

# Tissu osseux

Physiologie : r égulation de la calc émie

Histologie macroscopique du tissu osseux

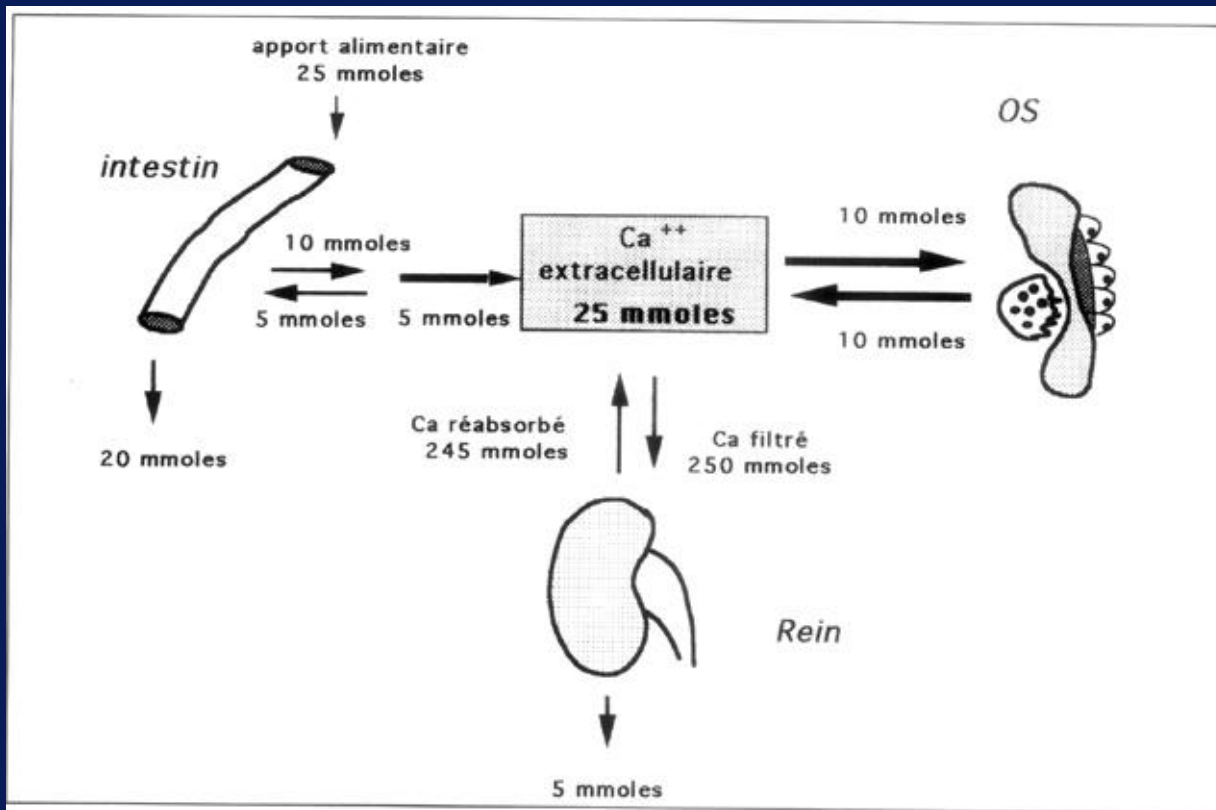
Biologie cellulaire du remodelage

Application à la physiopathologie

# Répartition du calcium dans l'organisme



# Echanges du calcium



25mmole= 1gr/l

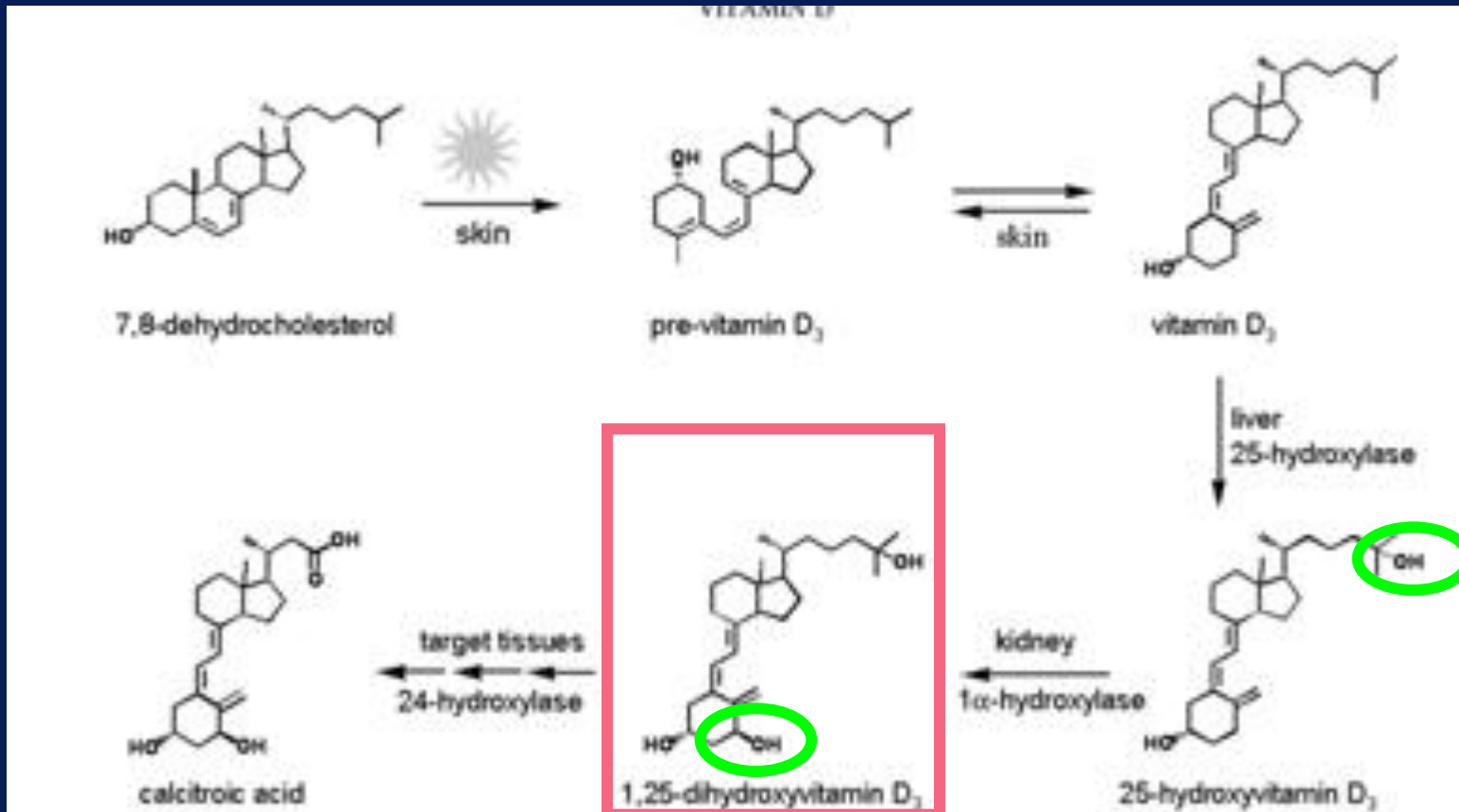
# Les r égulateurs de la calc émie

- Hormone parathyroïdienne
  - Vitamine D
  - Calcitonine
- 
- R écepteur au calcium
  - R écepteur de la parathormone

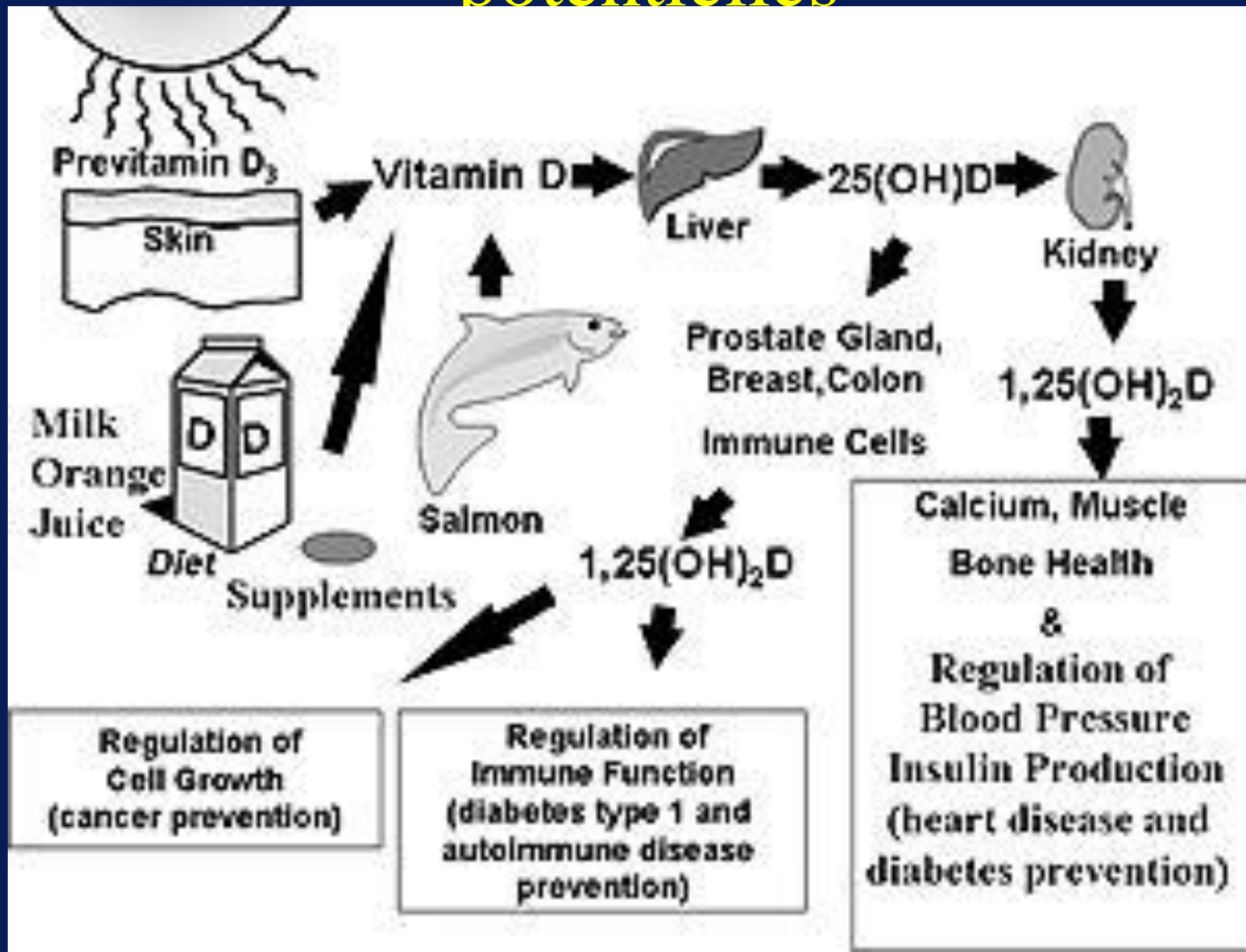
# Vitamine D

- Source alimentaire et cutanée (hormone)
- Stéroïde .
- Métabolite actif synthétisé par hydroxylation dans le foie (forme circulante) et le rein
- Récepteur = facteur de transcription (récepteur nucléaire), présent dans l'intestin ++ et dans de nombreuses cellules à un taux plus faible

