

UE11 : Appareil Locomoteur
Pr Hang Korng Ea
Le 23/01/2016 à 15h30
Ronéotypeur : Sarah Belolo
Roneolecteur : Jeanne Cornet

Cours n°1

Bases cellulaires du remodelage et régulation du métabolisme phosphocalcique

*Mme Cohen-Solal est remplacée par le professeur Hang Korng Ea pour les trois premiers cours d'UE11.
Pour ce cours, Pr Ea nous a indiqué qu'il avait repris les diapositives de l'année passée sans modification. Il mettra prochainement le diapo en ligne. Le professeur a relu la ronéo.
Il a aussi insisté sur le fait que tout ce qui sera demandé à l'examen est inscrit dans le diapo.*

Sommaire

I. Régularisation de la Calcémie

- a) Répartition du calcium dans l'organisme
- b) Circulation du calcium dans l'organisme
- c) Les régulateurs de la calcémie
 - 1. La vitamine D
 - 2. La PTH
 - 3. Le récepteur du calcium

II. Régulation de la Phosphorémie

- a) Vitamine D et PTH
- b) FGF23

III. Le Tissu Osseux

- a) La Matrice Organique
- b) La Matrice Minérale
- c) Les Ostéoblastes
- d) La Voie Wnt
- e) Les Ostéocytes
 - 1. La Sclérostine ou SOST
 - 2. Les récepteurs Ostéoblastiques
- f) Les Ostéoclastes
 - 1. La résorption osseuse
 - 2. Maladies associées
- g) Le Remodelage
- h) Facteurs de croissance et os

IV. Le Vieillissement et Cancer

- a) Le Vieillissement
- b) Ostéolyse d'un cancer

I. Régulation de la calcémie

Le calcium est un ion diffusible, impliqué dans de nombreuses fonctions cellulaires notamment au niveau du tissu musculaire. Il s'agit donc d'un ion dont la concentration doit être minutieusement régulée. Cette régulation s'effectue au niveau du calcium libre dans le milieu extracellulaire. Le calcium libre représente 1/1000 du stock total du calcium dans l'organisme.

a) Répartition du calcium dans l'organisme

Dans le squelette, il y a environ 1kg de calcium

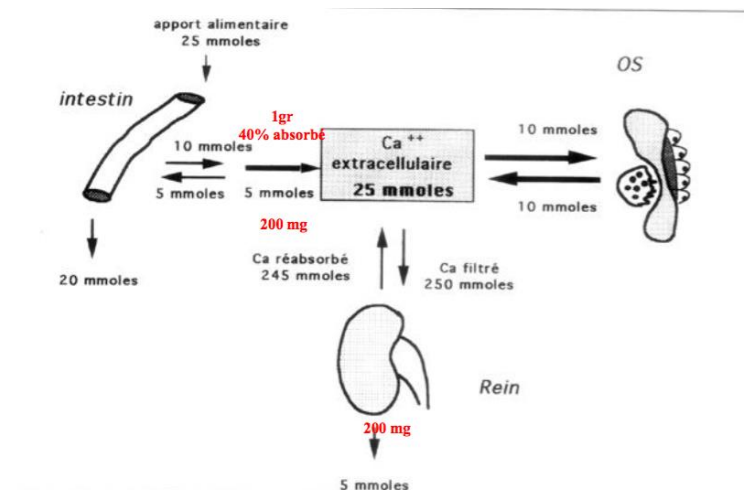
Dans les cellules, environ 10g de calcium (1% du calcium total)

Dans la circulation (liquide extracellulaire) environ 1g de calcium (0,1% du calcium total)

b) Circulation du calcium dans l'organisme

Le calcium libre est en équilibre entre trois compartiments :

- L'apport alimentaire et la régulation digestive au niveau de l'intestin
- L'os qui permet le stockage du calcium
- Le rein qui induit son élimination



La dose recommandée de calcium alimentaire par jour se trouve entre 1 g et 1,2g soit 25mmol.

Sachant que 2/5 du calcium alimentaire est absorbé par le tube digestif et qu'environ 1/5 du calcium libre est excrété dans le tube digestif, « l'excédent » soit 1/5 est éliminé par le rein pour que la concentration extracellulaire reste en équilibre (voir schéma). De plus, on observe un échange constant entre le stock du squelette et le milieu extracellulaire.

Un équilibre est réalisé entre les apports et les pertes. Cet équilibre est possible grâce à la présence de régulateurs mais aussi de cytokines et de récepteurs.

c) Les régulateurs de la calcémie

Trois hormones sont responsables de la régulation de la calcémie : la PTH (parathormone), la vitamine D et la calcitonine.

