FACULTE DE MEDECINE D'ALGER

Aspects biochimiques du remodelage osseux

Pr M.ARAB
Dr DENIA

2eme Année Médecine
année 2019/2020

Plan

Introduction

1- composition histologique, biochimique et cellulaire du tissu osseux

1-1composition histologique du tissu osseux

1-1-1 Os cortical
1-1-2 Os trabéculaire

1-2 Composition biochimique de la matrice extracellulaire osseuse

1-2-1 les collagènes
1-2-2 les protéines non collagèniques

1-3Composition cellulaire du tissu osseux

1-3-1Ostéoblastes
1-3-2Ostéoclastes
1-3-3Ostéocytes

2- Physiologie du remodelage osseux
3- Remodelage osseux et régulation du métabolisme phosphocalcique

4- Contrôle du remodelage osseux
4-1 Les facteurs hormonaux :
4-1-1 la PTH
4-1-2 la 1,25(OH)2 D
4-1-3 la calcitonine
4-1-4les estrogènes
4-1-5 Glucocorticoïdes

4 Les facteurs locaux :

4-2-1Prostaglandines
4-2-2 L'interleukine 1 (IL-1)
4-2-3 Le tumor necrosis factor α (TNFα)
4-2-4 L'interferon γ (INFγ)
4-2-5 Le fibroblast growth factor (FGF)
4-2-6 L'epidermal growth factor (EGF)
4-2-7 Le platelet derived growth factor (PDGF)
4-2-8 Le transforming growth factor β
Conclusion

Introduction : Sur le plan biochimique, le tissu osseux résulte de l'association d'éléments inorganiques (les ions calcium et phosphates) et d'une matrice organique protéique principalement constituée de collagène, l'ensemble conférant au squelette sa rigidité. Au-delà de son rôle de soutien des organes et dans la locomotion, le squelette joue un rôle fondamental dans l'homéostasie phosphocalcique. Afin d'assurer cette fonction vitale, l'os est durant toute la vie adulte continuellement soumis à des remaniements dans un processus appelé remodelage.

Le remodelage osseux consiste en l'alternance d'une phase de résorption ou dégradation osseuse et d'une phase de formation osseuse.

Il fait appel à l'action de cellules spécialisées, les ostéoclastes en charge de la résorption, les ostéoblastes en charge de la formation et de la minéralisation osseuse et les ostéocytes qui jouent un rôle fondamental dans l'initiation et le contrôle cellulaire du remodelage osseux.

Le remodelage osseux est un processus complexe dont la régulation fait intervenir des facteurs systémiques hormonaux et des facteurs locaux. Ce contrôle assure un équilibre parfait entre résorption et formation osseuse. **L'intégrité du squelette et la régulation de l'homéostasie phosphocalcique dépendent étroitement de cet équilibre**.

1- composition histologique, biochimique et cellulaire du tissu osseux :

1-1 composition histologique du tissu osseux :

Le tissu osseux se compose sur le plan histologique de l'os cortical et de l'os trabéculaire (figure2)

1-1-1 L'os cortical : forme une couche fine et dense de tissu calcifié et compose l'essentiel de la diaphyse des os longs. 85 à 90 % du squelette est constitué par de l'os cortical. Le reste du squelette (environ 15 %) est constitué d'os trabéculaire encore appelé os spongieux.

l'os cortical remplit principalement une fonction mécanique de protection

1-1-2 Os trabéculaire : organisé en travées formant un réseau tridimensionnel, est **constitué majoritairement par le tissu hématopoïétique**, la matrice osseuse ne représentant que 15 à 25 % de ce tissu. Parmi les os riches en os trabéculaire, on peut citer les vertèbres, les os du poignet et l'extrémité **supérieure** du fémur.

L'os trabéculaire joue un rôle prépondérant dans les échanges métaboliques permettant de contribuer efficacement à l'équilibre phosphocalcique.

L'os trabéculaire subira un renouvellement plus fréquent que l'os cortical (approximativement 5 fois plus) et ceci aura pour conséquence de le rendre plus fragile en cas de déséquilibre.

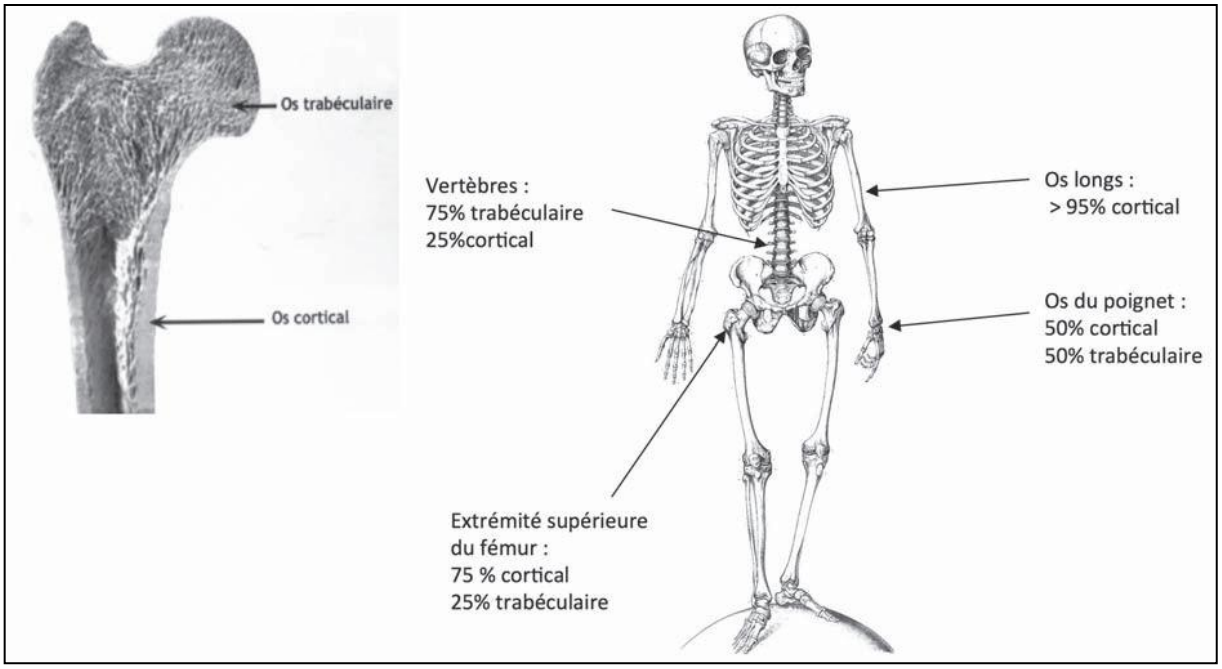
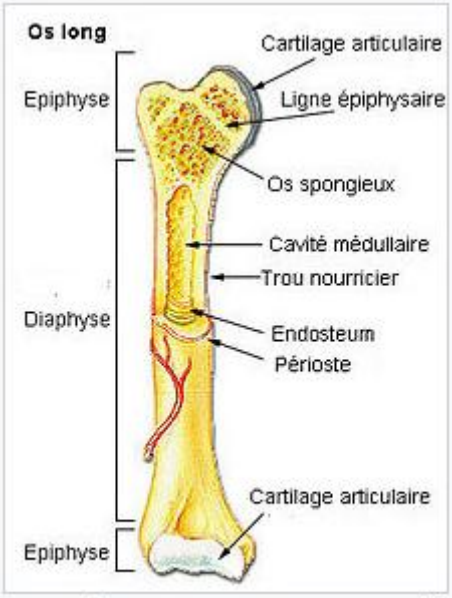


Figure 1 : Répartition entre os trabéculaire et os cortical selon le site osseux



Les différentes parties d'un os long.