# Source et métabolisme de la vitamine D



# Vitamine D: multiples actions potentielles



# Action biologique de la Vitamine D

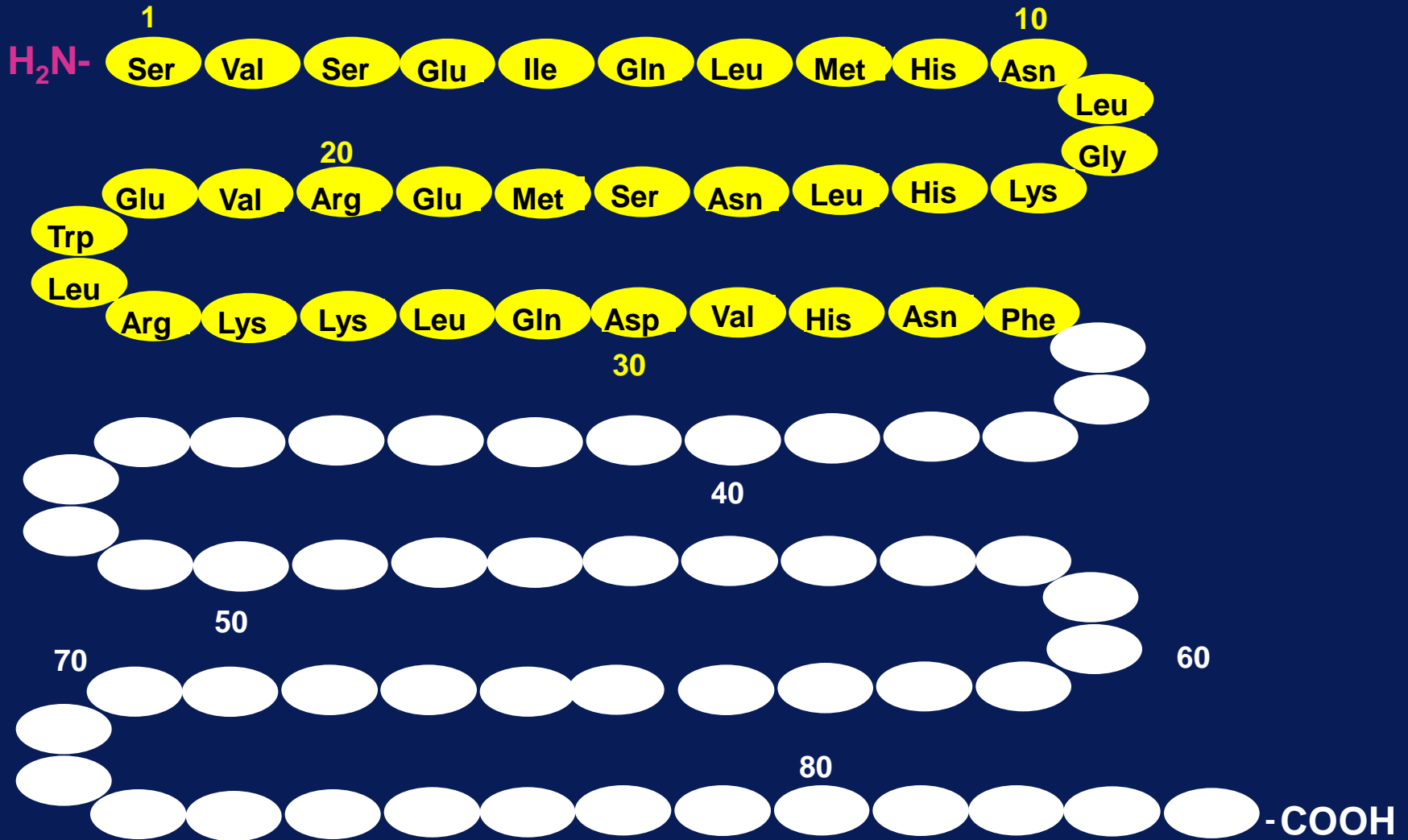
- La forme circulante qui reflète les stocks de l'organisme est la 25(OH)D
- Action biologique est due à la 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> qui a la meilleure affinité pour le récepteur.
- La 1 $\alpha$  hydroxylase est stimulée par PTH et hypocalcémie
- Augmentation de l'absorption intestinale du calcium +++  $\rightarrow$   $\uparrow$  calcémie
- Augmentation de la différenciation des cellules osseuses et autres (cutanées, hématopoïétique)
- Diminue la transcription de l'hormone parathyroïdienne



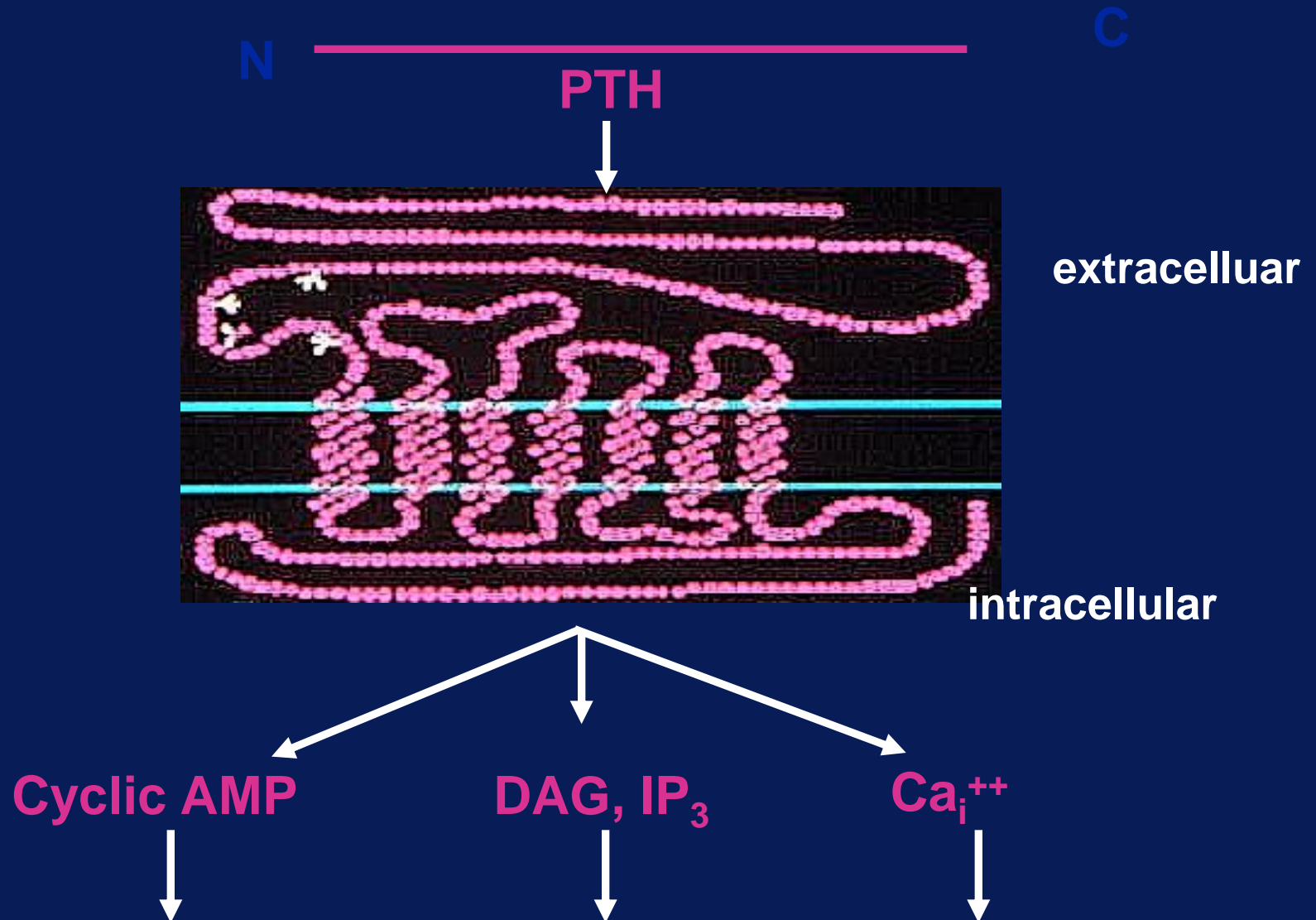
# Hormone parathyroïdienne (PTH)

- Synthétisée dans les 4 glandes parathyroïdes
- Hormone polypeptidique 1-84. Seule la partie 1-34 est nécessaire à l'action biologique
- Agit sur un récepteur à 7 domaines trans-membranaire qui est exprimé dans le rein, les cellules osseuses,

# Hormone parathyroïdienne



# Activation du Recepteur de la PTH

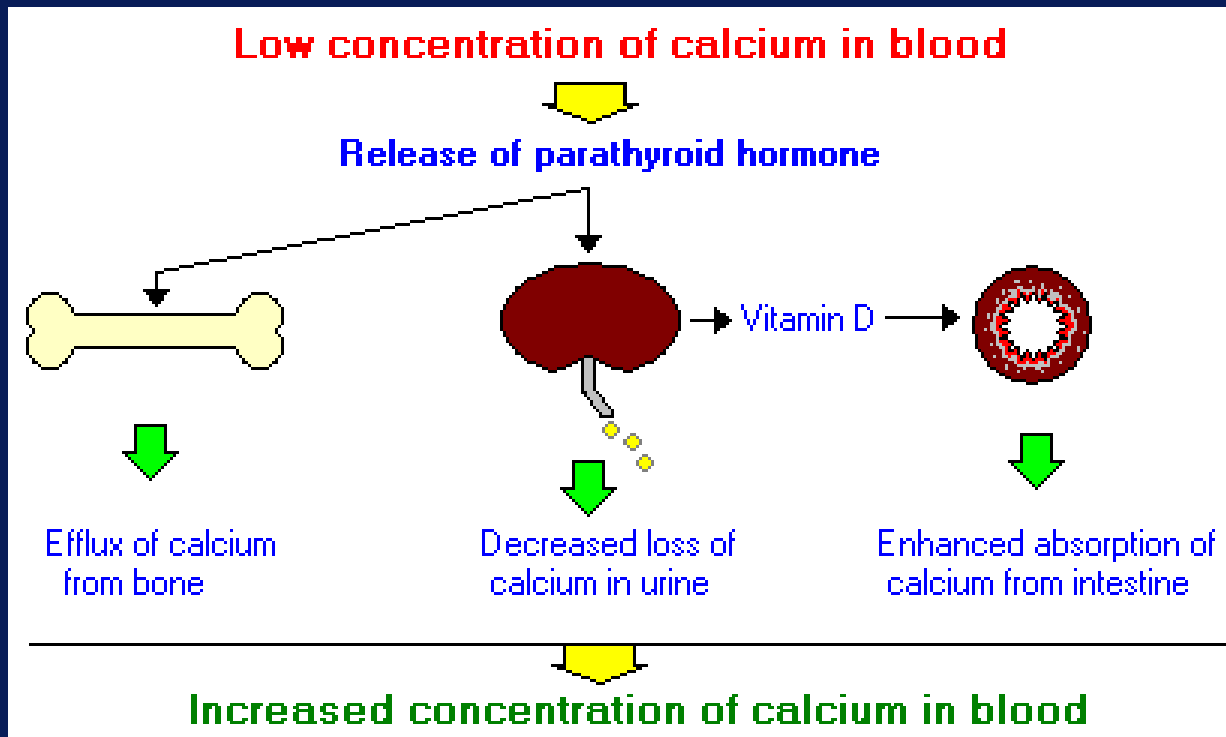


# Action biologique de la parathormone

- Rein
  - : ↑ hydroxylation en  $1\alpha$  vitamine D → ↑ absorption intestinale du calcium
  - : ↑ r éabsorption tubulaire du calcium → diminution calciurie
- Cellules osseuses ↑ r éSORption osseuse

