

ROLE DES FACTEURS NUTRITIONNELS SUR LE DEVELOPPEMENT ET LA CROISSANCE OSSEUSE.

Marie-Noëlle HORCAJADA

*Groupe Ostéoporose, Unité des Maladies Métaboliques et Micronutriments, INRA de Theix,
63122 Saint Genès Champanelle.*

horcajad@clermont.inra.fr

Le tissu osseux se distingue des autres conjonctifs spécialisés par la présence de minéral ce qui lui permet d'assurer l'homéostasie phosphocalcique puisque qu'il renferme respectivement 99% et 90% du calcium et du phosphore de l'organisme. Par ailleurs, contrairement aux idées reçues, ce n'est pas une structure inerte mais au contraire un tissu en perpétuel renouvellement, et ce tout au long de la vie.

Globalement, le squelette est constitué de 2 types d'os : les os plats et les os courts d'une part (os du crâne, omoplates, os du bassin, vertèbres, os du poignet), et les os longs d'autre part, représentant l'essentiel du squelette. La mise en place du tissu osseux et sa structuration commence chez l'embryon par l'apparition de tissu fibreux (présentant une faible différenciation fonctionnelle et peu résistant) dans l'ébauche des os courts et la métaphyse des os longs. Au fur et à mesure de l'évolution des pièces osseuses, une organisation se met en place pour élaborer une structure très hiérarchisée : l'os lamellaire. C'est cette structure est commune aux deux grands types tissulaires architecturaux du squelette, l'os cortical (de nature compacte) et l'os trabéculaire (spongieux). L'os cortical représente 80-85% du squelette humain. Bien que métaboliquement peu actif, l'os cortical constitue un important capital calcique de réserve et offre une grande résistance aux contraintes mécaniques de charge, ce qui confère au squelette ses propriétés de rigidité. L'os trabéculaire ne représente que 12-20% du squelette adulte. Il joue un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie phosphocalcique de part sa grande surface d'échange avec les liquides interstitiels et la moelle. Ainsi, sa particularité structurale assure une mobilisation rapide du calcium et, inversement, la minéralisation de la matrice.

Le tissu osseux, comme tout tissu conjonctif, est constitué d'une matrice entourant des cellules. Les deux principaux types cellulaires sont les ostéoblastes et les ostéoclastes. Les ostéoblastes, dérivés des cellules mésenchymateuses, ont pour fonction principale l'élaboration de la matrice organique et la synthèse des protéines impliquées dans les processus de minéralisation de cette trame. Les ostéoclastes quant à eux, dérivées de la lignée hématopoïétique, sont responsables de la résorption osseuse, processus impliquant une dissolution de la phase minérale puis une dégradation de la matrice organique extracellulaire. Par ailleurs, la matrice organique extracellulaire (ostéoïde) de la trame osseuse est constituée de 90 % de collagène (de type 1) et 10 % de protéines non-collagéniques. L'une des plus importantes est l'ostéocalcine (15-25% des protéines non collagéniques osseuses), qui de part son affinité avec les ions calcium, intervient dans le processus de minéralisation. Enfin, si l'os est caractérisé par sa dureté, cela résulte de la calcification de la trame organique extracellulaire, ce qui constitue la phase minérale. Elle se compose à 85% de phosphates de calcium, cristallisés sous forme d'hydroxyapatite à l'intérieur et autour des fibres de collagène. Le reste de la phase minérale est constitué de carbonates de calcium, phosphates de magnésie, fluorures de calcium, et chlorures de sodium ou de calcium.

