

LE REMODELAGE OSSEUX

*Cellule e-learning
Mounir KASRI*

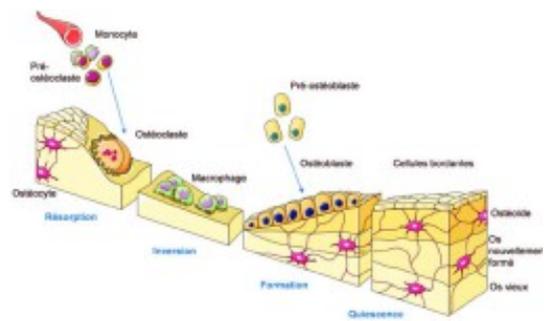
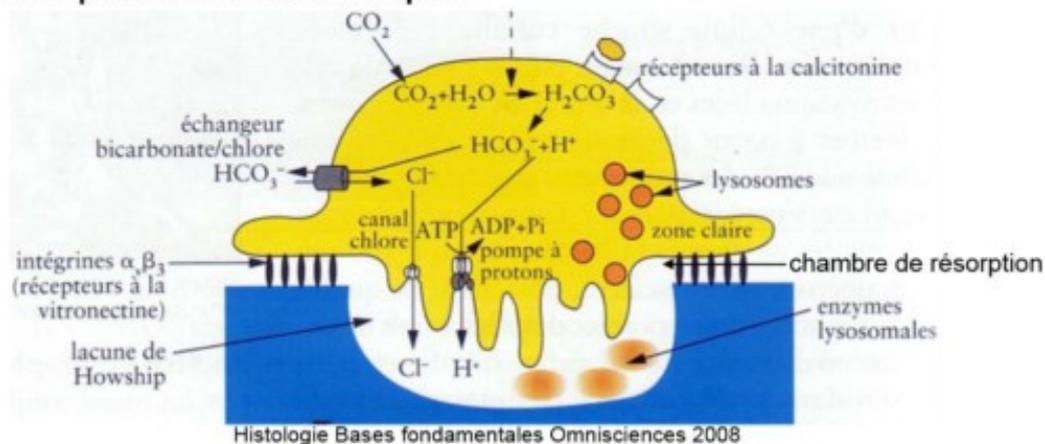


Table des matières



Introduction	3
I - Bases cellulaires du remodelage osseux	4
1. Les différentes phases du remodelage osseux	4
II - Les facteurs locaux du remodelage osseux	7
1. Le système RANK-L/OPG	7
2. L'ostéoprotégérine (OPG)	7
3. Le Transforming Growth Factor bêta (TGF- bêta)	8
4. Les autres facteurs locaux du remodelage	8
III - Les facteurs systémiques du remodelage osseux	10
1. La parathormone (PTH)	10
2. La vitamine D	12
3. Les autres facteurs systémiques	13
IV - Adaptations	15
1. Adaptation à la contrainte mécanique	15
2. Adaptation aux apports énergétiques	15
Glossaire	17
Abréviations	18
Références	19

résorption ostéoclastique



La résorption osseuse

Phase d'inversion

La phase d'«inversion» correspond au remplacement des ostéoclastes par des cellules mononuclées de type macrophagiques, et des ostéoblastes sont recrutés à partir des cellules bordantes.

Les cellules de type macrophagiques seraient responsables de la préparation au comblement de la lacune, avec notamment le dépôt de la ligne cémentante au fond de celle-ci.

Phase de formation

Cette phase Correspond au recrutement des ostéoblastes dans cette lacune qu'ils comblent en apposant une nouvelle matrice organique, le tissu ostéoïde, qui sera ensuite minéralisé : c'est la phase de «formation».