Des récepteurs jouent aussi un rôle comme le récepteur au calcium et à la parathormone.

1. La vitamine D

La vitamine D est une hormone stéroïdienne.

Elle provient de deux sources :

- l'alimentation (jus d'orange, lait, saumon,..)
- Source endogène où des précurseurs de la vitamine D (pré-vitamine D) sont synthétisés dans la peau. La maturation de ces précurseurs dépend des rayons lumineux touchant la peau.

La vitamine D subit ensuite deux hydroxylations successives dont la première s'effectue sur le carbone 25 dans le foie. La deuxième en position 1 dans le rein. On aboutit à la 1,25dihydroxyvitamineD aussi appelé la calcitriol.

La vitamine D possède des récepteurs qui sont nucléaires. Ainsi, la vitamine D diffuse passivement à travers la membrane plasmique et diffuse par la suite la membrane nucléaire pour agir sur son récepteur. Ces récepteurs sont présents dans les cellules de l'intestin et dans de nombreuses cellules à un taux plus faible.

Le rôle majeur de la vitamine D est **d'activer la réabsorption du calcium au niveau de l'intestin.**

La vitamine D possède de multiples actions potentielles telles que la prolifération et la différenciation cellulaire, la réponse immunitaire...

La forme circulante de la vitamine D qui reflète les stocks de l'organisme est la 25(OH)D. Son action biologique est due à la 1,25(OH)D3 qui a la meilleure affinité pour le récepteur.

La 1-alpha-hydroxylase (l'enzyme qui permet l'hydroxylation sur le carbone 1) est exprimée par les cellules du rein. Son expression est stimulée par la PTH et l'hypocalcémie. Donc la PTH active la vitamine D.

Ainsi en augmentant l'absorption intestinale de calcium, la vitamine D augmente la calcémie.

La calcitriol a **3 effets** :

- Augmentation de l'absorption intestinale de calcium
- Augmentation de la différenciation des cellules osseuses et autres (cutanées, hématopoïétiques)
- Diminution de la transcription de l'hormone parathyroïdienne (PTH)

2. La PTH

La PTH est une hormone polypeptidique de 84 acides aminés, synthétisée par les 4 glandes parathyroïdiennes. Elle est impliquée dans la régulation du calcium et du phosphore. Seule la portion des 34 premiers acides aminés est nécessaire pour son action biologique.

La PTH agit sur un récepteur couplé à une protéine G (RCPG) à 7 domaines transmembranaires qui est exprimé dans le rein et dans les cellules osseuses.

La protéine G peut activer ensuite la voie de l'AMPC, la voie du DAG /IP3 et les voies de signalisation calcium dépendant.

L'action principale de la **PTH est d'augmenter le taux de calcium dans le sang.**

Cette régulation s'effectue au niveau des trois compartiments :

- Augmentation de la 1-hydroxylation de la vitamine D, ce qui entraîne l'augmentation de l'absorption intestinale du calcium
- Augmentation de la réabsorption rénale du calcium ce qui diminue la calciurie
- Augmentation de la résorption osseuse.

Elle est donc hypercalcémiant et stimulée par l'hypocalcémie.

Pour conclure:

- **La synthèse de la Vitamine D est augmentée lors d'une diminution de la calcémie.**
- **La synthèse de la PTH est diminuée lors de l'augmentation de la calcémie.**

La PTH et la vitamine D augmentent le calcium dans le sang permettant une régulation fine de la calcémie.

Un manque de régulation de la calcémie (hypocalcémie, hypercalcémie) peut être à l'origine de nombreux troubles. Une hypercalcémie provoque un trouble du rythme cardiaque pouvant aboutir à un arrêt cardiaque.

Cependant, leur synthèse dépend de récepteurs spécifiques.

3. Le récepteur au calcium

C'est un récepteur à 7 domaines transmembranaires activé par la fixation du calcium libre dans son domaine extracellulaire. L'activation de ce récepteur entraîne un blocage de la synthèse de PTH ce qui permet de diminuer le taux de calcium.

En l'absence de ce récepteur, on observe une hypercalcémie indépendante du taux de PTH (sa production n'est plus réprimée).

Lors de l'activation constitutive du récepteur, on observe une hypocalcémie simulant une hypoparathyroïdie. Cela signifie que le récepteur bloque continuellement la synthèse de PTH. Un taux de PTH bas diminue la réabsorption rénale du calcium. La calciurie est augmentée et la calcémie diminuée.

