
13. **Wheater P.R.** *Atlas d'histologie fonctionnelle de Wheater*. 2ème. Bruxelles : De Boeck, 2008. p. 437.
14. **Kierszenbaum A.L.** *Histologie et biologie cellulaire : une introduction à l'anatomie pathologique*. Bruxelles : De Boeck, 2006. p. 619.
15. **Laroche M.** Circulation intraosseuse : de la physiologie à la pathologie. *Revue du rhumatisme*. 2002, Vol. 69, 5, pp. 484-491.

16. **Levasseur R.** Le système nerveux sympathique est un médiateur des contraintes mécaniques dans le tissu osseux. *Revue du rhumatisme*. 2003, Vol. 70, 12, pp. 1100-1104.
17. **Vernejoul M.C., Marie P.** *Traité des maladies métaboliques osseuses de l'adulte*. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2008. p. 370.
18. **BCM 514.** Biochimie des protéines. [En ligne] [Consulté le : 07 juillet 2014.] <http://biochimiedesproteines.espaceweb.usherbrooke.ca/3f.html>.
19. **Young M.F.** Bone matrix proteins : their function, regulation, and relationship to osteoporosis. *Osteoporosis international*. 2003, Vol. 14, 3, pp. 35-42.
20. **Desoutter J., Mentaverri R., Brazier M., et al.** Le remodelage osseux normal et pathologique. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2012, Vol. 2012, 446, pp. 33-42.
21. **Ganong W.F.** *Physiologie médicale*. 3ème. Bruxelles : De Boeck, 2012. p. 718.
22. **Bonjour J.P., Theintz G., Law F., et al.** Le pic de masse osseuse : réalités et incertitudes. *Archives de Pédiatrie*. 1995, Vol. 2, 5, pp. 460-468.
23. **Société Française de Rhumatologie.** Qu'est ce que l'ostéoporose ? [En ligne] [Consulté le : 20 août 2014.] http://www.rhumatologie.asso.fr/04-Rhumatismes/grandes-maladies/0A-dossier-osteoporose/B3_masse_osseuse.asp.
24. **Rizzoli R., Bianchi M.L., Garabédian M., et al.** Maximizing bone mineral mass gain during growth for the prevention of fractures in the adolescents and the elderly. *Bone*. 2010, Vol. 46, 2, pp. 294-305.
25. **Coxam V.** *Prévention nutritionnelle de l'ostéoporose*. Cachan : Editions médicales internationales, 2004. p. 166.
26. **Boot A.M., de Ridder M.A.J., van der Sluis I.M., et al.** Peak bone mineral density, lean body mass and fractures. *Bone*. 2010, Vol. 46, 2, pp. 336-341.
27. **Javaid M.K., Cooper C.** Prenatal and childhood influences on osteoporosis. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002, Vol. 16, 2, pp. 349-367.
28. **Nichols D.L., Bonnick S.L., Sanborn C.F.** Bone health and osteoporosis. *Clinics in Sports Medicine*. 2000, Vol. 19, 2, pp. 233-249.
29. **Cimaz R., Belot A.** Ostéoporoses secondaires. [En ligne] [Consulté le : 19 août 2014.] http://www.chu-lyon.fr/web/attached_file/15_osteoporose_secondaire.pdf?ComponentId=kmelia16&attachmentId=19678.
30. **Cortet B.** Qualité osseuse. *Réflexions rhumatologiques*. 2011, Vol. 15, pp. 3-22.

31. **Cortet B., Marchandise X.** Microarchitecture et résistance mécanique osseuse. *Revue du Rhumatisme*. 2001, Vol. 68, 7, pp. 584-594.
32. **Briot K.** Macroarchitecture et résistance osseuse : rôle de l'os cortical. *Thèse de Doctorat : Physiologie*. Ecole Doctorale Sciences et Technologies. Orléans : s.n., 2009. p. 219.
33. **Riggs B.L., Melton L.J., Robb R.A., et al.** Population-based study of age and sex differences in bone volumetric density, size, geometry, and structure at different skeletal sites. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2004, Vol. 19, 12, pp. 1945-1954.
34. **Harris M., Nguyen T.V., Howard G.M., et al.** Genetic and environmental correlations between bone formation and bone mineral density : A twin study. *Bone*. 1998, Vol. 22, 2, pp. 141-145.
35. **Etiemble J.** *Ostéoporose : stratégies de prévention et de traitement*. Chapitre 3 : Calcitonine et hormones calciotropes. Paris : Inserm, 1996. pp. 35-42.
36. **Briot K.** Vitamine D. *Réflexions Rhumatologiques*. 2010, Vol. 14, 128, pp. 7-19.
37. **Dimitrov V., Salehi-Tabar R., An B.S., et al.** Non-classical mechanisms of transcriptional regulation by the vitamin D receptor : Insights into calcium homeostasis, immune system regulation and cancer chemoprevention. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2014, Vol. 144, pp. 74-80.
38. **van der Eerden B., van der Heyden J., van Hamburg J.P., et al.** A human vitamin D receptor mutation causes rickets and impaired Th1/Th17 responses. *Bone*. 2014, Vol. 69, pp. 6-11.
39. **Arabi A., Zahed L., Mahfoud Z., et al.** Vitamin D receptor gene polymorphisms modulate the skeletal response to vitamin D supplementation in healthy girls. *Bone*. 2009, Vol. 45, 6, pp. 1091-1097.
40. **Kurt-Sirin O., Yilmaz-Aydogan H., Uyar M., et al.** Combined effects of collagen type I alpha1 (COL1A1) Sp1 polymorphism and osteoporosis risk factors on bone mineral density in Turkish postmenopausal women. *Gene*. 2014, Vol. 540, 2, pp. 226-231.
41. **Forin V.** Ostéogénèse imparfaite. Encyclopédie Orphanet. [En ligne] [Consulté le : 9 septembre 2014.] <https://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/OsteogeneseImparfait-FRfrPro654v01.pdf>.
42. **Grant S., Reid D., Blake G., et al.** Reduced bone density and osteoporosis associated with a polymorphic Sp1 binding site in the collagen type I $\alpha 1$ gene. *Nature Genetics*. 1996, Vol. 14, 2, pp. 203-205.
43. **Ralston S.** Genetics of osteoporosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010, Vol. 1192, 1, pp. 181-189.
44. **Suuriniemi M., Kovanen V., Mahonen A., et al.** COL1A1 Sp1 polymorphism associates with bone density in early puberty. *Bone*. 2006, Vol. 39, 3, pp. 591-597.