Augmente la calc émie

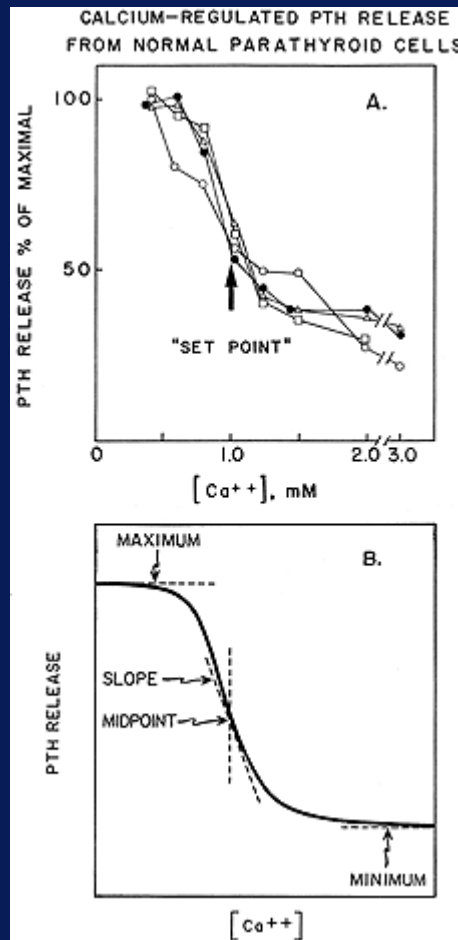
# Action biologique de la parathormone



# Régulation des hormones par le taux de calcium sérique

- Vitamine D : synthèse  $\uparrow$  lors de la diminution de la calcémie (augmentation de l'hydroxylase rénale due à  $\uparrow$  PTH et  $\downarrow$  calcémie)
- Parathormone : synthèse  $\downarrow$  par augmentation de la calcémie grâce à un récepteur du calcium

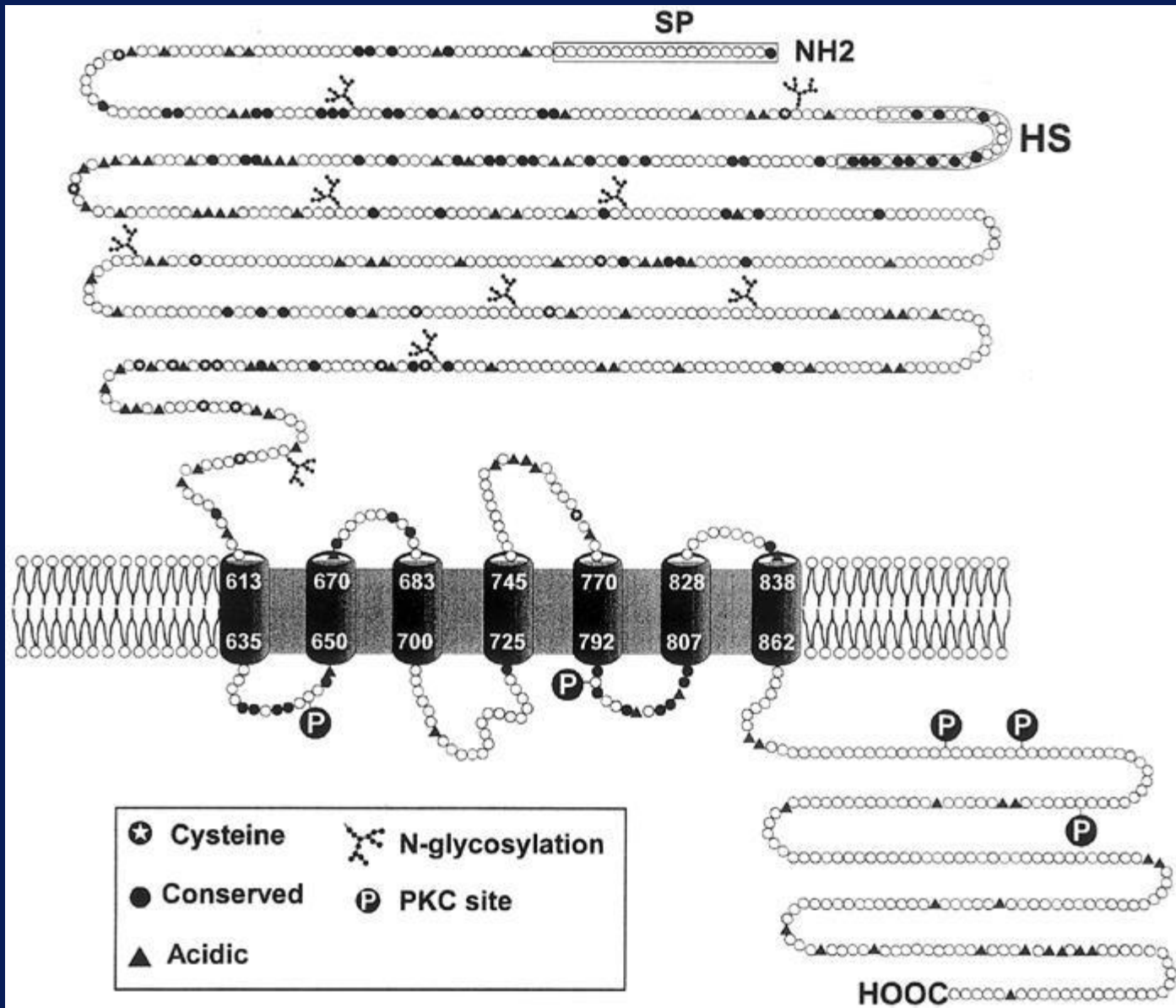
# Régulation étroite de la sécrétion de parathormone par la calcémie



Récepteur du calcium exprimé par les cellules des glandes Parathyroïdes.

↑ du calcium extracellulaire →  
↓ synthèse de parathormone

# R écepteur du calcium

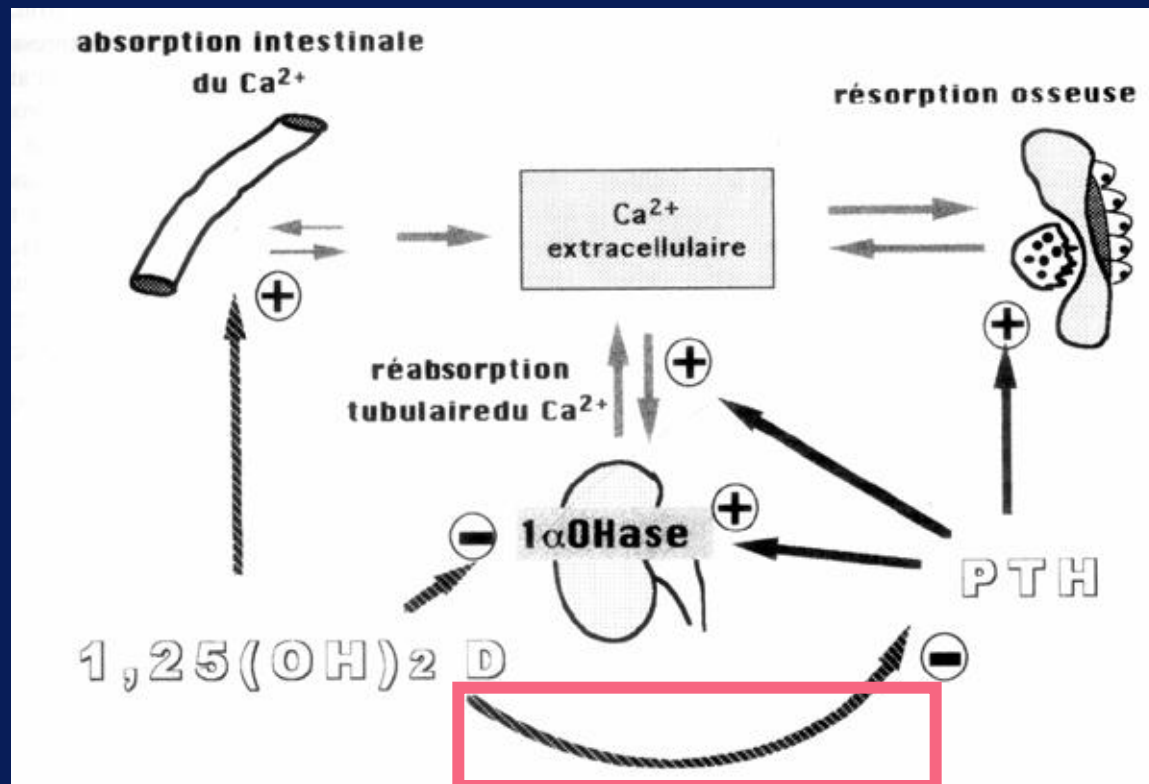




# Rôle du récepteur au calcium

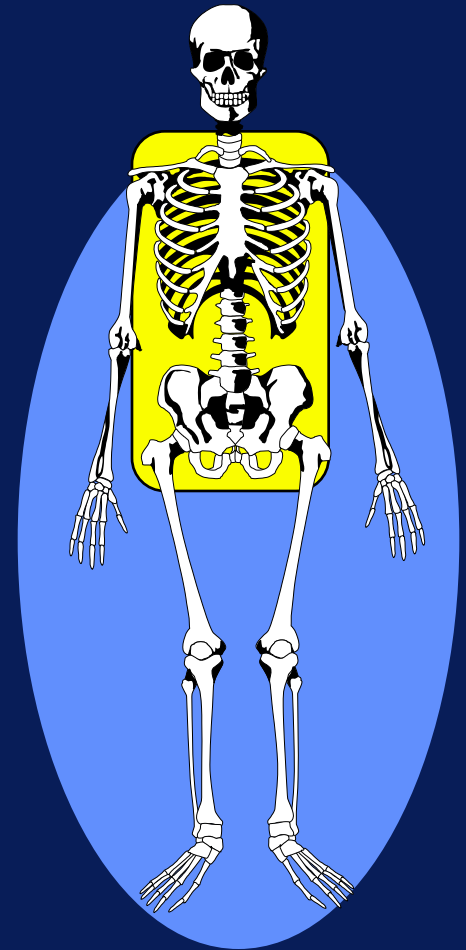
- En l'absence de récepteur au calcium : hypercalcémie indépendante du taux de parathormone
- Activation constitutive du récepteur : hypocalcémie simulant une hypoparathyroïdie