L’os est composé de constituants fondamentaux qui sont :

- la matrice extracellulaire, abondante dans l’os, formée par les fibres de collagène et les protéines non collagéniques
- les cellules.

1-2 Composition biochimique de la matrice extracellulaire osseuse :

La matrice osseuse comporte une fraction minérale (70 %) et une fraction organique (30 %).

La fraction organique est constituée de 90 % par du collagène de type I, les 10 % restant étant constitués par du collagène mineur et des protéines non collagéniques.

1-2-1 Les collagènes : ils appartiennent à la famille de glycoprotéines spécialisées.

La biosynthèse a lieu dans le réticulum endoplasmique granuleux sous forme de précurseurs appelés **procollagène** qui comporte deux domaines globulaires situés aux extrémités N et C terminales appelées respectivement **les propeptides N et C terminaux**.
Dans le milieu extracellulaire, action des protéases sur le procollagène qui clivent les propeptides N et C terminaux faisant alors apparaître deux parties distinctes dans la molécule de collagène :
Le collagène a une conformation hélicoïdale avec des extrémités N et C terminales appelées **télopeptides N et C terminaux** composés en des séquences linéaires de 10 à 25 acides aminés.
Association spontanée des molécules de collagène dans le milieu extracellulaire pour former **des fibrilles.** Cette association fait intervenir un système enzymatique permettant la formation de pontages intermoléculaires aux extrémités N et C terminales. La formation de ces ponts intermoléculaires procède de plusieurs étapes et aboutit à la synthèse de liaisons croisées ou « cross links » qui confèrent à l’os sa rigidité et ses propriétés mécaniques.

Deux types distincts de molécules de pontage trivalentes ont été isolés : l’hydroxylysylpyridinoline encore appelé plus simplement pyridinoline dont l’abréviation est HP, Pyr ou Pyd et la lysylpyridinoline encore appelée désoxypyridinoline dont l’abréviation est LP, Dpyr ou Dpd.

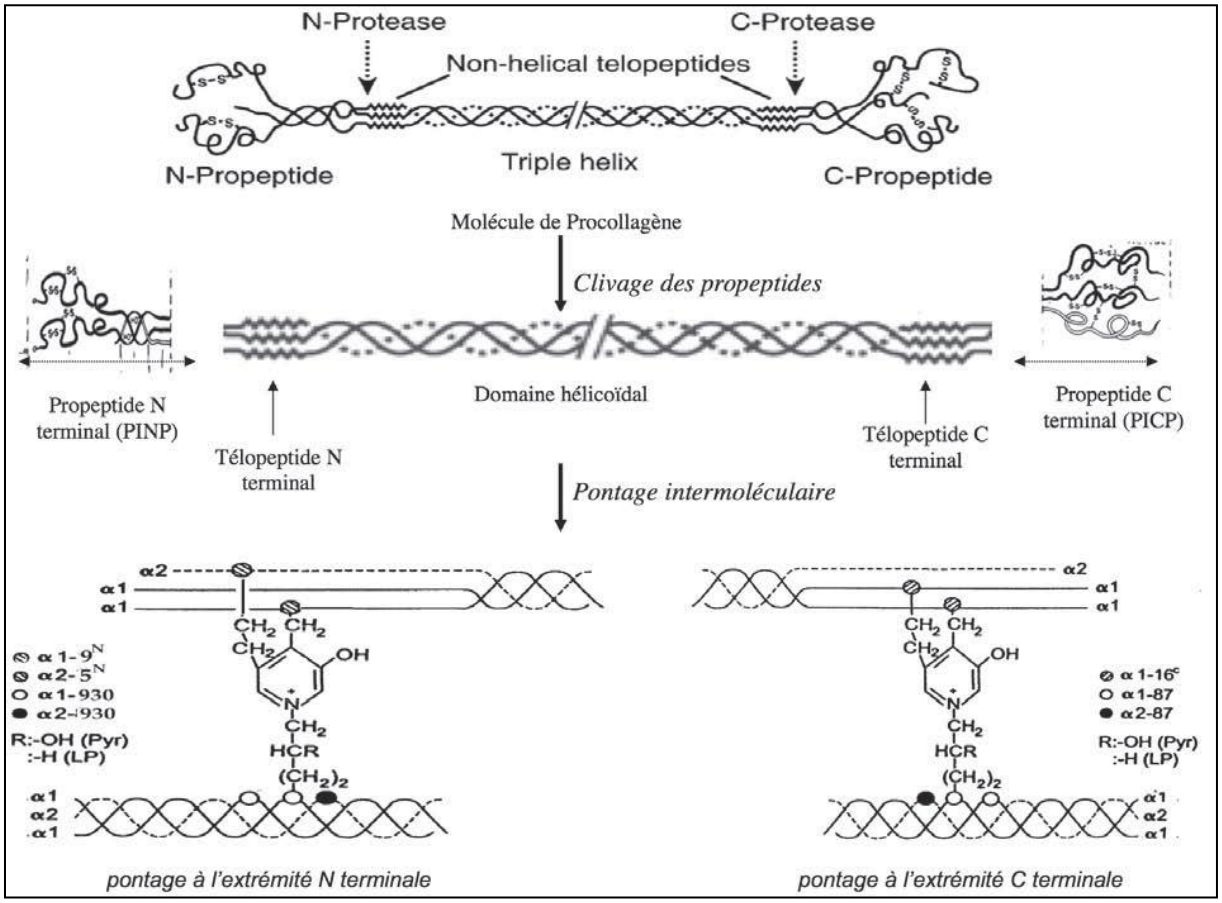


Figure 2 : structure et pontage du collagène de type 1

1-2-2 Les protéines non collagéniques :

L'ostéocalcine est une Gla-protéine quantitativement la plus importante contiennent des résidus d'acide gamma caboxyglutamique (Gla) qui résulte d'une modification post-traductionnelle des résidus glutamate opérée par une gammacarboxylase vitamine K dépendante **.**
l'ostéopontine (bone sialoprotéine I) et la **sialoprotéine osseuse** (bone sialoprotéine II) **enrichies en acide sialique avec des séquences RGD** séquence spécifique constituée de trois acides aminés : la séquence **arginine-glycine-acide aspartique qui** confère aux molécules des **propriétés adhésives** particulières impliquées notamment dans les interactions **matrices/cellules.** Des récepteurs cellulaires spécifiques présents à la surface des cellules (les intégrines) reconnaissant ce motif RGD permettent ainsi l'ancrage des ostéoblastes ou des ostéoclastes à la matrice osseuse

-**ostéonectine,** qui est une protéine riche en résidus cystéine,

- **des protéoglycannes** tel le byglycan et la décorine,

La matrice osseuse renferme de nombreux facteurs de croissance parmi lesquels les IGF (insulin like growth factor) I et II, le FGF (fibroblast growth factor) et surtout les TGF (transforming growth factor) β1 et β2 qui jouent **un rôle important dans la régulation locale du remodelage osseux**.