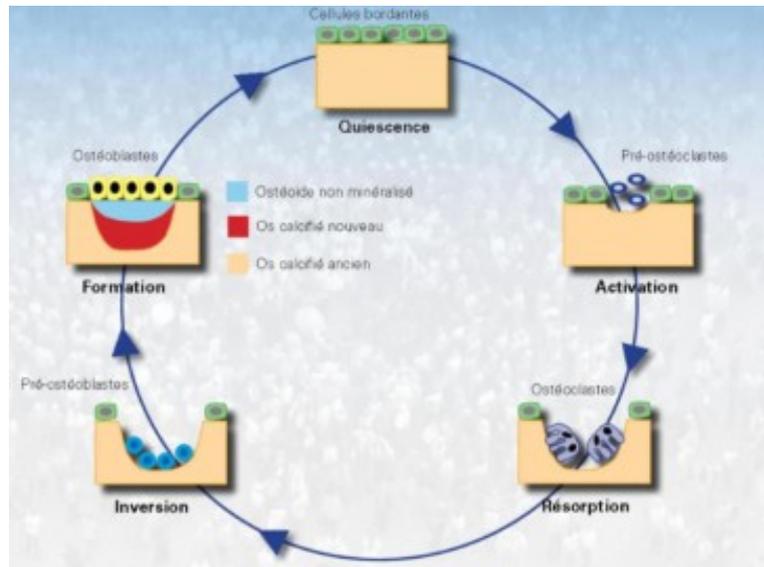
Phase de quiescence

La phase de «quiescence» est la dernière phase pendant laquelle la minéralisation secondaire de la matrice est parachevée. Cette étape correspond à une accumulation de minéral dans la matrice indépendamment des cellules osseuses avec un rôle fondamental dans la résistance mécanique des os. la matrice osseuse est recouverte de cellules bordantes, donc les ostéoclastes n'ont pas accès à la matrice osseuse.

chez l'adulte, un cycle dure environ 4 mois.

Le mécanisme cellulaire de renouvellement du tissu osseux est soumis à l'influence de facteurs exogènes et endogènes dont les plus importants, capables de moduler l'activité des cellules osseuses, sont des facteurs hormonaux et locaux ainsi que les contraintes mécaniques.

Les hormones calciotropes (PTH*, vitamine D et calcitonine) modulent le remodelage osseux, soit directement, soit en modifiant la production des facteurs locaux de régulation du métabolisme osseux.



Les différentes phases du remodelage osseux

Cf. "Le remodelage osseux"

Les facteurs locaux du remodelage osseux

II

Ces facteurs sont essentiellement produits par les ostéoblastes et les cellules du microenvironnement osseux. Ils constituent souvent des intermédiaires locaux issus de l'action de certaines hormones systémiques.

1. Le système RANK-L/OPG

Les ostéoblastes sont nécessaires à la différenciation des ostéoclastes. Le système RANK-L/OPG, médiateur de cette communication intercellulaire entre ostéoblastes et ostéoclastes, exerce un rôle fondamental dans le contrôle de l'ostéoclastogénèse, la plupart des hormones et cytokines modulant la résorption osseuse, agissant au moins en partie à travers cette voie.

RANK-ligand est une cytokine "TNF-related" transmembranaire avec un court domaine N-terminal intracytoplasmique et une longue portion extracytoplasmique C-terminale. Le domaine extracytoplasmique de RANK-L est capable de reconnaître de manière sélective des cellules progénitrices hématopoïétiques engagées dans la différenciation ostéoclastique sous l'influence de M-CSF (CSF-1^{*})*.

Cette partie peut également être libérée sous forme soluble dans le compartiment extra-cellulaire. RANKL est capable d'activer le récepteur RANK (Receptor Activating NF Kappa B) exprimé par les cellules de la lignée ostéoclastique et d'agir de manière multiple sur l'activité ostéoclastique.

RANK-L est en effet nécessaire pour stimuler la différenciation des pré-ostéoclastes en cellules matures mais aussi pour maintenir leur niveau d'activité et prolonger leur durée de vie en inhibant leur apoptose.

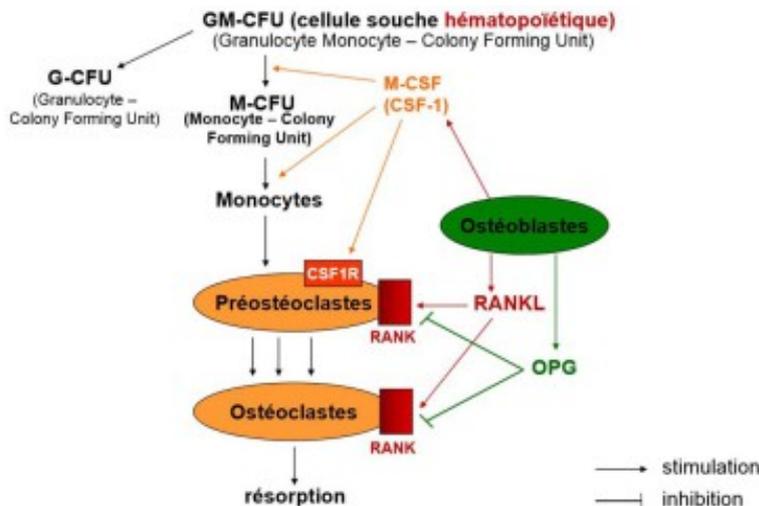
Les facteurs stimulant la résorption osseuse quels qu'ils soient, stimulent la transcription de RANK-L.

