

PHYSIOLOGIE

- **DR JÉRÉMIE SELLAM, DR MICKAEL ROUSIERE**

- Université Pierre et Marie Curie – Paris 6
- Rhumatologie, Hôpital St-Antoine, Paris

- **PR SERGE PERROT**

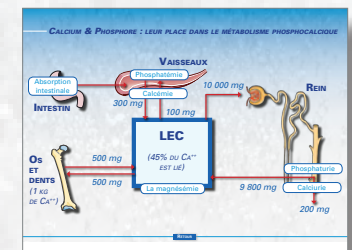
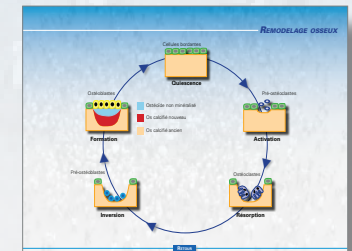
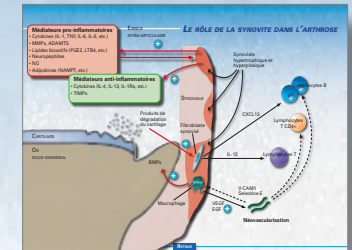
- Université Paris Descartes – Paris 5
- Consultation de la Douleur, Hôtel Dieu, Paris

- **PR BRUNO FAUTREL**

- Université Pierre et Marie Curie – Paris 6
- Rhumatologie, GH Pitié-salpêtrière, Paris

- **DR CATHERINE CORMIER**

- Université Paris Descartes – Paris 5
- Rhumatologie A, Hôpital Cochin, Paris



I – INTRODUCTION

II – PHYSIOLOGIE ARTICULAIRE

II.1 – Définition

II.2 – Composition d'une articulation di-artrodiale

III – POINT PATHOLOGIES

III.1 – La polyarthrite rhumatoïde

III.2 – La spondylarthropathie

III.3 – L'arthrose

IV – SQUELETTE ET REMODELAGE OSSEUX

IV.1 – Le squelette

IV.1.1 – Fonctions et rôle du squelette

IV.1.2 – Types d'os et de tissu osseux

IV.2 – Remodelage osseux

IV.2.1 – Remodelage osseux : Évolution selon les âges de la vie

IV.2.2 – Évolution de la densité osseuse

IV.2.3 – Cas particulier : la fracture

IV.3 – Métabolisme phosphocalcique

IV.3.1 – Calcium (Ca^{++}) et Phosphore (PO_4^-)

IV.3.2 – Les hormones

IV.3.3 – Apports nutritionnels conseillés

IV.3.4 – Méthode d'évaluation en pratique

IV.4 – Méthode d'évaluation en pratique

IV.4.1 – Éléments d'orientation devant une fracture

IV.4.2 – Les questions à se poser face à une fracture ostéoporotique

V – PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DOULEUR

V.1 – Définition

V.2 – Théorie de la douleur

V.2.1 – La théorie « spécifique » de la douleur

V.2.2 – Évolution de la théorie « spécifique »

V.3 – De la théorie à la pratique

V.3.1 – Selon l'ancienneté de la douleur

V.3.1.1 – *La douleur aiguë*

V.3.1.2 – *La douleur chronique*

V.4 – Mécanismes pathogéniques

V.4.1 – Deux mécanismes à l'origine de la douleur

V.4.1.1 – *Douleur par excès de nociception*

V.4.1.2 – *Douleur neuropathique*

V.4.2 – Deux modalités de survenue de la douleur

V.4.2.1 – *Douleur spontanée*

V.4.2.2 – *Douleur provoquée*

V.5 – Supports anatomiques et moléculaires de la douleur

V.5.1 – Les voies ascendantes activatrices

V.5.1.1 – *La douleur est véhiculée par différentes structures*

V.5.2 – Les nocicepteurs

V.5.2.1 – *Localisation des nocicepteurs*

V.5.2.2 – *Les différents nocicepteurs*

V.6 – La corne postérieure de la moelle épinière

V.7 – Les structures intégrant la douleur dans le cerveau

V.8 – Les voies descendantes de contrôle

V.9 – Douleur et émotion

V.9.1 – *La douleur est une émotion*

V.9.2 – *Importance de la relation médecin – patient*

- **L'appareil locomoteur permet à l'individu d'agir mécaniquement sur son milieu ambiant. Il lui donne la capacité de se déplacer ainsi que d'interagir avec son environnement et d'assurer sa survie.**
- **On distingue l'appareil locomoteur :**
 - *passif : il comprend le squelette osseux et cartilagineux dont les éléments sont réunis par les articulations,*
 - *actif : il comprend les muscles qui mobilisent les articulations et les pièces osseuses. Les contractions sont coordonnées par le système nerveux.*
- **En pathologie rhumatologique, les articulations, les os et les muscles peuvent être atteints. L'atteinte des nerfs périphériques est à la frontière entre la rhumatologie et la neurologie.**

II.1 – Définition

- **Une articulation correspond à la jonction unissant les os entre eux.**
- **Différents types d'articulations existent.**
 - *Les articulations synoviales ou diarthrodiales*
 - Ce sont les articulations plus nombreuses, composées d'une capsule, de cartilage hyalin recouvrant les extrémités osseuses, d'une membrane synoviale tapissant l'intérieur de la capsule, de ligaments soutenant la capsule et parfois de ménisques améliorant la congruence entre les deux surfaces articulaires. Ex. : hanche, genou.
 - *Les articulations fibreuses*
 - Ce type d'articulation unit les deux os par du tissu conjonctif (pas de fente articulaire).
 - *Les articulations cartilagineuses*
 - Les deux os sont unis par le biais d'un cartilage hyalin ou d'un fibrocartilage (exemple : la symphyse pubienne ou le disque intervertébral). Il n'y a pas de fente articulaire.



Arthrose



Arthrose



Coxarthrose



Gonarthrose

II - PHYSIOLOGIE ARTICULAIRE

II.2 – Composition d'une articulation di-artrodiale (1)



LÉGENDES

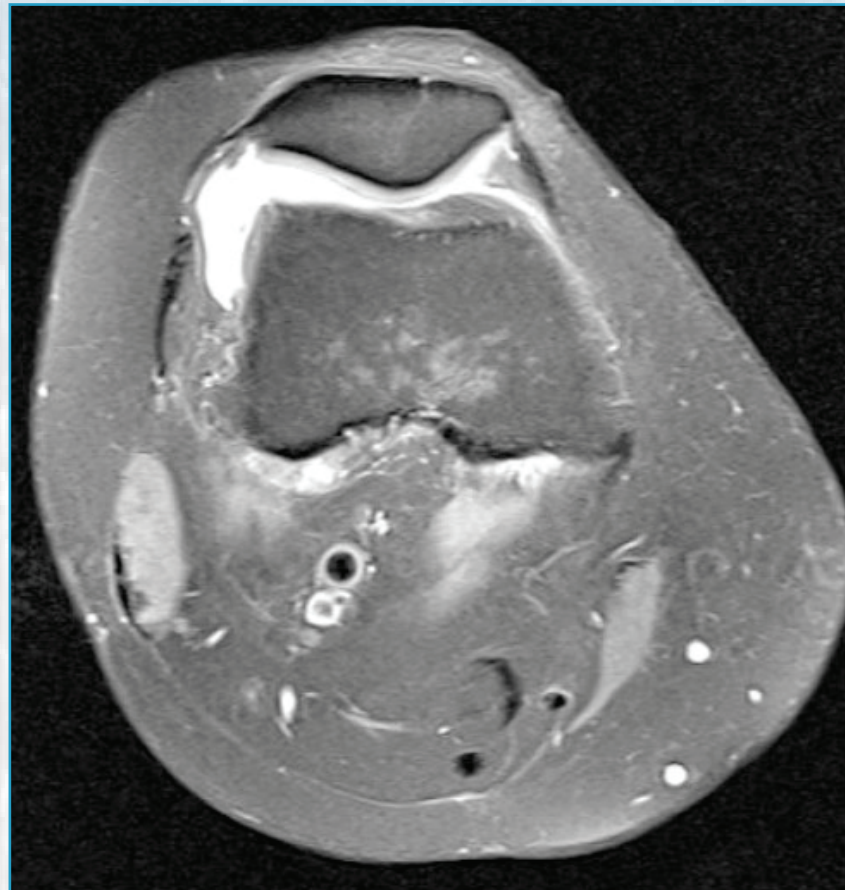
- *CARTILAGE HYALIN*
- *MEMBRANE SYNOVIALE*
- *CAPSULE ARTICULAIRE*
- *MÉNISQUES*

• Passez votre souris sur les légendes pour afficher les éléments sur l'image.

• Puis cliquez sur ces mêmes légendes pour afficher un Post-it. Pour le refermer, cliquez à nouveau sur la légende.

II - PHYSIOLOGIE ARTICULAIRE

II.2 – Composition d'une articulation di-artrodiale (2)



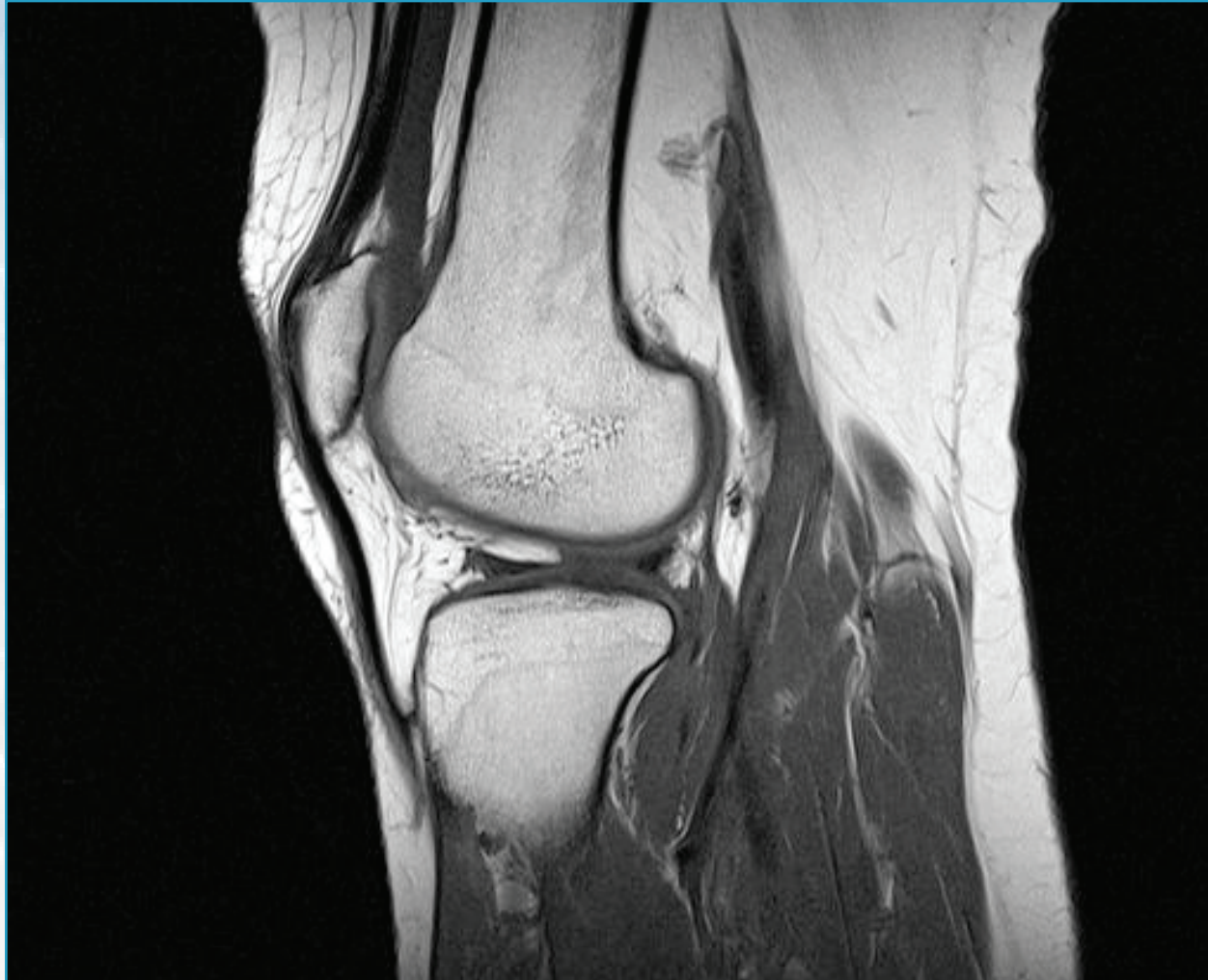
LÉGENDES

• LIQUIDE ARTICULAIRE OU SYNOVIAL

• Passez votre souris sur les légendes pour afficher les éléments sur l'image.

• Puis cliquez sur ces mêmes légendes pour afficher un Post-it. Pour le refermer, cliquez à nouveau sur la légende.

II.2 – Composition d'une articulation di-artrodiale (3)



LÉGENDES

• *LIGAMENT ROTULIEN*

• *Passez votre souris sur les légendes pour afficher les éléments sur l'image.*

• *Puis cliquez sur ces mêmes légendes pour afficher un Post-it. Pour le refermer, cliquez à nouveau sur la légende.*

II.2 – Composition d'une articulation di-artrodiale (4)

LÉGENDES

• *TENDONS*

• Passez votre souris sur les légendes pour afficher les éléments sur l'image.

• Puis cliquez sur ces mêmes légendes pour afficher un Post-it. Pour le refermer, cliquez à nouveau sur la légende.

II.2 – Composition d'une articulation di-arthrodiale (5)

LÉGENDES

• Os SÉSAMOÏDES

• Passez votre souris sur les légendes pour afficher les éléments sur l'image.

• Puis cliquez sur ces mêmes légendes pour afficher un Post-it. Pour le refermer, cliquez à nouveau sur la légende.

III.1 – La polyarthrite rhumatoïde

- La polyarthrite rhumatoïde (PR) est un rhumatisme inflammatoire auto-immun au cours duquel une hyperplasie synoviale se développe associée à une importante sécrétion de médiateurs solubles pro-inflammatoires.
- Cette synovite et ces médiateurs sont responsables d'une destruction ostéo-cartilagineuse.
- Ainsi, elle se manifeste par des douleurs et des déformations articulaires gênant les capacités fonctionnelles, notamment au niveau des mains.



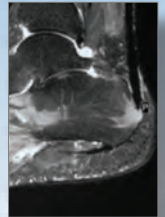
PR débutante



PR évoluée

III.2 – La spondylarthropathie

- Les spondylarthropathies, un des rhumatismes inflammatoires les plus fréquents, on trouve de manière caractéristique une inflammation des enthèses responsables de douleurs : on parle d'enthésite.



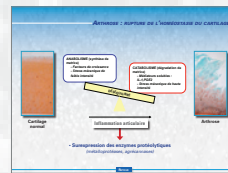
Enthésite calcanéenne

III.3 – L'arthrose

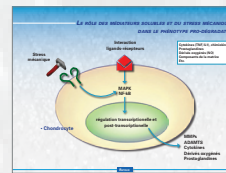
- Dans l'arthrose, il existe une dégradation et une perte du cartilage articulaire mettant l'os sous-chondral à nu. Il existe aussi dans cette maladie une inflammation synoviale *a minima*.



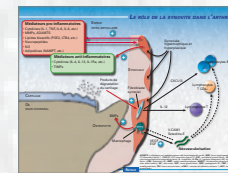
Le cartilage : un tissu dynamique



Arthrose : Rupture de l'homéostasie du cartilage



Le rôle des médiateurs solubles et du stress mécanique dans le phénotype pro-dégradatif



Rôle de la synovite dans l'arthrose

IV.1 – Le squelette

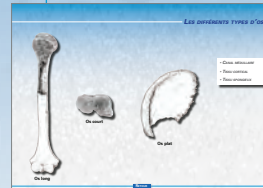
- **Squelette central :**
 - *rachis, côtes, pelvis, hanches, épaules.*
- **Squelette périphérique :**
 - *les extrémités (membres supérieurs et inférieurs).*

IV.1.1 – Fonctions et rôles du squelette

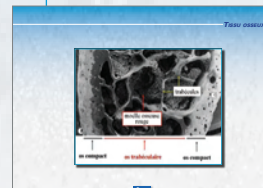
- **Protection.**
 - Protection des organes internes : poumons, cerveau, moelle épinière.
- **Mouvements.**
 - Déplacement du corps dans l'espace.
- **Stockage des minéraux.**
 - Réservoir pour le calcium.
- **Formation des cellules sanguines.**
 - Contient la moelle hématopoïétique qui produit les cellules du sang : hématies, leucocytes et plaquettes.

IV.1.2 – Types d'os et de tissu osseux

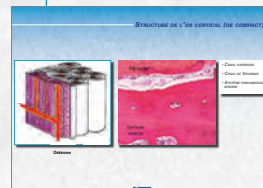
- **Os longs.**
 - **Os courts.**
 - **Os plats.**
 - **Le tissu osseux est composé d'os cortical et trabéculaire.**
 - La partie périphérique de l'os est compacte et dure (os cortical) et la structure interne est spongieuse (os trabéculaire).
- **Structure de l'os cortical (os compact)**
- Enveloppe externe dense et de protection des os.
 - 80 % de la masse du squelette (faible volume).
 - 20 % du remodelage osseux.
 - Tissu osseux dense
 - Structure élémentaire :
 - ▶ ostéon (lamelles osseuses concentriques autour d'un canal central : canal de Havers [H]). Ces canaux communiquent entre eux par les canaux de Volkmann (V).
 - Couche interne :
 - ▶ endoste.



Types d'os



Le tissu osseux



Os cortical

IV - SQUELETTE ET REMODELAGE OSSEUX

- Couche externe :
 - ▶ périoste.
- Fonctions essentielles :
 - ▶ résistance mécanique de l'os,
 - ▶ insertion des tendons et capsule,
 - ▶ protection contre les traumatismes.
- Renouvellement, 2-3 % par an.

- *Structure de l'os trabéculaire (os spongieux)*

- Vertèbres, pelvis, côtes, épiphyses des os longs.
- 20 % de la masse du squelette (volume élevé).
- 80 % du remodelage osseux.
- Tissu osseux dense.
- Structure élémentaire :
 - ▶ les travées sont de directions variées selon les contraintes mécaniques auxquelles est soumis l'os. Elles délimitent des cavités interconnectées renfermant la moelle osseuse.
- Fonctions essentielles :
 - ▶ résistance et élasticité +++,
 - ▶ homéostasie minérale.
- Renouvellement, 25 % par an.