45. **Hubacek J, Weichetova M., Bohuslavova R., et al.** No associations between genetic polymorphisms of TGF-beta, PAI-1, and COL1A1, and bone mineral density in Caucasian females. *Endocrine Regulations*. 2006, Vol. 40, 4, pp. 107-112.
46. **Gennari L., Becherini L., Falchetti A., et al.** Genetics of osteoporosis : role of steroid hormone receptor gene polymorphisms. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2002, Vol. 81, 1, pp. 1-24.
47. **Centrella M., McCarthy T.** Estrogen receptor dependent gene expression by osteoblasts – Direct, indirect, circumspect, and speculative effects. *Steroids*. 2012, Vol. 77, 3, pp. 174-184.
48. **Syed F., Fraser D., Monroe D., et al.** Distinct effects of loss of classical estrogen receptor signaling versus complete deletion of estrogen receptor alpha on bone. *Bone*. 2011, Vol. 49, 2, pp. 208-216.
49. **Glass D., Karsenty G.** In vivo analysis of Wnt signaling in bone. *Endocrinology*. 2007, Vol. 148, 6, pp. 2630-2634.
50. **Vernejoul M.C., Marie P.** Cellules osseuses et remodelage osseux. *Médecine/sciences*. 1993, Vol. 9, 11, pp. 1192-1203.
51. **Prieur A.M.** *Rhumatologie pédiatrique*. Paris : Médecine Sciences Publications, 1999. p. 610.
52. **Bouillon R.** Growth hormone and bone. *Hormone Research in Paediatrics*. 1991, Vol. 36, pp. 49-55.
53. **Giustina A.** Growth hormone, insulin growth factors and the skeleton. *Endocrine Reviews*. 2008, 29, pp. 535-559.
54. **Le Bouc Y.** Facteurs de croissance GH et IGF : physiologie de cet axe somatotrope. [En ligne] 2008. [Consulté le : 15 septembre 2014.] <http://franceolympique.com/files/File/actions/sante/documentation/2008/8ecolloque/16.pdf>.
55. **Wojcicka A., Bassett D., Williams G.** Mechanisms of action of thyroid hormones in the skeleton. *Biochimica Et Biophysica Acta*. 2013, Vol. 1830, 7, pp. 3979-3986.
56. **Abu E., Bord S., Horner A., et al.** The expression of thyroid hormone receptors in human bone. *Bone*. 1997, Vol. 21, 2, pp. 137-142.
57. **Robson H., Siebler T., Stevens D.A., et al.** Thyroid hormone acts directly on growth plate chondrocytes to promote hypertrophic differentiation and inhibit clonal expansion and cell proliferation. *Endocrinology*. 2000, Vol. 141, 10, pp. 3887-3897.
58. **Ishikawa Y., Genge B.R., Wuthier R.E., et al.** Thyroid hormone inhibits growth and stimulates terminal differentiation of epiphyseal growth plate chondrocytes. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1998, Vol. 13, 9, pp. 1398-1411.

59. **Miura M., Tanaka K., Komatsu Y., et al.** Thyroid hormones promote chondrocyte differentiation in mouse ATDC5 cells and stimulate endochondral ossification in fetal mouse tibias through iodothyronine deiodinases in the growth plate. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2002, Vol. 17, 3, pp. 443-454.
60. **Duncan Bassett J.H., Williams G.R.** The molecular actions of thyroid hormone in bone. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2003, Vol. 14, 8, pp. 356-364.
61. **Bochukova E., Schoenmakers N., Agostini M., et al.** A mutation in the thyroid hormone receptor alpha gene. *The New England Journal of Medicine*. 2012, Vol. 366, 3, pp. 243-249.
62. **O'Shea P., Bassett D., Sriskantharajah S., et al.** Contrasting skeletal phenotypes in mice with an identical mutation targeted to thyroid hormone receptor alpha1 or beta. *Molecular Endocrinology*. 2005, Vol. 19, 12, pp. 3045-3059.
63. **Milne M., Quail J.M., Rosen C.J., et al.** Insulin-like growth factor binding proteins in femoral and vertebral bone marrow stromal cells : expression and regulation by thyroid hormone and dexamethasone. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2001, Vol. 81, 2, pp. 229-240.
64. **Siddiqi A., Burrin J.M., Wood D.F., et al.** Tri-iodothyronine regulates the production of interleukin-6 and interleukin-8 in human bone marrow stromal and osteoblast-like cells. *The Journal of Endocrinology*. 1998, Vol. 157, 3, pp. 453-461.
65. **Miura M., Tanaka K., Komatsu Y., et al.** A novel interaction between thyroid hormones and 1,25(OH)(2)D(3) in osteoclast formation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2002, Vol. 291, 4, pp. 987-994.
66. **Waung J., Bassett D., Williams G.** Thyroid hormone metabolism in skeletal development and adult bone maintenance. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2012, Vol. 23, 4, pp. 155-162.
67. **Terasawa E., Fernandez D.L.** Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocrine Reviews*. 2001, Vol. 22, 1, pp. 111-151.
68. **Trémollières F., Ribot C.** Rôle des oestrogènes dans l'acquisition osseuse au cours de la croissance. *Les JTA*. [En ligne] [Consulté le : 21 septembre 2014.]
69. **Grumbach M.M.** Estrogen, bone, growth and sex: a sea change in conventional wisdom. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism*. 2000, Vol. 13, 6, pp. 1439-1455.
70. **Vanacker J.M., Bonnelye E., Fournier B., et al.** L'effet des oestrogènes sur l'os : une histoire de famille. *Médecine/sciences*. 1999, Vol. 15, 4, pp. 538-544.
71. **Rozenbaum H.** *Les estrogènes*. Paris : Phase 5, 2001. p. 143.