II. Régulation de la Phosphorémie

La phosphorémie est finement régulée. Cette régulation passe par les trois compartiments. Comme le calcium, le stock principal est le squelette (85% du phosphore total), 14% se trouvent dans les cellules, alors que 1% dans le milieu extracellulaire. La concentration de phosphore dans le milieu extracellulaire dépend donc de l'apport alimentaire, de l'absorption intestinale, de la résorption osseuse, et de l'excrétion rénale. Comme le calcium, les entrées se compensent avec les sorties. De plus, l'expression du phosphore est régulée par de nombreuses hormones tels que la PTH, la vitamine D et FGF23.

a) Vitamine D et PTH

La PTH stimule l'excrétion rénale de phosphore et diminue donc la phosphorémie. Elle est donc **hypophosphorémiant**.

La VIT D augmente l'absorption digestive du phosphore et donc la phosphatémie. Elle est donc **hyperphosphorémiant**.

b) FGF23 (Fibroblaste Growth Factor23)

Le FGF23 ou phosphatonine est une hormone circulante hypophosphatémiant par son action rénale. Elle est produite essentiellement par les ostéocytes mais aussi par des cellules tumorales (tumeurs mésenchymateuses hypophosphatémiantes).

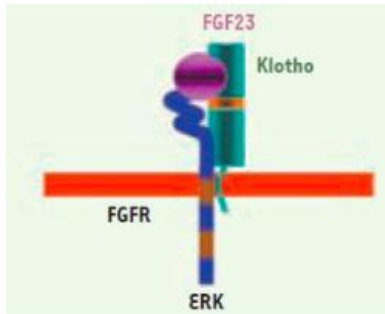
C'est un facteur de croissance.

Son action hypophosphorémiant est due à deux effets :

- Une diminution de la réabsorption rénale (par la baisse du co-transporteur du phosphore)
- Une diminution de l'absorption intestinale (par la baisse de la production de la vitamine D active, 1, 25OH VitD)

Lors de mutation activatrice ou tumeur hypophosphatémiant, on observe une augmentation de la production de FGF23 provoquant une hypophosphatémie sévère.

FGF23 se lie à de nombreux récepteurs FGFR mais il nécessite un corécepteur nommé KLOTHO, pour traduire le signal. KLOTHO est exprimé dans le tubule rénal.



Explication : Lorsque FGF23 se lie à son récepteur et à KLOTHO,

- Au niveau rénal il diminue l'expression des co-transporteurs de phosphate, ce qui diminue la réabsorption du phosphate.
- En même temps, FGF23 diminue l'expression de la 1-alpha-hydroxylase baissant ainsi la production de vitamine D active entraînant la diminution de l'absorption digestive du phosphore.

FGF23 diminue le phosphore dans le sang en augmentant sa perte rénale (par diminution de sa réabsorption) et en diminuant son absorption digestive.

De plus, Klotho est un gène impliqué dans le vieillissement.

Lorsque l'on invalide Klotho chez la souris (souris Klotho KO), leur espérance de vie diminue significativement. Et on observe que ces souris développent des pathologies caractéristiques d'un vieillissement accéléré comme l'athérosclérose, l'ostéoporose, atrophie des organes génitaux,...

III. Le Tissu Osseux

Le tissu osseux est un tissu conjonctif spécialisé formé par la matrice osseuse, minéralisée et par des cellules osseuses. Il y a trois types de cellules osseuses :

- L'ostéoblaste qui forme de l'os.
- L'ostéocyte est l'ostéoblaste le plus mature. En effet, après avoir formé l'os, l'ostéoblaste entre soit en apoptose soit se différencie en ostéocyte. L'ostéocyte se retrouve piégé dans la matrice mais n'est cependant pas isolé des autres cellules. Les ostéocytes communiquent via des prolongements cytoplasmiques traversant la MEC (matrice extra cellulaire) minéralisée que l'on appelle des canalicules.
- L'ostéoclaste qui détruit l'os.

Ces cellules osseuses sont en couplage permanent. Elles communiquent entre elle et permettent à l'os de se renouveler.

Ce remodelage doit rester en équilibre. Il doit y avoir autant de formation que de destruction à l'état physiologique. Une dérégulation du remodelage est observée lors de nombreuses pathologies comme l'ostéoporose caractérisée par une perte osseuse. Lorsque le remodelage osseux est diminué, l'os se fragilise, facilitant l'apparition de fractures.

L'os est aussi composé de la moelle hématopoïétique.