Le tissu osseux : une structure dynamique

Contrairement à son apparence figée, le squelette des vertébrés subit d'importants remaniements dictés par deux types cellulaires qui doivent oeuvrer en étroite collaboration : les ostéoblastes et les ostéoclastes. Ces remaniements ont lieu en situation physiologique :

Au cours de la croissance du squelette : l'ostéogenèse peut se décliner sous deux processus d'ossification : la croissance des os plats comme l'épaississement des os longs (croissance endomembraneuse) et la croissance en longueur des os longs (ossification endochondrale). Une zone cartilagineuse, au niveau de chaque métaphyse, qui correspond aux futures plaques de croissance, est préservée jusqu'à la puberté (stade auquel se fait la soudure des cartilages de conjugaison et l'arrêt de la croissance). Puis l'ébauche cartilagineuse est minéralisée et transformée en os fibreux. Enfin, l'os fibreux est remanié par des séquences successives de modelage, pour l'élaboration de l'os lamellaire. Au cours de la croissance l'os est le siège d'un modelage durant lequel la résorption ou la formation se déroulent de façon continue sur de longues périodes et sur des sites différents. Ainsi l'activité des ostéoclastes et des ostéoblastes apparaît dissociée d'un point de vue anatomique.

Au cours de la vie adulte : contrairement au processus du modelage, le remodelage osseux correspond à un processus cyclique d'érosion suivie de réparation. Ce processus dépend de l'activité concertée des cellules impliquées dans l'accrétion, aussi bien que des ostéoclastes. Dans ce cas, les cellules exercent successivement leur activité, sur le même site et en étroite collaboration. En fait, le remaniement osseux permet une adaptation permanente aux contraintes environnantes. A titre d'exemple, chez l'adulte, 25% et 4% de l'os trabéculaire et de l'os cortical sont respectivement renouvelés annuellement. Ainsi, l'érosion d'un site par les ostéoclastes est suivie d'une phase de réparation par les ostéoblastes. Cette alternance d'activités progresse le long des surfaces remodelées, ce qui signifie que, spatialement, résorption et formation sont concomitantes.

Evolution de la masse osseuse au cours de la vie

La période de croissance correspond en fait à l'acquisition du capital de masse osseuse maximale arrivé à l'âge adulte avec un déterminisme essentiellement génétique. L'âge exact auquel cette valeur est atteinte demeure imprécis et varie selon le site osseux considéré. Il est admis que ce capital est constitué avant l'âge de 30 ans. Il existe toutefois des écarts selon l'ethnie étudiée, et également selon le sexe des individus. Les écarts de croissance osseuse pendant l'enfance et l'adolescence peuvent être particulièrement élevés, du fait des différences d'âge de la puberté. Ainsi le pic de masse osseuse est atteint plus précocement chez les filles (gain de densité maximal entre 11 et 14 ans, contre 13 et 16 ans chez les garçons). Néanmoins, avant et après la puberté, la masse osseuse des garçons est supérieure à celle des filles. Quoiqu'il en soit, il est clairement démontré que l'acquisition du pic de masse osseuse est plus liée à la maturité sexuelle qu'à l'âge chronologique.

Chez l'adulte, une phase stationnaire est démontrée. Il existe ensuite, avec l'âge, un déséquilibre, l'accrétion ne compensant pas totalement la résorption, ce qui aboutit à une réduction du capital osseux. Cette ostéopénie liée à l'âge est un phénomène physiologique, non pathologique en soi, mais qui constitue le terrain de l'ostéoporose puisque la réduction de la masse osseuse est le facteur étiologique essentiel de cette affection.

Ainsi, on peut concevoir l'ostéoporose comme une pathologie d'origine infantile dont la prophylaxie serait basée aussi bien sur une augmentation du capital osseux (acquis au cours de la croissance de l'individu), que sur un ralentissement de la perte au cours du vieillissement. De ce fait, l'optimisation du pic de masse osseuse constitue une stratégie de prévention primaire de l'ostéoporose. Dans ce contexte, outre le déterminisme génétique, les

facteurs environnementaux peuvent jouer un rôle certain dans l'acquisition du pic de masse osseuse, comme l'exercice physique et la nutrition. Concernant la nutrition, il est important aujourd'hui de pouvoir dégager un discours cohérent en relation avec la mise en place, voire l'optimisation du squelette. Par ailleurs, dans le cadre de la prévention nutritionnelle de l'ostéoporose, il est indéniable qu'une prise en charge précoce doit être privilégiée puisque l'une des deux phases critiques pour le capital osseux est la période de croissance.