2. L'ostéoprotégérine (OPG)

L'OPG^{*} est une glycoprotéine produite en particulier par les ostéoblastes et aussi par d'autres cellules de la moelle osseuse. A l'inverse des autres membres de la famille des récepteurs du TNF, elle ne possède pas de domaine transmembranaire et agit donc comme un récepteur soluble dans le milieu extracellulaire.

L'OPG agit comme un récepteur piège de RANKL dont il inhibe ainsi l'action. Plus précisément, c'est le ratio entre le niveau d'expression de RANKL et de son récepteur "piège" OPG par les ostéoblastes, qui contrôle la résorption ostéoclastique. Plus récemment, il a été montré que RANKL pouvait être exprimé par d'autres cellules, notamment par les lymphocytes T activés et les synoviocytes au cours de rhumatismes inflammatoires tels que la polyarthrite rhumatoïde, induisant ainsi les phénomènes de résorption osseuse périarticulaire.

Ainsi, les ostéoblastes contrôlent le niveau de stimulation des ostéoclastes. Il a par ailleurs été montré que la délétion génique d'OPG entraînait une ostéoporose sévère caractérisée par une résorption excessive, alors qu'une sur-expression d'OPG entraîne une ostéopétrose confirmant ainsi le rôle crucial du système RANKL /OPG dans la détermination de la masse osseuse.



Origine des ostéoclastes

3. Le Transforming Growth Factor bêta (TGF- bêta)

Le TGF bêta constitue l'un des facteurs de croissance les plus abondamment stockés dans la matrice osseuse. Il est sécrété par les cellules en culture, dont les ostéoblastes, sous une forme biologiquement inactive, laquelle peut être activée in vitro par acidification ou par l'action d'une protéase telle que la plasmine. Impliqué dans les phénomènes de cicatrisation, le TGF bêta est un facteur chimiotactique qui recrute différents types cellulaires, notamment les précurseurs ostéoblastiques, aux sites de réparation et d'inflammation. Il présente également des effets inhibiteurs sur la résorption osseuse en inhibant la formation et l'activation des ostéoclastes. Le TGF bêta peut agir sur les précurseurs des ostéoclastes en inhibant leur prolifération et leur formation ou sur les ostéoclastes matures en induisant leur apoptose.

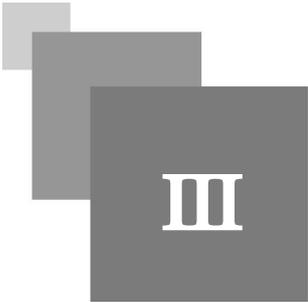
4. Les autres facteurs locaux du remodelage

Les Insulin Growth Factors (IGFs) : L'os est une source très riche en IGFs. Les IGFs jouent un rôle important dans la formation du tissu osseux. L'IGF-1 a un effet mitogène important sur les chondrocytes et les ostéoblastes. Il stimule également la différenciation ostéoblastique en augmentant la transcription de collagène, d'ostéocalcine et la production de cytokines.

Les prostaglandines : Les prostaglandines sont produites localement par les ostéoblastes, grâce à l'expression des prostaglandines G/H synthases (PGHS) ou cyclo-oxygénases (COX1 et 2). La PGE2*, principale prostaglandine synthétisée par les ostéoblastes, a des effets variables sur le métabolisme osseux avec des effets stimulateurs ou inhibiteurs de la formation et de la résorption osseuse selon la dose et le mode d'administration. In vivo, la PGE2 stimule l'activité de résorption en augmentant la prolifération des précurseurs ostéoclastiques. Les PG*s augmentent également la fréquence d'activation des BMU, avec pour résultante une élévation de la

masse osseuse. Administrées par voie locale, les PG* augmentent la formation périostée et la vascularisation. In vitro, les effets de la PGE2 sont biphasiques sur la synthèse de collagène et sur la production d'IGF-I et des IGFBP**s, en fonction des doses utilisées et du type de récepteur impliqué. La PGE2 inhibe la résorption osseuse par les ostéoclastes matures.