72. **Weise M., De-Levi S., Barnes K.M., et al.** Effects of estrogen on growth plate senescence and epiphyseal fusion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001, Vol. 98, 12, pp. 6871-6876.
73. **Smith E., Boyd J., Frank G., et al.** Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *New England Journal of Medicine*. 1994, Vol. 331, 16, pp. 1056-1061.
74. **Kottler M.L.** Déficit en aromatase. *Orphanet*. [En ligne] [Consulté le : 9 novembre 2014.] http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=91.
75. **Wiren K.** Androgens and bone growth. *Current Opinion in Pharmacology*. 2005, Vol. 5, 6, pp. 626-632.
76. **Orwoll E.** Androgens as anabolic agents for bone. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 1996, Vol. 7, 3, pp. 77-84.
77. **Sobel V., Schwartz B., Zhu Y.S., et al.** Bone mineral density in the complete androgen insensitivity and 5 α -reductase-2 deficiency syndromes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006, Vol. 91, 8, pp. 3017-3023.
78. **Riggs L., Khosla S., Melton J.** Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocrine Reviews*. 2002, Vol. 23, 3, pp. 279-302.
79. **Callewaert F., Venken K., Kopchick J., et al.** Sexual dimorphism in cortical bone size and strength but not density is determined by independent and time-specific actions of sex steroids and IGF-1 : Evidence from pubertal mouse models. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2010, Vol. 25, 3, pp. 617-626.
80. **Seeman E.** Sexual dimorphism in skeletal size, density, and strength. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001, Vol. 86, 10, pp. 4576-4584.
81. **Gensure R., Gardella T., Jüppner H.** Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide, and their receptors. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2005, Vol. 328, 3, pp. 666-678.
82. **Datta N., Abou-Samra A.** PTH and PTHrP signaling in osteoblasts. *Cellular Signalling*. 2009, Vol. 21, 8, pp. 1245-1254.
83. **Miao D., He B., Jiang Y., et al.** Osteoblast-derived PTHrP is a potent endogenous bone anabolic agent that modifies the therapeutic efficacy of administered PTH 1-34. *The Journal of Clinical Investigation*. 2005, Vol. 115, 9, pp. 2402-2411.
84. **Cohen-Solal M., Vernejoul M.C., Orcel P.** Ostéoporose et diabète. *Médecine & Longévité*. 2009, Vol. 1, 1, pp. 22-25.

85. **Fulzele K., Riddle R., DiGirolamo D., et al.** Insulin receptor signaling in osteoblasts regulates postnatal bone acquisition and body composition. *Cell*. 2010, Vol. 142, 2, pp. 309-319.
86. **Ferron M., Wei J., Yoshizawa T., et al.** Insulin Signaling in Osteoblasts Integrates Bone Remodeling and Energy Metabolism. *Cell*. 2010, Vol. 142, 2, pp. 296-308.
87. **Fulzele K., Clemens T.** Novel functions for insulin in bone. *Bone*. 2012, Vol. 50, 2, pp. 452-456.
88. **Moyer-Mileur L., Dixon S., Quick J., et al.** Bone mineral acquisition in adolescents with type 1 diabetes. *The Journal of Pediatrics*. 2004, Vol. 145, 5, pp. 662-669.
89. **Heap J., Murray M., Miller S., et al.** Alterations in bone characteristics associated with glycemic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *The Journal of Pediatrics*. 2004, Vol. 144, 1, pp. 56-62.
90. **Fulzele K., DiGirolamo D., Liu Z., et al.** Disruption of the insulin-like growth factor type 1 receptor in osteoblasts enhances insulin signaling and action. *The Journal of Biological Chemistry*. 2007, Vol. 282, 35, pp. 25649-25658.
91. **Motyl K., Rosen C.** Understanding leptin-dependent regulation of skeletal homeostasis. *Biochimie*. 2012, Vol. 94, 10, pp. 2089-2096.
92. **Thomas T., Gori F., Khosla S., et al.** Leptin Acts on Human Marrow Stromal Cells to Enhance Differentiation to Osteoblasts and to Inhibit Differentiation to Adipocytes. *Endocrinology*. 1999, Vol. 140, 4, pp. 1630-1638.
93. **Kim G.S., Hong J.S., Kim S.W., et al.** Leptin induces apoptosis via ERK/cPLA2/cytochrome c pathway in human bone marrow stromal cells. *Journal of Biological Chemistry*. 2003, Vol. 278, 24, pp. 21920-21929.
94. **Elefteriou F., Takeda S., Ebihara K., et al.** Serum leptin level is a regulator of bone mass. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004, Vol. 101, 9, pp. 3258-3263.
95. **Cornish J., Callon K.E., Bava U., et al.** Leptin directly regulates bone cell function in vitro and reduces bone fragility in vivo. *Journal of Endocrinology*. 2002, Vol. 175, 2, pp. 405-415.
96. **Vallet M., Tack I.** Physiologie du calcium et des phosphates. *Revue du Rhumatisme Monographies*. 2012, Vol. 79, 4, pp. 203-209.
97. **Esterle L.** Calcium et santé osseuse chez l'enfant et l'adolescent. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. 2010, Vol. 23, 2, pp. 65-69.
98. **ANSES.** Le calcium. [En ligne] [Consulté le : 2 décembre 2014.] <https://www.anses.fr/fr/content/le-calcium>.