Os trabéculaire

IV - SQUELETTE ET REMODELAGE OSSEUX

IV.2 – Remodelage osseux

• L'os est un tissu en perpétuel renouvellement avec physiologiquement à l'âge adulte un équilibre entre :

- la construction : ostéoformation,
- la destruction : résorption.

• 2 types cellulaires sont mis en jeu :

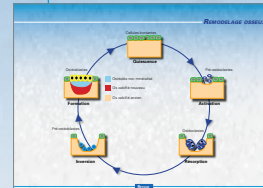
- formation : ostéoblastes,
- résorption : ostéoclastes.

• Organisation :

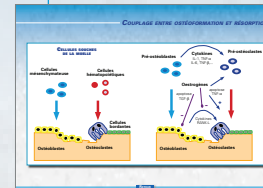
- en une unité mobile de remodelage (Bone Mobile Unit) conférant :
 - un sens de progression au remodelage.

• Les principaux marqueurs du remodelage osseux sont ceux de :

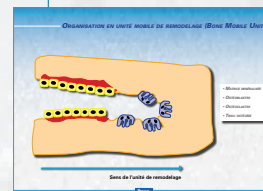
- la formation osseuse d'origine non collagénique et collagénique provenant du sérum,
- la résorption osseuse d'origine non collagénique et collagénique provenant du sérum, et ceux d'origine urinaire.



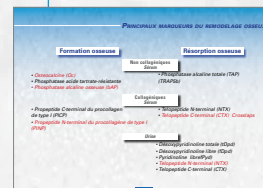
Remodelage osseux



Couplage entre ostéoformation et résorption



Sens de progression



Principaux marqueurs du remodelage osseux

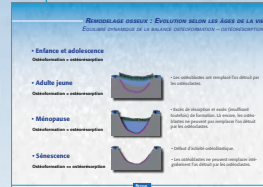
IV - SQUELETTE ET REMODELAGE OSSEUX

IV.2.1 – Remodelage osseux : Évolution selon les âges de la vie

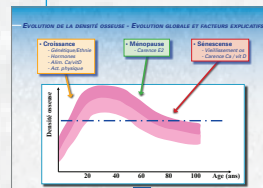
- **Équilibre dynamique de la balance ostéoformation – ostéorésorption**
- **Enfance et adolescence**
 - Ostéoformation > ostéorésorption.
- **Âge adulte jeune**
 - Ostéoformation = ostéorésorption.
- **Ménopause**
 - Ostéoformation < ostéorésorption.
- **Sénescence**
 - Ostéoformation << ostéorésorption.

IV.2.2 – Évolution de la densité osseuse

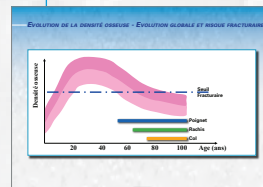
- **Évolution globale et facteurs explicatifs**
- **Évolution globale et risque fracturaire**



Remodelage osseux : évolution selon l'âge



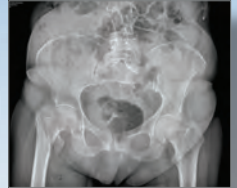
Facteurs explicatifs



Risque fracturaire

IV.2.3 – Cas particulier : la fracture

- **La solidité et la résistance d'un os sont conditionnées par des facteurs quantitatifs (la masse osseuse) et qualitatifs qui peuvent être structuraux (macro architecture et morphologie des os, microarchitecture du tissu osseux) et biologiques (minéralisation, qualité de la matrice protéinique, microfractures).**
- **La fracture résulte d'un impact supérieur à la solidité de l'os (traumatisme à haute énergie) mais parfois la fracture est la conséquence d'un traumatisme minime sur un os fragilisé (fracture de fragilité chez les vieillards pour une chute de sa hauteur, fractures ostéoporotiques, fractures pathologiques, etc.).**
- **La fracture (solution de continuité) est une désorganisation tissulaire qui entraîne la perte des propriétés mécaniques de l'os.**



Fracture sujet ostéoporotique



Fracture sujet jeune

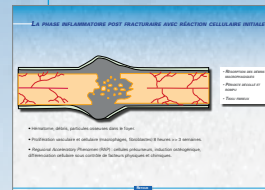
IV - SQUELETTE ET REMODELAGE OSSEUX

- Consolidation osseuse ou régénération tissulaire « ad integrum »

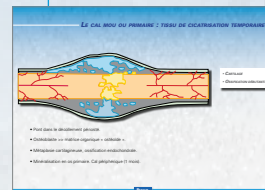
- L'os se répare totalement grâce à ses propriétés de régénération et ne laisse pas de cicatrice tissulaire. C'est la fracture elle-même qui induit sa réparation ou consolidation en plusieurs étapes :

- ▶ la phase inflammatoire post fracturaire avec réaction cellulaire initiale,
- ▶ le cal mou ou primaire : tissu de cicatrisation temporaire,
- ▶ la structuration du cal puis prolifération et différenciation tissulaire.

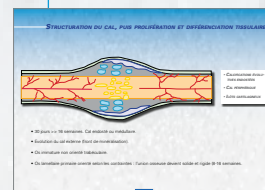
- Ce processus complexe et progressif de recrutement cellulaire et de différenciation permet de restaurer les propriétés mécaniques de l'os.



Phase 1



Phase 2



Phase 3

IV.3 – Métabolisme phosphocalcique

IV.3.1 – Calcium (Ca^{++}) et Phosphore (PO_4^-)

- **Rôles des ions Ca^{++} et PO_4^-**

- Si chacun à un rôle majeur sur la minéralisation du squelette, ils ont chacun une série d'actions propre.

• Rôles du Calcium

- *Minéralisation du squelette*
- *Conduction nerveuse*
- *Contraction musculaire*
- *Coagulation*
- *2^{ème} messenger majeur*
- *Différenciation cellulaire*

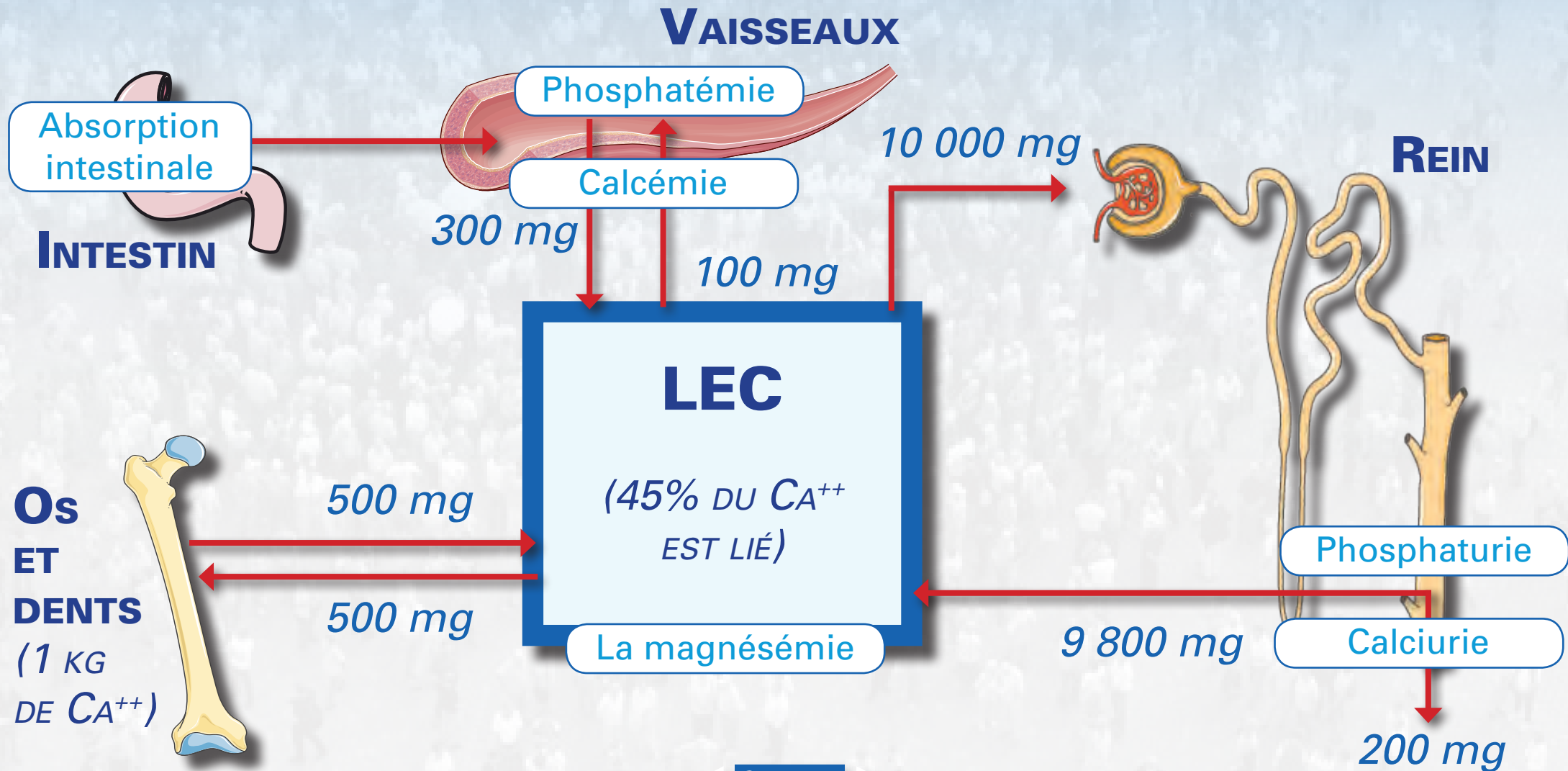
• Rôles du Phosphore

- *Minéralisation du squelette*
- *« Énergie » (ATP, ARN...)*
- *Activités enzymatiques*
 - Phosphatases, phosphorylases
- *2^{ème} messenger (AMPc, GMPc)*
- *Équilibre acide-base*

IV - SQUELETTE ET REMODELAGE OSSEUX

• Exploration du métabolisme phosphocalcique

- Trois organes sont impliqués dans entrées et sorties de calcium : intestin, os et dents, rein.
- Les entrées et les sorties de calcium doivent être équilibrées.



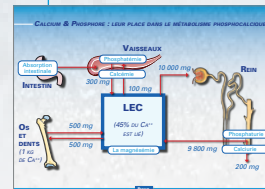
IV - SQUELETTE ET REMODELAGE OSSEUX

• **Correction de la calcémie selon fixation protidique. Calcium corrigé/Alb ou Pt (quelques exemples de formules).**

- $Ca_c = Ca_{\text{mesurée}} \text{ (en mmol/L) - } 0,025 \text{ [Albuminémie (en g/L) - 40]}$.
 - $Ca_c = Ca_{\text{mesurée}} \text{ (en mmol/L) / [0,55 + Protidémie (en g/L) / 160]}$.
- ou
- $Ca_c = Ca_{\text{mesurée}} \text{ (en mmol/L) - } 0,0172 \times \text{Protidémie (en g/L) + 1,26}$.

- **Absorption intestinale**

- Se fait dans tout l'intestin mais surtout au niveau du duodénum et de la portion proximale du jéjunum.
 - ▶ 2 processus :
 - diffusion passive non saturable : environ 5-10% des apports,
 - diffusion active adaptable aux besoins via le calcitriol (Calbinding, Ca-Mg ATPase).
- La modulation de l'absorption digestive du calcium se fait grâce à :
 - ▶ des facteurs alimentaires :
 - ↗ absorption : lactose,
 - ↘ absorption : fibres associées à des apports élevés en phytates (pain et riz complet), en alginate (algues), en uronate > 30mmol/j (fruits et légumes). Oxalate. Phosphore.
 - ▶ des facteurs liés à l'âge :
 - ↗ absorption chez le nourrisson et en période péripubertaire.

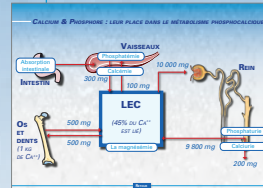


Métabolisme phosphocalcique

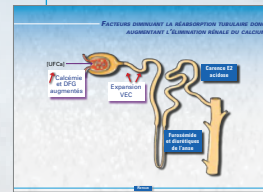
IV - SQUELETTE ET REMODELAGE OSSEUX

- Excrétion urinaire

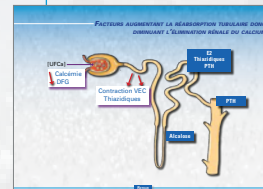
- La calciurie et la créatininurie des 24 heures sont le reflet des apports.
- La calciurie est influencée par le sel, le thé et la prise de café en grande quantité.
 - ▶ Doser le sodium urinaire - Natriurie : normale < 150 mmol/24h.
- La modulation de l'élimination urinaire du calcium dépend :
 - ▶ de la charge calcique filtrée :
 - absorption digestive. Apport calcique et protéique, modulateurs de l'absorption digestive,
 - libération de l'os,
 - filtration glomérulaire.
 - ▶ de la capacité de réabsorption tubulaire du calcium :
 - régulé par de nombreux facteurs.



Métabolisme phosphocalcique



Facteurs diminuant la réabsorption tubulaire du calcium



Facteurs augmentant la réabsorption tubulaire du calcium

IV.3.2 – Les hormones : parathormone et vitamine D

• Lors d'une diminution de la calcémie ionisée

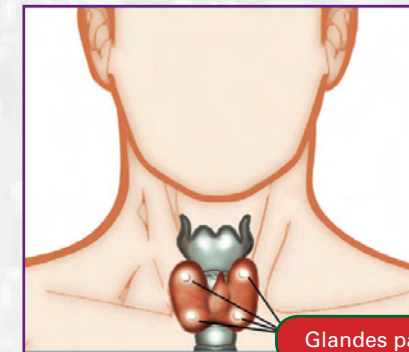
- Il existe un ensemble de mécanismes mis en jeu pour faire remonter la calcémie ionisée lorsque celle-ci baisse (même un tout petit peu !).
- Si la calcémie ionisée monte, les mécanismes seront inversés.

• Lors d'une diminution de la phosphatémie

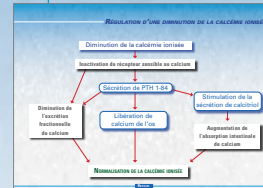
- Il existe un ensemble de mécanismes mis en jeu pour faire remonter la phosphatémie lorsque celle-ci baisse.
- Si la phosphatémie monte, les mécanismes seront inversés.

1) L'hormone parathyroïdienne (PTH)

- Synthétisée par les glandes parathyroïdes.
- C'est une protéine constituée de 84 acides aminés.
- Elle est hypercalcémiante, et hypophosphatémiante.



Glandes parathyroïdes



Régulation d'une diminution de la calcémie ionisée

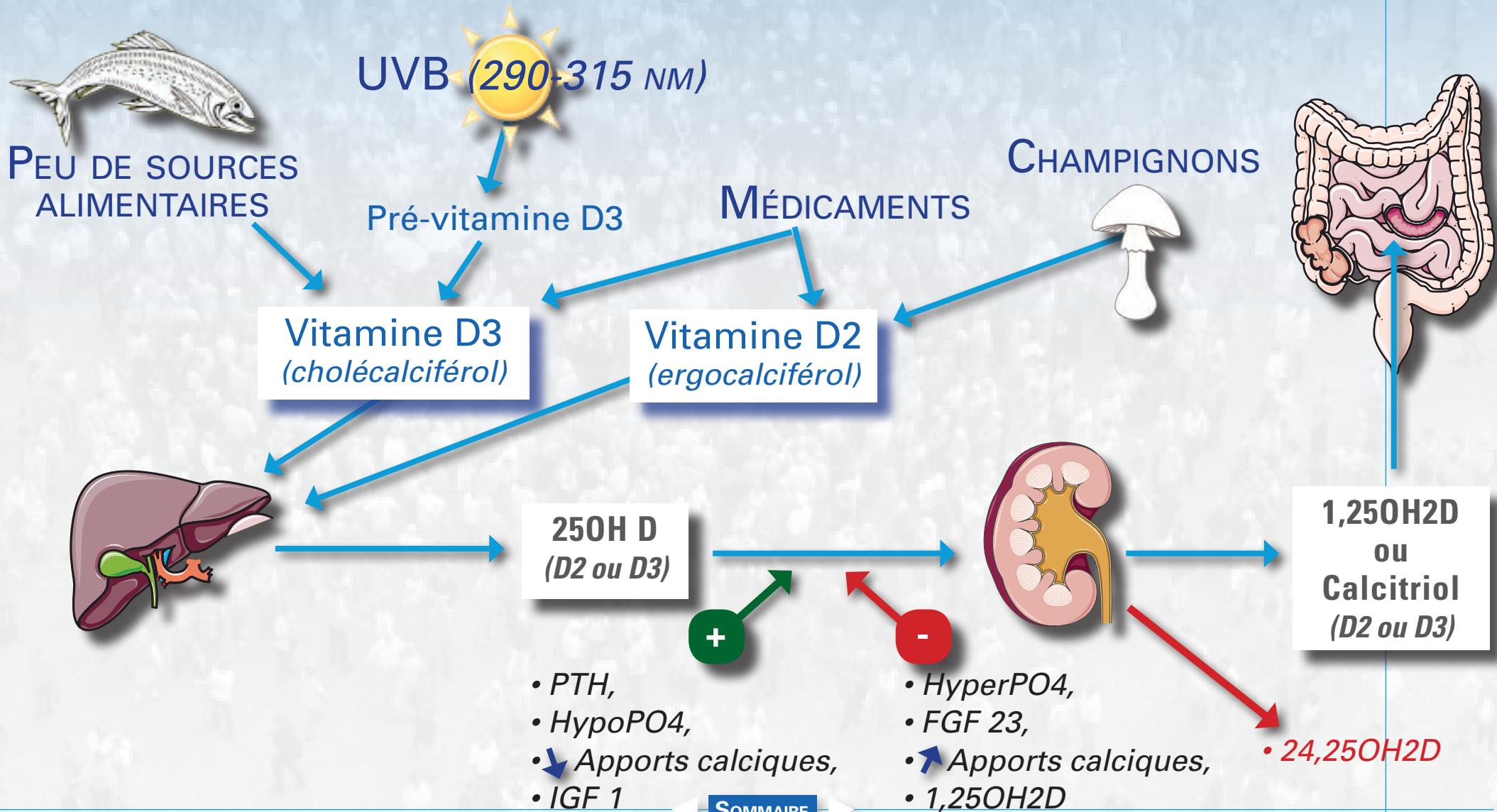


Régulation d'une diminution de la phosphatémie

IV - SQUELETTE ET REMODELAGE OSSEUX

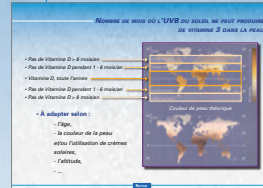
2) La vitamine D ou 1,25 dihydroxycholecalciferol

- Le métabolisme classique de la vitamine à des origines diverses.