Les facteurs systémiques du remodelage osseux



III

Les facteurs systémiques du remodelage osseux sont *des hormones calciotropes* : Les hormones calciotropes interviennent dans le maintien de *l'homéostasie phosphocalcique* en agissant sur trois organes :

- *l'intestin*
- *l'os*
- *le rein*

Les hormones calciotropes les plus importantes sont la parathormone et la vitamine D active.

1. La parathormone (PTH)

La PTH est au centre de la régulation du métabolisme osseux.

Il s'agit d'une protéine de 84 acides aminés, synthétisée par les glandes parathyroïdes.

- *Elle est activée par l'hypocalcémie et inhibée par l'hypercalcémie.*
- Elle stimule la résorption osseuse, induisant un flux de calcium de l'os vers le sang.
- Elle augmente la réabsorption tubulaire rénale du calcium et elle diminue la réabsorption tubulaire rénale du phosphore.
- Elle est *hypercalcémiant*e et hypophosphorémiante.

La PTH agit par le biais d'un récepteur commun avec la PTHrP présent sur les ostéoblastes mais absent des ostéoclastes. La PTH 1-84 est clivée rapidement en fragments N et C terminaux.

Les fragments N-terminaux peuvent activer le récepteur de la PTH/PTHrP, alors que les fragments C-terminaux auraient une action inhibitrice peut être par le biais de récepteurs spécifiques qui restent encore à identifier.

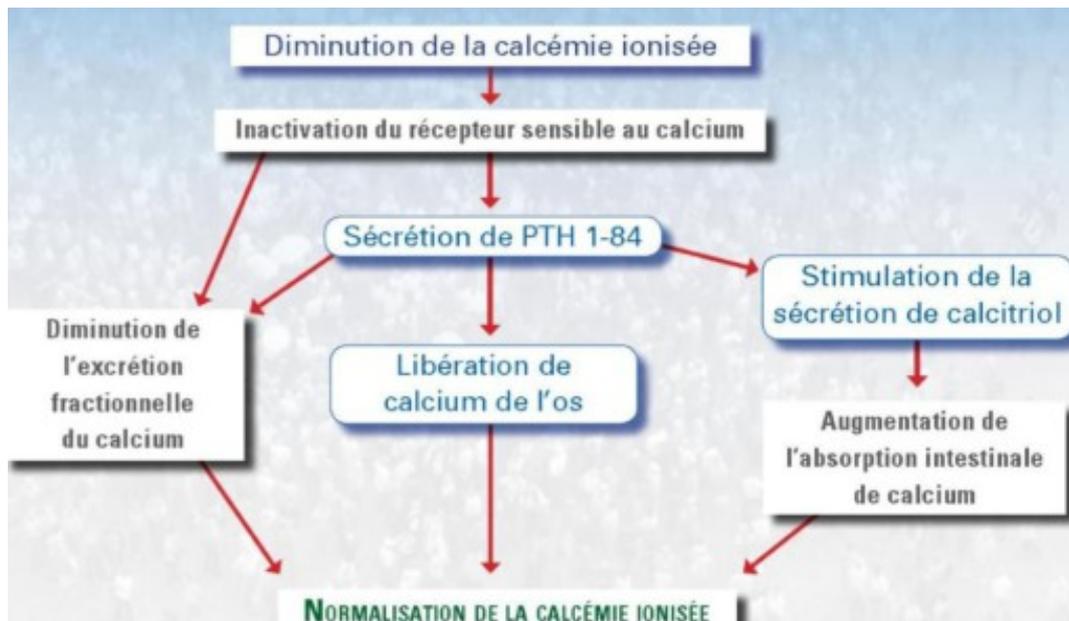
Les effets de la PTH sont en fait complexes, dépendant de la dose et du mode d'administration, continu ou intermittent.

Ainsi, elle exerce un effet anabolique sur le tissu osseux *in vivo* lorsqu'elle est administrée de façon intermittente, avec une augmentation du nombre et de l'activité des ostéoblastes.