# Régulation de la calcémie par la parathormone et la vitamine D

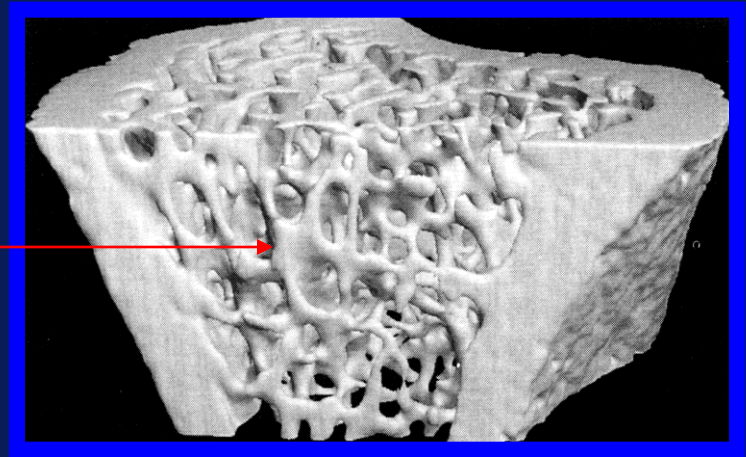
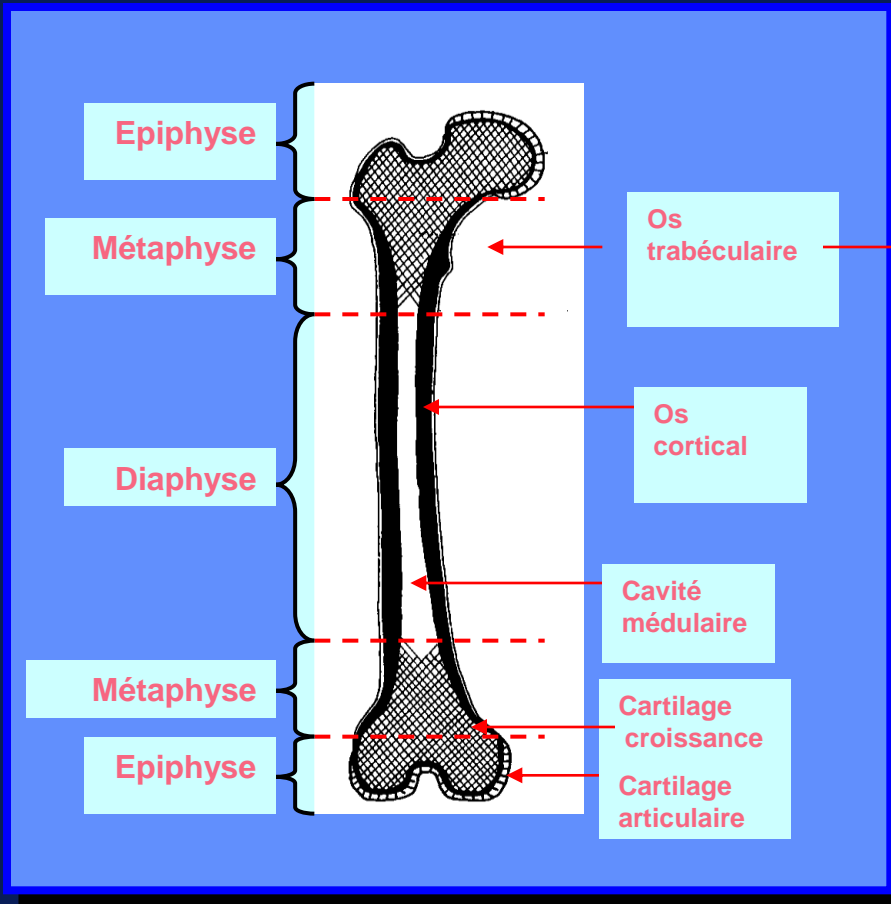


# Plus sur le Squelette

- Squelette central :  
rachis, côtes, pelvis,  
hanches, épaules
- Squelette périphérique :  
les extrémités (bras et  
jambes)

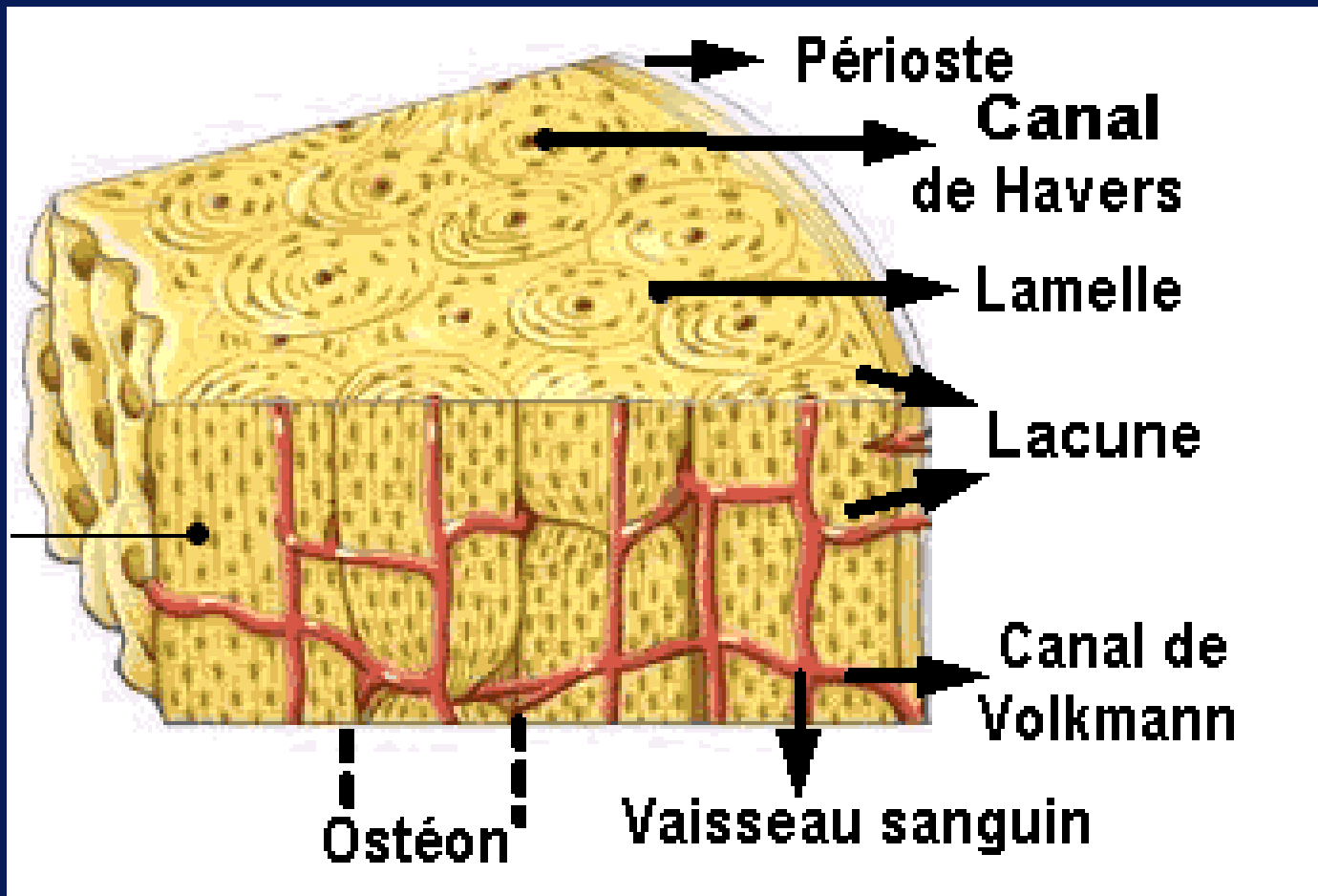


# Structure des os longs



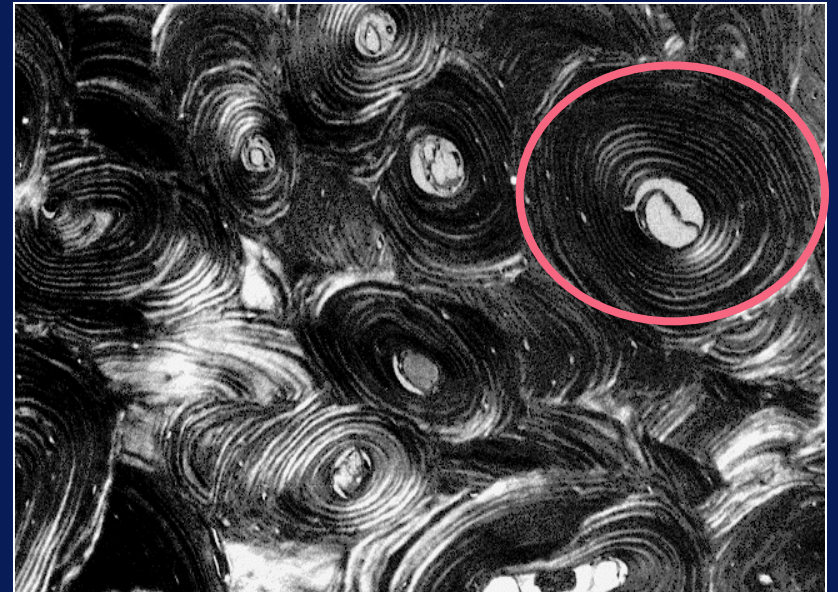
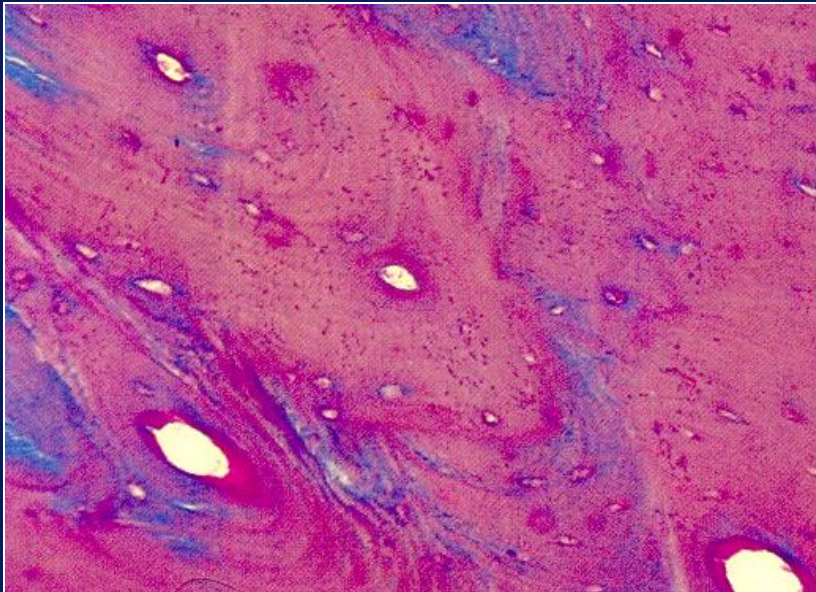
- Architecture:
- Trabéculaire
  - Corticale