Le tissu osseux se divise en une matrice organique et une matrice minérale.

a) La Matrice Organique

Elle est composée de **95% de collagène de type 1** et **5 % de protéines non collagéniques** (telles que l'ostéopontine, ostéocalcine, ...).

L'ostéocalcine est une protéine spécifique des ostéoblastes. Elle est dosable dans le sang (et dans les urines) et témoigne du nombre d'ostéoblastes. Ainsi, le taux d'ostéocalcine témoigne de la capacité de formation osseuse.

A l'inverse, il existe des marqueurs dans le sang qui reflètent la résorption osseuse. Lorsque l'os se résorbe, le collagène est détruit, ce qui libère des fragments et des extrémités N terminale et C terminale du collagène de type 1. Ces extrémités C terminales sont dosables dans le sang. En dosant, l'extrémité C terminale et l'ostéocalcine, on apprécie le niveau de formation osseuse et de résorption osseuse.

Les rôles des protéines non collagéniques sont :

- Adhésion des cellules osseuse à la matrice
- Faciliter ou inhiber la minéralisation
- Lier les facteurs de croissance

Il existe de nombreux facteurs de croissance.

Il existe des maladies osseuses dues à des mutations génétiques comme la maladie des os de verre dénommée ostéogénèse imparfaite. Cette maladie est caractérisée par une mutation dans l'un des deux gènes codant pour le collagène de type I. Cette mutation provoque une mauvaise trimérisation du collagène de type I entraînant une fragilité osseuse extrême ce qui facilite l'apparition de fractures. En plus des fractures, on observe des modifications de la forme des os qui sont induites par ces fractures. Dans certaines formes d'ostéogénèse imparfaite, on peut observer des sclérotiques bleutées.

Ainsi le collagène est une protéine essentielle pour la matrice osseuse.

b) La Matrice Minérale

La matrice minéralisée contient un stock de 1,2 kg de calcium et 600 gr de phosphore et joue un rôle de réservoir. La majorité du calcium est stockée sous forme de cristaux d'hydroxyapatite ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$).

Le mécanisme de minéralisation est caractérisé par :

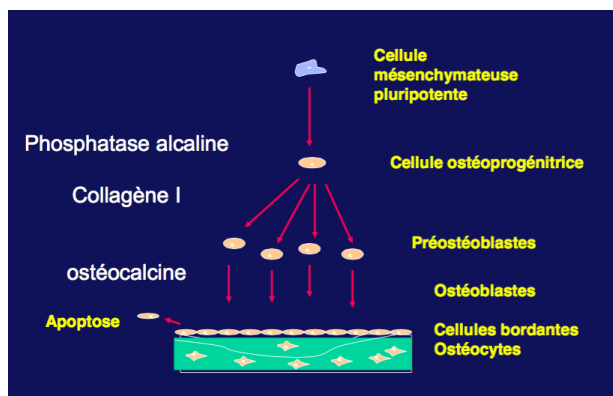
- Un apport de calcium et de phosphore, grâce à la phosphatase alcaline produite par les ostéoblastes.
- L'action des protéines collagéniques qui facilitent cette minéralisation.

C'est un phénomène actif sous la dépendance des ostéoblastes.

Cette minéralisation est favorisée par la matrice organique, les protéines non collagéniques et par les cellules osseuses qui constituent ce tissu.

c) Les Ostéoblastes

Les ostéoblastes sont des cellules qui **synthétisent et minéralisent la MEC**. Ils sont situés le long de la surface osseuse. Lors de cette minéralisation, tout d'abord, les ostéoblastes synthétisent une matrice non minéralisée appelée ostéoïde. Puis les cristaux d'hydroxyapatite se déposent via des microvésicules matricielles et le tissu se minéralise. Durant ce temps, la plupart des ostéoblastes vont mourir par apoptose alors que d'autres se différencient en ostéocytes.



Les ostéoblastes proviennent de cellules mésenchymateuses pluripotentes qui deviennent des cellules ostéoprogénitrices pour donner des pré-ostéoblastes. Les pré-ostéoblastes deviennent des ostéoblastes qui peuvent donner soit des cellules bordantes au repos, soit des ostéocytes, qui produisent de la phosphatase alcaline, du collagène I et de l'ostéocalcine. Les cellules qui ne se différencient pas en ostéocytes meurent par apoptose.

Il existe 2 facteurs importants dans la formation osseuse. Le facteur de transcription RUNX2 qui permet aux cellules mésenchymateuses de se différencier en ostéoblastes. Et la protéine LRP5 qui joue un rôle majeur dans la formation osseuse.