99. **Guéguen L.** Le calcium du lait : fonctions, intérêts, besoins, biodisponibilité. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. 2005, Vol. 40, 1, pp. 5-11.
100. **Anses.** Table Ciqua 2013 : Composition nutritionnelle par constituant. [En ligne] <https://pro.anses.fr/TableCIQUAL/index.htm>.
101. **Afssa.** *Étude individuelle nationale des consommations alimentaires 2 (INCA2)*. 2009. p. 228.
102. **Centre de recherche pour l'étude et l'observation , des conditions de vie.** *Comportements et consommations alimentaires en France*. Paris : Tec & Doc, 2012. p. 101.
103. **Heaney R.** Calcium, dairy products and osteoporosis. *Journal of the American College of Nutrition*. 2000, Vol. 19, 2, pp. 83-99.
104. **Koo W.W., Walters J.C., Esterlitz J., et al.** Maternal calcium supplementation and fetal bone mineralization. *Obstetrics and Gynecology*. 1999, Vol. 94, 4, pp. 577-582.
105. **Jarjou L., Prentice A., Sawo Y., et al.** Randomized, placebo-controlled, calcium supplementation study in pregnant Gambian women : effects on breast-milk calcium concentrations and infant birth weight, growth, and bone mineral accretion in the first year of life. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2006, Vol. 83, 3, pp. 657-666.
106. **Prentice A.** Micronutrients and the bone mineral content of the mother, fetus and newborn. *The Journal of Nutrition*. 2003, Vol. 133, 5, pp. 1693-1699.
107. **Thomas M., Weisman S.** Calcium supplementation during pregnancy and lactation : effects on the mother and the fetus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2006, Vol. 194, 4, pp. 937-945.
108. **Land C., Schoenau E.** Fetal and postnatal bone development : reviewing the role of mechanical stimuli and nutrition. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008, Vol. 22, 1, pp. 107-118.
109. **Bonjour J.P., Carrie A.L., Ferrari S., et al.** Calcium-enriched foods and bone mass growth in prepubertal girls : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of Clinical Investigation*. 1997, Vol. 99, 6, pp. 1287-1294.
110. **Huncharek M., Muscat J., Kupelnick B.** Impact of dairy products and dietary calcium on bone-mineral content in children : results of a meta-analysis. *Bone*. 2008, Vol. 43, 2, pp. 312-321.
111. **Bonjour J.P., Rizzoli R.** *Osteoporosis*. Chapitre : Bone acquisition in adolescence. San Diego : Academic Press, 2001. pp. 621-638.
112. **Johnston C., Miller J., Slemenda C., et al.** Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *The New England Journal of Medicine*. 1992, Vol. 327, 2, pp. 82-87.

113. **Anonyme.** Le calcium. [En ligne] [Consulté le : 9 novembre 2014.] <http://www.chambon.ac-versailles.fr/science/bioch/calcium.htm>.
114. **Guéguen L.** Le calcium du lait est bon pour l'os : une vérité qui dérange ! [En ligne] [Consulté le : 2 décembre 2014.] <http://www.pseudo-sciences.org/spip.php?article1018>.
115. **Heaney R.P., Smith K.T., Recker R.R., et al.** Meal effects on calcium absorption. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1989, Vol. 49, 2, pp. 372-376.
116. **Cheng S., Lyytikäinen A., Kröger H., et al.** Effects of calcium, dairy product, and vitamin D supplementation on bone mass accrual and body composition in 10-12-y-old girls : a 2-y randomized trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2005, Vol. 82, 5, pp. 1115-1126.
117. **Matkovic V., Landoll J., Badenhop-Stevens N., et al.** Nutrition influences skeletal development from childhood to adulthood : a study of hip, spine, and forearm in adolescent females. *The Journal of Nutrition*. 2004, Vol. 134, 3, pp. 701-705.
118. **Souccar T.** *Lait, mensonges et propagande*. 2ème. Vergèze : T.Souccar, 2008. p. 287.
119. **Tokalov S.V., Gruener S., Schindler S., et al.** A number of bone marrow mesenchymal stem cells but neither phenotype nor differentiation capacities changes with age of rats. *Molecules and cells*. 2007, Vol. 24, 2, pp. 255-260.
120. **MiJung K., ChanWha K., Yu Suk C., et al.** Age-related alterations in mesenchymal stem cells related to shift in differentiation from osteogenic to adipogenic potential : Implication to age-associated bone diseases and defects. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2012, Vol. 133, 5, pp. 215-225.
121. **Bronner F., Abrams S.** Development and regulation of calcium metabolism in healthy girls. *The Journal of Nutrition*. 1998, Vol. 128, 9, pp. 1474-1480.
122. **Karlsson M.K., Gärdsell P., Johnell O., et al.** Bone mineral normative data in Malmö, Sweden. Comparison with reference data and hip fracture incidence in other ethnic groups. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 1993, Vol. 64, 2, pp. 168-172.
123. **Bourre J.M.** Les arguments des détracteurs du lait et des produits laitiers : un monument d'erreurs! *Revue Cholé-Doc*. 2010, 119.
124. **Gueguen L.** Interactions lipides-calcium alimentaires et biodisponibilité du calcium du fromage. *Cahiers de nutrition et de diététique*. 1992, Vol. 27, 5, pp. 311-315.
125. **Mallet E.** Faut-il supplémenter l'enfant et l'adolescent en cours de puberté en calcium et en vitamine D ? *Archives de Pédiatrie*. 2000, Vol. 7, 2, pp. 117-120.

126. **Garabédian M., Mallet E., Linglart A., et al.** *Métabolisme phosphocalcique et osseux de l'enfant*. 2ème. Paris : Médecine-Sciences publications-[Lavoisier], 2011. p. 204.
127. **Goulet O., Vidailhet M., Turck D.** *Alimentation de l'enfant en situations normale et pathologique*. 2ème. Rueil-Malmaison : Doin éditions, 2012. p. 662.
128. **LaNutrition.fr.** Phosphore et additifs aux phosphates : la cote d'alerte est dépassée. [En ligne] [Consulté le : 12 mars 2015.] <http://www.lanutrition.fr/communaute/les-grands-debats/les-additifs/phosphore-et-additifs-aux-phosphates-la-cote-dalerte-est-depassee.html>.
129. **Nutrition expertise.** Le Phosphore. [En ligne] [Consulté le : 19 novembre 2014.] <http://www.nutrition-expertise.fr/mineraux/phosphore.html#apport>.
130. **Martin A.** *Apports nutritionnels conseillés pour la population française*. 3ème. Paris : Tec & Doc Lavoisier, 2001. p. 605.
131. **Neville C.E., Robson P.J., Murray L.J., et al.** The effect of nutrient intake on bone mineral status in young adults: The Northern Ireland young hearts project. *Calcified Tissue International*. 2002, Vol. 70, 2, pp. 89-98.
132. **Hoppe C., Mølgaard C., Michaelsen K.** Bone size and bone mass in 10-year-old Danish children: effect of current diet. *Osteoporosis International*. 2000, Vol. 11, 12, pp. 1024-1030.
133. **Wyshak G., Frisch R.** Carbonated beverages, dietary calcium, the dietary calcium/phosphorus ratio, and bone fractures in girls and boys. *Journal of Adolescent Health*. 1994, Vol. 15, 3, pp. 210-215.
134. **Boudreau D.M., Snyder K.A., Sorenson K., et al.** Influence of carbonated beverage intake on total body bone calcium in girls. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1999, Vol. 14, p. 517.
135. **Berthelot A., Arnaud M., Henrotte J.G., et al.** *Le magnésium*. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2004. p. 167.
136. **Liu C.C., Yeh J.K., Aloia J.F.** Magnesium directly stimulates osteoblast proliferation. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1988, Vol. 3, 1, p. 104.
137. **Rude R.K., Gruber H.E.** Magnesium deficiency and osteoporosis: animal and human observations. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2004, Vol. 15, 12, pp. 710-716.
138. **Stendig-Lindberg G., Tepper R., Leichter I.** Trabecular bone density in a two year controlled trial of peroral magnesium in osteoporosis. *Magnesium Research*. 1993, Vol. 6, 2, pp. 155-163.
139. **Rude K., Gruber H.E., Wei L.Y., et al.** Magnesium deficiency : effect on bone and mineral metabolism in the mouse. *Calcified Tissue International*. 2001, Vol. 72, 1, pp. 32-41.