Facteurs nutritionnels et croissance osseuse

Il est évident aujourd'hui qu'une alimentation équilibrée, assurant la couverture des besoins en éléments essentiels pour le squelette est fondamentale pour l'élaboration du capital osseux. En fait, l'os exprime les mêmes besoins nutritionnels que les autres tissus en terme de macro- et micronutriments. Ainsi, la malnutrition perturbe la croissance du squelette et des anomalies osseuses spécifiques caractérisent les diverses carences nutritionnelles. Si la contribution majeure du calcium (associé à la vitamine D) dans la constitution du squelette n'est plus à démontrer, d'autres facteurs nutritionnels, extra-calciques ne doivent pas être négligés.

Cas du calcium et de la vitamine D:

En France, les apports nutritionnels conseillés (ANC) en calcium (exprimés en mg/j) sont de 500 pour les enfants de 1 à 3 ans, de 800 de 5 à 9 ans, de 1200 pour les adolescents de 10 à 18 ans. Pour la vitamine D, ils sont de 5 µg/j (200 UI/j) pour les enfants (10 µg/j avant 3 ans), adolescents et adultes. Selon une enquête récente, dans notre pays, il n'existe pas de problème majeur d'apport calcique chez les adolescents ou les hommes de 18 à 70 ans. Les trois groupes définis comme étant à risque sont les adolescentes, les femmes âgées de plus de 55 ans et les personnes de plus de 80 ans vivant en institution, chez qui les niveaux de consommation quotidienne ne dépassent pas respectivement 0,7 ANC, 0,6 ANC et 0,4 ANC. Simultanément, les apports alimentaires moyens en vitamine D se situent aux environs du tiers des ANC. Concernant la vitamine D, il n'existe plus, en principe de carences chez l'enfant dans notre pays. En pratique, les aliments reconnus pour la fourniture de calcium se limitent largement aux produits laitiers, ce qui est réducteur. Parallèlement, les eaux minérales contribuent également à la couverture des besoins. En France, le calcium ingéré aussi bien pendant l'enfance et l'adolescence, qu'à l'âge adulte provient, pour plus des 2/3, du lait et des produits laitiers. Quand à la vitamine D, l'apport, chez l'enfant est principalement dû à l'exposition aux rayonnements solaires.

La biodisponibilité du calcium au niveau du squelette est en grande partie conditionnée par son absorption intestinale. A ce niveau, l'intensité de l'absorption dépend énormément des facteurs physiologiques, et dans une moindre mesure, des apports calciques et d'autres facteurs nutritionnels. La vitamine D joue un rôle essentiel dans le passage du Ca au niveau de la barrière entérocytaire. Par ailleurs, les fibres alimentaires ou les glucides fermentescibles peuvent, selon leur nature, moduler l'absorption calcique. Le rôle négatif souvent attribué aux fibres alimentaires doit se limiter aux fibres céréalières, riches en phytates. Par contre la plus part des fruits et légumes riches en fibres n'interfèrent pas avec l'absorption du calcium et certains glucides fermentescibles pourraient même l'accroître. Concernant les graisses alimentaires les données sont encore imprécises (sauf lors d'une formation avérée de savons calciques insolubles).

Le fait que l'absorption du calcium soit ainsi modulable en fait un nutriment de type "seuil ou plateau", ce qui explique finalement qu'un régime riche en calcium ne soit pas du

tout un gage de consolidation osseuse (en fait cela implique qu'un bénéfice ne peut être démontré qu'en situation de carence).

Un autre point non négligeable à prendre en considération lorsque s'intéresse au calcium, et donc à sa biodisponibilité, concerne sa balance calcique, tributaire certes des apports mais également des pertes. Certains facteurs alimentaires peuvent être délétères pour notre capital osseux en provoquant une fuite urinaire de calcium. C'est le cas notamment des protéines qui, par le biais des acides aminés soufrés libérés au cours de leur catabolisme, vont générer une acidité plasmatique (cf. paragraphe sur les protéines). Celle-ci sera alors neutralisée par la libération de calcium à partir du squelette (qui finalement est le principal réservoir alcalin de l'organisme). Il en est de même dans le cas d'un régime hypersodé. En effet, de nombreux travaux ont démontré qu'un excès de chlorure de sodium stimulait l'élimination urinaire du calcium, contrairement aux bicarbonates, en particulier de potassium. Ainsi, l'impact du sodium peut largement être modulé par la teneur du régime en potassium. Bien que le potassium soit largement répandu dans tous les aliments, on observe d'importantes différences en terme de densité nutritionnelle. Ainsi, les fruits et légumes présentent la plus forte densité en potassium et sont, par conséquent, très intéressants pour rétablir l'équilibre K/Na. Ceci explique vraisemblablement les résultats d'une étude publiée cette année, qui a montré, chez de jeunes filles, que celles dont la consommation de fruits et légumes était la plus élevée présentaient une plus grande surface osseuse totale associée à une moindre excrétion urinaire de calcium.