Les marqueurs biochimiques de la résorption osseuse sont les produits issus de la matrice osseuse libérés dans la circulation ou excrété dans les urines au cours de la résorption osseuse

ou ils reflètent une activité enzymatique des ostéoclastes : hydroxyproline, glycoside de l'hydroxylysine, les molécules de pontage du collagène, sialoproteine osseuse, phosphatase acide tartrate résistante. Le processus de resorption est suivi par la formation , les marqueurs sont les produits de la synthèse ostéoblastique, les principaux sont : propeptide N terminal du procollagène de type1, propeptide C terminal du procollagène de type1, osteocalcine, phosphatase alcaline.

Après sa synthèse, la matrice protéique osseuse se minéralise progressivement. Un sel de calcium l'hydroxyapatite ([Ca10 (PO4)6 OH2]) se dépose au niveau des zones situées entre les fibrilles de collagène. La phosphatase alcaline osseuse synthétisée par les ostéoblastes joue un rôle important dans le processus de minéralisation, son effet serait de dégrader les pyrophosphates inorganiques qui sont des inhibiteurs de la calcification.

1-3Composition cellulaire du tissu osseux :

1-3-1-Osteoclaste et résorption osseuse :

L'ostéoclaste est une cellule volumineuse caractérisée par la présence de nombreux noyaux. Il dérive de précurseurs ayant pour origine des cellules souches hématopoïétiques appartenant à la lignée monocytes-macrophages.

Le processus de résorption ostéoclastique consiste en une déminéralisation suivie d'une dégradation de la matrice protéique osseuse.

Au cours de la déminéralisation, des ions phosphates et calcium sont **relargués de la matrice collagénique**, grâce à une acidification rapide de la zone sub-ostéoclastique liée à une excrétion massive de protons.

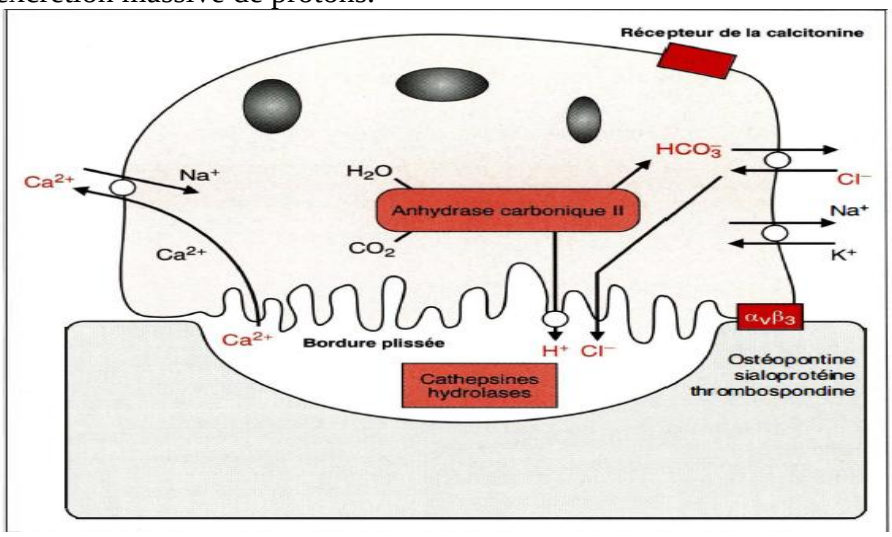


Figure3 : processus d'acidification des osteoclastes
La partie apicale des osteoclastes est munie d'une bordure en brosse qui secrètent des enzymes et des protons qui acidifient le compartiment de résorption osseuse. ceci se fait par la pompe à protons ATPasique et par l'excrétion de chlore par les canaux chlore.au niveau du pole basal, il existe un échangeur Na/H dont l'activité permet l'élimination des protons (maintien du PH intracellulaire) et un excréteur de base (echangeurHCO3-/Cl-) nécessaire l'acidification du cytoplasme

Secondairement à cette déminéralisation, des enzymes de nature protéasique, capables de dégrader la matrice collagénique maintenant déminéralisée, et sont libérées dans le compartiment extra-cellulaire.

Deux classes principales d'enzymes sont sécrétées par l'ostéoclaste. Il s'agit d'une part des cystéines protéases lysosomiales ou cathepsines (principalement la cathepsine K) et des métalloprotéases matricielles (MMP), phosphatase acide tartrate resistante.

La résorption osseuse dépend étroitement **du nombre d'ostéoclastes activés** présents à la surface du site de remodelage.

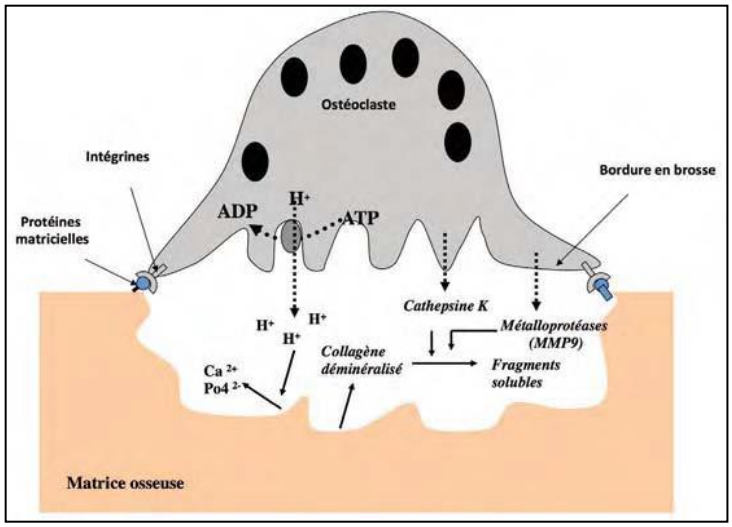


Figure 4 : l'ostéoclaste et la résorption osseuse.

La différenciation ostéoclastique à partir des précurseurs hématopoïétiques est sous la dépendance de la triade **RANK-RANKL-OPG**. Les précurseurs ostéoclastiques mononucléés présents dans la moelle expriment à leur surface un facteur protéique transmembranaire qui sur le plan structural appartient à la famille **des récepteurs au TNF : le RANK** (receptor activator of nuclear factor kB

Ce récepteur est capable de lier une autre molécule transmembranaire apparentée également à la famille des récepteurs au TNF présente **à la surface des ostéoblastes** mais également **sécrétée** : **le RANK-ligand**. L'interaction RANK-RANKL est nécessaire et avec le MCS-F (macrophage colony stimulating factor) suffisante pour permettre la différenciation ostéoclastique.