140. **Wang M.C., Moore E.C., Crawford P.B., et al.** Influence of pre-adolescent diet on quantitative ultrasound measurements of the calcaneus in young adult women. *Osteoporosis international*. 1999, Vol. 9, 6, pp. 532-535.
141. **Schwartz R., Reddi A.H.** Influence of magnesium depletion on matrix-induced endochondral bone formation. *Calcified Tissue International*. 1979, Vol. 29, 1, pp. 15-20.
142. **Roussel A.M., Hininger-Favier I.** Éléments-trace essentiels en nutrition humaine : chrome, sélénium, zinc et fer. *EMC - Endocrinologie - Nutrition*. 2009, Vol. 6, 2, pp. 1-16.
143. **Seve M., Favier A.** Métabolisme du zinc. *EMC - Endocrinologie Nutrition*. 2002, Vol. 16, 1, p. 16.
144. **Hotz C., Brown K.** *Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control*. Tokyo : Food and Nutrition Bulletin, 2004. pp. 91-204. Vol. 25.
145. **Imamoglu S., Bereket A., Turan S., et al.** Effect of zinc supplementation on growth hormone secretion, IGF-I, IGFBP-3, somatomedin generation, alkaline phosphatase, osteocalcin and growth in prepubertal children with idiopathic short stature. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2005, Vol. 18, 1, pp. 69-74.
146. **Clark P.J., Eastell R., Barker M.E.** Zinc supplementation and bone growth in pubertal girls. *The Lancet*. 1999, Vol. 354, 9177, p. 485.
147. **Sarazin M., Alexandre C., Thomas T.** Influence des apports en oligoéléments, protéines, lipides, glucides et vitamines sur le métabolisme osseux. *Revue du Rhumatisme*. 2000, Vol. 67, 7, pp. 486-497.
148. **Paterson C.R.** Osteogenesis imperfecta and other bone disorders in the differential diagnosis of unexplained fractures. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1990, Vol. 83, 2, pp. 72-74.
149. **Strause L., Saltman P., Glowacki J.** The effect of deficiencies of manganese and copper on osteoinduction and on resorption of bone particles in rats. *Calcified Tissue International*. 1987, Vol. 41, 3, pp. 145-150.
150. **Holosys.** Le silicium. [En ligne] [Consulté le : 15 février 2015.] <http://www.sante-vivante.fr/IMG/pdf/SV-SILICIUM.pdf>.
151. **Jugdaohsingh R.** Silicon and bone health. *The journal of nutrition, health & aging*. 2007, Vol. 11, 2, pp. 99-110.
152. **Beattie J., Avenell A.** Trace element nutrition and bone metabolism. *Nutrition Research Reviews*. 1992, Vol. 5, 1, pp. 167-188.
153. **Walrand S.** Les effets musculaires de la vitamine D : application à la perte musculaire liée à l'âge. *Oilseeds & fats crops and lipids*. 2014, Vol. 21, 3, p. 310.

154. **Chen T., Chimeh F., Lu Z., et al.** Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2007, Vol. 460, 2, pp. 213-217.
155. **Holick M.F.** Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1995, Vol. 61, 3, pp. 638-645.
156. **Anses.** Vitamine D. [En ligne] [Consulté le : 15 décembre 2014.] <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-d>.
157. **Benhamou C.L., Souberbielle J.C., Cortet B., et al.** La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO. *La Presse Médicale*. 2011, Vol. 40, 7-8, pp. 673-682.
158. **Institute of Medicine.** *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D*. Washington D.C. : The National Academies Press, 2011. p. 1132.
159. **Pettifor J., Prentice A.** The role of vitamin D in paediatric bone health. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011, Vol. 25, 4, pp. 573-584.
160. **Vidailhet M., Mallet E.** La vitamine D en pédiatrie. *La Presse Médicale*. 2013, Vol. 42, 10, pp. 1383-1390.
161. **Zamora S., Rizzoli R., Belli D., et al.** Vitamin D supplementation during infancy is associated with higher bone mineral mass in prepubertal girls. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999, Vol. 84, 12, pp. 4541-4544.
162. **Lehtonen-Veromaa M., Möttönen T., Nuotio I., et al.** Vitamin D and attainment of peak bone mass among peripubertal Finnish girls: a 3-y prospective study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2002, Vol. 76, 6, pp. 1446-1453.
163. **Legifrance.gouv.fr.** Arrêté du 13 février 1992 relatif à l'emploi de vitamine D dans les préparations diététiques pour l'allaitement des nourrissons. [En ligne] [Consulté le : 21 décembre 2014.] <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000006059989>.
164. **Vidailhet M., Mallet E., Bocquet A., et al.** Vitamin D: Still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the committee on nutrition of the French society of paediatrics. *Archives de Pédiatrie*. 2012, Vol. 19, 3, pp. 316-328.
165. **Mallet E., Gaudelus J., Reinert P., et al.** [Prophylactic prescription of vitamin D in France: national multicenter epidemiological study of 3240 children under 6 years of age]. *Archives De Pédiatrie*. 2012, Vol. 19, 12, pp. 1293-1302.
166. **Guilland J.C.** Vitamines liposolubles (A, D, E et K). *EMC - Endocrinologie - Nutrition*. 2009, Vol. 6, 4, pp. 1-21.