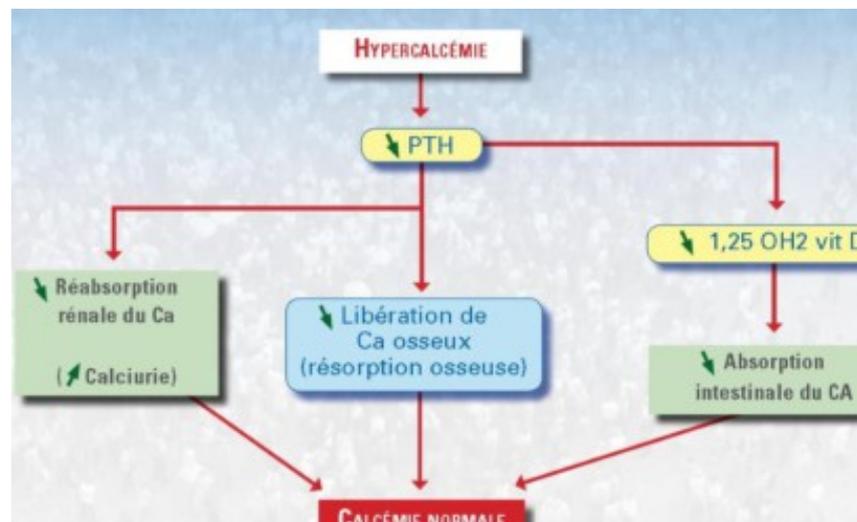
En revanche, elle est catabolique lorsqu'elle est administrée de façon continue.

Ces effets apparemment paradoxaux pourraient être expliqués notamment par l'élévation du ratio OPG / RANKL, limitant le couplage formation / résorption osseuse sous administration intermittente de PTH. A l'inverse, une élévation continue induit une balance en faveur de RANK-L entraînant un remodelage osseux accéléré avec une résorption osseuse supérieure à la formation.

Les effets de la PTH sur l'os peuvent également être indirects car la PTH induit la synthèse de nombreux facteurs locaux comme l'interleukine 6 ou les IGFs, et module l'activité du TGF bêta en stimulant son interaction avec son récepteur. Enfin, la PTH est le principal facteur qui stimule la synthèse rénale du calcitriol à partir du 25(OH) D3 circulant, via l'activation de la 1α -hydroxylase rénale, qui lui-même module le remodelage osseux.



Mise en je de la parathormone en cas d'hypocalcémie



Mise en je de la parathormone en cas d'hypercalcémie

Il existe une régulation plus lente du métabolisme des parathyroïdes, sur plusieurs heures, par le métabolite actif de la vitamine D (1,25 dihydroxyvitamine D) qui diminue le taux de ARNm de la PTH exprimée par les cellules parathyroïdiennes.

Au niveau des reins, la PTH a une triple action pour réguler la calcémie :

- Elle augmente la réabsorption du calcium
- Elle augmente l'excrétion du phosphate
- Elle active l'hydroxylase 1 α qui transforme la vitamine D en son métabolite actif : 1,25-(OH)₂ D au niveau du tubule proximal.

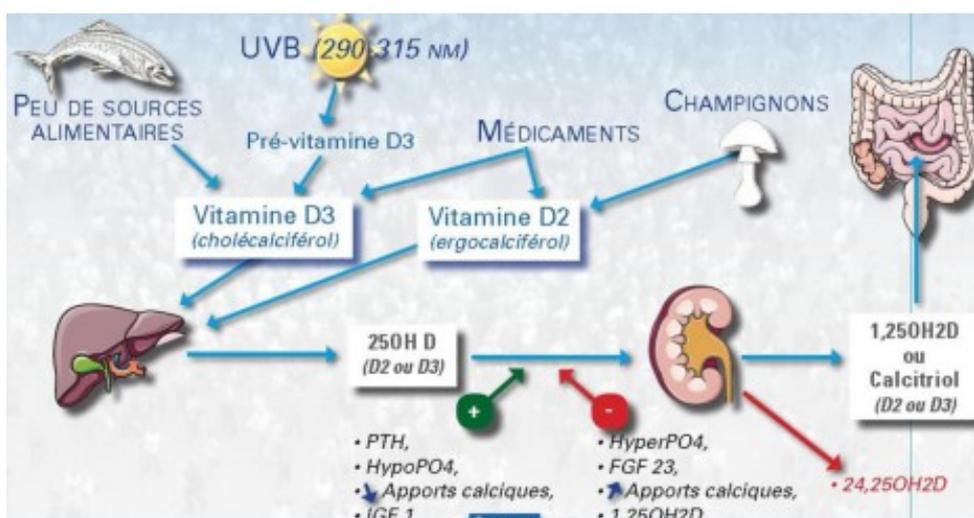
Sur l'os, la PTH a plusieurs effets :