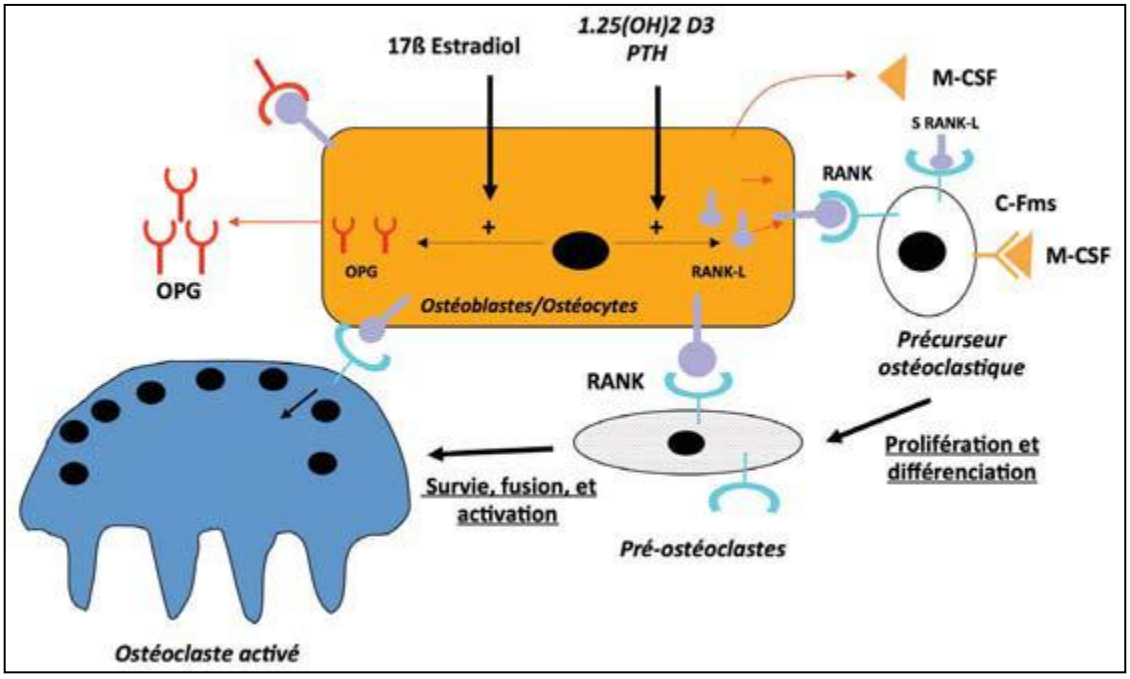


Figure 6 : rôle de la triade RANK-RANKL-OPG dans la différenciation ostéoclastique

l'ostéocyte qui pourrait constituer la source majeure de RANKL.

Une troisième molécule également apparentée au récepteur du TNF mais ne comportant pas de domaine transmembranaire, et qui de ce fait est sécrétée. Il s'agit de l'**ostéoprotégérine (OPG)**. L'OPG, sécrété par l'ostéoblaste est capable de se fixer sur le RANK-L, agissant ainsi comme un **récepteur leurre** rendant impossible toute interaction RANK-RANK-ligand. L'OPG exerce donc un puissant effet inhibiteur sur la différenciation ostéoclastique et sur la résorption osseuse.

1-3-2 Ostéoblastes et la formation osseuse :

L'ostéoblaste mature provient de la prolifération clonale de cellules souches d'origine mésenchymateuse présentes dans la moelle donnant naissance également aux chondroblastes, aux fibroblastes, aux adipocytes et aux myoblastes.

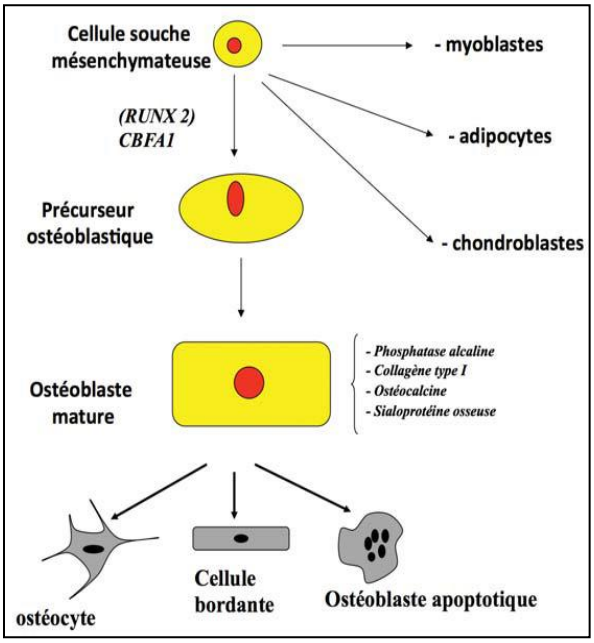


Figure 7 : ostéoblaste et formation osseuse

L'étape d'engagement dans la voie de différenciation ostéoblastique nécessite l'activation d'un **facteur de transcription spécifique** des ostéoblastes, le facteur Cbfa1 (core binding factor alpha 1) ou Runx2. Les ostéoblastes sont toujours retrouvés alignés le long de la matrice osseuse avant que celle-ci ne soit minéralisée (tissu ostéoïde). La fonction essentielle de l'ostéoblaste est de synthétiser et de participer à la minéralisation de la matrice osseuse.
Plusieurs facteurs de croissance **stockés** dans **la matrice osseuse** et **libérés** au cours de la résorption ostéoclastique participent également à la différenciation ostéoblastique. On peut citer l'IGF I et II (insuline like growth factor), le TGFβ (transforming growth factor), ou encore les BMP (bone morphogenetic protein).
À la fin de la période de formation osseuse, plusieurs destinées sont possibles pour les ostéoblastes. Certains se laissent emmurer dans la matrice et deviennent des ostéocytes, d'autres sont transformés en cellules bordantes et enfin les ostéoblastes qui n'ont pris aucune de ces destinées meurent par apoptose.

1-3-3 Ostéocytes :

Les ostéocytes représentent la composante cellulaire majoritaire retrouvée dans la matrice osseuse (plus de 95 % de la totalité des cellules). Ces cellules possèdent une morphologie caractéristique avec un corps cellulaire fusiforme et de nombreuses extensions cytoplasmiques dendritiques formant un réseau de canalicules.
Les ostéocytes, grâce notamment à leur réseau de canalicules, sont en contact permanent avec les cellules présentes à la surface de l'os, c'est-à-dire les ostéoclastes et les ostéoblastes. En réponse à différents stimulis (contraintes mécaniques, dommages causés dans la matrice), les ostéocytes activent l'ostéoclaste et l'ostéoblaste pour démarrer un cycle de remodelage.