167. **Lazarovici C., Taillandier J.** Atteintes osseuses et neuromusculaires de l'hypervitaminose A. *Revue du Rhumatisme Monographies*. 2011, Vol. 78, 4, pp. 274-278.
168. **Jacotot B.** *Nutrition humaine*. Paris : Masson, 2003. p. 311.
169. **Guilland J.C.** Vitamines hydrosolubles (II). Vitamines B9, B12 et C. *EMC - Endocrinologie - Nutrition*. 2013, Vol. 10, 1, pp. 1-18.
170. **Nutrition expertise.** La vitamine C. [En ligne] [Consulté le : 31 janvier 2015.] <http://www.nutrition-expertise.fr/vitamines/vitamine-c.html>.
171. **Heaney R., Layman D.** Amount and type of protein influences bone health. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2008, Vol. 87, 5, pp. 1567-1570.
172. **Afssa.** Apport en protéines : consommation, qualité, besoins et recommandations. [En ligne] 2007. [Consulté le : 31 janvier 2015.] <http://www.afssa.fr/Documents/NUT-Ra-Proteines.pdf>.
173. **Anses.** Les protéines. [En ligne] [Consulté le : 31 janvier 2015.] <https://www.anses.fr/fr/content/les-prot%C3%A9ines>.
174. **Calvez J., Poupin N., Chesneau C., et al.** Protein intake, calcium balance and health consequences. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2012, Vol. 66, 3, pp. 281-295.
175. **Rizzoli R., Bonjour J.P., Chevalley T.** Dietary protein intakes and bone growth. *International Congress Series*. 2007, Vol. 1297, pp. 50-59.
176. **Rizzoli R., Ferrari S., Bonjour J.P., et al.** Protéines et croissance osseuse. *Archives de Pédiatrie*. 2011, Vol. 18, 5, pp. 105-106.
177. **Alexy U., Remer T., Manz F., et al.** Long-term protein intake and dietary potential renal acid load are associated with bone modeling and remodeling at the proximal radius in healthy children. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2005, Vol. 82, 5, pp. 1107-1114.
178. **Bonjour J.P., Rizzoli R.** Inadequate protein intake and osteoporosis : possible involvement of the IGF-1 system. *Challenges in Modern Medicine*. 1995, Vol. 7, 94, pp. 399-406.
179. **Dawson-Hughes B., Harris S.S., Rasmussen H.M., et al.** Comparative effects of oral aromatic and branched-chain amino acids on urine calcium excretion in humans. *Osteoporosis international*. 2007, Vol. 18, 7, pp. 955-961.
180. **Brandolini M., Guéguen L., Boirie Y., et al.** Higher calcium urinary loss induced by a calcium sulphate-rich mineral water intake than by milk in young women. *British Journal of Nutrition*. 2005, Vol. 93, 2, pp. 225-231.

181. **Thissen J.P., Triest S., Maes M., et al.** The decreased plasma concentration of insulin-like growth factor-I in protein-restricted rats is not due to decreased numbers of growth hormone receptors on isolated hepatocytes. *Journal of Endocrinology*. 1990, Vol. 124, 1, pp. 159-165.
182. **Wauquier F., Coxam V., Wittrant Y.** Nutrition lipidique, inflammation et tissu osseux. *Oléagineux, Corps gras, Lipides*. 2011, Vol. 18, 1, pp. 31-33.
183. **Roberfroid M., Coxam V., Delzenne N.** *Aliments fonctionnels*. 2ème. Paris : Tec & Doc, 2008. p. 1042.
184. **Anses.** *Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras*. 2011. p. 327.
185. **Innis S., Vaghri Z., King J.** n-6 Docosapentaenoic acid is not a predictor of low docosahexaenoic acid status in Canadian preschool children. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004, Vol. 80, 3, pp. 768-773.
186. **Sioen I., Huybrechts I., Verbeke W., et al.** n-6 and n-3 PUFA intakes of pre-school children in Flanders, Belgium. *British Journal of Nutrition*. 2007, Vol. 98, 4, pp. 819-825.
187. **Howe P., Meyer B., Record S., et al.** Dietary intake of long-chain ω -3 polyunsaturated fatty acids: contribution of meat sources. *Nutrition*. 2006, Vol. 22, 1, pp. 47-53.
188. **Ministère de l'alimentation, de l'agriculture et de la pêche.** *Rapport du groupe PNNS sur les lipides*. 2009. p. 279.
189. **Seifert M., Watkins B.** Role of dietary lipids and antioxidants in bone metabolism. *Nutrition Research*. 1997, Vol. 17, 7, pp. 1209-1228.
190. **Li Y., Seifert M., Lim S.Y., et al.** Bone mineral content is positively correlated to n-3 fatty acids in the femur of growing rats. *The British Journal of Nutrition*. 2010, Vol. 104, 5, pp. 674-685.
191. **Kruger M., Horrobin D.** Calcium metabolism, osteoporosis and essential fatty acids : a review. *Progress in Lipid Research*. 1997, Vol. 36, 2-3, pp. 131-151.
192. **Das U.N.** Essential fatty acids and osteoporosis. *Nutrition*. 2000, Vol. 16, 5, pp. 386-390.
193. **Watkins B.A., Shen C.L., McMurtry J.P., et al.** Dietary lipids modulate bone prostaglandin E2 production, insulin-like growth factor-I concentration and formation rate in chicks. *The Journal of Nutrition*. 1997, Vol. 127, 6, pp. 1084-1091.
194. **Judex S., Wohl G.R., Wolff R.B., et al.** Dietary fish oil supplementation adversely affects cortical bone morphology and biomechanics in growing rabbits. *Calcified Tissue International*. 2000, Vol. 66, 6, pp. 443-448.
195. **Lapillonne A., Carlson S.** Polyunsaturated fatty acids and infant growth. *Lipids*. 2001, Vol. 36, 9, pp. 901-911.