- Augmente la résorption osseuse par stimulation de la différenciation des ostéoclastes et de leur prolifération.
- Effets anaboliques sur la croissance osseuse et la formation osseuse par une triple action de la PTH sur les ostéoblastes :
- Conversion des cellules bordantes en ostéoblastes
- Stimulation de l'expression par les ostéoblastes matures de facteurs de croissance tels, IGF 1, TGF, FGF*
- Prolongation de la vie de l'ostéoblaste en inhibant l'apoptose

2. La vitamine D

La vitamine D est d'origine cutanée (synthèse à partir d'un dérivé du cholestérol, sous l'effet des UVB) ou alimentaire. *La vitamine D active est le 1,25(OH)₂ D₃ ou calcitriol* ; qui résulte de l'action d'une 25-hydroxylase hépatique et d'une 1 α -hydroxylase rénale. Elle joue un rôle essentiel en tant que régulateur de l'homéostasie phosphocalcique et de la croissance du squelette, en stimulant l'absorption intestinale du calcium et du phosphate, en stimulant la résorption osseuse, en favorisant la minéralisation osseuse et en exerçant un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de PTH. Elle est hypercalcémiante et hyperphosphatémiante. Mais elle a aussi des effets directs sur les cellules osseuses. La 1,25(OH)₂ D₃ stimule ainsi l'expression de nombreux gènes par les ostéoblastes, tels que la phosphatase alcaline, l'ostéocalcine et le collagène de type I. Ces effets complexes peuvent varier selon l'état de différenciation de ces cellules.

Une carence sévère en vitamine D est à l'origine du rachitisme (enfant) et de l'ostéomalacie (adulte). Une simple insuffisance en vitamine D expose à un risque accru de fractures chez les sujets âgés.



Métabolisme de la vitamine D

La métabolisation de la vitamine D se fait en 2 étapes. La première se fait dans le foie où elle subit une hydroxylation en 25. La deuxième se fait dans le rein où elle est hydroxylée en 1 par une 1 α hydroxylase. Les taux de 1,25 (OH) $_2$ vitamine D sont maintenus stables par le contrôle de l'activité de l'hydroxylase par la PTH. Le catabolisme de la 1,25 (OH) $_2$ vitamine D se fait par une 24 hydroxylase qui donnera des métabolites rapidement éliminés après métabolisation et dégradation.

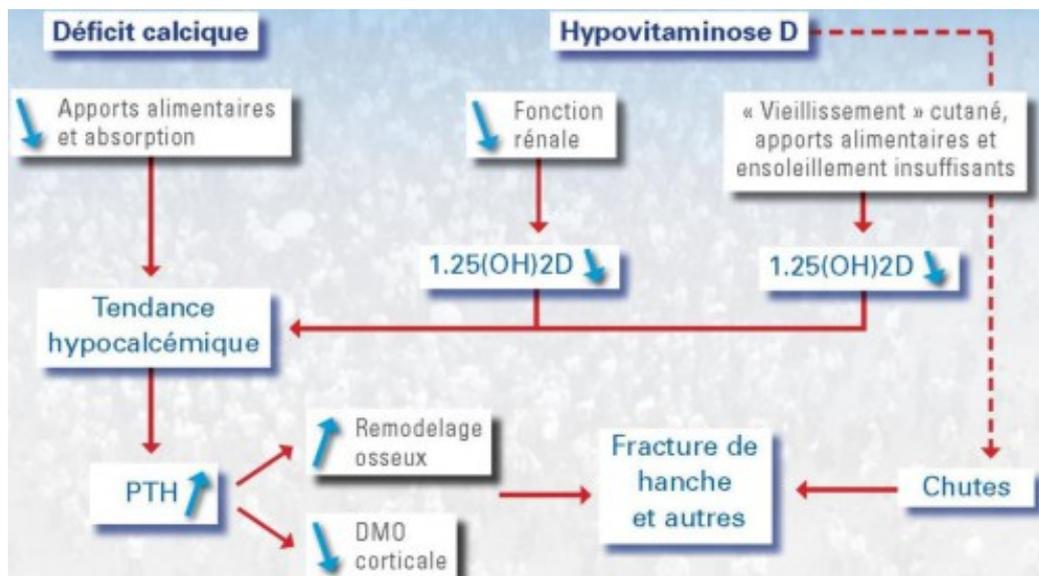
La 1,25 (OH) $_2$ vitamine D représente le principal principe actif de la vitamine D. Elle est impliquée dans l'homéostasie du calcium et du phosphate. Sa principale action est de stimuler l'absorption intestinale du calcium et du phosphate.