- RUNX2 est facteur majeur de transcription qui induit la différenciation ostéoblastique à partir des cellules mésenchymateuses et qui produit les premières cellules ostéoprogénitrices. Lorsque l'on inactive ce facteur, les souris sont létales et ne forment plus de tissu osseux minéralisé. Runx2 est exprimé par les cellules stromales, les précurseurs ostéoblastiques et les chondroblastes. Son expression augmente avec la différenciation ostéoblastique et elle induit l'expression des gènes de la MEC. C'est un **facteur de transcription** indispensable à la différenciation ostéoblastique. Il régule aussi la différenciation hypertrophique des chondrocytes.
- LRP5 (Low density receptor related protein 5) est un co-récepteur de la voie Wnt dont l'activation (en inhibant GSK3) induit le passage de la bêta-caténine dans le noyau et l'augmentation de plusieurs gènes de prolifération dont ceux des ostéoblastes.

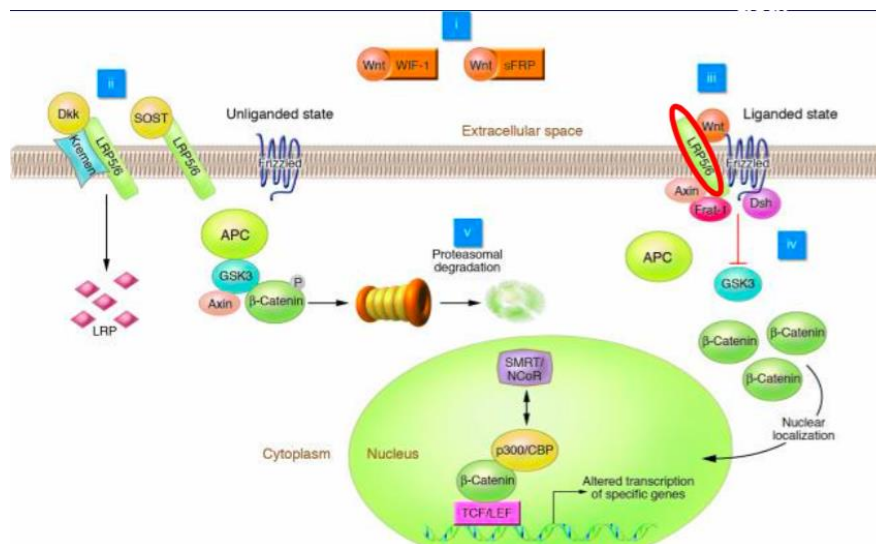
A partir d'une cellule souche multipotente, on peut obtenir des cellules différentes en fonction des facteurs de transcription : MyoD induit la différenciation vers des cellules musculaires, RUNX2 les cellules ostéoblastiques, PPARgamma les cellules adipeuses et SOX9 les chondrocytes.

d) La Voie Wnt

Concernant la voie Wnt,

La voie Wnt emprunte deux voies :

- la voie canonique (principale) qui dépend de la bêta-cat
- la voie non canonique (non principale) qui dépend du calcium intracellulaire



Dans la voie canonique, à l'état basale, bêta-cat est phosphorylée par le complexe : GSK3 / APC/ Axine. Cette phosphorylation favorise l'ubiquitination de bêta-cat qui sera ensuite dégradée par le protéasome.

Lorsque Wnt est activée, GSK3 est inhibé par DSH, ce qui empêche la phosphorylation de B-cat et donc sa dégradation. Bêta-cat passe alors dans le noyau et active des facteurs de transcription comme TCF. Pour être activée, Wnt se lie à son récepteur Frizzled et son co-récepteur LRP5.

Les mécanismes de régulation de la voie Wnt :

- Présence de Frizzled soluble
- Inhibiteur de Wnt soluble
- Régulation du co-récepteur LRP5 par sa liaison à un autre récepteur.

A l'état inactif, LRP5 est lié à un récepteur Kremen par l'intermédiaire d'une protéine appelée Dkk, ce qui induit son endocytose et sa destruction.

De plus, lorsque LRP5 se lie à une protéine appelée la sclérostine (ou SOST), LRP5 n'interagit pas avec son récepteur Frizzled bloquant ainsi la voie Wnt. C'est un exemple de régulation de LRP5.

La voie Wnt canonique est donc **une voie majeure dans l'ostéof ormation**.