# Os cortical : diaphyse des os longs et enveloppe de tous les os



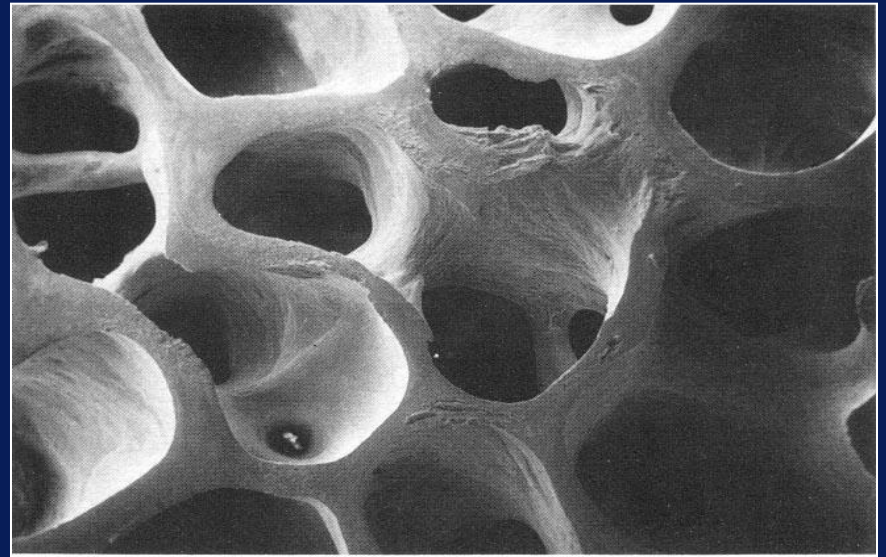
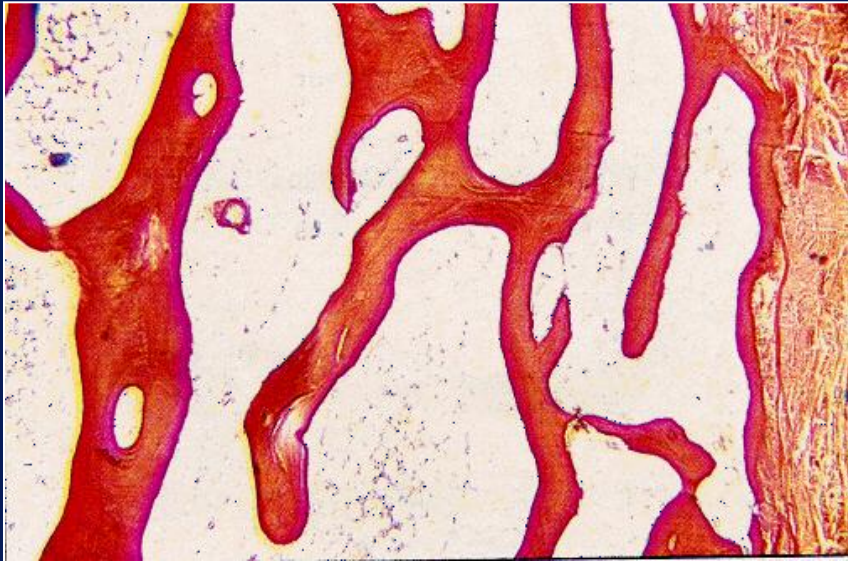
# Canal de Havers

Unité de remodelage de l'os cortical

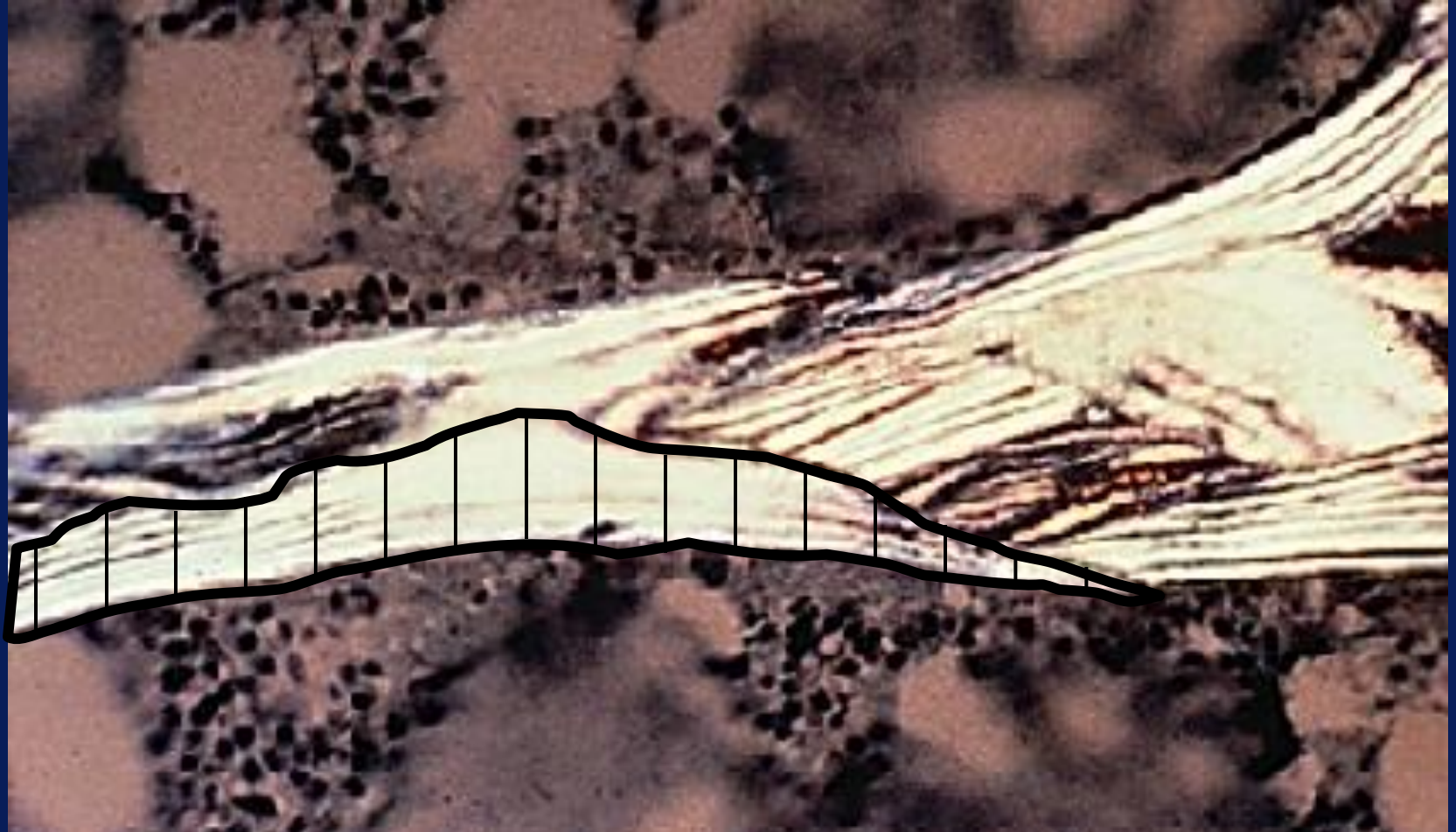


# Os trabéculaire

Surface d'échange important avec la moelle  
hématopoïétique

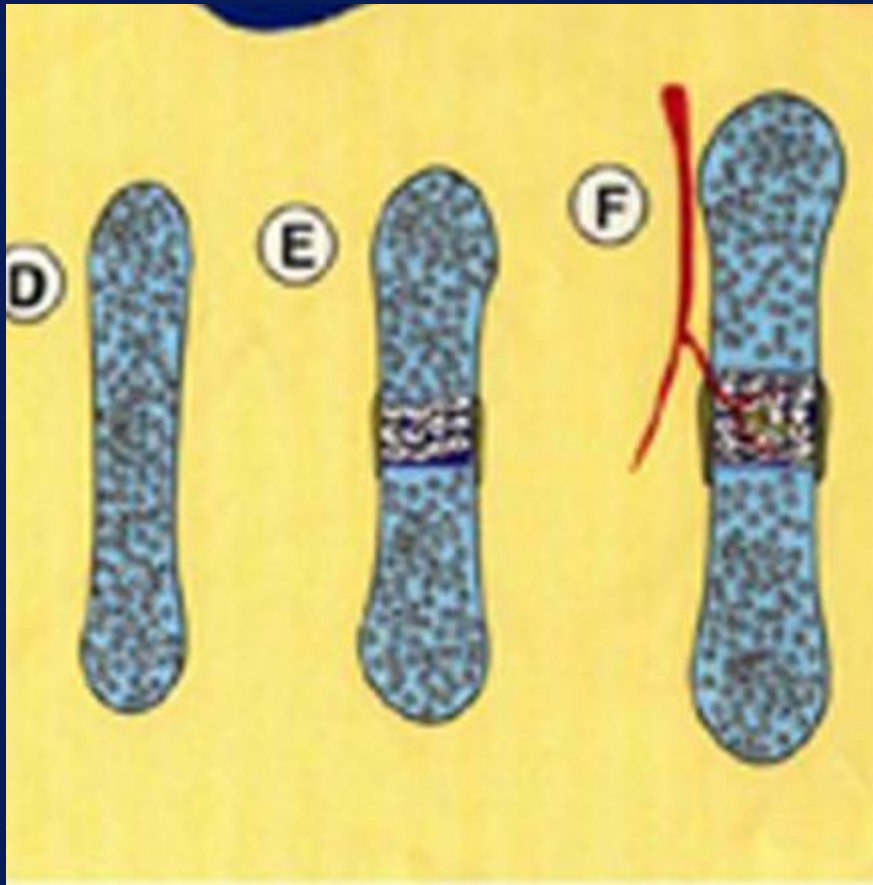


# Unité de remodelage de l'os trabéculaire





# Formation osseuse endochondrale (1)



D : Ebauche cartilagineuse.

E : les chondrocytes au centre de l'ébauche se différencient et deviennent chondrocytes hypertrophique (CH)

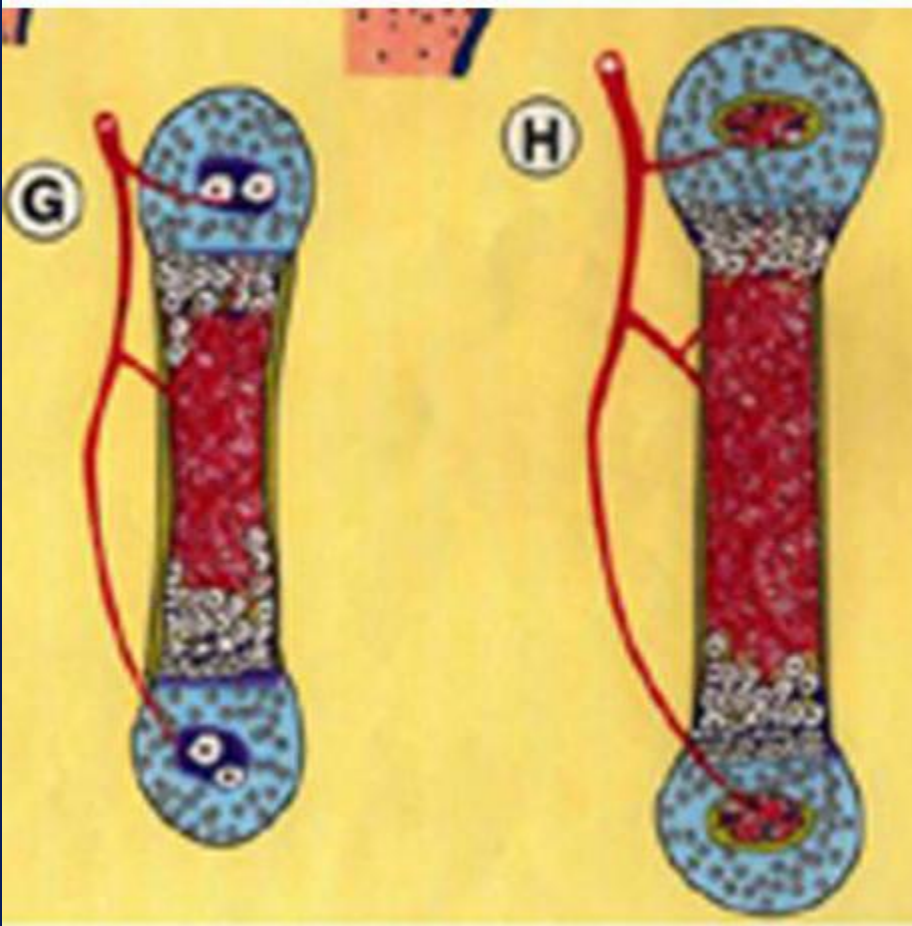
F :

- les cellules du périchondre adjacentes aux CH deviennent des ostéoblastes (périoste).