Au niveau de l'os, elle active la différenciation et la maturation des ostéoblastes en présence de PTH. A doses physiologiques, l'effet est anabolique et les ostéoblastes sécrètent la matrice osseuse. A doses importantes, l'effet est inverse. Les ostéoblastes activent la différenciation et la prolifération des ostéoclastes qui vont détruire l'os et permettre la mobilisation du calcium. Elle régule aussi l'homéostasie calcique en agissant sur la parathyroïde, où elle induit une suppression de la prolifération des cellules parathyroïdiennes qui sécrètent PTH.

La 1,25 (OH) $_2$ vitamine D agit par l'intermédiaire d'un récepteur à la vitamine D (VDR), qui est nucléaire ; L'inactivation du gène qui code pour VDR, chez la souris induit une diminution de la formation osseuse. A l'inverse sa surexpression favorise la formation de l'os à partir du périoste. Ces données montrent que la vitamine D a un effet anabolique important sur l'ostéogénèse in vivo.

Elle stimule également l'expression de gènes ostéoblastiques comme l'ostéopontine et l'ostéocalcine, ce dernier effet impliquant Cbfa1.

La Vitamine D est indispensable à la minéralisation du tissu osseux c'est-à-dire à l'accrétion du minéral (calcium pour 90 %) sur la trame collagénique élaborée par les ostéoblastes.



Déficit calcique, hypovitaminose D et risque de fractures

3. Les autres facteurs systémiques

Les hormones sexuelles

En dehors du contrôle de l'homéostasie phosphocalcique, les œstrogènes sont les principaux régulateurs hormonaux du niveau de remodelage du tissu osseux indépendamment du sexe.

Adaptations

IV

1. Adaptation à la contrainte mécanique

Les effets des contraintes mécaniques sur la masse et l'architecture du tissu osseux impliquent une modulation du remodelage osseux répondant au concept de mécanostat.

Selon ce concept, il existe en fonction du niveau de contrainte appliqué à l'os, une fenêtre au sein de laquelle le tissu osseux est capable de s'adapter en augmentant l'activité de formation osseuse tout en réduisant de manière découplée la résorption.

A l'inverse, dans les situations exagérées d'hypercontrainte comme dans celles à niveau de contrainte insuffisant, il se produit une perte osseuse par le fait d'une balance résorption/formation osseuse défavorable.

Les mécanismes contrôlant ce mécanostat sont complexes. Ils font intervenir différents facteurs locaux déjà cités comme les prostaglandines, grâce à la mise en jeu de structures cellulaires mécanoréceptrices comme le cytosquelette et les molécules impliquées dans l'adhérence des cellules à la matrice osseuse. Les ostéocytes, grâce à leur localisation intra-matricielle et au réseau de connexion qu'ils établissent avec les cellules de leur voisinage, semblent les meilleurs candidats pour être les maîtres d'œuvre de cette adaptation.