LRP5 a été découvert à travers deux maladies rares :

- Le syndrome de l'ostéoporose-pseudogliome (OPGG), liée à une mutation inactivatrice du gène LRP5
- Le syndrome de la masse osseuse élevée liée à une mutation activatrice de LRP5 empêchant la fixation de Dkk. Donc LRP5 en excès est recrutée dans la voie de Wnt aboutissant à la formation osseuse.

e) Les Ostéocytes

Les ostéocytes représentent **90 % des cellules osseuses** et sont emmurés dans l'os minéralisé mais reliés entre elles et avec les autres cellules par des canalicules.

Il s'agit du **stade terminal de différenciation des ostéoblastes** et possèdent des marqueurs particuliers comme la sclérostine, FGF23 et DMP1. La sclérostine est une protéine qui empêche l'activation de LRP5. C'est donc un puissant inhibiteur d'ostéof ormation.

Les ostéocytes ont plusieurs rôles :

- Mécano-senseurs, stimulés par des contraintes mécaniques (effet positif)
- Production de protéines comme la prostaglandine et NO
- Régulation du métabolisme phosphocalcique en sécrétant du FGF23 et des récepteurs à la PTH (PTH-R)
- Remodelage de la matrice autour de la lacune par la synthèse de RANKL et de la sclérostine. RANKL est une cytokine importante qui se lie à son récepteur et est un facteur essentiel de la différenciation ostéoclastique.

On observe que l'utilisation de glucocorticoïdes, l'hypoxie, l'ostéoporose et la carence en œstrogène entraîne l'apoptose ostéocytaire. Le squelette devient plus fragile. Les micro-fractures ne sont plus réparées.

1. La Sclérostine ou SOST

La sclérostine est une protéine exprimée uniquement dans l'os et localisée uniquement dans les ostéocytes. La sclérostine inhibe la formation osseuse en inhibant LRP5. SOST est similaire aux protéines qui inhibent BMP.

Chez l'homme on observe des mutations inactivatrices de SOST, la densité osseuse est alors augmentée par rapport à la densité de référence.

On développe alors pour le traitement de l'ostéoporose, des inhibiteurs comme des anticorps Anti-sclérostine (ROMOSUZUMAB ou AMG 685). Ces anticorps favorisent donc la formation osseuse par activation de la voie Wnt.

2. Les Récepteurs Ostéoblastiques

Pour aboutir à la formation du tissu osseux, les ostéoblastes communiquent entre eux via des récepteurs. On observe deux types de récepteurs :

- Les Récepteurs de facteurs de croissance qui augmentent la prolifération et la différenciation ostéoblastique (IGF1, TGFB, BMP, FGF, ...).
- Récepteurs aux hormones : PTH, œstrogènes.

f) Les Ostéoclastes

Les ostéoclastes sont des cellules géantes multi nucléés car elles proviennent de la fusion de plusieurs macrophages. Elle a pour fonction la résorption de l'os via la création d'un compartiment de résorption : la lacune de HOWSHIP.

Les cellules ostéoclastiques proviennent non pas d'une cellule mésenchymateuse comme les ostéoblastes mais de cellules souches hématopoïétiques (CFU-M : Colony Factor Unit-Macrophage). Ils sont issus d'une lignée monocyttaire et nécessitent in vitro d'être co-cultivés avec un ostéoblaste.

En fonction du tissu, ce précurseur (CFU-M) se différencie soit en ostéoclaste dans le tissu osseux (rôle dans la résorption extracellulaire) soit en macrophage dans les autres tissus (rôle dans la phagocytose).

Cette formation nécessite la stimulation par de nombreux facteurs de transcription comme RANK-L secrétés par les cellules stromales avoisinantes en particulier les cellules ostéoblastiques.

En effet les ostéoblastes (ainsi que les ostéocytes) secrètent RANK-L qui va se lier au récepteur RANK sur les monocytes et induit la différenciation cellulaire, la maturation et la fusion des macrophages formant alors des ostéoclastes.

Les ostéoblastes produisent également l'ostéoprotégérine (OPG) qui se lie au RANK, empêchant la fixation de RANK-L et bloquant la différenciation ostéoclastique. Donc par le ratio RANK-L / OPG **les ostéoblastes régulent la différenciation ostéoclastique.**

De plus, l'utilisation de RANK-L soluble est un autre moyen de régulation.

Si on supprime RANK chez la souris, on remarque une élévation de la formation osseuse.

Chez l'homme, on peut observer une ostéoporose sévère due à une mutation inactivatrice dans le gène de l'OPG. Le traitement consiste en des injections sous-cutanée d'OPG ce qui augmente la masse osseuse.