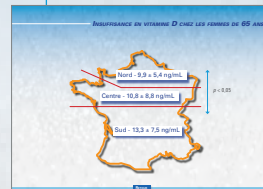


IV - SQUELETTE ET REMODELAGE OSSEUX

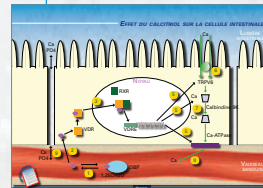
- Il est important de connaître le nombre de mois où l'UVB du soleil ne peut produire de Vitamine D3 dans la peau.
- En France, les UVB ne sont pas présents pendant 5 à 6 mois (dépend de la latitude), ce qui implique qu'il n'y a pas de synthèse de vitamine D3 possible pendant cette période (sauf en altitude où les UVB peuvent être présents).
- Pour synthétiser une même quantité de vitamine D3, il faut s'exposer beaucoup plus longtemps au soleil.
 - ▶ Si on est âgé (*versus* jeune).
 - ▶ Si on a la peau foncée (*versus* claire).
- Le rôle le mieux connu de la vitamine D concerne le métabolisme phosphocalcique et osseux.
 - ▶ Stimulation de l'absorption intestinale de Ca et de P.
 - ▶ Optimisation du « produit phosphocalcique » favorise ainsi la minéralisation osseuse et la croissance.
 - ▶ Stimule la résorption osseuse.
 - ▶ « Rétro-contrôle » sur la sécrétion de PTH.
- Un déficit sévère en vitamine D peut être responsable d'un rachitisme (ostéomalacie chez l'adulte).



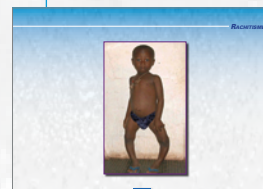
Carte de la synthèse de la vitamine D3 en fonction de l'UVB du soleil



Insuffisance en vitamine D chez les femmes de 65 ans



Effet du calcitriol sur la cellule intestinale



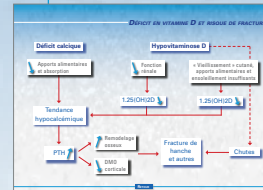
Rachitisme

IV - SQUELETTE ET REMODELAGE OSSEUX

- De plus, un déficit en vitamine D peut augmenter le risque de fracture périphérique. Deux mécanismes sont impliqués.

- ▶ Mécanisme « métabolique », correspondant à une hyperparathyroïdie secondaire.
 - Il faut bien définir le terme « hyperparathyroïdie secondaire » : il s'agit d'une sécrétion de PTH réactionnelle à une baisse de la calcémie ionisée afin de maintenir la calcémie ionisée (la faire revenir en fait) à son point d'équilibre.
- ▶ Mécanisme « muscle », responsable d'une aggravation du risque de chute (chez le sujet âgé).

- Les effets « classiques » de la vitamine D.
 - ▶ Stimule l'absorption intestinale de calcium et phosphate.
 - Effets directs sur l'os.
 - Effets sur le rein.
 - Retro-contrôle sécrétion PTH.
 - ▶ Favorise minéralisation osseuse.
 - ▶ 700-800 UI/J (+ calcium) réduit le risque relatif (RR) de fractures « non vertébrales » chez le sujet âgé.



Déficit en vitamine D et risque de fracture

- Les effets « non classiques » de la vitamine D
 - ▶ Action sur le muscle.
 - 700-800 UI/J (+ calcium) chez le sujet âgé réduit le RR de chutes.
 - Tableau de faiblesse/douleur musculaire généralisée dans l'ostéomalacie.
 - De nombreuses études observationnelles montrent une relation entre déficit en vitamine D et faiblesse musculaire/sarcopénie chez le sujet âgé.
 - La vitamine D augmente le flux de calcium dans la cellule musculaire et stimule la croissance des fibres musculaires de type 2.
 - Augmentation du risque de chute (et donc de fracture) en cas d'insuffisance en vitamine D.
 - ▶ Action sur le système immunitaire.
 - **La vitamine D stimule l'immunité « innée ».**
 - Elle stimule la production par les macrophages de la cathélicidine (et autres « antibiotiques » naturels).
 - Des études d'intervention montrent la réduction des infections « grippales », chez femmes noires américaines ayant reçu 2000 UI de vitamine D/J (versus placebo) et chez enfants japonais (5-10 ans) ayant reçu 1200 UI/J (versus placebo).
 - **La vitamine D inhibe l'immunité « acquise ».**
 - Relation très forte entre latitude et fréquence de certaines maladies auto-immunes (SEP, diabète de type 1...).
 - Études observationnelles prospectives démontrant une relation entre déficit en vitamine D et fréquence du diabète de type 1, de la SEP et de la PR...

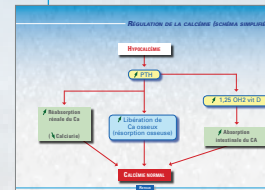
- ▶ Vitamine D et risque de cancers.
 - Forte relation entre fréquence de différents cancers et latitude ou ensoleillement.
 - Nombreuses études observationnelles montrant une relation entre déficits en vitamine D et risque de certains cancers (nombreux cancers mais surtout colo-rectal et sein).
 - De très nombreuses études expérimentales montrent que le calcitriol stimule :
 - stimule l'apoptose et la différenciation de cellules tumorales,
 - inhibe leur prolifération et l'angiogenèse...
- ▶ Vitamine D et système cardio-vasculaire.
 - Le récepteur à la vitamine D (VDR) et la 1-alpha-hydroxylase sont présents dans les cardiomyocytes, les fibroblastes cardiaques, les cellules endothéliales vasculaires...
 - Plusieurs études observationnelles prospectives récentes retrouvent une relation entre concentrations basses de 25OHD et événements cardio-vasculaires majeurs ou mortalité cardio-vasculaire.
 - L'association persiste après multiples ajustements (BMI, âge, tabac, CRP...). Parmi les explications => effets de la vitamine D sur :
 - le contrôle de la sécrétion et de la résistance à l'insuline,
 - le contrôle de l'inflammation,
 - la prévention des calcifications vasculaires,
 - le contrôle de l'hyperparathyroïdie,
 - le contrôle de l'HTA.
 - Pas d'études d'intervention montrant une réduction des événements ou de la mortalité cardio-vasculaire, mais plusieurs essais montrant une modification favorable de paramètres intermédiaires (cytokines, MMPs, insuline, HTA, PTH...).

IV - SQUELETTE ET REMODELAGE OSSEUX

- Indication du dosage de vitamine D (25 OH vitamine D).
 - ▶ Pas de consensus, mais certainement pas nécessaire de doser 25OHD à tout le monde.
 - ▶ Proposition de doser la 25OHD chez :
 - ostéoporotiques (avec ou sans fracture),
 - IRC (insuffisance rénale chronique) et transplantés,
 - patients âgés faisant chutes à répétition (sans explication),
 - patients recevant des traitements inducteurs de perte osseuse (corticoïdes ; anti-aromatase ; « anti-hormone », etc.),
 - malabsorption (maladie cœliaque, mucoviscidose, etc.),
 - patients présentant des douleurs osseuses et/ou musculaires sans explication,
 - patients obèses ayant eu une chirurgie bariatrique,
 - patients ayant une hyperparathyroïdie primitive.
 - ▶ Et, plus généralement, chez tous les patients chez qui on fait un bilan phosphocalcique.



Régulation hormonale d'une hypercalcémie



Régulation hormonale d'une hypocalcémie

IV.3.3 – Apports nutritionnels conseillés

- **Les apports nutritionnels conseillés pour les apports calciques.**

- Enfants : 800 mg/J.
- Adolescents : 1200 mg/J.
- Adulte (<50 ans) : 1000 mg/J.
- Femme enceinte : 1200 mg/J.
- Femme ménopausée : 1200-1500 mg/J.
- Homme > 65 ans : 1200 mg/J.

- **Les apports nutritionnels conseillés (ANC) pour la Vitamine D.**

- 400 UI/J pour < 65 ans.
- 600 UI/J pour > 65 ans.

- **Les principaux déterminants du statut vitaminique D.**

- Âge.
- Sexe.
- Pigmentation de la peau.
- Habitudes vestimentaires (habits « couvrants »).
- Politiques de supplémentation des différents pays.
- Indice de masse corporelle.
- Activités d'extérieur.
- Saison.

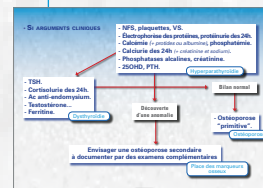
IV.3.4 – Méthode d'évaluation en pratique

- Clinique

- Taille.
 - ▶ Variation physiologique de la taille dans la journée liée à la posture : possible jusqu'à 3 cm.
 - ▶ Diminution de taille d'un adulte de plus de 6 cm par rapport à la taille en fin de croissance : signe de fracture (tassement) de vertèbre.
- Antécédent personnel de fracture.
 - ▶ Surtout fracture de faible énergie.
 - ▶ Fracture de l'avant-bras, tassement vertébral, fracture du col du fémur, fracture de côte.
- Aspect évocateur de rachitisme (insuffisance en vitamine D dans l'enfance).
 - ▶ Pectus excavatus.
 - ▶ Jambes arquées.

- Biologie

- Bilan phosphocalcique de base.
 - ▶ Calcémie.
 - ▶ Phosphorémie.
 - ▶ Protidémie ou albuminémie.
 - ▶ Créatininémie.
 - ▶ 25 OH vitamine D (25 hydroxy-cholecalciférol) sérique.



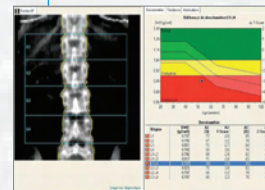
Bilan biologique

IV - SQUELETTE ET REMODELAGE OSSEUX

- Complément en fonction du contexte.
 - ▶ PTH sérique
 - ▶ Marqueurs de formation osseuse :
 - ostéocalcine , phosphatases alcalines osseuses.
 - ▶ Marqueurs de résorption osseuse :
 - cross-laps sériques, propeptide N-terminal du collagène du type 1 (PINP) sériques, N-télopeptides (CTX) urinaires.

- **Résistance osseuse**

- L'évaluation se fait par absorptiométrie biphotonique à rayons X.
- Mesure de la densité sur 2 sites.
- Les résultats de densitométrie osseuse par absorptiométrie biphotonique sont présentés sous 2 formes.
 - ▶ En valeur absolue :
 - la densité minérale osseuse c'est-à-dire le contenu minéral osseux (CMO) exprimé en poids d'os par unité de surface (en g/cm²).
 - ▶ En valeur relative :
 - Z- ou T-score c'est-à-dire en comparant la valeur absolue de la CMO à des valeurs de référence, abaques tirées des mesures dans une population de même sexe et de même origine ethnique,
 - les résultats sont donnés en déviation standard par rapport à la référence.
 - *Z score : population de même âge.*
 - *T score : sujets jeunes (pic de masse osseuse).*



Densitométrie du rachis lombaire

Données de l'ostéoporose selon l'OMS (1994)

Taux de (écart-std)	Niveau
+1	+1
-1 à TS-1	Ostéopense
TS-2.5	Ostéoporose
TS-2.5 ou en dessous	Ostéoporose sévère

© 1994, International Osteoporosis Foundation. Tous droits réservés.

Définition OMS de l'ostéoporose

IV.4 – Méthode d'évaluation en pratique

IV.4.1 – Éléments d'orientation devant une fracture

- **Les déterminants du risque fracturaire.**

- Ils impliquent l'architecture de l'os, les perturbations des réflexes posturaux, ainsi que les hormones, la nutrition et l'activité physique et l'hygiène de vie.

IV.4.2 – Les questions à se poser face à une fracture ostéoporotique

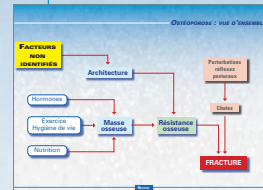
- **La DMO est-elle connue ?**

- **Facteurs de risque (FDR) de déminéralisation :**

- Existe-t-il une corticothérapie au long cours, un traitement par anti-aromatase ?
- Existe-t-il une affection inductrice d'ostéoporose (hypogonadisme prolongé, hyperthyroïdie non traitée, hypercorticisme, hyperparathyroïdie primitive, ostéogenèse imparfaite) ?
- Quel est l'indice de masse corporelle (IMC) ? (maigre = facteur de risque)
- Quel a été l'âge de la ménopause ?
- Y-a-t-il prise d'un traitement hormonal substitutif (THS) ?

- **Facteurs de risque (FDR) de fracture :**

- Y-a-t-il des antécédents personnels de fracture survenue sans traumatisme majeur (vertébrale ou périphérique) ?
- Y-a-t-il des antécédents de fracture du col fémoral sans traumatisme majeur chez un parent au 1^{er} degré ?
- Y-a-t-il des troubles de la vision, des troubles de l'équilibre (maladie de Parkinson) ?
- Y-a-t-il prise de somnifères ?



Déterminants du risque fracturaire

V.1 – Définition

- **Expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite dans des termes évoquant une telle lésion (IASP, 1986).**
- **Un des 5 signes cardinaux de l'examen clinique selon l'OMS :**
 - *poids,*
 - *température,*
 - *tension artérielle,*
 - *fréquence cardiaque,*
 - *douleur.*
- **Représente 70% à 85% des motifs de consultation en rhumatologie.**

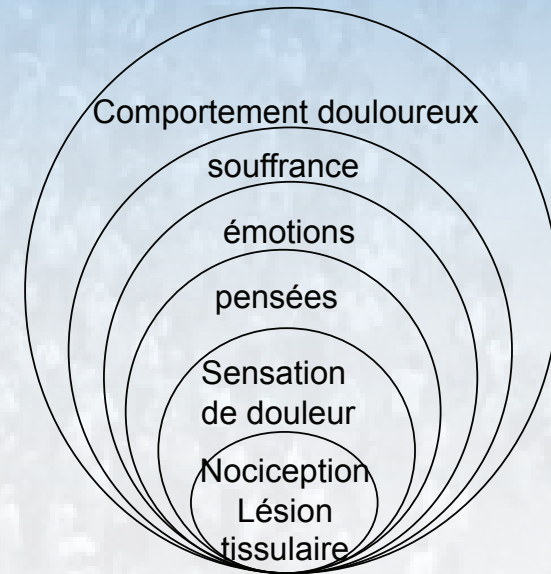
V.2 – Théorie de la Douleur

V.2.1 – La théorie « spécifique » de la douleur

- **Initialement proposée par Descartes en 1664.**
- **Le système nerveux convoie un message directement d'un récepteur de douleur sur la peau jusqu'au centre de la douleur dans le cerveau.**
 - Lien entre l'intensité de la lésion et du stimulus sur le récepteur et l'intensité de la douleur ressentie par l'individu.
- **Image de la corde en bas du clocher qui agit sur la cloche au sommet.**
 - Plus on tire fort, plus la cloche sonne fort.

V.2.2 – Évolution de la théorie « spécifique »

- **Modification du signal par l'environnement.**
- **Lésion tissulaire : nociception par les fibres C et A delta.**
- **Sensation douloureuse : intégration au cerveau.**
- **Pensées ou cognitions : distinction par le cerveau entre « bonne » ou « mauvaise » douleur.**
- **Émotions.**
 - Phase aiguë : anxiété, peur, stress.
 - Phase chronique : dépression.
- **Souffrance : envahissement de la vie par la douleur et les émotions liées.**
 - Impossibilité de détourner son attention de la douleur.
- **Comportement douloureux.**
 - Vécu affectif négatif.
 - Sensation de menace de l'intégrité de la personne physique et psychique.



V.3 – De la théorie à la pratique

V.3.1 – Selon l'ancienneté de la douleur

V.3.1.1 - *La douleur aiguë*

- Présente depuis moins de 3 mois.
- Signal d'alarme.
- Traitement étiologique causal.

V.3.1.2 - *La douleur chronique*

- Présente depuis plus de 3 mois.
- Triple composante bio-psycho-sociale.
- Prise en charge multidimensionnelle et pluri-disciplinaire en fonction de ces différentes composantes.



V.4 – Mécanismes pathogéniques

V.4.1 – Deux mécanismes à l'origine de la douleur

V.4.1.1 - Douleur par excès de nociception

- Amplification de la sensation douloureuse par augmentation des messages douloureux sensoriels.
- Médiateurs inflammatoires.

V.4.1.2 - Douleur neuropathique

- Distorsion du message douloureux par altération de sa perception.
- Altération des voies de conduction nerveuse de l'information sensorielle.

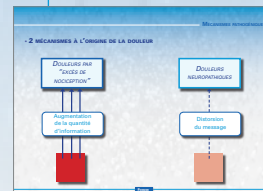
V.4.2 – Deux modalités de survenue de la douleur

V.4.2.1 - Douleur spontanée

- Continue ou paroxystique.

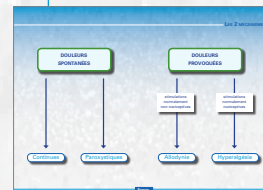
V.4.2.2 - Douleur provoquée

- Allodynie ou hyperalgésie selon le caractère nociceptif ou neuropathique en cause.