Ceci étant, le rôle du calcium dans l'acquisition du capital osseux ne fait aucun doute. En effet, l'apport calcique alimentaire est l'un des principaux intervenants dans le déterminisme du pic de masse osseuse. La masse et l'accrétion osseuses augmentent au moment de la puberté, de même que les besoins calciques. Il est clairement démontré que des apports inadéquats en calcium au cours de l'enfance perturbent la minéralisation du squelette, le processus de croissance étant privilégié. Toutefois, à partir diverses études d'observation, visant à déterminer une éventuelle corrélation entre les paramètres osseux mesurés chez l'enfant et sa consommation de calcium, il ne ressort aucun consensus. Par ailleurs, une méta-analyse récente a comparé 20 études consacrées à l'influence d'une supplémentation calcique sur la densité minérale osseuse d'enfants ou adolescents âgés de 2 à 20 ans. De cet ensemble, aucune conclusion claire n'a pu être dégagée. Toutefois, lorsque la supplémentation calcique s'avère efficace, une amélioration n'est observée qu'au niveau de l'os cortical. Ce phénomène est plus marqué chez les adolescents les plus âgés qui ingéraient le moins de calcium avant d'être supplémentés. A l'inverse, certains auteurs ont démontré le bénéfice d'une supplémentation uniquement avant la puberté. Quoiqu'il en soit, globalement le bénéfice acquis ne perdure pas après l'arrêt de la supplémentation.

Les données de l'enquête INCA réalisée dans notre pays établissent que les apports calciques des enfants et des adolescents sont très souvent insuffisants : ils ne sont pas couverts chez 55% des enfants. Les conséquences sur le tissu osseux restent toutefois difficile à évaluer.

Concernant la vitamine D, très peu de données sur l'impact d'une supplémentation chez l'enfant sont disponibles. La supplémentation au cours de la petite enfance semblerait être associée à une meilleure densité radiale. De même, la consommation de vitamine D est positivement corrélée à leur masse osseuse chez des jeunes femmes ayant été supplémentées dans leur enfance. Toutefois, la supplémentation doit être utilisée avec prudence car de fortes doses sont toxiques, particulièrement chez l'enfant (limite de sécurité chez l'enfant sain = 25µg/j).

Cas des autres vitamines :

La vitamine C (très répandue dans le règne végétal et particulièrement concentrée dans les agrumes) est impliquée dans les réactions d'hydroxylation nécessaires à la synthèse du collagène (c'est un cofacteur essentiel du processus d'hydroxylation des résidus lysine et proline du procollagène) et elle est également impliquée dans la neutralisation des radicaux libres. Des études ont montré que chez des animaux carencés il y avait des anomalies sévères de la matrice osseuse. A l'inverse, des cobayes recevant les plus forts apports croissent plus rapidement. Toutefois, chez les enfants, il n'y a pas de données disponibles alors que chez les adultes, bien qu'un consensus fasse encore défaut, il apparaît qu'une consommation adéquate de vitamine C puisse protéger le squelette.