196. **Rowland T., Pradel S., Poortmans J.** *Physiologie de l'exercice chez l'enfant*. Bruxelles : De Boeck, 2010. p. 303.
197. **Inserm.** *Activité physique : contextes et effets sur la santé*. Paris : Inserm, 2008. p. 826.
198. **Dupuis J.M.** *Médecine du sport de l'enfant et de l'adolescent*. Paris : Ellipses, 2001. p. 172.
199. **Nurmi-Lawton J., Baxter-Jones A., Mirwald R., et al.** Evidence of Sustained Skeletal benefits from impact-loading exercise in young females: a 3-year longitudinal study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2004, Vol. 19, 2, pp. 314-322.
200. **Ward K.A., Roberts S.A., Adams J.E., et al.** Bone geometry and density in the skeleton of pre-pubertal gymnasts and school children. *Bone*. 2005, Vol. 36, 6, pp. 1012-1018.
201. **Bass S.L., Saxon L., Daly R.M., et al.** The effect of mechanical loading on the size and shape of bone in pre-, peri-, and postpubertal girls: a study in tennis players. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2002, Vol. 17, 2, pp. 2274-2280.
202. **MacKelvie K., McKay H., Khan K., et al.** A school-based exercise intervention augments bone mineral accrual in early pubertal girls. *The Journal of Pediatrics*. 2001, Vol. 139, 4, pp. 501-508.
203. **Langendonck L., Claessens L.A., Vlietinck R., et al.** Influence of weight-bearing exercises on bone acquisition in prepubertal monozygotic female twins: a randomized controlled prospective study. *Calcified Tissue International*. 2003, Vol. 72, 6, pp. 666-674.
204. **Bass S., Pearce G., Bradney M., et al.** Exercise before puberty may confer residual benefits in bone density in adulthood: studies in active prepubertal and retired female gymnasts. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1998, Vol. 13, 3, pp. 500-507.
205. **Schoenau E., Frost H.M.** The "muscle-bone unit" in children and adolescents. *Calcified Tissue International*. 2002, Vol. 70, 5, pp. 405-407.
206. **Nikander R., Sievänen H., Heinonen A., et al.** Femoral neck structure in adult female athletes subjected to different loading modalities. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2005, Vol. 20, 3, pp. 520-528.
207. **Courteix D., Lespessailles E., Peres S., et al.** Effect of physical training on bone mineral density in prepubertal girls : A comparative study between impact-loading and non-impact-loading sports. *Osteoporosis International*. 1998, Vol. 8, 2, pp. 152-158.
208. **Cassell C., Benedict M., Specker B.** Bone mineral density in elite 7- to 9-yr-old female gymnasts and swimmers. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1996, Vol. 28, 10, pp. 1243-1246.

209. **Ginty F., Rennie K.L., Mills L., et al.** Positive, site-specific associations between bone mineral status, fitness, and time spent at high-impact activities in 16- to 18-year-old boys. *Bone*. 2005, Vol. 36, 1, pp. 101-110.
210. **Robling A., Burr D., Turner C.** Partitioning a daily mechanical stimulus into discrete loading bouts improves the osteogenic response to loading. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2000, Vol. 15, 8, pp. 1596-1602.
211. **Fuchs R., Bauer J., Snow C.** Jumping improves hip and lumbar spine bone mass in prepubescent children: A randomized controlled trial. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2001, Vol. 16, 1, pp. 148-156.
212. **MacKelvie K., Petit M., Khan K., et al.** Bone mass and structure are enhanced following a 2-year randomized controlled trial of exercise in prepubertal boys. *Bone*. 2004, Vol. 34, 4, pp. 755-764.
213. **Laing E., Wilson A., Modlesky C., et al.** Initial years of recreational artistic gymnastics training improves lumbar spine bone mineral accrual in 4- to 8-year-old females. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2005, Vol. 20, 3, pp. 509-519.
214. **Theintz G.E., Howald H., Weiss U., et al.** Evidence for a reduction of growth potential in adolescent female gymnasts. *The Journal of Pediatrics*. 1993, Vol. 122, 2, pp. 306-313.
215. **Daly R., Bass S., Caine D., et al.** Does training affect growth ? Answers to common questions. *The Physician and Sports medicine*. 2002, Vol. 30, 10, pp. 21-29.
216. **Committee on Sports Medicine and Fitness.** Intensive training and sports specialization in young athletes. *Pediatrics*. 2000, Vol. 106, 1, pp. 154-157.
217. **Bass S., Bradney M., Pearce G., et al.** Short stature and delayed puberty in gymnasts: Influence of selection bias on leg length and the duration of training on trunk length. *The Journal of Pediatrics*. 2000, Vol. 136, 2, pp. 149-155.
218. **Georgopoulos N., Markou K., Theodoropoulou A., et al.** Growth and pubertal development in elite female rhythmic gymnasts. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1999, Vol. 84, 12, pp. 4525-4530.
219. **Williams N., Helmreich D., Parfitt D., et al.** Evidence for a causal role of low energy availability in the induction of menstrual cycle disturbances during strenuous exercise training. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001, Vol. 86, 11, pp. 5184-5193.
220. **Warren M., Chua A.** Exercise-induced amenorrhea and bone health in the adolescent athlete. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008, Vol. 1135, 1, pp. 244-252.