Mécanismes pathogéniques

	Douleur nociceptive	Douleur neuropathique
Signe	Neurologique + douleur à la douleur	Neurologique
Aspect	Neurologique	Neurologique
Caractéristiques	Localisée, Intermittente, Provoquée	Localisée, Intermittente, Spontanée
Signes associés	Œdème, Rougeur, Chaleur, Erythème	Œdème, Rougeur, Chaleur, Erythème
Pathogénie	Stimulus nociceptif	Stimulus nociceptif
Mécanisme	Stimulus nociceptif	Stimulus nociceptif
Pathogénie	Stimulus nociceptif	Stimulus nociceptif
Pathogénie	Stimulus nociceptif	Stimulus nociceptif
Pathogénie	Stimulus nociceptif	Stimulus nociceptif



Les 2 mécanismes

V.5 – Supports anatomiques et moléculaires de la douleur

V.5.1 – Les voies ascendantes activatrices

V.5.1.1 - La douleur est véhiculée par différentes structures :

- des nocicepteurs en périphérie,
- des fibres nerveuses : A δ , et C (+/- A α et A β),
- la moelle épinière (corne dorsale),
- le cerveau.

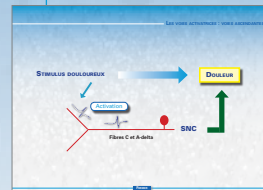
V.5.2 – Les nocicepteurs

V.5.2.1 - Localisation des nocicepteurs

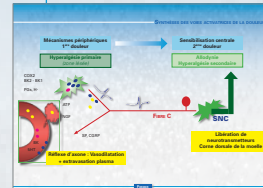
- Dans l'appareil locomoteur, ils sont localisés au niveau de la synoviale, des os, du périoste, des muscles, des ligaments et des tendons.

V.5.2.2 - Les différents nocicepteurs

- Il existe plusieurs types de nocicepteurs, capables d'être stimulés par plusieurs substances (ligands).
- Ils sont modulés par certains facteurs exogènes, notamment hormonaux (estrogènes).



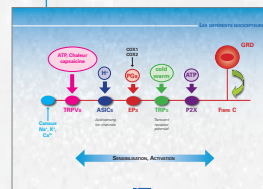
Les voies activatrices : voies ascendantes



Synthèses des voies activatrices de la douleur



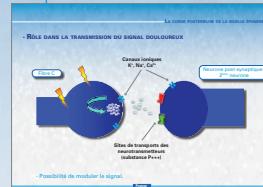
Nocicepteur	Ligands
Transducteur récepteur potentiel mécanique	TRPV (Chaleur, pression (ATP))
Acid sensing channel	ASIC (Acide (ion H ⁺))
Phosphanolipid E receptor	EP (Phospholipides)
Transducteur récepteur potentiel chimique	TRP (Inhibiteurs du récepteur TRP 2, activation par les agents inflammatoires)
Récepteurs de l'ATP	P2X (Fonction chimique)
Canaux ioniques	P2K (Pression (ATP)) Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺



Les différents nocicepteurs

V.6 – La corne postérieure de la moelle épinière

- Elle constitue la voie de transmission du signal douloureux au cerveau et présente la capacité de moduler le signal au niveau de ses relais synaptiques.
- Possible amplification de la douleur dans la moelle.
 - *Phénomène de « Wind-up »* :
 - Amplification de l'intensité.
 - Prolongation du signal douloureux.
 - Activation pour des stimulus non douloureux qui le deviennent (allodynie).
 - *Récepteurs mis en jeu* :
 - GABA récepteurs => activation immédiate des canaux ioniques.
 - Récepteurs au NMDA => activation lente des canaux ioniques.
 - *Possibilité de blocage par des traitements inhibiteurs spécifiques.*



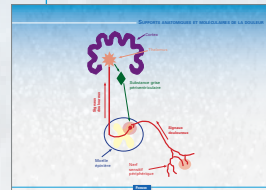
La corne postérieure de la moelle épinière

V.7 – Les structures intégrant la douleur dans le cerveau

- **Thalamus latéral (aires S₁ et S₂) : localisation, « codage » de l'intensité.**
- **Cortex cingulaire antérieur (et insula) : retentissement affectif et émotionnel.**
- **Insula : reconnaissance de la température, douleur viscérale, système autonome.**
- **Cortex préfrontal : douleur somatique, aspects cognitifs (apprentissage).**
- **Cortex cingulaire postérieur : mémoire de la douleur.**

V.8 – Les voies descendantes de contrôle

- Elles siègent principalement dans la corne postérieure de la moelle épinière.
- Deux niveaux de contrôle :
 - *Contrôle segmentaire* :
 - **Gate Control** : fibres myéliniques (conduction rapide) contrôlent les fibres C et A.
 - *Contrôles descendants* :
 - **Endorphines** : inhibition de la libération de glutamate présynaptique.
 - **Sérotonine et noradrénaline** : activation du système inhibiteur (raphé magnus, moelle).
 - **Récepteurs au NMDA** => activation lente des canaux ioniques.



Supports anatomiques et moléculaires de la douleur

V.9 – Douleur et émotion

V.9.1 – La douleur est une émotion

- *Elle n'est pas qu'un symptôme à classer.*
- *Cette émotion doit être comprise et intégrée.*

V.9.2 – Importance de la relation médecin – patient

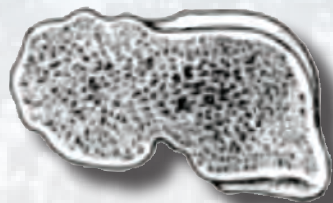
- *Comportement adapté de la part du soignant.*

Aspects comportementaux émotionnels	
Anti-pathie	Rejet de l'émotion de l'autre
A-pathie	Négligence de l'émotion de l'autre
Sym-pathie	Adhésion à l'émotion de l'autre
Em-pathie	Compréhension de l'émotion de l'autre

LES DIFFÉRENTS TYPES D'OS



Os long

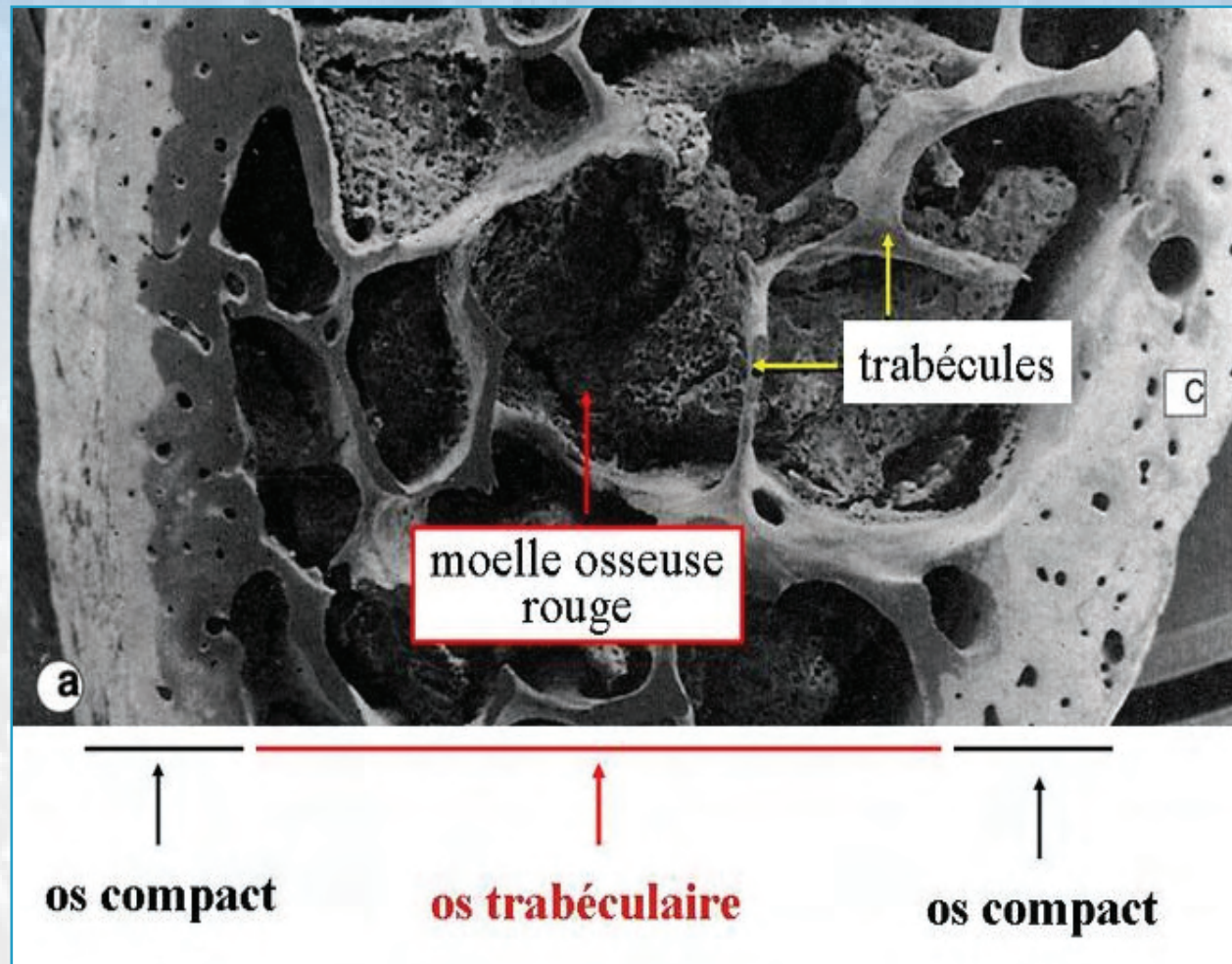


Os court

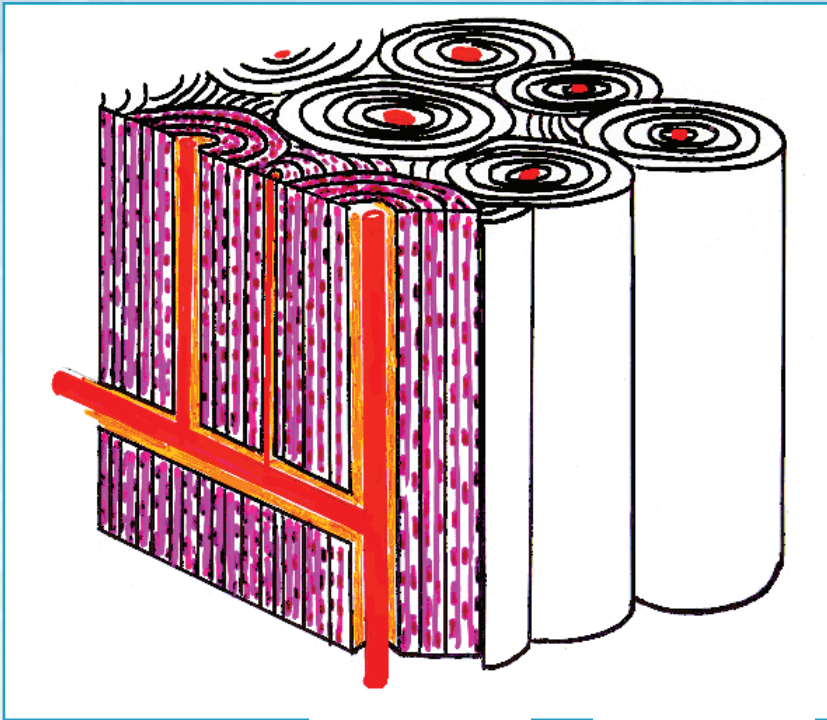


Os plat

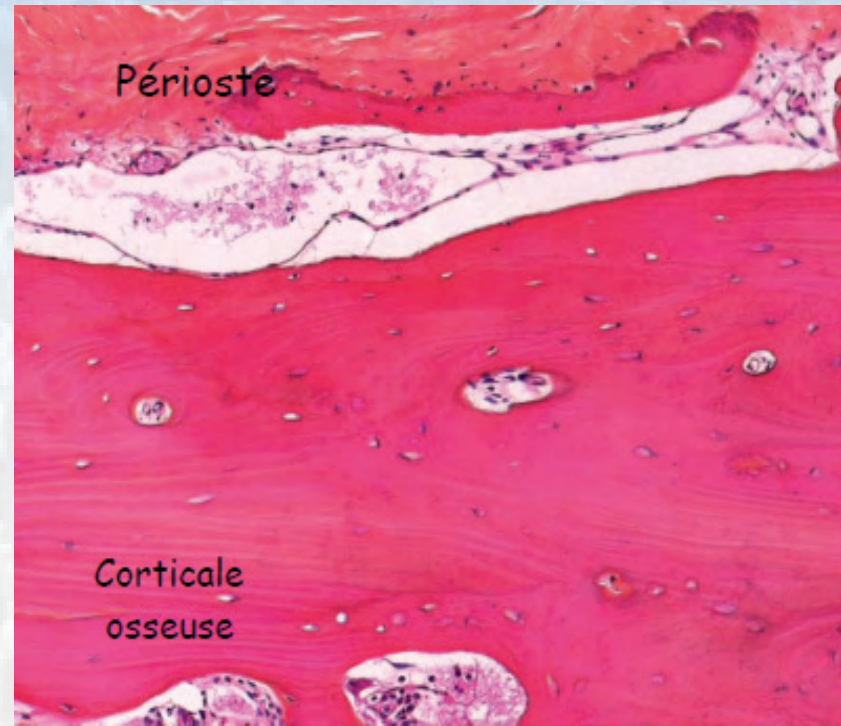
- *CANAL MÉDULLAIRE*
- *TISSU CORTICAL*
- *TISSU SPONGIEUX*



STRUCTURE DE L'OS CORTICAL (OS COMPACT)

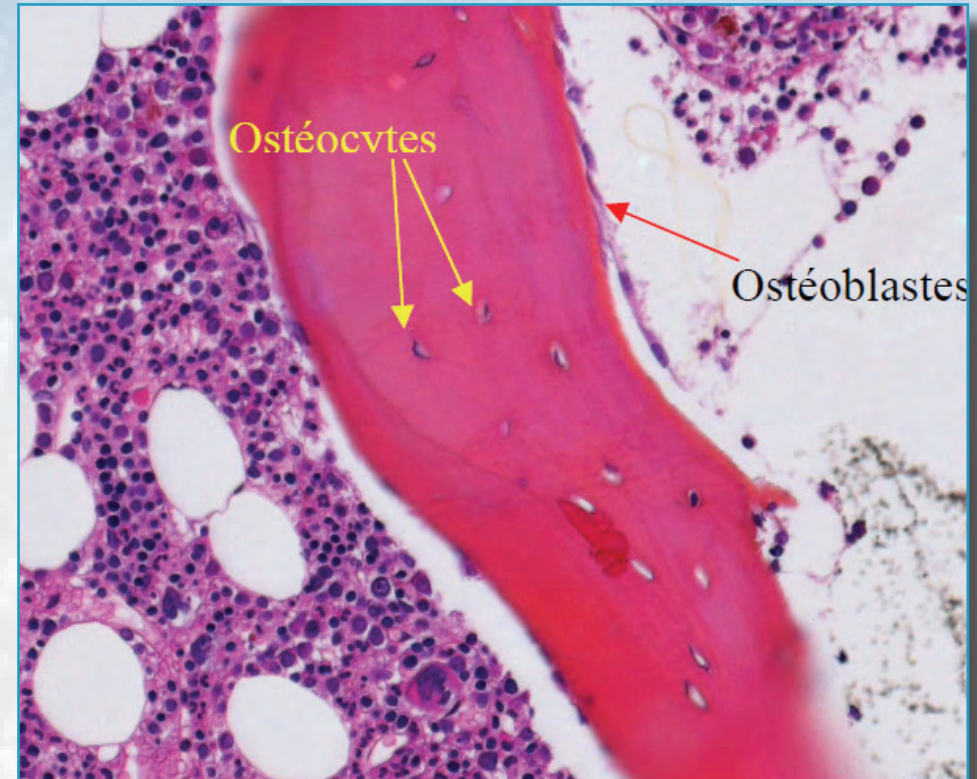
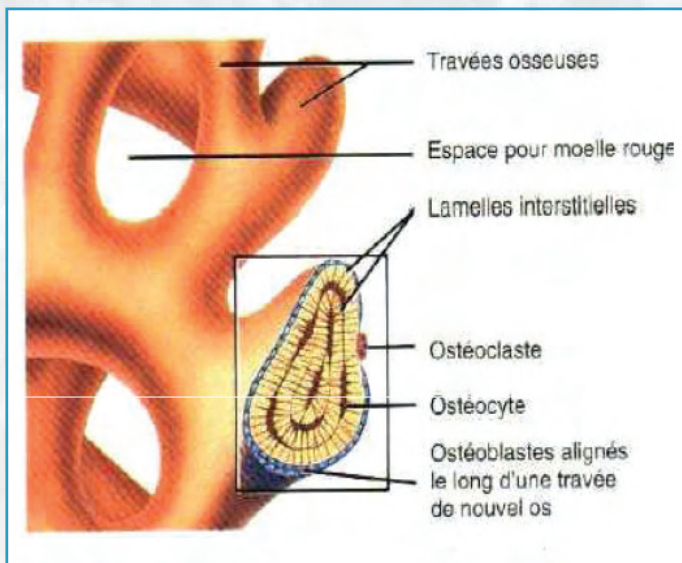
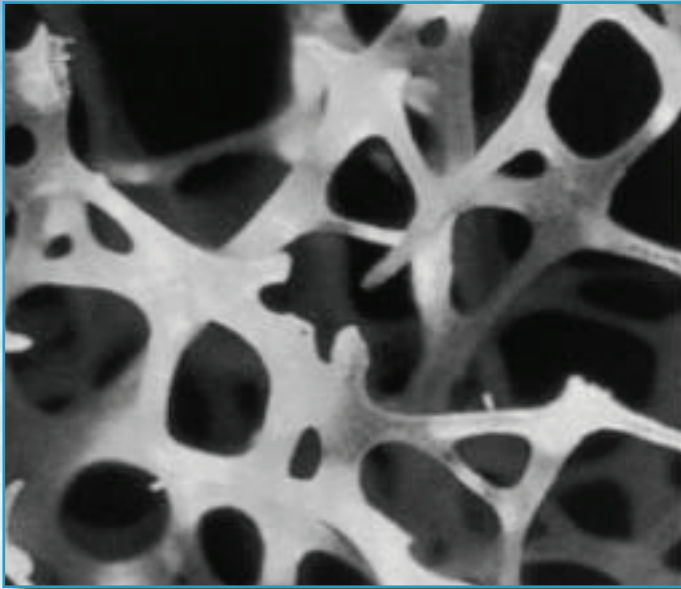