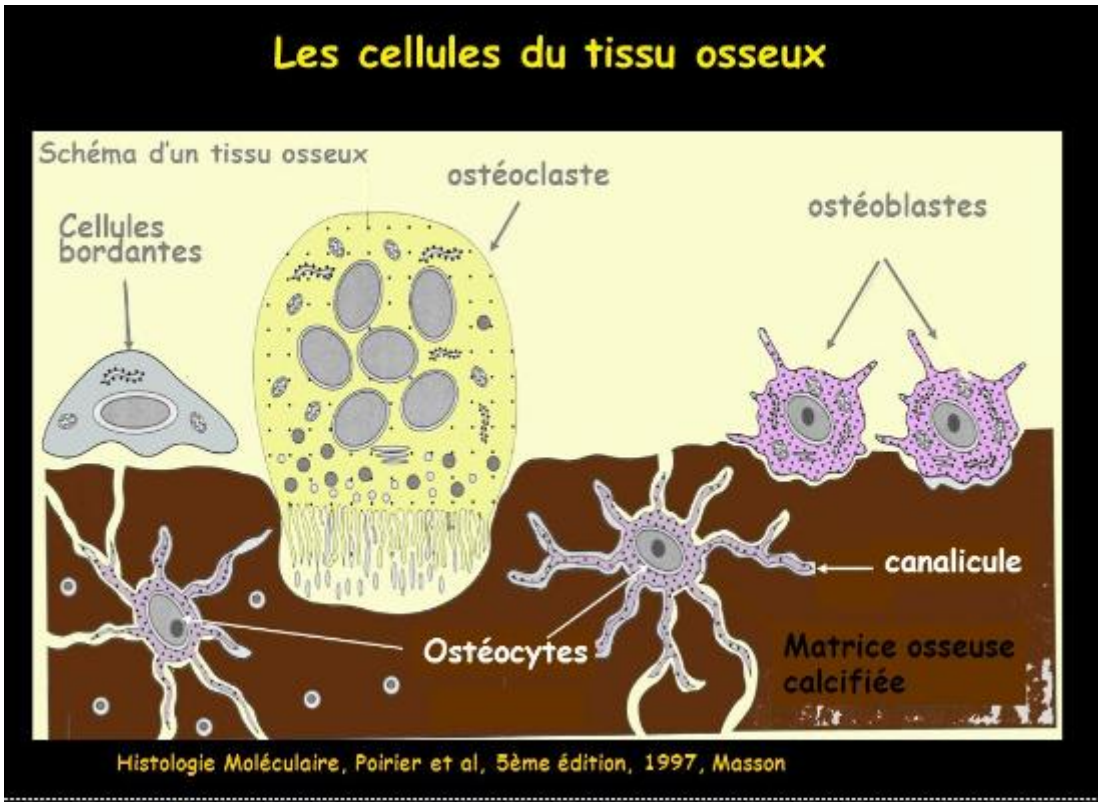


Figure 11 : les cellules du tissu osseux

2-Physiologie du remodelage osseux :

Afin de maintenir l'intégrité du tissu osseux et d'assurer une balance phosphocalcique équilibrée, le squelette adulte est soumis à un **remodelage continu.** Celui ci procède de différentes phases successives faisant intervenir des unités fonctionnelles de remodelage, **BMU Basic multicellular unit** composée de l'association ostéoblastes, ostéoclastes et ostéocytes.

Phase d'activation : la surface de l'os est recouverte de cellules quiescentes inactives ou cellules bordantes qui sont des ostéoblastes en stade terminal de différenciation. Elles sont impliquées dans le recrutement des précurseurs ostéoclastiques mononuclées à partir des cellules souches hématopoïétiques résidant dans la moelle osseuse.

Phase de résorption : ces précurseurs se différencient en ostéoclastes matures capable de dégrader la matrice minéralisée qui dure **12 jours**.

Phase d'inversion: apparition de lacune et disparition des ostéoclastes et des cellules mononuclées

Phase de formation : apparition des cellules souches pluripotentes mésenchymateuses présentes dans la moelle osseuse. Ces précurseurs sont attirés par la lacune de résorption qui prolifèrent rapidement en ostéoblastes matures assurant l'étape d'ostéoformation au cours de

laquelle une nouvelle matrice protéique est produite puis secondairement minéralisée. La durée est de 03 mois, la quantité d'os formée est équivalente à celle dégradée.

Phase de quiescence : à la surface de l'os réapparaissent les cellules bordantes inactives.

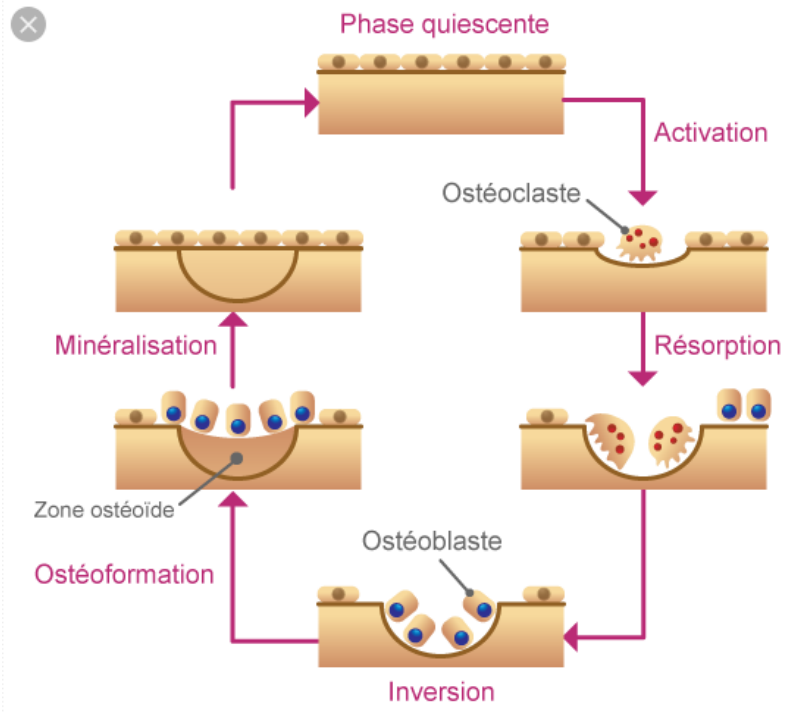


Figure 11: Séquence du processus de remodelage du tissu osseux.

La phase de quiescence est caractérisée par la présence de cellules bordantes le long de la surface osseuse. L'activation du cycle de remodelage débute par la fusion de préosteoclastes en osteoclastes , qui résorbent la matrice calcifiée au cours de la phase de résorption. La phase de formation qui suit la phase intermédiaire se caractérise par l'apposition et la minéralisation du tissu osteoide par les ostéoblastes (Ob). A cette phase de formation succède un nouvel état quiescient.

On estime que chaque année, 10% du squelette osseux adulte est renouvelé.

3- Remodelage osseux et régulation du métabolisme phosphocalcique :

Le squelette entier d'un être humain représente approximativement 200 os distincts constituant une charpente indispensable au soutien des différents organes.