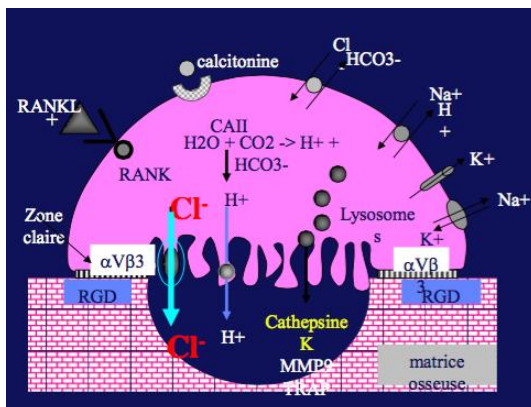
Donc un excès de RANK-L active la différenciation ostéoclastique, favorisant la résorption osseuse et la fragilité de l'os.

A l'inverse, un excès d'OPG inhibe la différenciation ostéoclastique, empêchant la résorption osseuse et favorisant la formation osseuse.

RANK-L et OPG sont régulés par d'autres facteurs comme TNF alpha, IL1-bêta, Vitamine D, PTH qui régulent positivement RANK-L et Œstradiol, TGF-bêta qui régulent négativement OPG.

1. La Résorption Osseuse

L'ostéoclaste est une cellule polarisée qui engendre une adhésion forte entre l'ostéoclaste et la MEC.



Cette adhésion s'effectue via des intégrines spécifiques. Puis au niveau de la lacune d'Howship, l'ostéoclaste acidifie le milieu grâce à des pompes à protons. Afin de maintenir une neutralité électrique, l'ostéoclaste exprime des canaux chlores (faisant entrer des ions chlores dans la lacune). Cette acidification dissout les minéraux déposés sur la matrice. C'est la **déminéralisation de la matrice.**

Une fois les minéraux résorbés, l'ostéoclaste produit des enzymes qui dégradent la MEC, à pH acide telle que la **CAPTHESINE K**. La cathepsine K est un marqueur important des ostéoclastes.

De plus, les ostéoclastes expriment des marqueurs comme des récepteurs RANK où se fixe RANK-L. Cette fixation induit l'activation ostéoclastique.

2. Maladies Associées

L'ostéopétrose (inverse de l'ostéoporose) est une maladie où la densité osseuse est élevée. Cette hausse est causée par un déficit de la résorption osseuse. On parle de l'ostéopétrose bénigne ou maligne.

Les causes sont :

- défaut de l'acidification : absence de canal Chlore (iso électricité perturbée)
- défaut de synthèse de protéase : Cathepsine K (qui dégrade la MEC)

L'ostéopétrose récessif maligne est un défaut de résorption ostéoclastique sévère, entraînant une insuffisance médullaire (baisse de production de globule rouge, plaquette...). Cette forme d'ostéopétrose maligne est généralement létale en raison de l'atteinte de la moelle hématopoïétique.

g) Le Remodelage

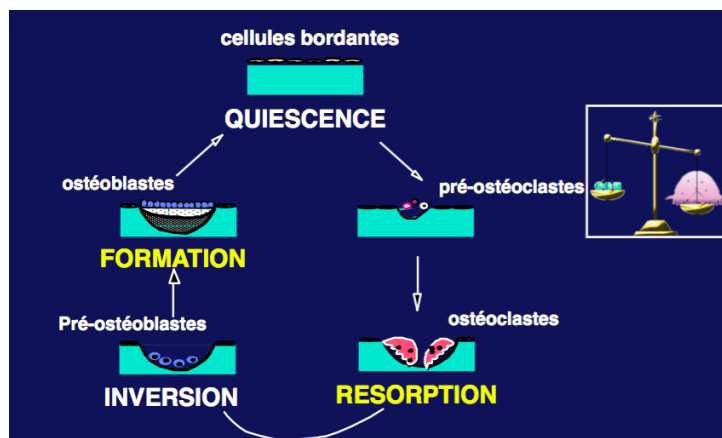
Le tissu osseux est formé d'un os cortical (enveloppe du tissu osseux) et d'un os trabéculaire (à l'intérieur) et est en remodelage constant.

Ce remodelage s'effectue à des vitesses de renouvellement différentes selon la localisation (os corticales/ os trabéculaire).

Chaque unité de remodelage osseux dure environ 3 mois.