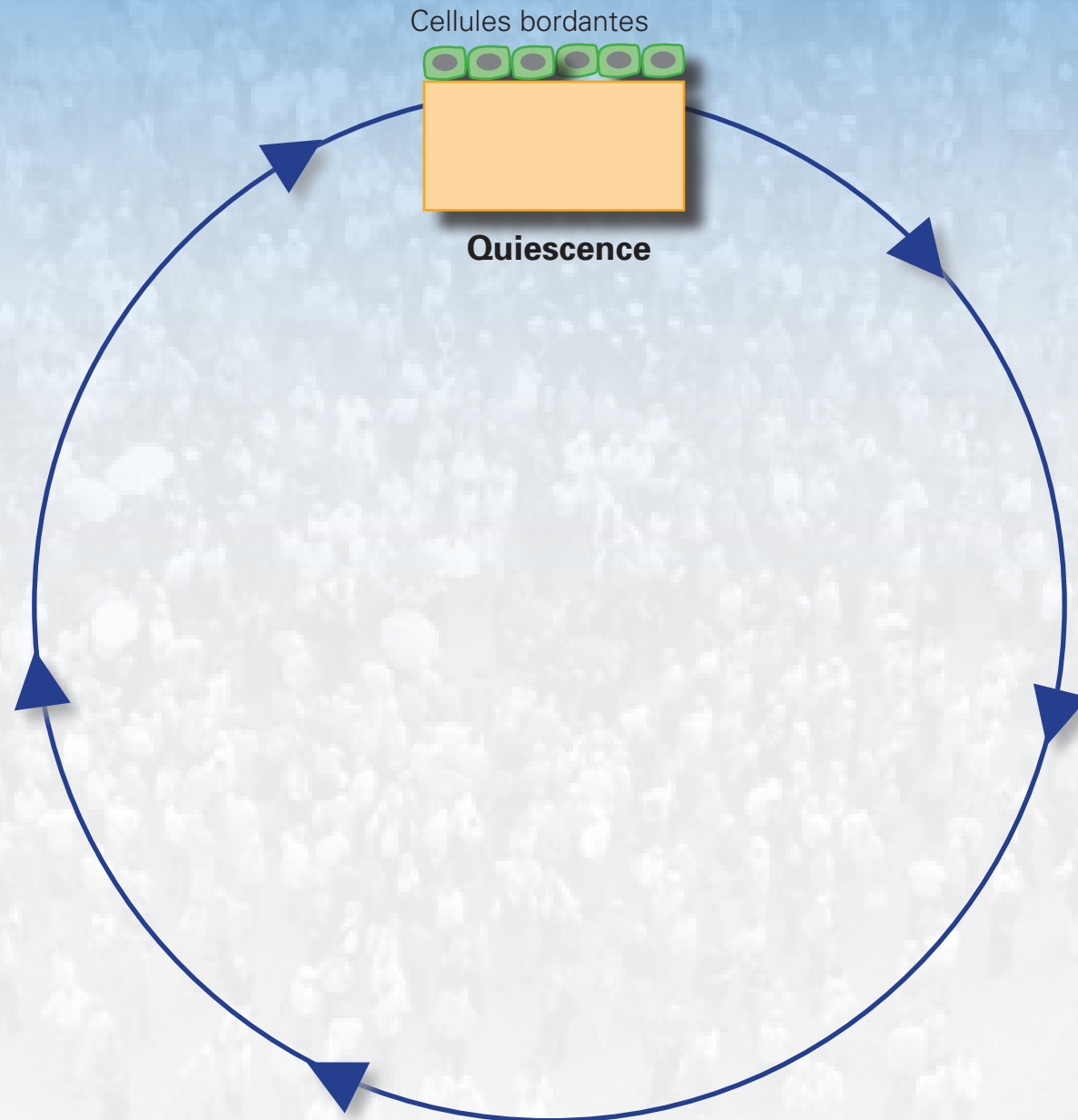
Ostéon



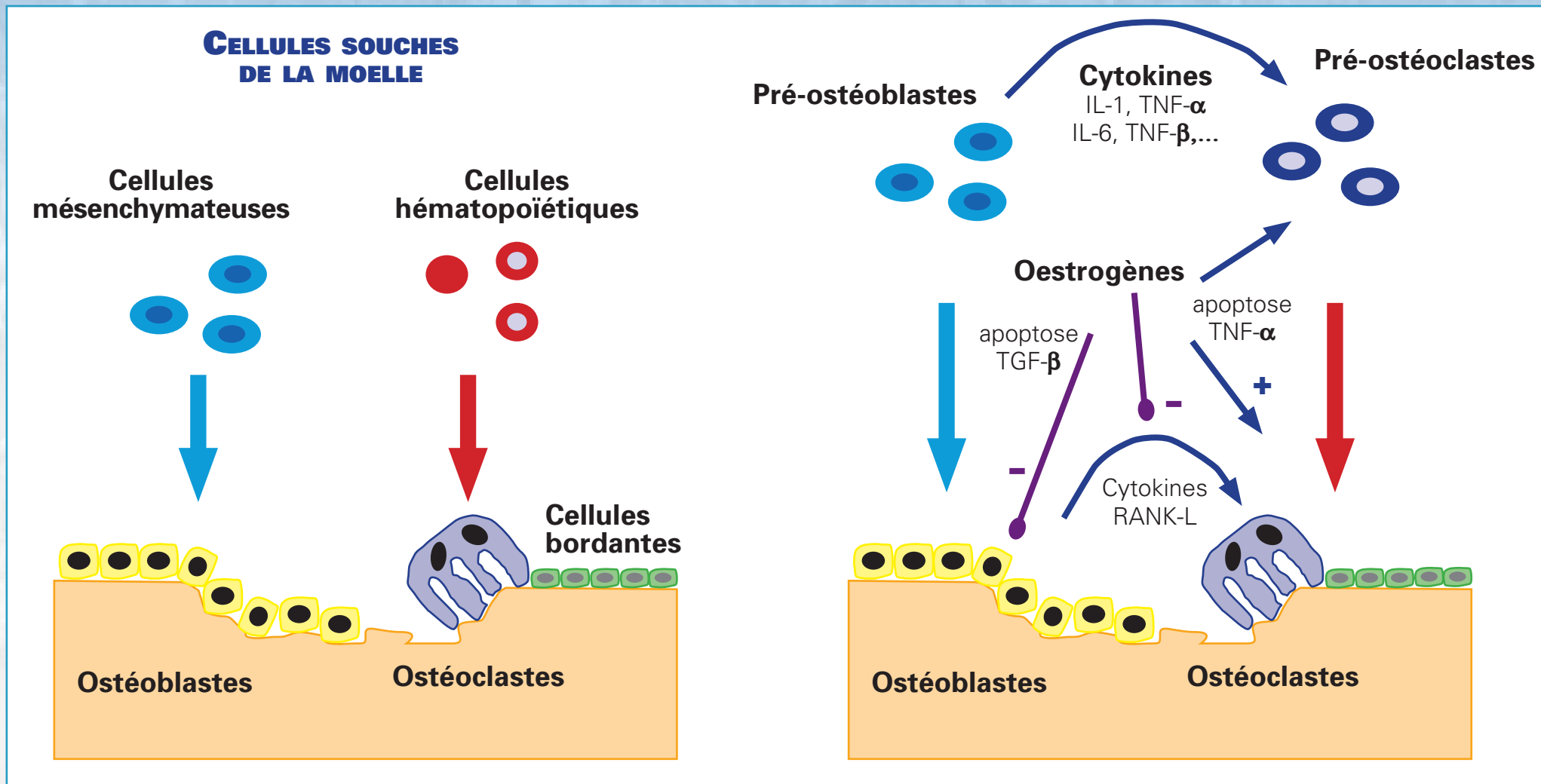
- *CANAL HAVERSIEN*
- *CANAL DE VOLKMAN*

STRUCTURE DE L'OS TRABÉCULAIRE (OS SPONGIEUX)

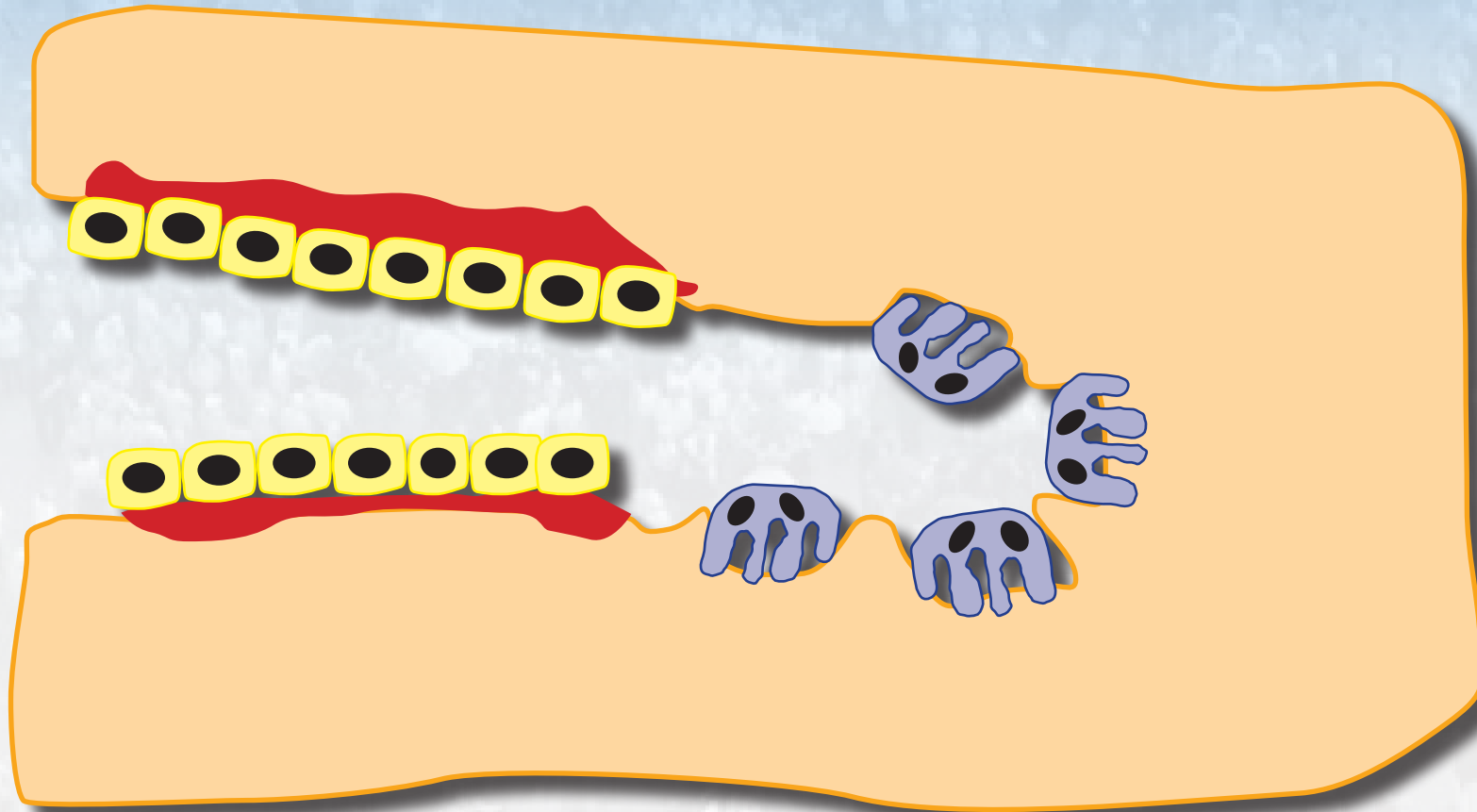




COUPLAGE ENTRE OSTÉOFORMATION ET RÉSORPTION



ORGANISATION EN UNITÉ MOBILE DE REMODELAGE (**BONE MOBILE UNIT**)



- *MATRICE MINÉRALISÉE*
- *OSTÉOBLASTES*
- *OSTÉOCLASTES*
- *TISSU OSTÉOÏDE*

Sens de l'unité de remodelage

PRINCIPAUX MARQUEURS DU REMODELAGE OSSEUX

Formation osseuse

Résorption osseuse

Non collagéniques Sérum

- *Osteocalcine (Oc)*
- *Phosphatase acide tartrate-résistante (TRAP5b)*
- *Phosphatase alcaline osseuse (bAP)*

- *Phosphatase alcaline totale (TAP)*

Collagéniques Sérum

- *Propeptide C-terminal du procollagène de type I (PICP)*
- *Propeptide N-terminal du procollagène de type I (PINP)*

- *Télopeptide N-terminal (NTX)*
- *Télopeptide C-terminal (CTX)*
- *Crosslaps*

Urine

- *Désoxypyridinoline totale (tDpd)*
- *Désoxypyridinoline libre (fDpd)*
- *Pyridinoline librefPyd)*
- *Télopeptide N-terminal (NTX)*
- *Télopeptide C-terminal (CTX)*

N.B : en rouge, les marqueurs dosés en routine

REMODELAGE OSSEUX : ÉVOLUTION SELON LES ÂGES DE LA VIE

ÉQUILIBRE DYNAMIQUE DE LA BALANCE OSTÉOFORMATION – OSTÉORÉSORPTION

• Enfance et adolescence

Ostéoformation > ostéorésorption

• Adulte jeune

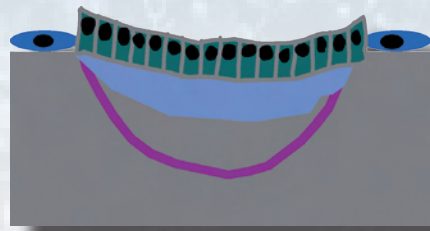
Ostéoformation = ostéorésorption

• Ménopause

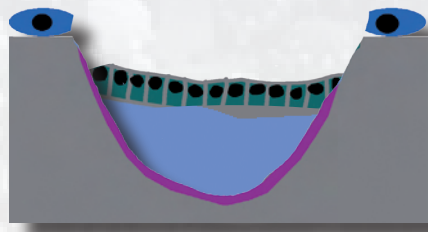
Ostéoformation < ostéorésorption

• Sénescence

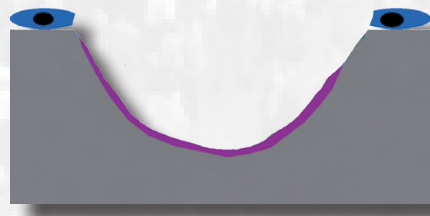
Ostéoformation << ostéorésorption



- Les ostéoblastes ont remplacé l'os détruit par les ostéoclastes.

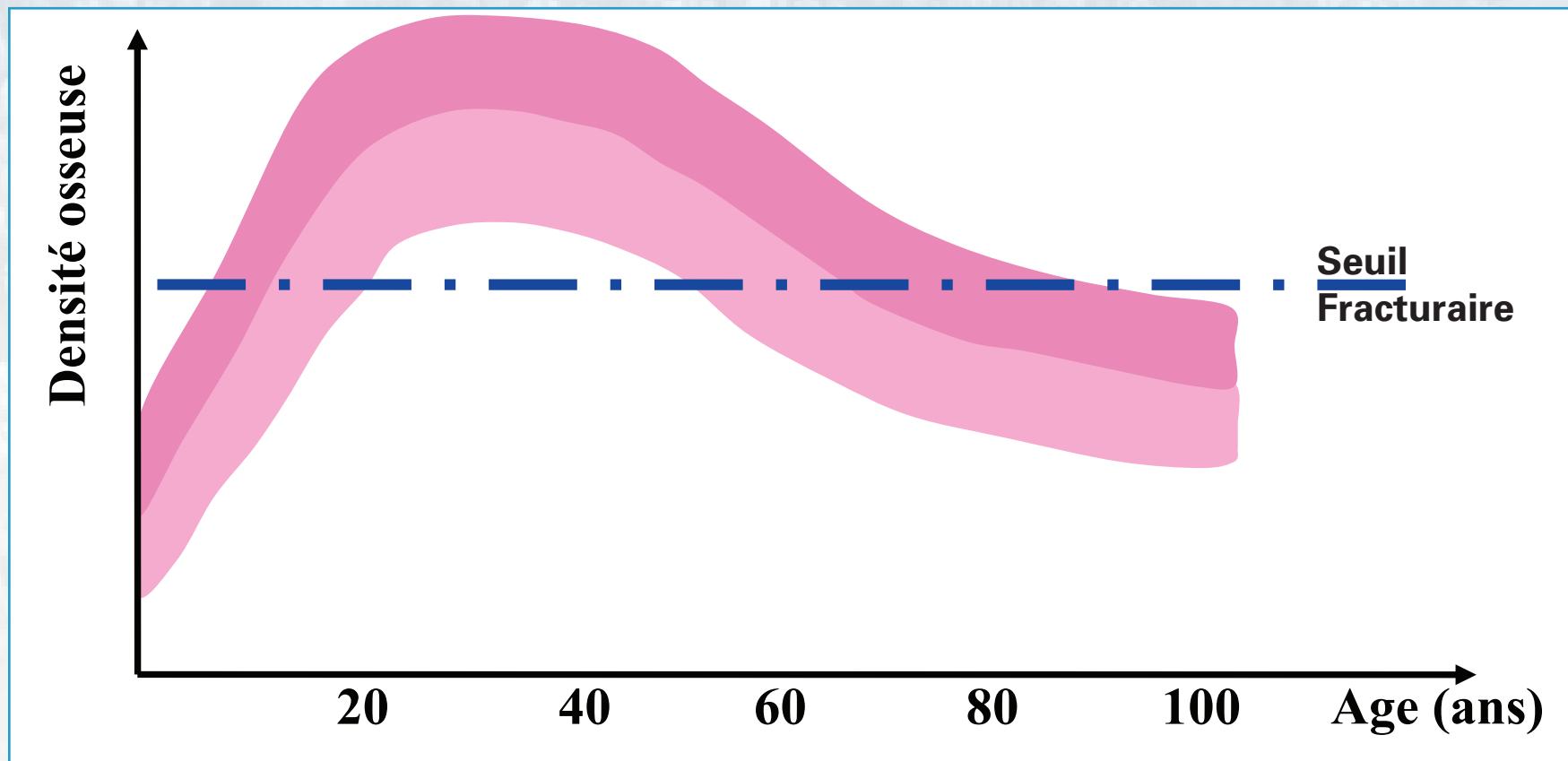


- Excès de résorption et excès (insuffisant toutefois) de formation.
- Les ostéoblastes ne peuvent pas remplacer l'os détruit par les ostéoclastes.