Le squelette : n'est pas une charpente inerte,

C'est un tissu métabolique très actif,

Indispensable à la régulation de l'homéostasie phosphocalcique

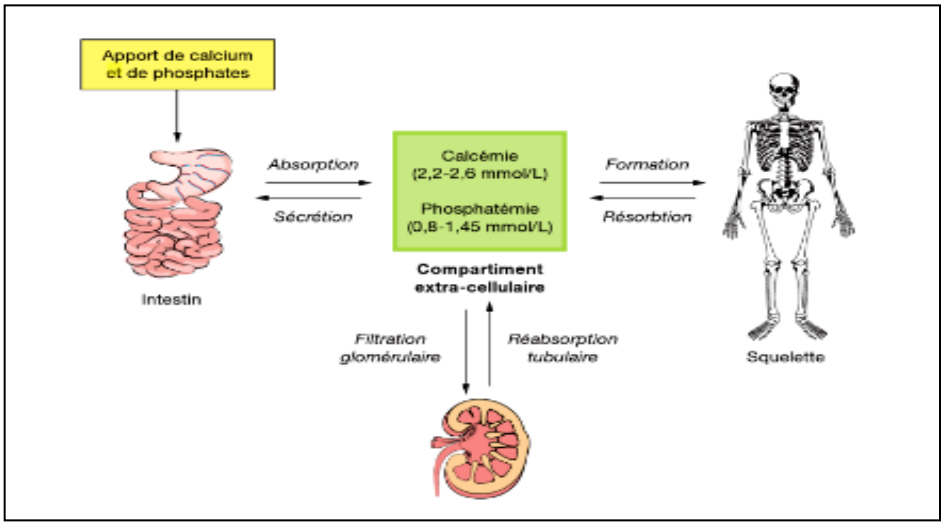


Figure12 : participation de l'intestin, des reins et du squelette dans le contrôle du métabolisme phosphocalcique

Le calcium et le phosphore sont des ions indispensables à l'organisme.

Outre son rôle dans la minéralisation osseuse, le calcium est impliqué dans :

- la coagulation sanguine,
- la contraction musculaire,
- la conduction nerveuse,
- la différenciation cellulaire,
- l'apoptose et la transduction du signal de nombreuses hormones.

Le phosphore, impliqué dans :

- le métabolisme énergétique cellulaire,
- la synthèse de l'ADN,
- activités enzymatiques (phosphorylase, phosphatase, kinase…),
- l'équilibre acido-basique
- dans la transduction du signal sous forme de seconds messagers hormonaux (AMPc, GMPc).
- élément fondamental entrant dans la composition des structures cellulaires.
-

L'homéostasie phosphocalcique est un ensemble de mécanismes biologiques permettant de réguler et de maintenir constante la calcémie et la phosphatémie.

Le tissu osseux représente un réservoir unique pour l'organisme, contenant 99% des réserves de calcium et de phosphates. Des échanges permanents ont lieu entre le squelette et les autres tissus pour assurer la mise en réserve et l'apport du calcium et du phosphate.

Ces échanges sont possible grâce à un renouvellement permanent de l'os appelé le remodelage osseux. Ce processus biologique fondamental se déroule de façon continue durant toute la vie et contribue aux échanges calciques dans l'organisme.

Chaque jour, environ 300 mg de calcium sont déposés dans le tissu osseux au cours de la minéralisation . Dans le même temps, une quantité équivalente de calcium est libérée du tissu osseux au cours de la résorption. De nombreux facteurs endocrines (PTH, calcitriol, calcitonine, estrogènes, glucocorticoïdes…) et paracrines (facteurs de croissance, cytokines) participent à la régulation du remodelage en modulant positivement ou négativement la résorption et/ ou la formation.

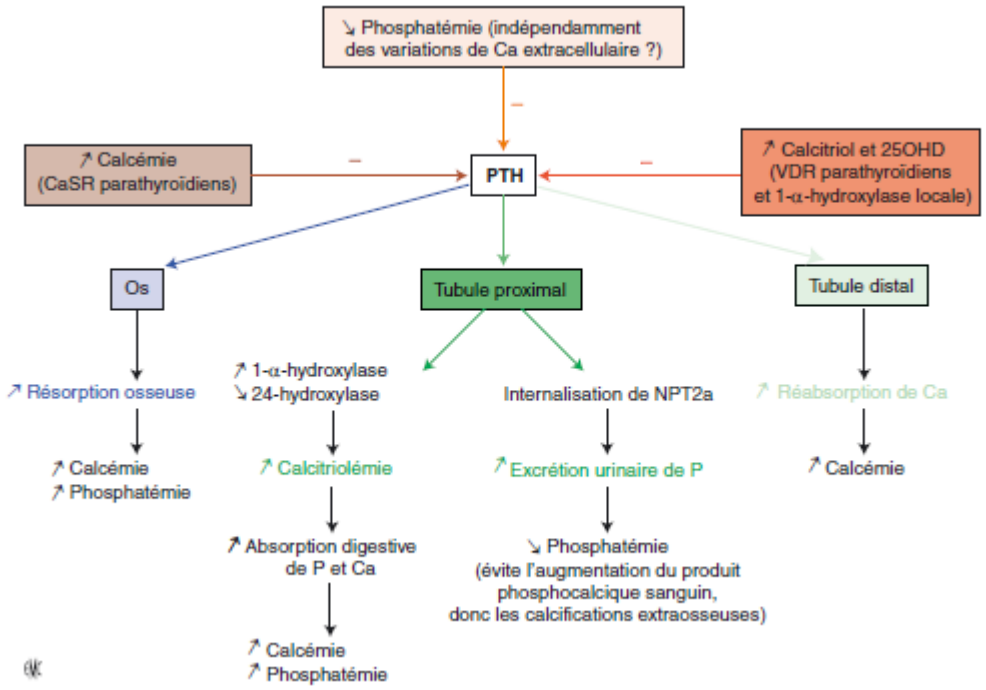


Figure13 : effets biologiques de la PTH

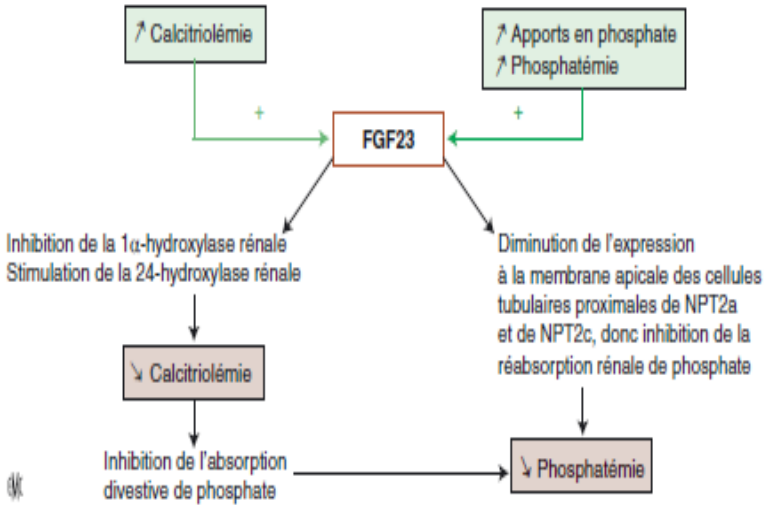


Figure Régulation de la production de *fibroblast growth factor 23* (FGF23) et ses principales actions. La sécrétion de FGF23 est stimulée par une augmentation de la calcitriolémie, des apports en phosphate et de la phosphatémie. Le FGF23 inhibe l'expression à la membrane apicale des cellules tubulaires proximales des cotransporteurs sodium/phosphate NPT2a et NPT2c et diminue ainsi la réabsorption rénale de phosphate. Le FGF23 inhibe la 1-α-hydroxylase rénale, donc la synthèse de calcitriol, et stimule la 24-hydroxylase rénale, donc le catabolisme du calcitriol. La baisse de la calcitriolémie induite par le FGF23 a pour conséquence une diminution de l'absorption digestive du phosphate et du calcium. L'action du FGF23 sur le tube digestif est donc indirecte. Au total, le FGF23 est une hormone essentiellement hypophosphatémiante.