-Les CH attirent des vaisseaux :

- des ostéoblastes accompagnent l'invasion vasculaire et forment l'os primaire

# Formation osseuse endochondrale (2)



G et H :

Formation d'un deuxième centre d'ossification dans l'épiphyse.

Les chondrocytes continuent de proliférer entre les deux centres d'ossification formant le cartilage de croissance

# Cartilage de croissance et formation osseuse : en résumé

- Le cartilage en différenciation terminale va rentrer en apoptose et induit la formation de vaisseaux
- L'ossification commence avec l'invasion vasculaire qui va amener les cellules osseuses

# Modelage et Remodelage

- La croissance osseuse résulte du modelage =  
Changement de la taille et de la forme des os
  - Croissance en hauteur due à la plaque de croissance  
formation osseuse endochondrale
  - Croissance en largeur due à l'apposition périostée sur le  
bord externe cortical
- La masse osseuse est maintenue par le remodelage
  - Remplacement de l'os ancien par de l'os nouveau

# Remodellage os trabéculaire et corticale

	<b>Masse</b>	<b>Surface</b>	<b>Renouvelé chaque année</b>
<b>trabéculaire</b>	<b>20%</b>	<b>80%</b>	<b>25%</b>
<b>cortical</b>	<b>80%</b>	<b>20%</b>	<b>3%</b>

# RENOUVELLEMENT DU TISSU OSSEUX

Os Cortical   Os Trabéculaire

**Nombre d'unités de remodelage**

**. par mm<sup>3</sup> de tissu osseux**

**0,2**

**4,0**

**. dans le squelette**

**0,3 x 10<sup>6</sup>**

**1,4 x 10<sup>6</sup>**

**Nombre d'unités de remodelage**

**Activées (par heure)**

**100**

**760**

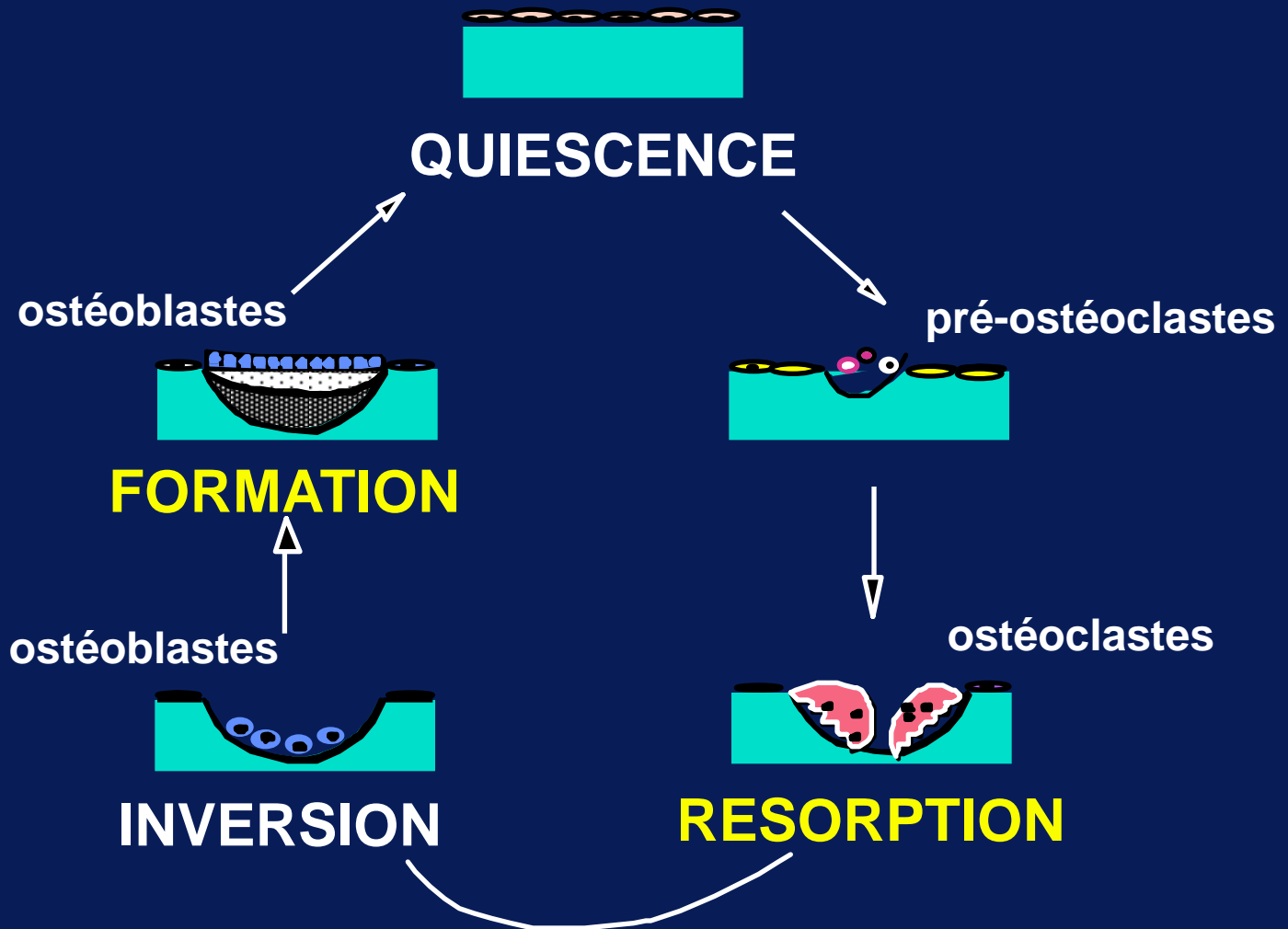
**Renouvellement global (%/an)**

**3-4**

**25**

# Remodellage osseux

cellules bordantes = ostéoblastes quiescents



# Remodellage tissu osseux

- La matrice osseuse
- Les cellules osseuses
- Le remodelage osseux : interactions cellulaires
- Applications physio-pathologiques



# Matrice organique

95% : Collagène I

5% : Protéines non collagéniques :

Ostéocalcine : spécifique ostéoblaste

Dosable dans le sang

Témoigne du nombre d'ostéoblastes

Rôle des protéines non collagéniques :

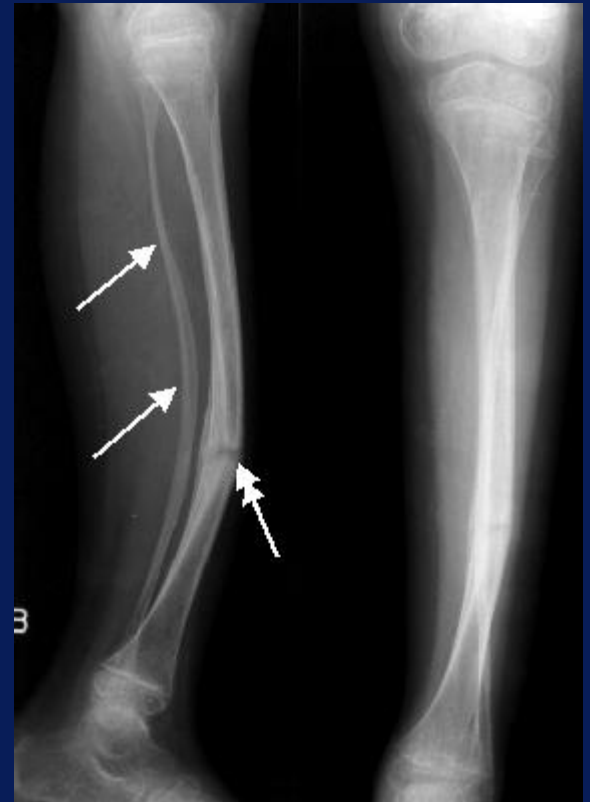
adhésion des cellules osseuses

faciliter ou inhiber la minéralisation

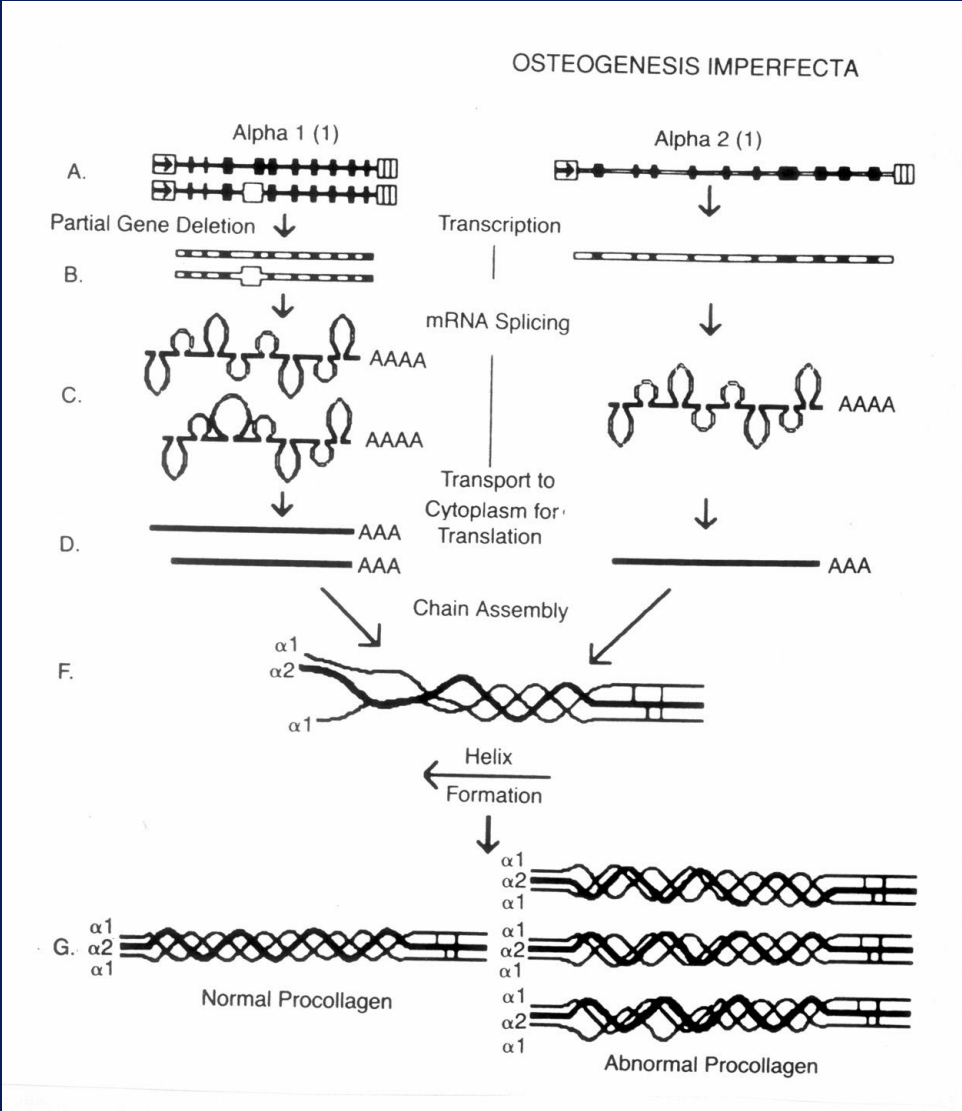
lier les facteurs de croissance

Nombreux facteurs de croissance

# Lobstein



# Ostéogénèse imparfaite, maladie des os de verre



# Matrice : Phase minérale

1.2 kg de calcium, 600 gr de phosphore  $\Rightarrow$  rôle de réservoir

Majorité phosphate de calcium hydraté sous forme de cristal d'hydroxy-apatite.