Le remodelage se réalise en plusieurs étapes :

- Au niveau du tissu osseux quiescent, les cellules bordantes situées à la surface reçoivent un signal comme par exemple la sécrétion de RANK-L par les ostéocytes.
- RANK-L permet la différenciation des ostéoclastes qui résorbent le tissu osseux minéralisé.
- Lors de la résorption, de nombreux facteurs de croissance qui étaient stockés dans la matrice vont être libérés et vont inhiber l'activité des ostéoclastes et activer celle des ostéoblastes. C'est l'inversion c'est à dire qu'on arrête la résorption osseuse pour activer la formation osseuse.
- Les ostéoblastes forment une MEC d'abord non minéralisée qui sera par la suite minéralisée. Par la suite, les ostéoblastes vont en majorité mourir par apoptose ou devenir des ostéocytes ou revenir à l'état de quiescence (cellule bordante).



Donc l'activation du remodelage est secondaire à la sécrétion de facteurs spécifiques comme RANK-L par les ostéoblastes/ ostéocytes induisant la différenciation des ostéoclastes.

L'ostéoclaste stimule la libération de facteur de croissance activant la prolifération et différenciation ostéoblastique.

Par conséquent le remodelage osseux dépend de la communication entre les **ostéoblastes et les ostéoclastes**.

Il existe **un équilibre constant entre formation et dégradation**. On observe une dérégulation de cet équilibre pour l'ostéoporose.

Le remodelage touche aussi bien l'os cortical que l'os trabéculaire mais on remarque que la fréquence d'activation est plus grande dans l'os trabéculaire que l'os corticale.

Chaque année, 25 % d'os trabéculaire se renouvellent contre 3 % de l'os cortical. L'os trabéculaire possède un renouvellement plus important et plus réactif au changement de la balance.

Malgré le fait que l'os cortical représente plus de 80% de la masse osseuse, la surface d'échange de l'os trabéculaire est plus importante que celle de l'os cortical.

h) Facteurs de croissance et os

Les facteurs de croissance ne sont pas spécifiques du tissu osseux : **BMPs**, IGF-1, TGF-B, FGFs, GM-CSF. Les facteurs solubles sont produits localement par les ostéoblastes et sont **inclus dans la MEC**. Ils maintiennent leur activité biologique par leur liaison à des protéines de support (collagène, héparane sulfate) ou des protéines spécifiques (binding proteins).

Ils sont régulés localement par les hormones ou par les forces mécaniques et agissent de façon locale. Ils augmentent la prolifération et/ou la différenciation des ostéoblastes et sont relargués de l'os lors de la résorption osseuse sous forme active.

IV. Vieillesse et Cancer

a) Vieillesse

La densité minérale osseuse s'acquiert lors de la croissance.

On observe que la densité minérale osseuse maximale est plus importante pour les hommes que pour les femmes. Ils ont donc un stock osseux plus important que les femmes.

Cependant, lors du vieillissement, les femmes perdent beaucoup plus d'os que les hommes. Si cette perte est trop importante, l'os se fragilise et peut se fracturer (ostéoporose).

Donc, plus le stock initial est important, moins on aura de risque d'ostéoporose.

Cette perte osseuse débute vers 50 ans et persiste au cours du vieillissement et est due à une **résorption plus importante que la formation**. Les femmes ont un capital osseux plus bas et perdent plus que les hommes lors du vieillissement.

La perte osseuse ne s'accompagne par forcément de fractures et peut être asymptomatique.

Les facteurs endocriniens impliqués sont :

- Hyperparathyroïdie secondaire
- Carence en œstrogènes (augmente la résorption, diminue la formation)

De plus avec l'âge, on observe une diminution des stimulations mécaniques osseuses (masse musculaire diminuée, activité physique moindre) et une diminution de l'activité des ostéoblastes.

On peut mettre en place des traitements qui empêchent la communication entre les cellules ostéoblastiques et les cellules ostéoclastiques afin de bloquer la résorption osseuse.

Si on inhibe des ostéoclastes avec des biphosphonates, on observe physiologiquement un gain de formation osseuse très important au début. Mais après un certain temps, la densité osseuse atteint un plateau.

De même lorsque l'on traite des patients par l'œstrogène. La densité augmente très rapidement avant d'atteindre un plateau.

b) Ostéolyse d'un cancer

Les cellules cancéreuses libèrent des cytokines qui favorisent la différenciation macrophagique et ostéoblastique. Les cellules tumorales libèrent RANK-L ou diminuent la production d'OPG, ce qui permet la production d'ostéoclastes qui détruisent l'os. L'os en destruction produit des facteurs de croissance qui activent les ostéoblastes mais qui stimulent aussi la prolifération des cellules tumorales. Ainsi de suite, l'on observe une expansion de cellules tumorales qui produisent RANK-L, activant les ostéoclastes, ... Il s'agit d'un **cercle vicieux des métastases osseuses**.