La vitamine K, principalement présente dans les légumes feuilles, est quant à elle un facteur indispensable à la γ -carboxylation des protéines osseuses contenant de l'acide glutamique, et donc à leur activation. Tel est le cas, notamment, de l'ostéocalcine, protéine non collagénique majeure du tissu osseux. Bien que le rôle exact de l'ostéocalcine reste ambigu, il est admis qu'elle contrôle le processus de minéralisation de part sa fixation sur les cristaux d'hydroxyapatite. Bien que l'on ne dispose pas d'études sur les effets de la vitamine K (ou d'une supplémentation en ce nutriment) sur l'acquisition du pic de masse, son rôle est indéniable puisqu'historiquement, les malformations fœtales (absence de membres supérieurs) engendrées par la prise maternelle d'antivitamines K furent à l'origine de la découverte de l'implication de cette vitamine sur le squelette. Ainsi le rôle de ce micronutriment mérite d'être souligné d'autant que certaines études épidémiologiques publiées récemment confirment cette association entre la consommation de vitamine K et la santé osseuse.

Enfin, concernant la vitamine A, aucune étude n'a tenté de relier la consommation de cette vitamine au processus de croissance, pourtant il semble opportun de l'envisager. En effet, en tout état de cause, la vitamine A est impliquée dans la régulation du métabolisme osseux, du fait de la présence de ses récepteurs au niveau des ostéoblastes et des ostéoclastes.

Cas des protéines :

Le besoin protéique correspond, en fait, à une exigence globale en matières azotées (ou acides aminés). Il est, de plus, tributaire d'un apport spécifique en acides aminés indispensables. Chez le nourrisson, l'enfant et l'adolescent, le besoin en protéines est défini par la somme des besoins pour la maintenance et pour la croissance. L'apport de sécurité est voisin de 10 g/j pendant les 2 premières années de la vie et est de 12 g/j entre 2 et 3 ans. Il atteint 15 g/j à 4 ans et 27 g/j à 10 ans dans les deux sexes. Il passe ensuite d'environ 29 g/j à 11 ans à, respectivement, 50 g/j et 43 g/j chez les garçons et les filles de 18 ans. En pratique, la consommation moyenne en Europe, comme aux Etats-Unis, correspond à des quantités 3 à 5 fois supérieures aux besoins.

La malnutrition, et donc probablement un apport protéique inférieur aux recommandations nutritionnelles, pourrait être néfaste tant pour l'acquisition du pic de masse osseuse que pour le maintien et l'intégrité du squelette au cours du vieillissement. Il est vrai que la trame protéique constitue un véritable canevas sur lequel vient se déposer l'hydroxyapatite et que l'absence de support empêche tout processus de minéralisation. A l'opposé, un excès peut également déséquilibrer la balance calcique : en effet, tout doublement de l'ingestion protéique induit une augmentation de 50% de l'excrétion urinaire calcique. Deux mécanismes peuvent être impliqués : d'une part, une augmentation de l'excrétion rénale de calcium (stimulation de la filtration glomérulaire), et d'autre part, le métabolisme des acides aminés soufrés (méthionine et cystéine) contenus dans les protéines et qui, en cas d'excès, génère une charge acide, ce qui se traduit par une baisse du pH urinaire. Afin de

tamponner l'acidité, les sels calciques du squelette sont mobilisés. Ces phénomènes peuvent donc engendrer une déminéralisation, d'autant plus que l'acidose métabolique aurait une incidence au niveau des cellules osseuses elles-mêmes, en inhibant la fonction ostéoblastique et en stimulant la résorption. Toutefois, cela dépend du type de protéines puisque les protéines végétales profitent d'un environnement alcalin (sels organiques de potassium) assurant une neutralisation intrinsèque sans faire appel aux cations de l'organisme.

Bien que certains travaux ont établi une corrélation positive entre l'apport protéique et l'acquisition du pic de masse osseuse, il convient tout de même de souligner que ceci n'est pas surprenant puisque ces deux paramètres augmentent de concert au cours de l'adolescence. Toutefois, il est fort probable que l'IGF₁, dont la production hépatique est sous contrôle des protéines alimentaires, soit impliqué dans ce mécanisme car les taux plasmatiques varient parallèlement (ils augmentent à partir d'un an pour atteindre un maximum à la puberté, puis diminuent avec l'âge). Ainsi, au cours de l'adolescence, un déficit en IGF₁ consécutif à un apport insuffisant en protéines et en énergie, pourrait être responsable d'un retard de développement squelettique. Chez les jeunes, s'il est indéniable que les protéines sont essentielles au bon développement de l'organisme, leur impact éventuel sur le métabolisme squelettique reste peu documenté. De façon plus globale, il semblerait que des apports marginaux (excès ou carence) puissent nuire à la croissance squelettique, mais il paraît difficile de conclure, les études épidémiologiques chez l'enfant faisant défaut.