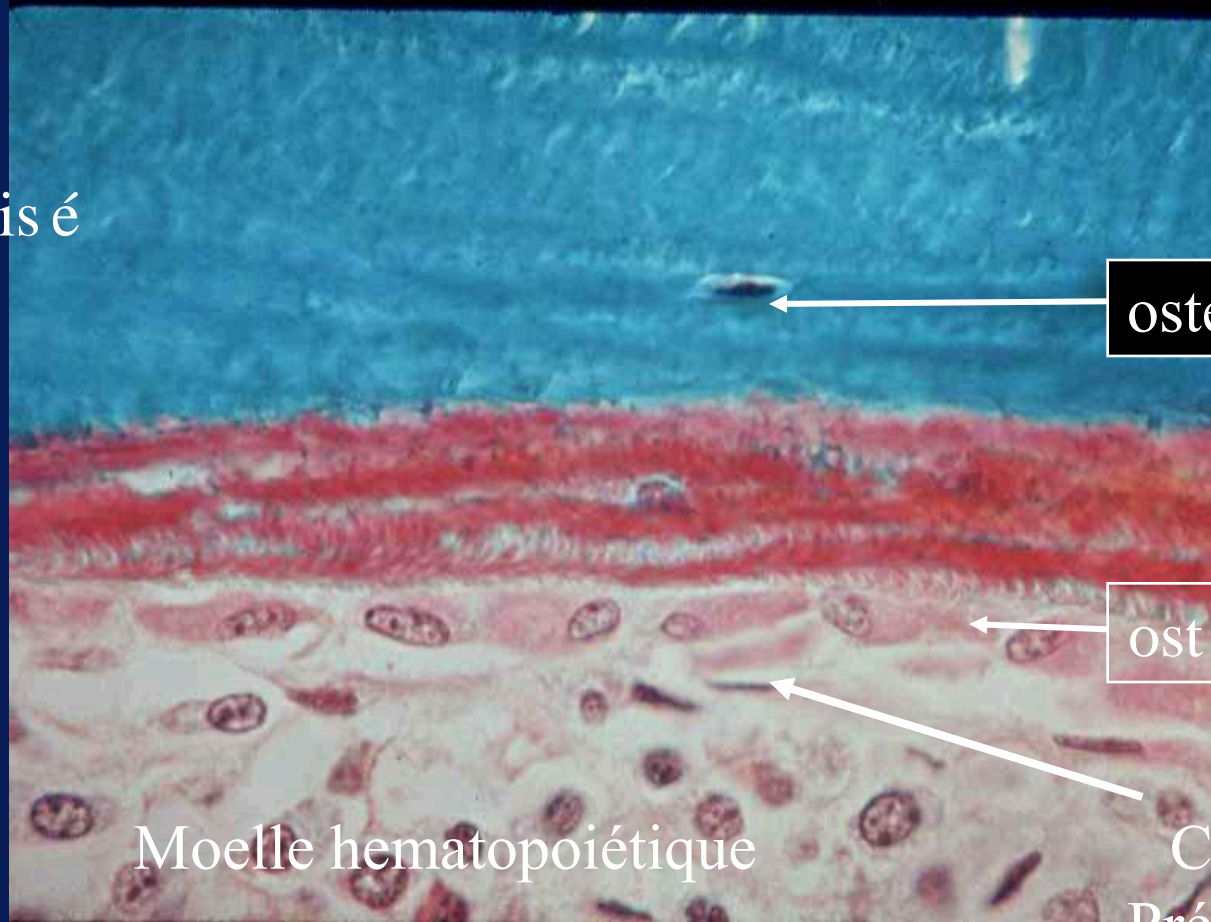
Mécanisme de la minéralisation :

- apport de calcium et phosphore grâce à la phosphatase alcaline
- Rôle de protéines non collagéniques
- Phénomène actif sous la dépendance des ostéoblastes

# Ostéoblaste : synthétise et minéralise la matrice

Os minéralisé

Ostéon



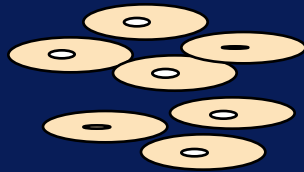
ostéocyte

ostéoblastes

Moelle hématopoïétique

C. Stromale  
Pré-ostéoblaste

Cellules souches  
mésenchymateuses

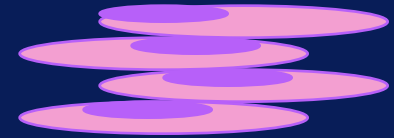


*Myo D, MEF2*

*Cbfa1 / runx2*

*PPAR $\gamma$  2*

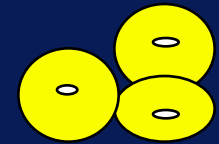
*Sox 9*



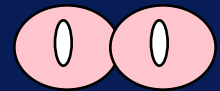
myocytes



ostéoblastes



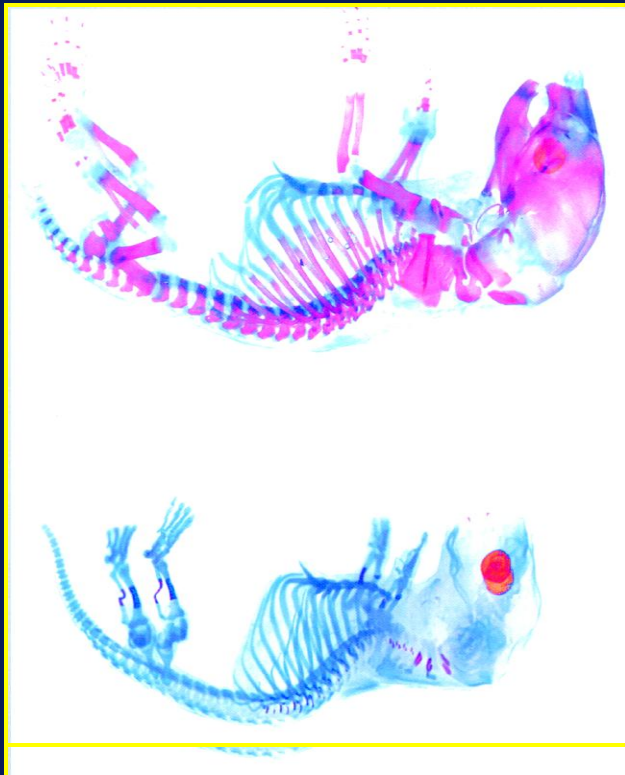
adipocytes



chondrocytes

# Rôle de Cbfa1 dans la différenciation ostéoblastique

sauvage



Cbfa1-/-

**Délétion du gène chez la souris :**  
Arrêt de la différenciation  
ostéoblastique et absence de tissu  
ossifié  
(Cell 1997)

# Cbfa1/Runx2 :

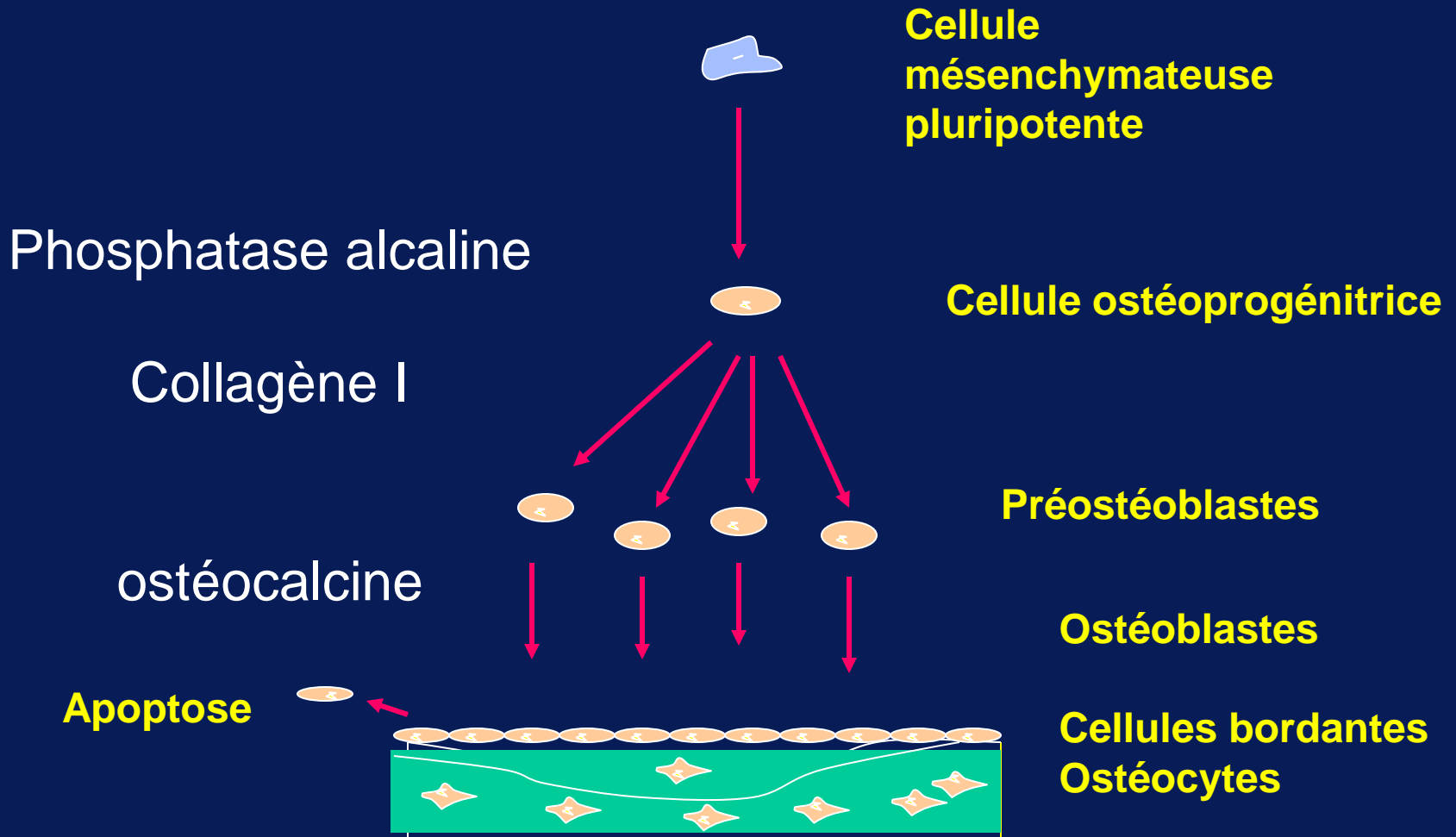
- est exprimé par les cellules stromales, les précurseurs ostéoblastiques et les chondroblastes.
- son expression augmente avec la différenciation ostéoblastique.
- induit l'expression des gènes de la matrice extracellulaire.