Durant l'enfance et l'adolescence, l'activité de formation > à l'activité de résorption osseuse, la balance phosphocalcique positive favorisant ainsi le dépôt de calcium et de phosphate dans le squelette.

Durant l'âge adulte, l'activité de formation = l'activité de résorption osseuse, la balance phosphocalcique neutre assurant un maintien de la masse osseuse.

Chez le sujet âgé ou dans certaines situations pathologiques l'activité de résorption osseuse> activité de formation, la balance phosphocalcique négative favorisant une perte de masse osseuse.

4-Contrôle du remodelage osseux :

Le contrôle du remodelage osseux constitue une étape essentielle dans le maintien de l'homéostasie phosphocalcique. Plusieurs facteurs hormonaux agissant par **voie systémique** et des facteurs **locaux** exerçant une action **paracrine** ou **autocrine**, interviennent pour réguler et coupler les activités de résorption et de formation osseuse.

4-1 Le contrôle hormonal : deux principales hormones qui régulent la calcémie : l'hormone parathyroïdienne ou parathormone **(PTH)** et le calcitriol ou **1,25 (OH)2 vitamine D.** les **estrogènes et des glucocorticoïdes.**

4-1-1 La PTH : hormone hypercalcémiante, hypophosphorémiante
au niveau tissulaire, augmente la natalité des unités multicellulaires de remodelage et la vitesse de renouvellement global de l'os trabeculaire.
Au niveau cellulaire, la PTH stimule la résorption osteoclastique de la matrice minérale et organique.

La PTH induit une rétraction cellulaire des cellules bordantes, permettant l'attachement cellulaire des osteoclastes le long de la surface osseuse. Par ailleurs, la PTH modifie la prolifération et l'activité des cellules ostéoblastiques. Ses effets sur l'activité des phosphatases alcalines ostéoblastiques sont variables et dépendent de l'état de différenciation ostéoblastique des cellules observées. La PTH inhibe *in vitro* la synthèse du collagène et des protéines non collagéniques, dont l'ostéocalcine, et stimule indirectement la prolifération ostéoblastique par la production de facteurs de croissance autocrines. Les effets cellulaires de la PTH sont mediés par une cascade d'événements intercellulaires.

4-1-2 La 1,25(OH)2 vitamine D, hormone hypercalcémiante et hyperphophorémiante
Le métabolite physiologique le plus actif de la vitamine D, a des effets directs sur le tissu osseux. La 1,25(OH2D favorise la différenciation, l'activation et la fusion de cellules précurseurs hématopoïétiques en cellules ostéoclastiques, et influence l'activité et la prolifération des ostéoblastes.
Dans de nombreux modèles *in vitro*, la 1,25(OH)2D inhibe la prolifération des cellules osteoblastiques, augmente l'activité des phosphatases alcalines et la synthèse d'ostéocalcine.

4-1-3 La calcitonine : hormone hypocalcémiante inhibe directement l'activité de l'ostéoclaste qui possède des récepteurs spécifiques pour cette hormone.

4-1-4 Les estrogènes ont des effets directs et indirects sur les cellules osseuses. L'estradiol stimule la prolifération des cellules ostéoblastiques et la synthèse de collagène, en partie par l'induction de facteurs de croissance autocrines et inhibe la réponse à la PTH.

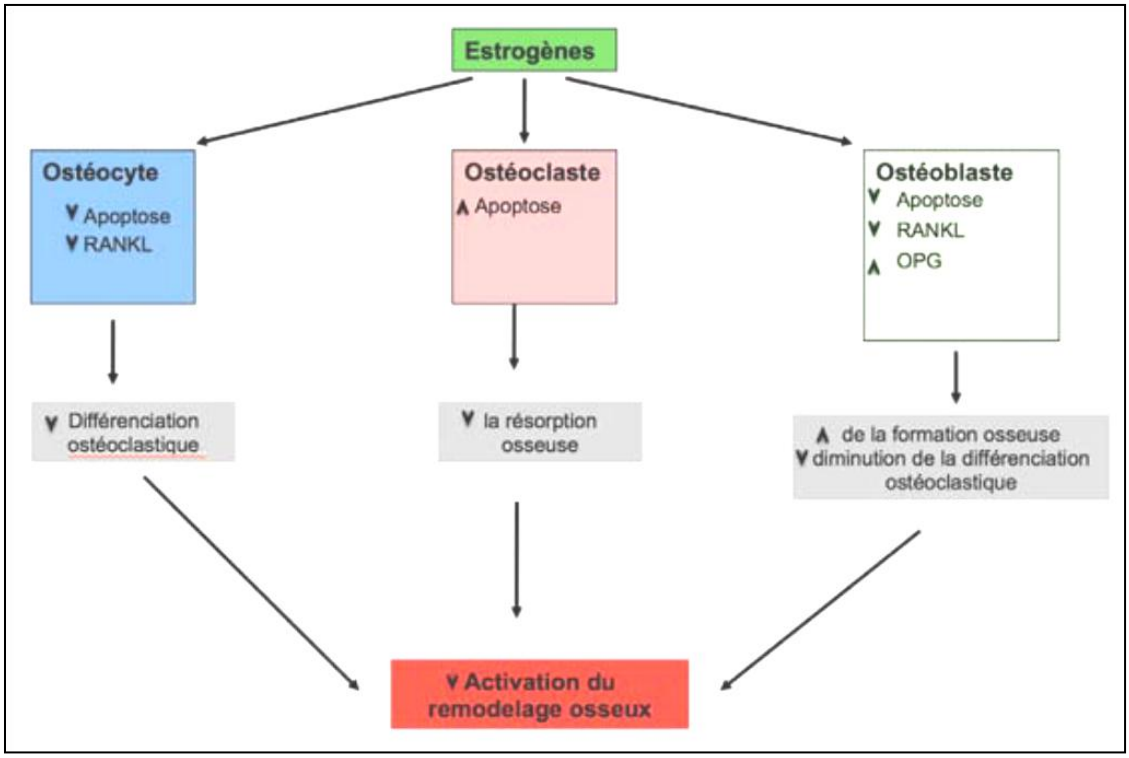


Figure 15: effets des estrogènes

En situation de carence estrogénique post-ménopausique, on note une modification du ratio RANKL/OPG au profit d'une nette augmentation de la différenciation ostéoclastique, associée à une diminution de la formation osseuse. C'est cette dérégulation de l'activation du remodelage osseux qui sera à l'origine d'une perte osseuse plus ou moins importante. Les unités fonctionnelles de remodelage trabéculaire subissant un renouvellement plus fréquent que celles de l'os cortical,

Ceci permet de rendre compte, dans l'ostéoporose post-ménopausique, des manifestations cliniques préférentielles situées dans des sites squelettiques riches en os trabéculaire (poignets et vertèbres). La perte osseuse consécutive à la ménopause se poursuit au cours du vieillissement

4-1-5 Les glucocorticoïdes ont des effets multiples sur le métabolisme minéral et le remodelage osseux. L'excès de glucocorticoïdes induit une diminution de l'absorption intestinale du calcium, et par suite un hyperparathyroidisme secondaire. Ces hormones stimulent à court terme la différenciation osteoblastique,ce qui se traduit par une augmentation de la synthèse de collagène et de l'activité des phosphatases alcalines, et une modulation des récepteurs de la 1,25(OH)2D3. A plus long terme, les glucocorticoïdes inhibent la synthèse du collagène et des protéines non collagéniques, et diminuent l'activité des phosphatases alcalines. Cet effet est du à une inhibition de la prolifération des cellules osteoprogenitrices.