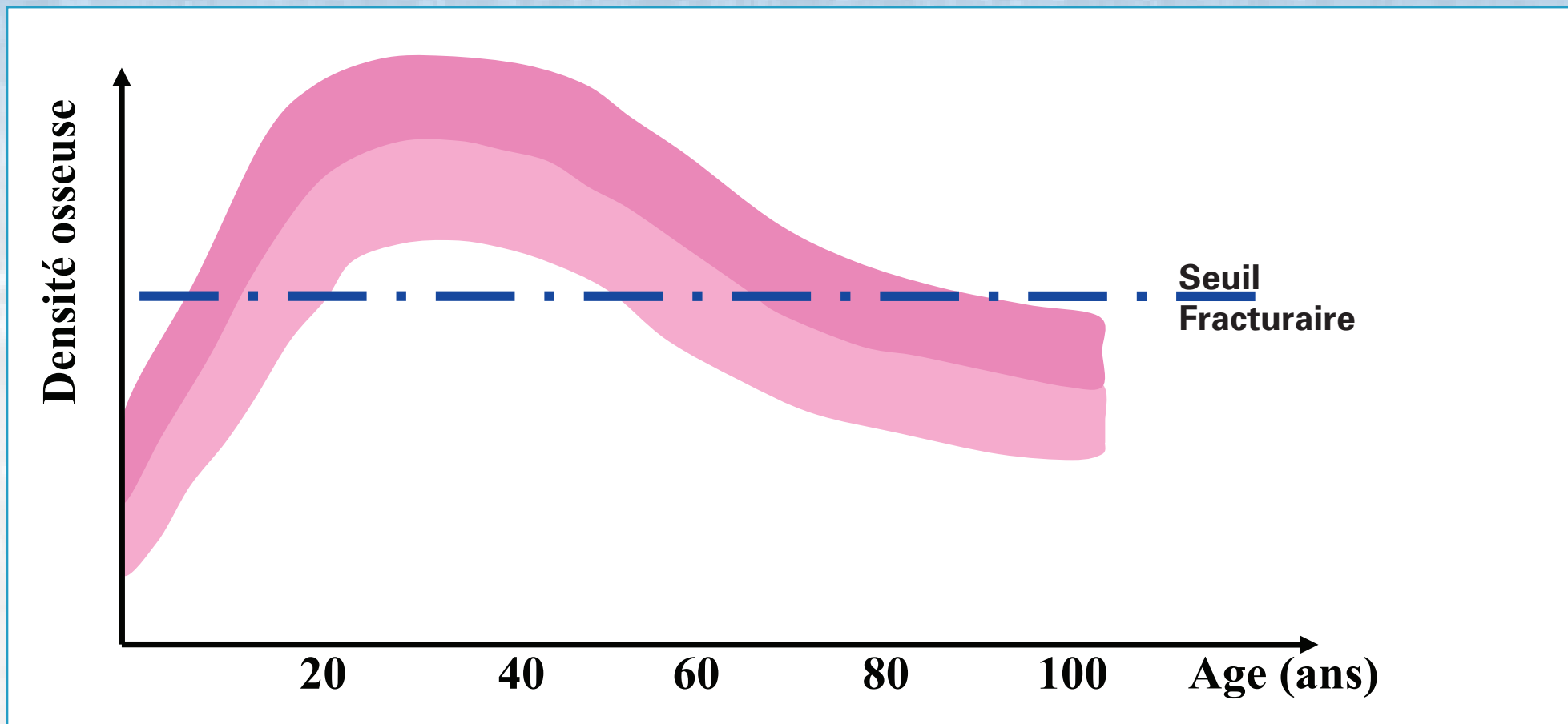


- Défaut d'activité ostéoblastique.
- Les ostéoblastes ne peuvent remplacer intégralement l'os détruit par les ostéoclastes.

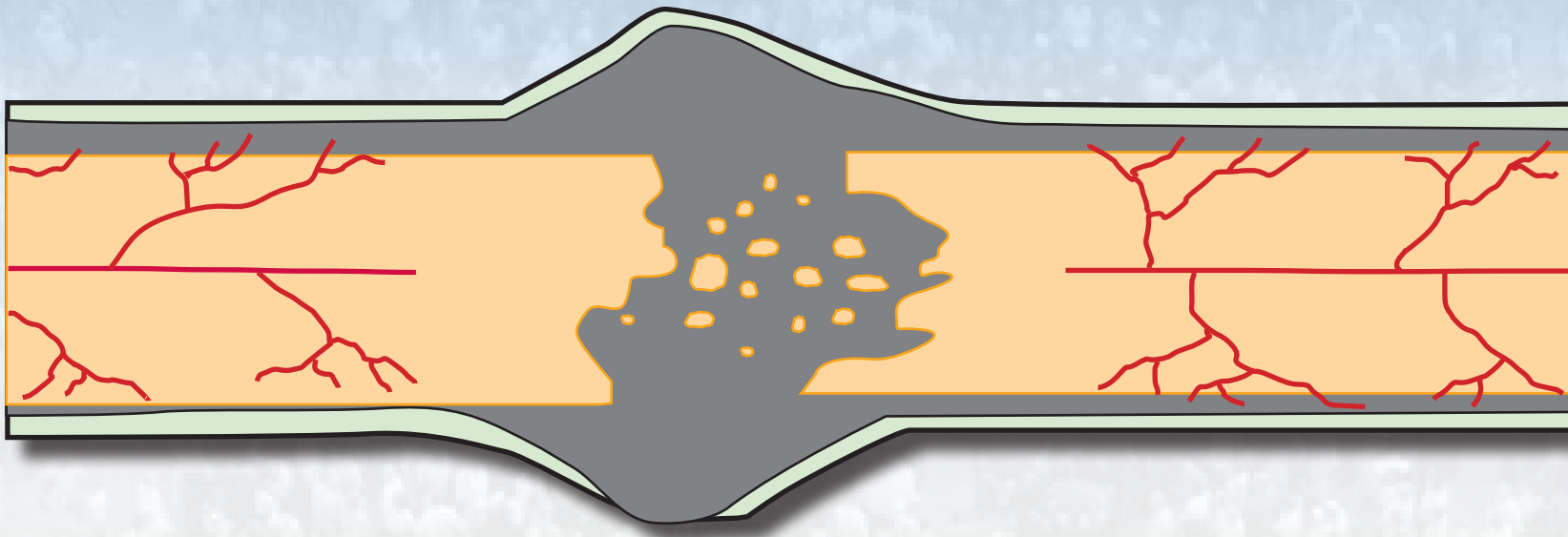
ÉVOLUTION DE LA DENSITÉ OSSEUSE - ÉVOLUTION GLOBALE ET FACTEURS EXPLICATIFS



ÉVOLUTION DE LA DENSITÉ OSSEUSE - ÉVOLUTION GLOBALE ET RISQUE FRACTURAIRE



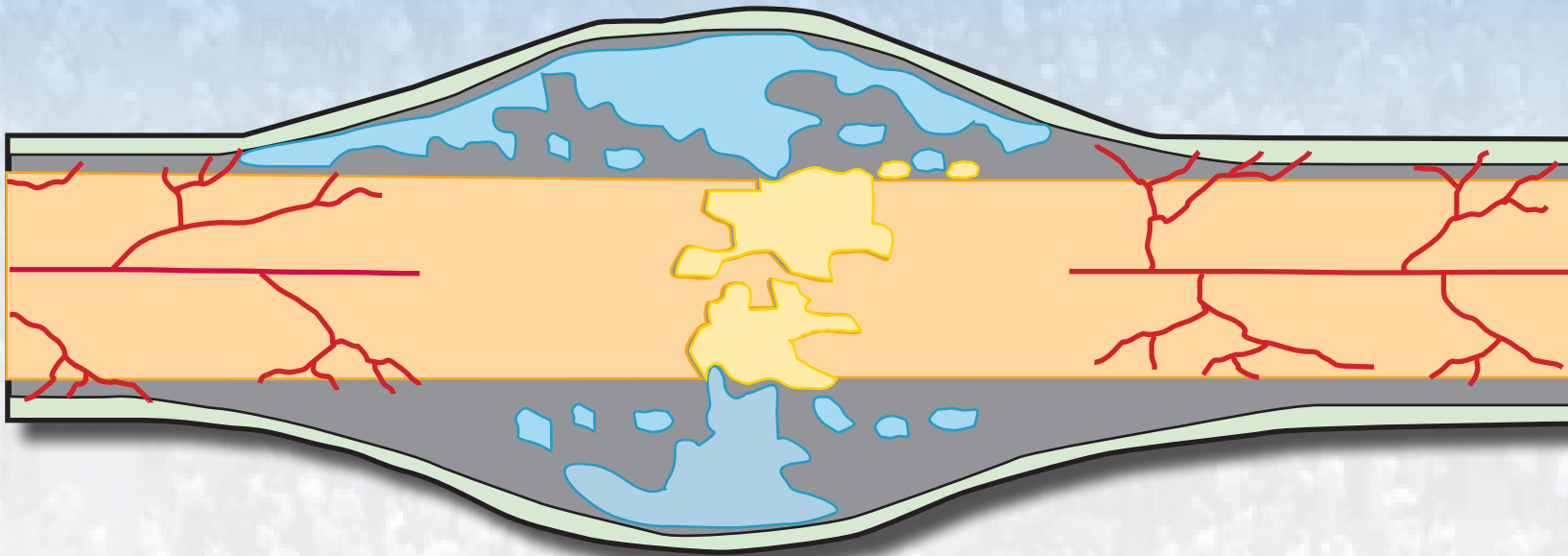
LA PHASE INFLAMMATOIRE POST FRACTURAIRE AVEC RÉACTION CELLULAIRE INITIALE



- **RÉSORPTION DES DÉBRIS MACROPHAGIQUES**
- **PÉRIOSTE DÉCOLLÉ ET ROMPU**
- **TISSU FIBREUX**

- Hématome, débris, particules osseuses dans le foyer.
- Prolifération vasculaire et cellulaire (macrophages, fibroblastes) 8 heures >> 3 semaines.
- *Regional Acceleratory Phenomenon* (RAP) : cellules précurseurs, induction ostéogénique, différenciation cellulaire sous contrôle de facteurs physiques et chimiques.

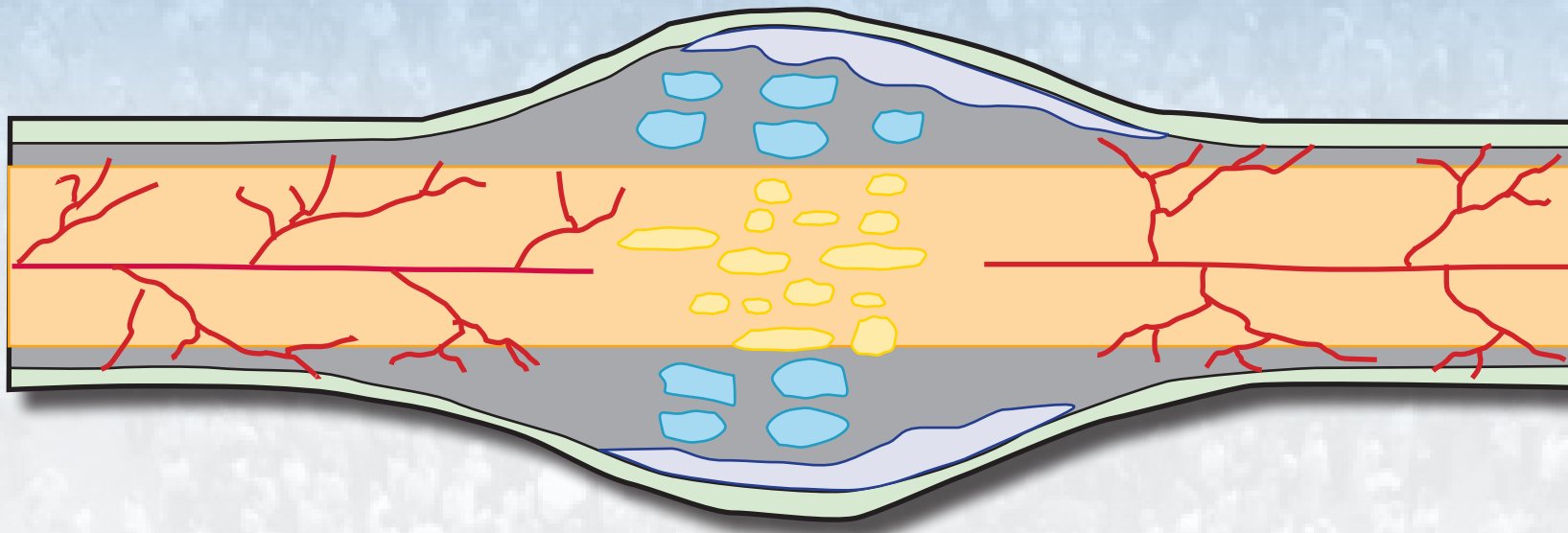
LE CAL MOU OU PRIMAIRE : TISSU DE CICATRISATION TEMPORAIRE



- **CARTILAGE**
- **OSSIFICATION DÉBUTANTE**

- Pont dans le décollement périosté.
- Ostéoblaste >> matrice organique « ostéoïde ».
- Métaplasie cartilagineuse, ossification endochondrale.
- Minéralisation en os primaire : Cal périphérique (1 mois).