221. **Institut de Recherche du Bien-être, de la Médecine et du Sport Santé.** Déclaration de consensus sur l'entraînement au sport d'élite chez l'enfant. [En ligne] [Consulté le : 2 février 2015.] <http://www.irbms.com/declaration-de-consensus-sur-entrainement-au-sport-elite-chez-enfant>.
222. **Programme National Nutrition Santé.** Activité physique et santé : arguments scientifiques, pistes pratiques. [En ligne] [Consulté le : 2 février 2015.] <http://www.mangerbouger.fr/pro/IMG/pdf/SynthesePNNS-AP.pdf>.
223. **Maurel D., Benhamou C.L.** L'alcool est-il néfaste pour le tissu osseux ? *Revue du Rhumatisme Monographies*. 2013, Vol. 80, 2, pp. 82-87.
224. **Venkat K., Arora M., Singh P., et al.** Effect of alcohol consumption on bone mineral density and hormonal parameters in physically active male soldiers. *Bone*. 2009, Vol. 45, 3, pp. 449-454.
225. **Wezeman F.H., Emanuele M.A., Emanuele N.V., et al.** Chronic alcohol consumption during male rat adolescence impairs skeletal development through effects on osteoblast gene expression, bone mineral density, and bone strength. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*. 1999, Vol. 23, 9, pp. 1534-1542.
226. **Lauing K., Himes R., Rachwalski M., et al.** Binge alcohol treatment of adolescent rats followed by alcohol abstinence is associated with site-specific differences in bone loss and incomplete recovery of bone mass and strength. *Alcohol*. 2008, Vol. 42, 8, pp. 649-656.
227. **Snow M.E., Keiver K.** Prenatal ethanol exposure disrupts the histological stages of fetal bone development. *Bone*. 2007, Vol. 41, 2, pp. 181-187.
228. **Ward K., Klesges R.** A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcified Tissue International*. 2001, Vol. 68, 5, pp. 259-270.
229. **Ortego-Centeno N., Muñoz-Torres M., Jódar E., et al.** Effect of tobacco consumption on bone mineral density in healthy young males. *Calcified Tissue International*. 1997, Vol. 60, 6, pp. 496-500.
230. **Eleftheriou K., Rawal J., James L., et al.** Bone structure and geometry in young men : the influence of smoking, alcohol intake and physical activity. *Bone*. 2013, Vol. 52, 1, pp. 17-26.
231. **Valimaki M.J., Karkkainen M., Lamberg-Allardt C., et al.** Exercise, smoking, and calcium intake during adolescence and early adulthood as determinants of peak bone mass. *British medical journal*. 1994, Vol. 309, 6949, pp. 230-235.
232. **L'Assurance Maladie.** L'ostéoporose. [En ligne] [Consulté le : 21 février 2015.] <http://www.ameli-sante.fr/osteoporose/definition-osteoporose.html>.

233. **Weisberg P., Scanlon K., Li R., et al.** Nutritional rickets among children in the United States: review of cases reported between 1986 and 2003. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004, Vol. 80, 6, pp. 1697-1705.
234. **David L., Salle B.** *Rachitismes*. Paris : Elsevier-Masson, 2007. p. 26.
235. **Inserm.** Ostéoporose. [En ligne] [Consulté le : 5 mars 2015.] <http://www.inserm.fr/thematiques/circulation-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/osteoporose>.
236. **Durand-Gasselin B.** L'ostéoporose du sujet âgé. *Soins Gériatrie*. 2010, Vol. 15, 84, pp. 11-14.
237. **Aporose.** Acquisition de la masse osseuse. [En ligne] [Consulté le : 5 mars 2015.] <http://aporose.fr/prevention.php>.
238. **Khosla S., Melton J., Dekutoski M., et al.** Incidence of childhood distal forearm fractures over 30 years : a population-based study. *Journal of the American Medical Association*. 2003, Vol. 290, 11, pp. 1479-1485.
239. **Goulding A., Cannan R., Williams S.M., et al.** Bone mineral density in girls with forearm fractures. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1998, Vol. 13, 1, pp. 143-148.
240. **Goulding A., Jones I.E., Taylor R.W., et al.** Bone mineral density and body composition in boys with distal forearm fractures: a dual-energy x-ray absorptiometry study. *The Journal of Pediatrics*. 2001, Vol. 139, 4, pp. 509-515.
241. **Ferrari S., Chevalley T., Bonjour J.P., et al.** Childhood fractures are associated with decreased bone mass gain during puberty : an early marker of persistent bone fragility? *Journal of Bone and Mineral Research*. 2006, Vol. 21, 4, pp. 501-507.
242. **Chevallier L.** *Nutrition : principes et conseils*. 3ème. Paris : Masson, 2009. p. 254.
243. **Vasson M.P., Jardel A.** *Principes de nutrition pour le pharmacien*. Londres Paris New York : Tec & Doc, 2005. p. 475.

ALINE MARTIN

SANTE OSSEUSE ET HYGIENE DE VIE : DE L'ENFANCE A L'ADOLESCENCE

RÉSUMÉ

La croissance de l'être humain, de la vie fœtale au début de l'âge adulte, est marquée par le développement et la maturation du squelette. Nombreux sont les facteurs intervenant au cours de la croissance osseuse, expliquant la variabilité interindividuelle de la taille, de la densité et de la résistance des pièces osseuses. Ainsi, la qualité du tissu osseux, de même que sa masse, dépendent de facteurs génétiques, endocriniens mais également de facteurs environnementaux tels que la qualité nutritionnelle et l'activité physique. L'acquisition d'un capital osseux élevé est un moyen de prévention de pathologies osseuses telles que l'ostéoporose.

Dans ce contexte, les professionnels de santé, et en particulier le pharmacien d'officine, ont un devoir de prévention et d'éducation à la santé. La prise de conscience des effets que peuvent avoir l'alimentation et une hygiène de vie de qualité sur la santé osseuse permet d'établir des recommandations pratiques afin d'optimiser l'acquisition du capital osseux.

Mots-clés : croissance, os, nutrition, activité physique, prévention.

BONE HEALTH AND LIFESTYLE : FROM CHILDHOOD TO ADOLESCENCE

ABSTRACT

Human growth, from foetal life to adulthood, is marked by the development and maturation of the skeleton. Many factors are involved in growth and explain the interindividual variability in size, density and strength of bone pieces. Thus, the quality of the bone tissue, as well as its mass, depend on genetic, endocrine factors but also environmental factors such as nutritional quality and physical activity. The acquisition of a high bone mass is a way to prevent bone diseases such as osteoporosis.

In this context, health professionals, and especially the pharmacist, have a duty of prevention and health education. Awareness of a healthy lifestyle and the food effects on bone health helps establishing practical recommendations to optimize the acquisition of bone mass.

Keywords : growth, bone, nutrition, physical activity, prevention.



UFR SCIENCES
PHARMACEUTIQUES
ET INGÉNIERIE DE LA SANTÉ