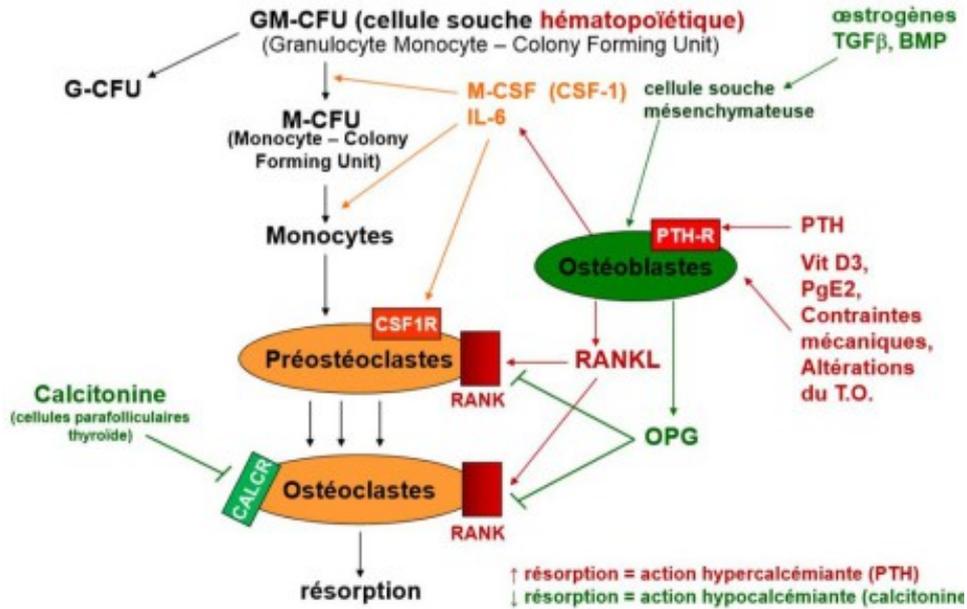
2. Adaptation aux apports énergétiques

Le poids corporel est un des déterminants de la densité minérale osseuse et les deux composantes essentielles du poids corporel, la masse grasse et la masse maigre, contribuent à cette interrelation.

Les effets de la masse grasse sur le squelette peuvent s'expliquer partiellement par l'augmentation de charge mécanique sur les os porteurs.

La production d'œstrogènes par aromatisation des androgènes dans l'adipocyte peut également contribuer à ces effets chez les femmes ménopausées.

Par ailleurs, la relation entre la masse grasse et le squelette peut également dépendre des apports énergétiques et les effets directs sur le tissu osseux des facteurs impliqués dans la régulation de l'appétit, de la dépense énergétique et des stocks en masse grasse.



résumé sur les facteurs du remodelage osseux

Remarque : Effets hormonaux et nutritionnels

L'hormone de croissance (somatotrophine ou GH) :

- si carence durant enfance ---> Nanisme
- si excès durant l'enfance ---> Gigantisme
- si excès durant l'âge adulte ---> acromégalie*

Hormones sexuelles (œstrogènes et androgènes) :

- si développement sexuel précoce ---> arrêt de la croissance
- si déclin chez le sujet âgé ---> fragilisation osseuse

Carence en vitamine D chez l'enfant ---> rachitisme*

Carence en vitamine C ---> retard de la croissance et consolidation des fractures

* *

*

Le tissu osseux est un tissu spécialisé, qui possède deux types de fonctions antagonistes :

- des fonctions mécaniques
- des fonctions métaboliques (avec libération de calcium pouvant aboutir à une fragilisation osseuse)

Cependant, les fonctions métaboliques sont prioritaires et permettent le fonctionnement de différents appareils et systèmes.

Donc le remodelage osseux réside dans un équilibre entre les deux fonctions dans les conditions normales.

Glossaire

Acromégalie

L'acromégalie est une maladie qui se caractérise par une croissance exagérée du visage et des extrémités lorsqu'elle se manifeste après la puberté, et par une très grande taille (gigantisme) lorsqu'elle survient avant la puberté. Elle est due à une sécrétion excessive de l'hormone de croissance. Elle est également appelée maladie de Pierre Marie, d'après le

nom du médecin qui l'a décrite.

IGFBPs

Famille de 6 protéines qui se fixent aux insulin-like growth factors (IGF) I et II, et circulent dans le plasma. On peut donc mesurer les concentrations des six IGFBP.

M-CSF

facteur de stimulation des colonies de macrophages, est une cytokine sécrétée qui provoque la différenciation des cellules souches hématopoïétiques en macrophages ou autres types de cellules apparentés.

Rachitisme

Le rachitisme est une maladie du squelette se manifestant au niveau des zones osseuses à croissance rapide. Elle se caractérise par une insuffisance de calcification des os et des cartilages et elle est due à une carence en vitamine D et en calcium.

Références

Le processus de cicatrisation et le remodelage osseux en implantologie : partie 1 : les facteurs influençant l'ostéointégration

S.LE TROADEC, thèse pour le diplôme d'état de docteur en chirurgie dentaire

Le tissu osseux

A.McLEER FLORIN, Université Joseph Fourier de Grenoble- Cours Histologie – Etude des tissus

Vidéos remodelage osseux

Laboratoires Servier, Servier techBlog.<http://www.servier-techblog.com/>