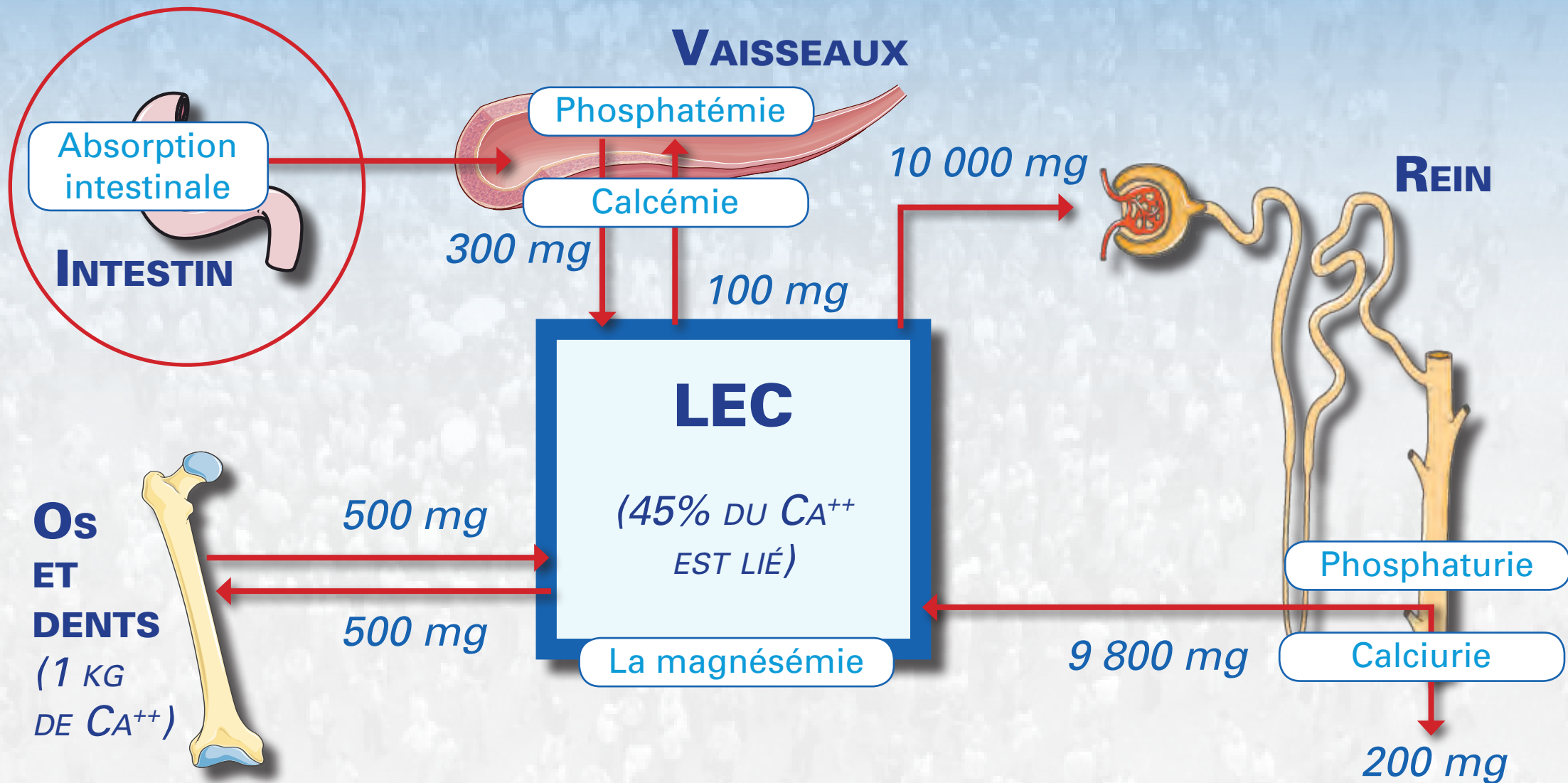
STRUCTURATION DU CAL, PUIS PROLIFÉRATION ET DIFFÉRENCIATION TISSULAIRE



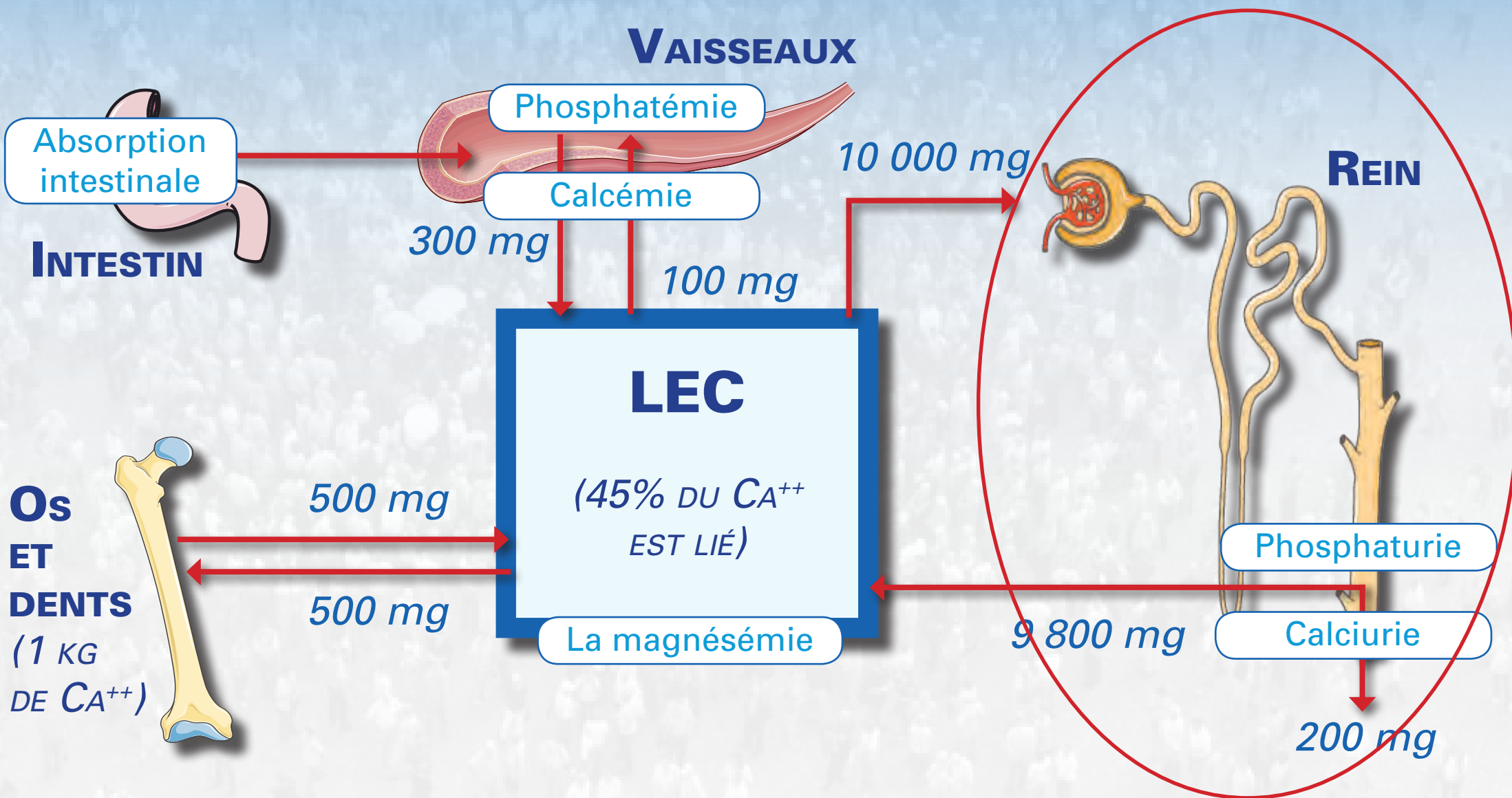
- **CALCIFICATIONS ÉVOLUTIVES ENDOSTÉES**
- **CAL PÉRIPHÉRIQUE**
- **ILÔTS CARTILAGINEUX**

- 30 jours à 16 semaines : Cal endosté ou médullaire.
- Évolution du cal externe (front de minéralisation).
- Os immature non orienté trabéculaire.
- Os lamellaire primaire orienté selon les contraintes : l'union osseuse devient solide et rigide (8-16 semaines).

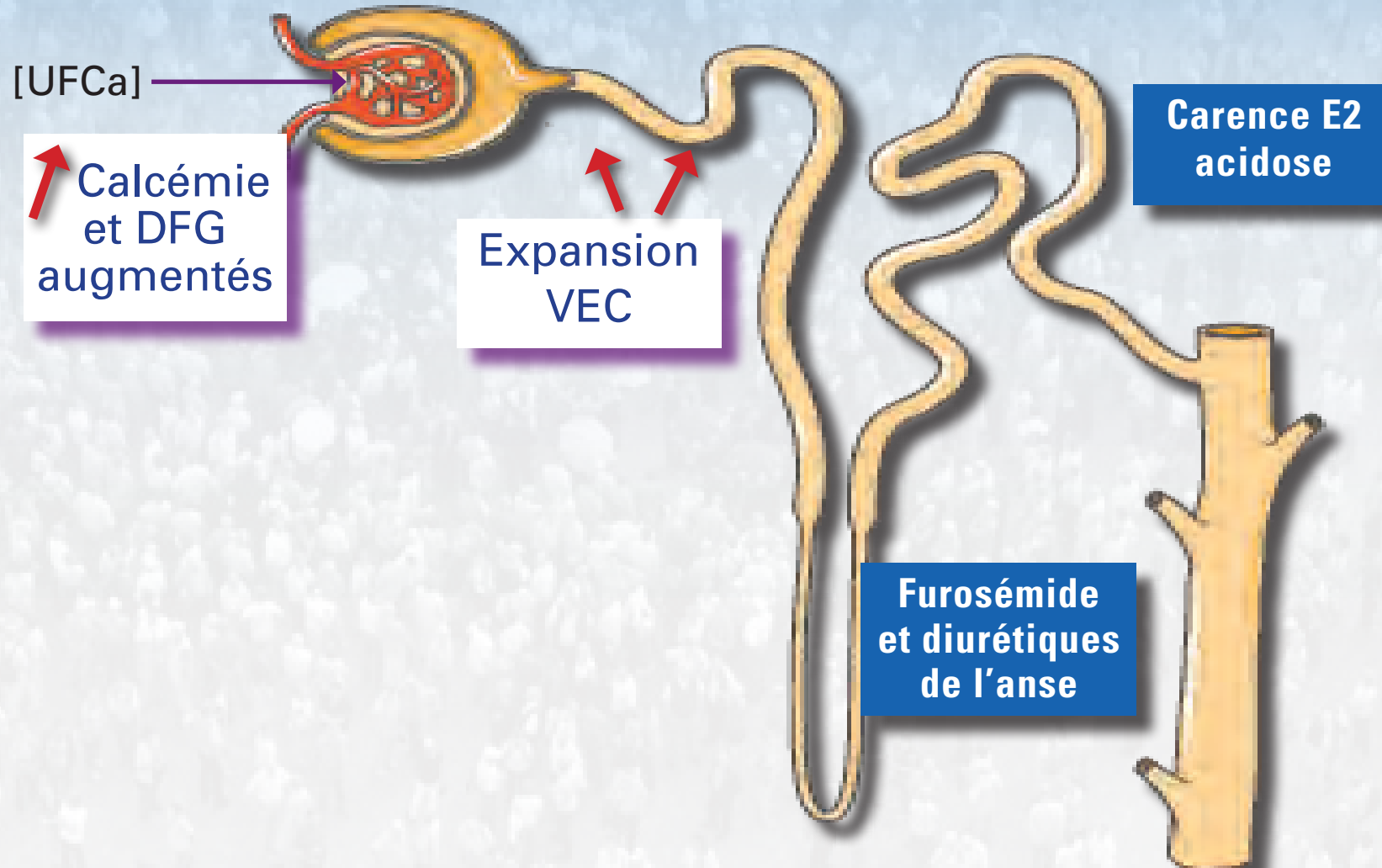
CALCIUM & PHOSPHORE : LEUR PLACE DANS LE MÉTABOLISME PHOSPHOCALCIQUE



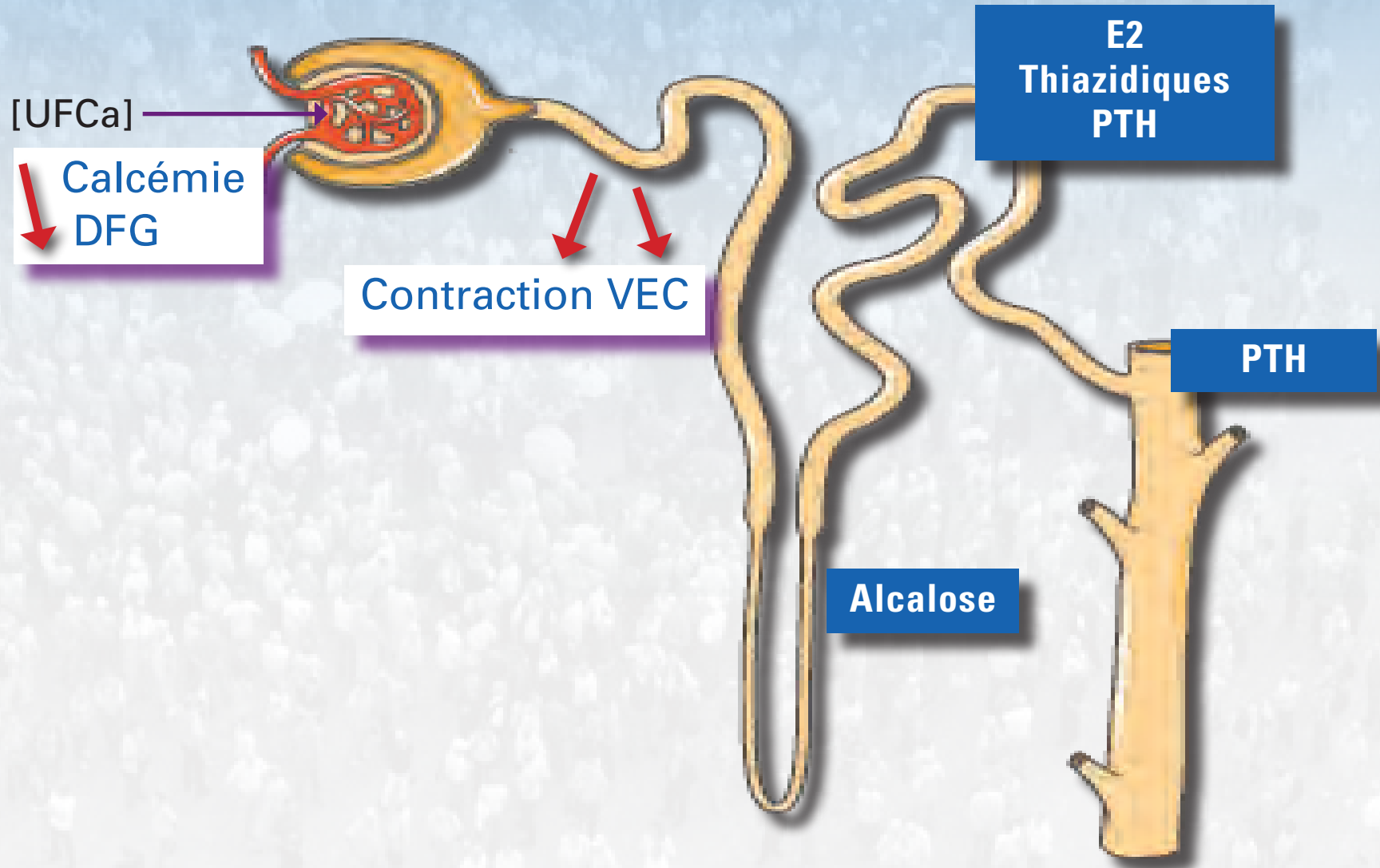
CALCIUM & PHOSPHORE : LEUR PLACE DANS LE MÉTABOLISME PHOSPHOCALCIQUE



**FACTEURS DIMINUANT LA RÉABSORPTION TUBULAIRE DONC
AUGMENTANT L'ÉLIMINATION RÉNALE DU CALCIUM**



**FACTEURS AUGMENTANT LA RÉABSORPTION TUBULAIRE DONC
DIMINUANT L'ÉLIMINATION RÉNALE DU CALCIUM**



RÉGULATION D'UNE DIMINUTION DE LA CALCÉMIE IONISÉE

Diminution de la calcémie ionisée



RÉGULATION D'UNE DIMINUTION DE LA PHOSPHATÉMIE

Diminution de la phosphatémie

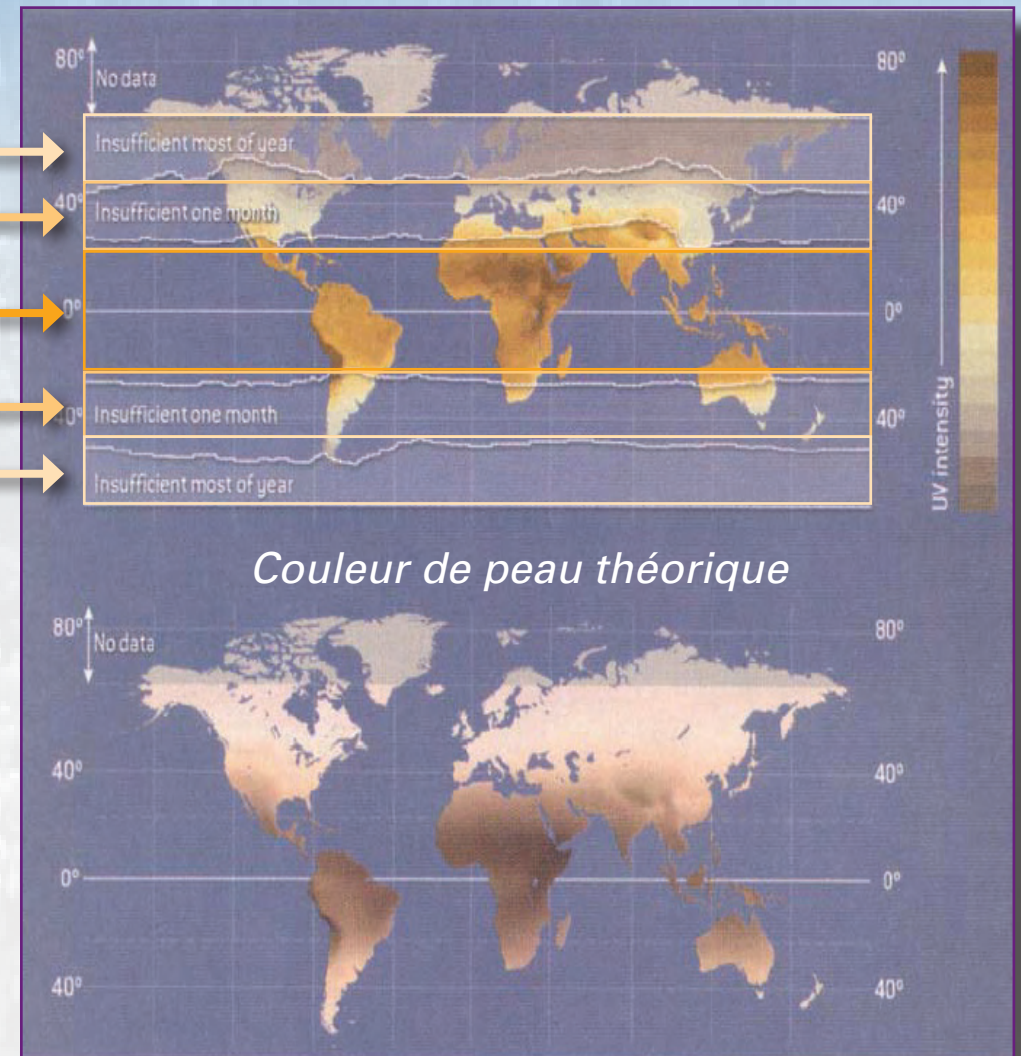


NOMBRE DE MOIS OÙ L'UVB DU SOLEIL NE PEUT PRODUIRE DE VITAMINE 3 DANS LA PEAU

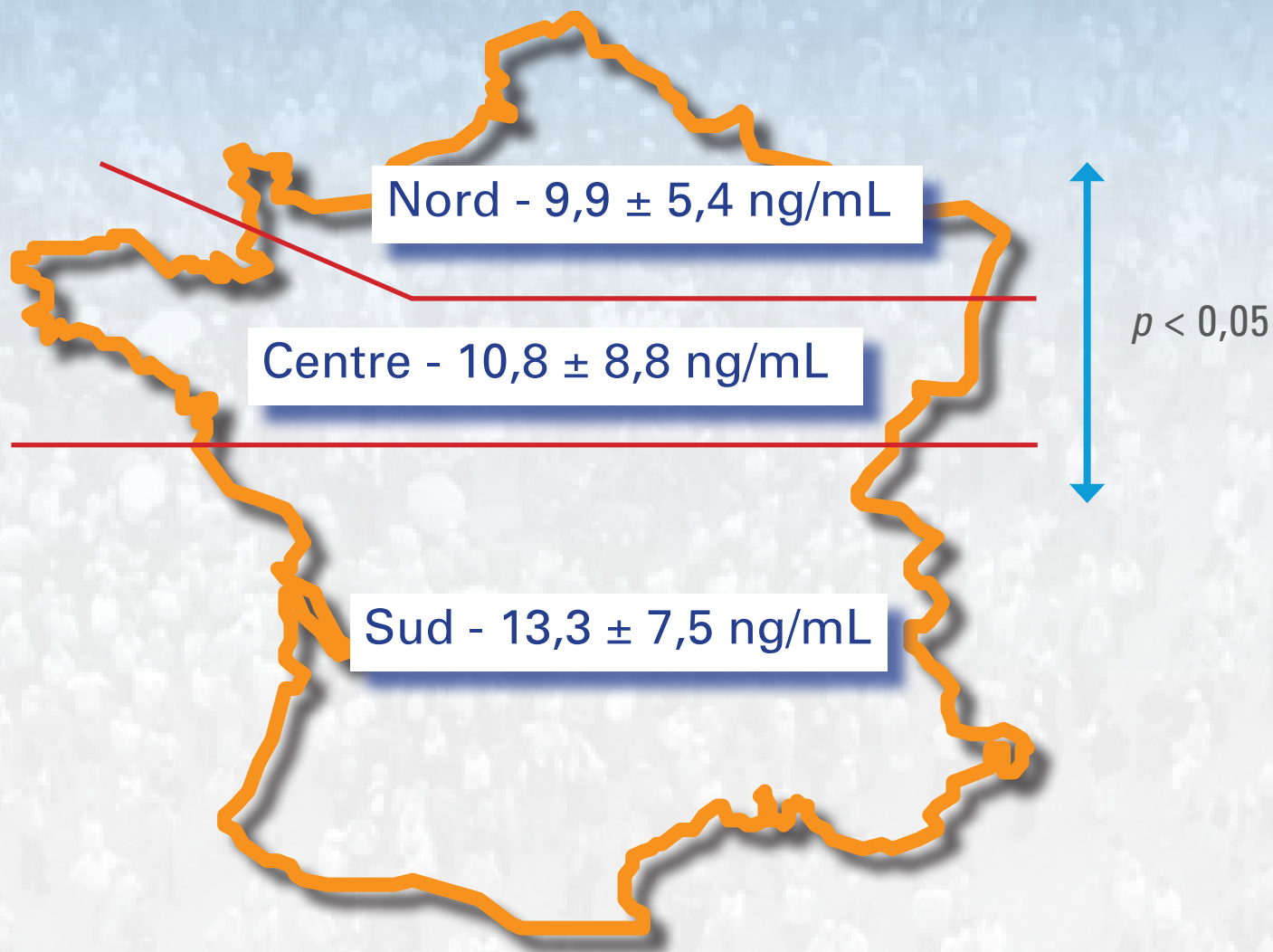
- *Pas de Vitamine D > 6 mois/an*
- *Pas de Vitamine D pendant 1 - 6 mois/an*
- *Vitamine D, toute l'année*
- *Pas de Vitamine D pendant 1 - 6 mois/an*
- *Pas de Vitamine D > 6 mois/an*