Cas des lipides

En fait, peu de travaux ont analysé l'impact des acides gras essentiels sur les paramètres physiques et mécaniques de l'os. Il a ainsi été mis en évidence une augmentation de la formation osseuse et du volume d'os trabéculaire dans les tibias d'animaux en croissance recevant un régime riche en $\omega 3$ et CLA, ce phénomène étant couplé à une augmentation de l'IGF₁. De même, certains travaux ont également rapporté une accélération de la formation au niveau du tibia chez des rats recevant des régimes à teneurs élevées en $\omega 3$. Toutefois, il est vrai que certains travaux ont abouti à des conclusions inverses.

Minéraux et oligoéléments :

Le magnésium, second cation intracellulaire, est le cofacteur de nombreux systèmes enzymatiques. Le corps humain en contient environ 25g dont 50 à 60% sont localisés dans l'os. Si un lien entre carence en magnésium et risque ostéoporotique a pu être souligné au travers de différentes études épidémiologiques, les mécanismes impliqués restent encore mal identifiés. De plus, bien qu'une stimulation directe par le magnésium de la prolifération des ostéoblastes a été mise en évidence, une seule étude a évalué l'effet des apports sur la masse osseuse de préadolescentes (9-11 ans). Elle a permis d'établir une corrélation positive entre le niveau de consommation de ce cation et la minéralisation du calcaneum, suggérant que le magnésium est important pour la croissance et le développement squelettique. Toutefois, le manque considérable d'études ne permet pas de conclure.

Concernant le phosphore, le problème posé est plutôt celui du risque d'un surdosage, la consommation de phosphore dans l'alimentation courante étant toujours très excédentaire par rapport aux recommandations. Cet élément, étroitement associé au calcium, peut contribuer au niveau intestinal à l'insolubiliser. Effectivement, il ressort qu'un excès d'apport en phosphore peut s'avérer délétère pour la croissance squelettique chez les enfants et les adolescents, et serait donc défavorable à une acquisition optimale du capital squelettique.

Parmi les nombreux oligoéléments, certains comme le zinc, le cuivre et le manganèse sont relativement importants pour le métabolisme squelettique car ce sont des cofacteurs de

métalloenzymes essentielles impliquées dans la synthèse et la maturation des constituants de la matrice, et du collagène. Cependant, bien qu'il ait été démontré que certaines carences sévères, chez des enfants, pouvaient induire des troubles osseux, leur contribution exacte dans la mise en place du tissu osseux et sa croissance n'est pas clairement définie.

Conclusion :

A l'heure actuelle, la majorité des études visant à évaluer l'impact de la nutrition sur l'acquisition du capital osseux porte sur le calcium (avec ou sans supplémentation de vitamine D) et les protéines. Il est vrai que les seules stratégies nutritionnelles disponibles chez l'enfant pour garantir une croissance osseuse normale sont la supplémentation en vitamine D (et en calcium quand il y a carence). Des processus physiologiques comme le stress oxydant ou l'inflammation, qui peuvent interagir sur le métabolisme osseux à tous les stades de la vie ne sont pas pris en considération. Malgré quelques rares pistes intéressantes, des études sur l'impact de nutriments protecteurs vis-à-vis des ces processus méritent d'être fortement encouragées afin d'explorer leur rôle dans la constitution du squelette tout comme leur potentialité à accroître le pic de masse osseuse. D'autant qu'en parallèle, quelques études épidémiologiques soulignent l'importance d'une alimentation équilibrée, riche en fruits et légumes pour la prévention nutritionnelle de l'ostéoporse, via les micronutriments qu'ils contiennent (polyphénols, vitamines, minéraux, sels organiques...). Or l'amélioration du pic de masse osseuse constitue une stratégie de prévention primaire de l'ostéoporose.