La découverte de la triade **RANK/RANKL/OPG** a permis d'éclaircir les mécanismes d'actions des principaux facteurs régulant la résorption osseuse. Globalement, les facteurs

hyper-résorbants comme le calcitriol, la PTH et les glucocorticoïdes agissent soit en augmentant la production de RANKL soit en diminuant la production d'OPG. Inversement les facteurs hyporésorbants, comme les oeoestrogènes, agissent soit en augmentant la production d'OPG, soit en diminuant la production de RANKL.

4-2 les facteurs locaux : essentiellement des **facteurs de croissance ou des cytokines,** sont synthétisés par les cellules osseuses elles-mêmes ou par des cellules voisines présentes dans le micro environnement osseux et sont pour beaucoup stockés au niveau de la matrice osseuse. Ils jouent un rôle d'une part dans le recrutement et le maintien de l'état différencié des ostéoclastes et des ostéoblastes, et d'autre part à l'activité et à la survie des cellules osseuses. Ils sont également indispensables à la communication entre les ostéoblastes et les ostéoclastes lors des séquences du remodelage osseux.

4-2-1 Prostaglandine : les effets de la PGE2 sur la formation osseuse sont biphasiques. ,à faible dose *in vitro*, la PGE2 stimule la synthèse de collagène et des protéines non collagéniques, ainsi que la prolifération des cellules osteoprogénitrices ou mésenchymateuses, mais ces effets sont inverses à plus forte dose.

In vivo, la PGE2 stimule fortement la prolifération des cellules périostées, ce qui se traduit par une augmentation de la formation osseuse périostèe. La production locale de PGE2 pourrait être impliquée dans le contrôle de la formation osseuse,

4-2-2 L'interleukine 1 (IL-1), produite par les monocytes/ macrophages, stimule la résorption osseuse *in vitro*. Cependant, I'lL-1 n'a pas d'effet direct sur l'osteoclaste, et la résorption n'est stimulée qu'en présence d'osteoblastes. L'IL-1 stimule la prolifération des cellules osteoprogenitrices ou mésenchymateuseset, inhibe la production de collagène osseux *in vitro*.

4-2-3 Le tumor necrosis factor α (TNFα), produit par les macrophages activés, stimule la résorption osseuse *in vitro* en augmentant le nombre de précurseurs des osteoclastes et en stimulant indirectement l'activité de l'osteoclaste mature. Les effets du TNFα sur la formation osseuse sont similaires à ceux de I'lL-l, les effets du TNFα pouvant par ailleurs être médiés en partie par I'lL-l, puisque le TNFα stimule la production d'lL-1 par les macrophages.

4-2-4 L'interferon γ (INFγ), produit par les lymphocytes activés, inhibe la résorption osteoclastique en culture et inhibe la différenciation des préosteoclastes en osteoclastes matures. L'INFγ inhibe également la synthèse de collagène en culture, un effet secondaire à la diminution de la prolifération des cellules osteoprogenitrices.

4-2-5 Le fibroblast growth factor (FGF) stimule la réplication cellulaire des préosteoblastes, ce qui induit secondairement une augmentation de la synthèse de collagène. Par contre, le FGF ne stimule pas la différenciation osteoblastique, et n'affecte pas la résorption osseuse.

4-2-6 L'epidermal growth factor (EGF) stimule la prolifération des cellules osteoprogenitrices *in vitro*, mais inhibe la synthèse du collagène par les osteoblastes matures.

L'EGF stimule directement la résorption osseuse en culture, par un mécanisme qui semble impliquer une augmentation de la synthèse des prostaglandines.

4-2-7 Le platelet derived growth factor (PDGF), présent en quantité importante dans les plaquettes et dans le tissu osseux, stimule la synthèse d'ADN *in vitro*. Comme pour le FGF et I'EGF, l'effet mitogene du PDGF concerne principalement les cellules peu différenciées du périoste. Le PDGF stimule également la résorption osseuse par un mécanisme impliquant les prostaglandines.

4-2-8 Le transforming growth factor β est synthétisé par les osteoblastes et est présent en grande quantité dans l'os. Le TGFβ présent dans la matrice osseuse se présente sous la forme de deux dimères, TGFβ1 et TGFβ2, dont les activités biologiques sont identiques. Le TGF β stimule la résorption osseuse en culture d'organe, un effet médié par les prostaglandines, mais inhibe la différenciation osteoclastique

le TGFβ a un effet stimulateur direct et indirect sur la synthèse du collagène osseux.

Ce facteur local, dont la concentration est régulée par les hormones, serait impliqué dans le couplage entre la résorption et la formation osseuses.

Tableau I :effets des facteurs hormonaux et locaux sur le tissu osseux

	Résorption		*Formation*	
	Recrutement des ostéoclastes	*Activité cellulaire*	*Recrutement cellulaire*	*Activité cellulaire*
Hormones				
Parathormone	↑	↑	↑	↓
1,25(OH)2D	↑	↑	–	↓
Calcitonine	↓	↓	–	–
Glucocorticoïdes	–	–	↓	↓
H thyroïdiennes	↑	↑	–	–
Insuline	–	–	↑	↑
H de croissance	–	–	↑	↑
Œstrogènes	–	↓	↑	↑
Facteurs de croissance				
EGF	↑	↑	↑	↓
PDGF	↑	↑	↑	↓
FGF	–	–	↑	–
TGFβ	↓	↑	↑	↑
IGF-1	–	–	↑	↑
Cytokines				
IL-1	↑	–↑	↑	↓
PGE2	–	↓↑	↑↓	↓↑
TNF	↑	↑	↑	↓
IFNγ	↓	↓	↓	↓
IL6	↑	–	–	–

Conclusion

Au-delà de sa fonction locomotrice, le squelette est un organe impliqué dans plusieurs fonctions vitales pour l'organisme. Ces fonctions sont assurées grâce au processus du remodelage osseux qui fait intervenir plusieurs types cellulaires dont les ostéoblastes, les ostéoclastes et les ostéocytes. Ces activités cellulaires couplées dans le temps sont la cible de facteurs hormonaux et locaux aboutissant à un contrôle extrêmement fin du remodelage.