• À adapter selon :

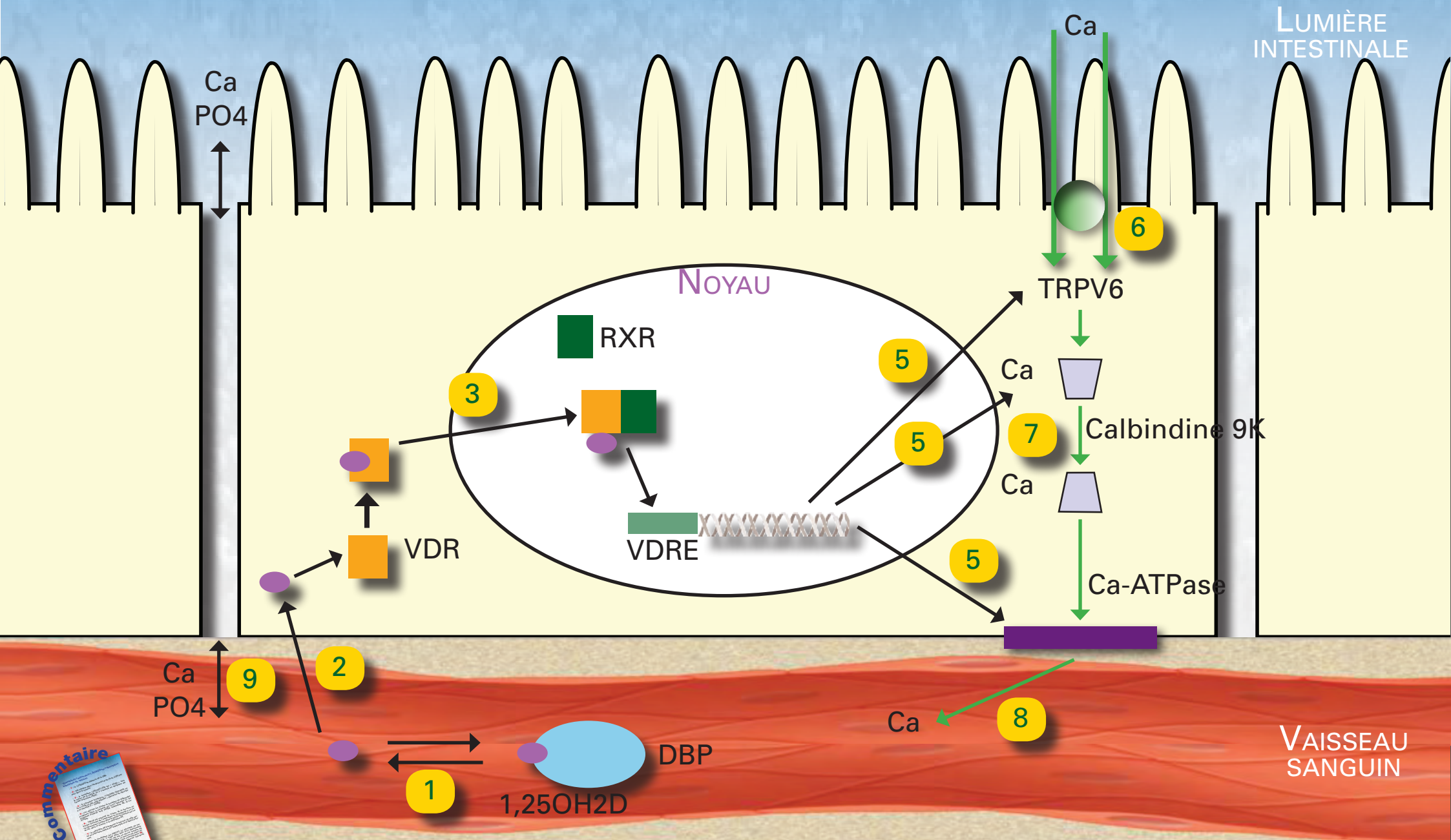
- *l'âge,*
- *la couleur de la peau*
et/ou l'utilisation de crèmes
solaires,
- *l'altitude,*
- *...*



INSUFFISANCE EN VITAMINE D CHEZ LES FEMMES DE 65 ANS



EFFET DU CALCITRIOL SUR LA CELLULE INTESTINALE



Commentaire



DÉFICIT EN VITAMINE D ET RISQUE DE FRACTURE

Déficit calcique

↓ Apports alimentaires et absorption



Hypovitaminose D

↓ Fonction rénale



« Vieillesse » cutané,
apports alimentaires et
ensoleillement insuffisants



RÉGULATION DE LA CALCÉMIE (SCHÉMA SIMPLIFIÉ)

HYPERCALCÉMIE



[RETOUR](#)

RÉGULATION DE LA CALCÉMIE (SCHÉMA SIMPLIFIÉ)

HYPOCALCÉMIE



**FACTEURS
NON
IDENTIFIÉS**

Architecture

Hormones

Exercice
Hygiène de vie

Nutrition

**Masse
osseuse**

**Résistance
osseuse**

Perturbations
réflexes
posturales

Chutes

FRACTURE

- NFS, plaquettes, VS.
- Électrophorèse des protéines, protéinurie des 24h.
- Calcémie (+ protides ou albumine), phosphatémie.
- Calciurie des 24h (+ créatinine et sodium).
- Phosphatases alcalines, créatinine.
- 25OHD, PTH.

• **SI ARGUMENTS CLINIQUES**

- TSH.
- Cortisolurie des 24h.
- Ac anti-endomysium.
- Testostérone...
- Ferritine.

Bilan normal

**Découverte
d'une anomalie**

**- Ostéoporose
"primitive".**

**Envisager une ostéoporose secondaire
à documenter par des examens complémentaires**

Place des marqueurs
osseux

DÉFINITION DE L'OSTÉOPOROSE SELON L'OMS (1994)

T-SCORE (ÉCART-TYPE)	RÉSULTATS
> -1	Normal
-2,5 < T-score ≤ -1	Ostéopénie
T-score ≤ -2,5	Ostéoporose
T-score ≤ -2,5 avec un ou plusieurs facteurs	Ostéoporose sévère

- T-score : écart entre DMO mesurée et DMO théorique de l'adulte jeune de même sexe

LE CARTILAGE : UN TISSU DYNAMIQUE



- ANABOLISME
- SYNTHÈSE DE MATRICE
 - *Facteurs de croissance*
 - *Stress mécanique de faible intensité*

- CATABOLISME
- DEGRADATION DE MATRICE
 - *Médiateurs solubles : IL-1, PGE2*
 - *Stress mécanique de haute intensité*

EQUILIBRE

RETOUR

ARTHROSE : RUPTURE DE L'HOMÉOSTASIE DU CARTILAGE

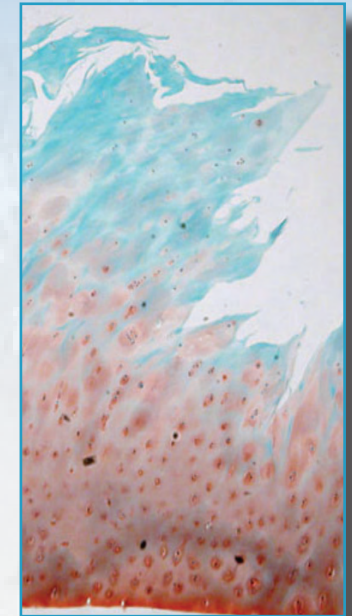


Cartilage normal

ANABOLISME (synthèse de matrice)
- Facteurs de croissance
- Stress mécanique de faible intensité

CATABOLISME (dégradation de matrice)
- Médiateurs solubles :
IL-1, PGE2
- Stress mécanique de haute intensité

DÉSÉQUILIBRE

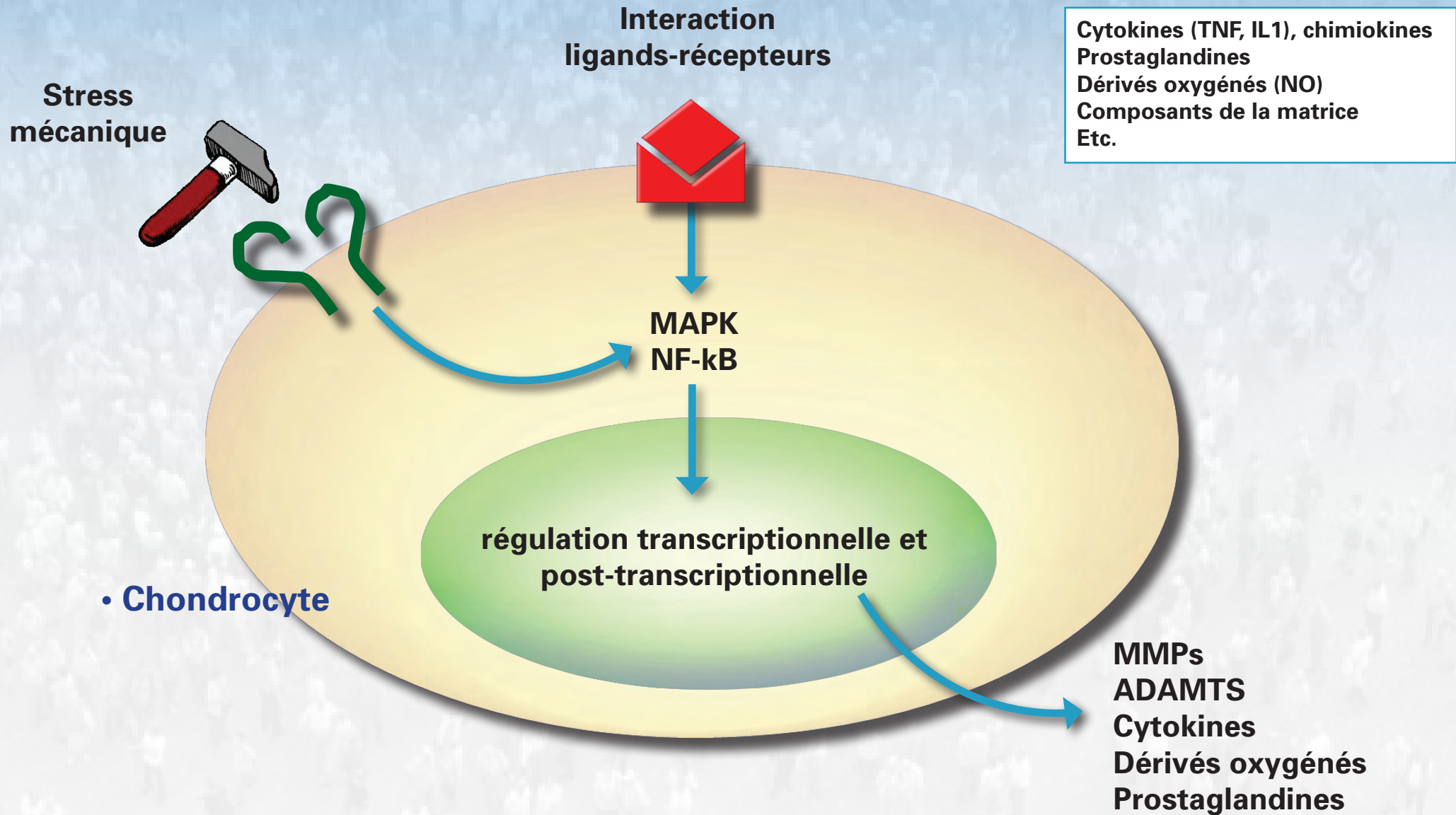


Arthrose

Inflammation articulaire

- **Surexpression des enzymes protéolytiques**
(*métalloprotéases, agrécannases*)

LE RÔLE DES MÉDIATEURS SOLUBLES ET DU STRESS MÉCANIQUE DANS LE PHÉNOTYPE PRO-DÉGRADATIF



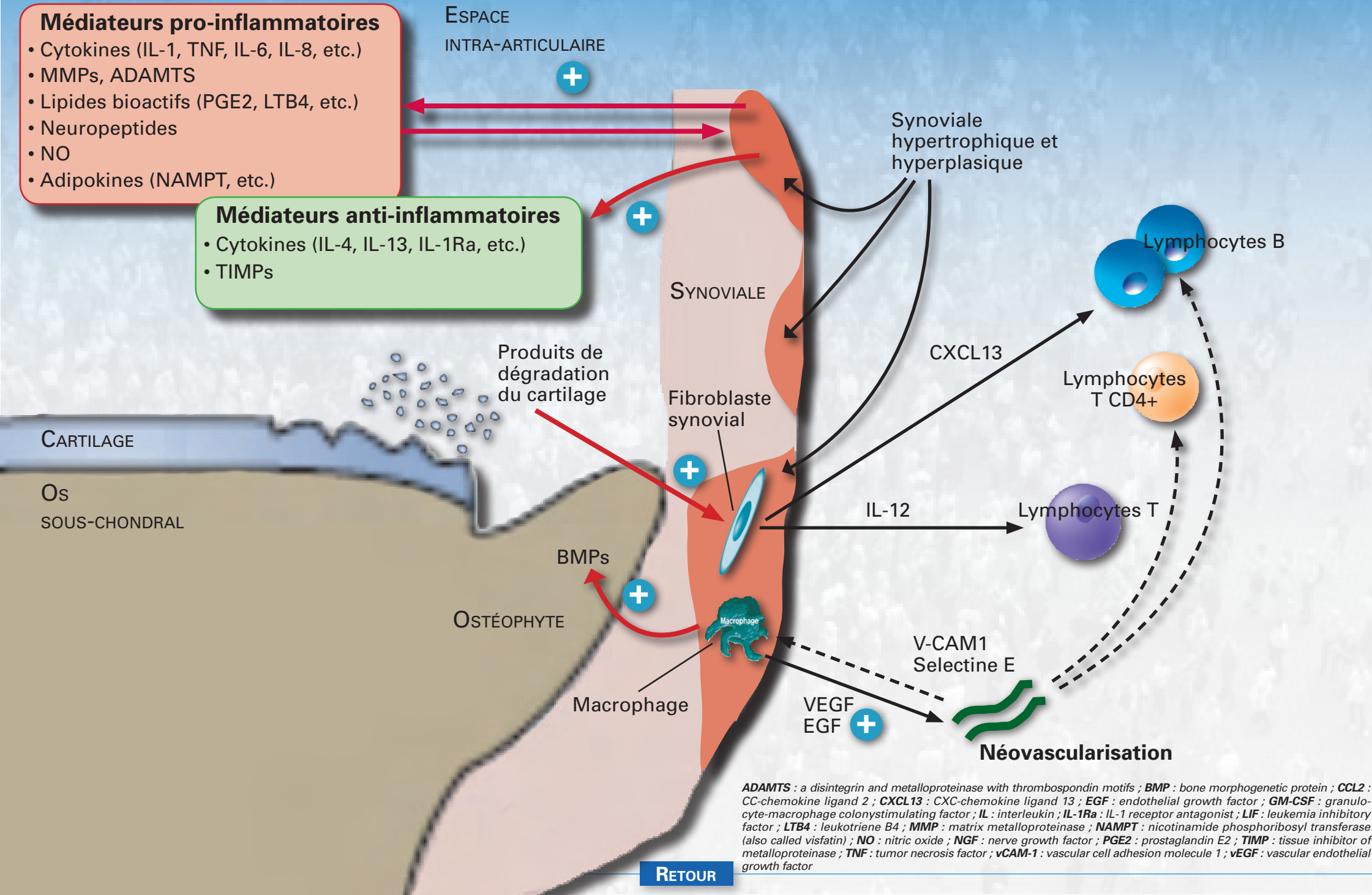
LE RÔLE DE LA SYNOVITE DANS L'ARTHROSE

Médiateurs pro-inflammatoires

- Cytokines (IL-1, TNF, IL-6, IL-8, etc.)
- MMPs, ADAMTS
- Lipides bioactifs (PGE2, LTB4, etc.)
- Neuropeptides
- NO
- Adipokines (NAMPT, etc.)

Médiateurs anti-inflammatoires

- Cytokines (IL-4, IL-13, IL-1Ra, etc.)
- TIMPs



ADAMTS : a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs ; **BMP** : bone morphogenetic protein ; **CCL2** : CC-chemokine ligand 2 ; **CXCL13** : CXC-chemokine ligand 13 ; **EGF** : endothelial growth factor ; **GM-CSF** : granulocyte-macrophage colonystimulating factor ; **IL** : interleukin ; **IL-1Ra** : IL-1 receptor antagonist ; **LIF** : leukemia inhibitory factor ; **LTB4** : leukotriene B4 ; **MMP** : matrix metalloproteinase ; **NAMPT** : nicotinamide phosphoribosyl transferase (also called visfatin) ; **NO** : nitric oxide ; **NGF** : nerve growth factor ; **PGE2** : prostaglandin E2 ; **TIMP** : tissue inhibitor of metalloproteinase ; **TNF** : tumor necrosis factor ; **vCAM-1** : vascular cell adhesion molecule 1 ; **vEGF** : vascular endothelial growth factor

RETOUR