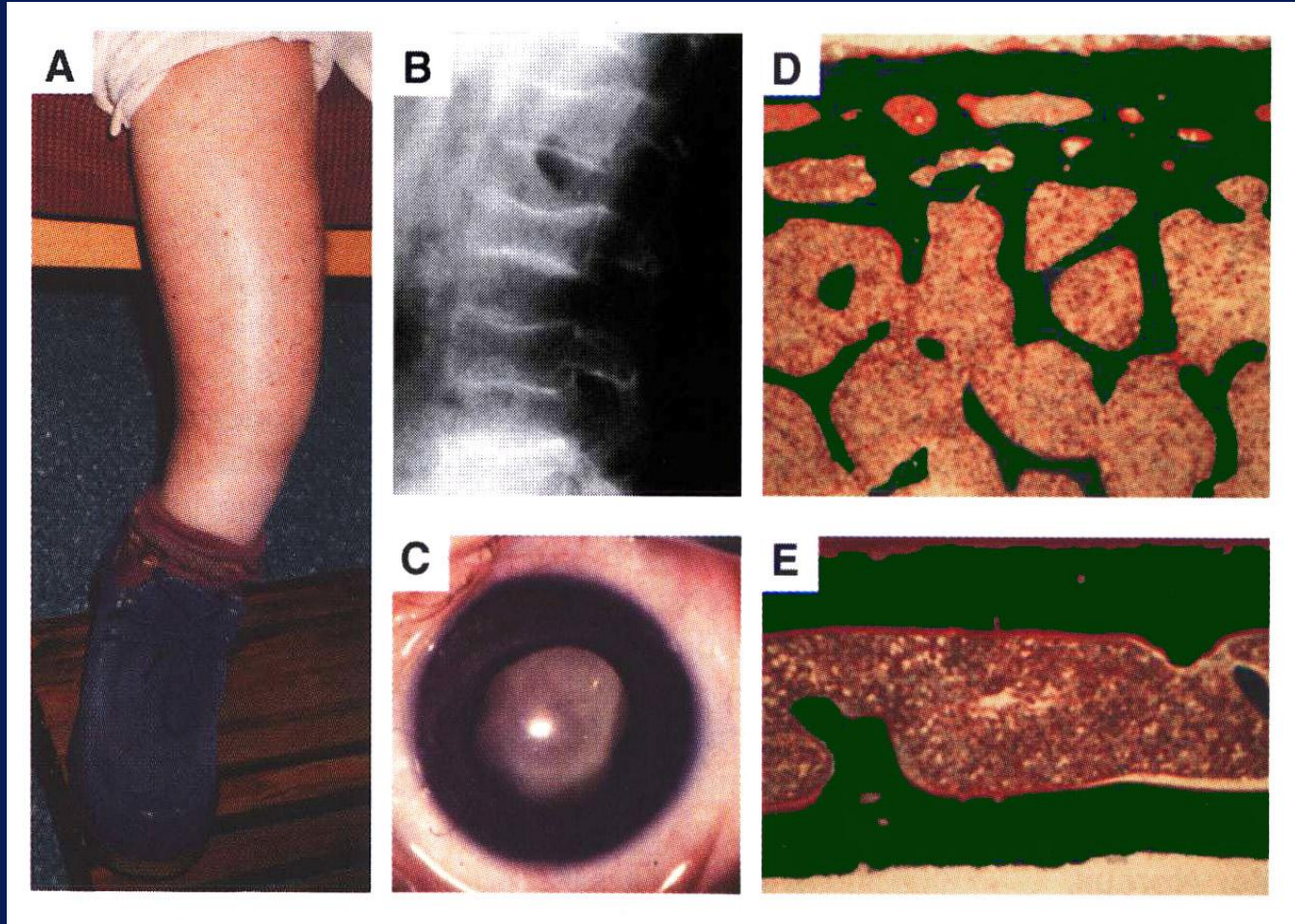
**$\alpha 1$  collagène I**  
**ostéocalcine**  
**ostéopontine**  
**bone sialoprotéine**  
**TGF- $\beta$**



# Ostéoblastes : différenciation

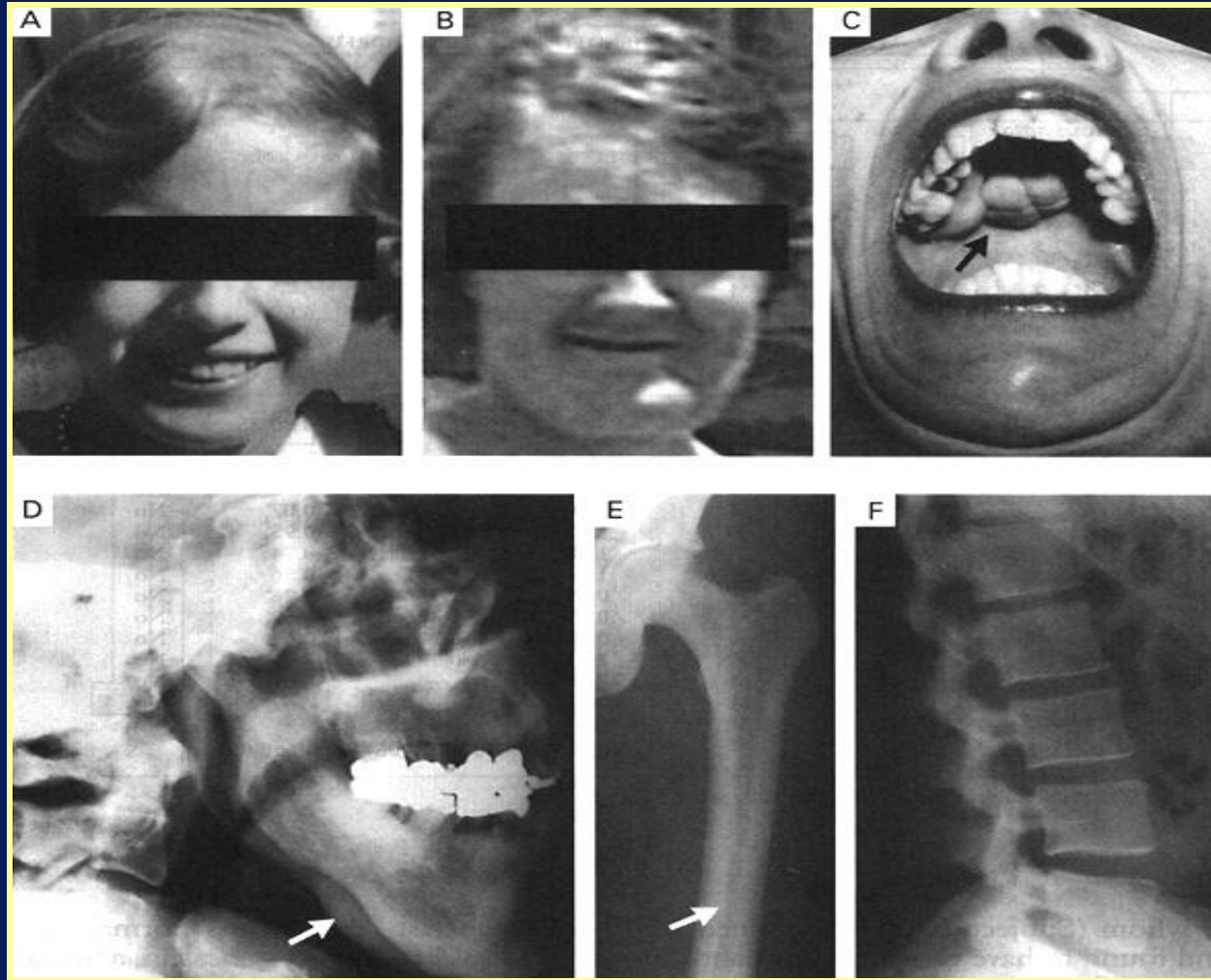


# Syndrome ostéoporose –pseudogliome (OPGG)



Gong et coll., Cell, Nov 2001, 107: 513-523

Des mutations « activatrices » dans le gène de LRP5 sont responsables d'une masse osseuse élevée par augmentation de la formation osseuse



Boyden et coll, NEJM, Mai 2002, 346: 1516

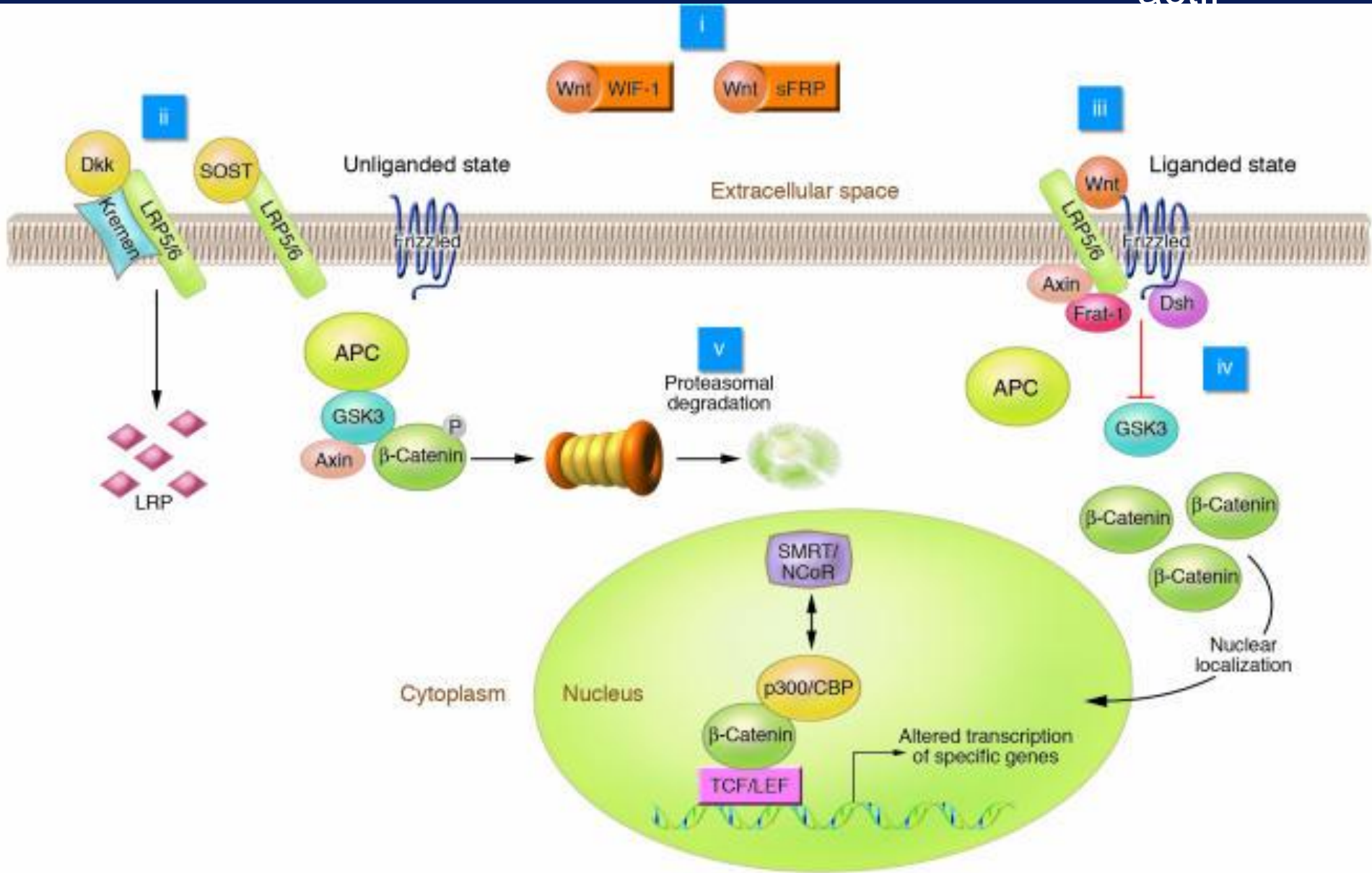
# **Lrp -5** Low-density lipoprotein Receptor-related Protein 5

## ✓ **Données de clinique humaine**

- **Inactivation du gène Lrp-5**  
syndrome ostéoporose pseudo-ganglial (maladie autosomique dominante)
- **Mutation du gène Lrp-5**  
Syndrome de masse osseuse élevée dans une famille

## ✓ **Données expérimentales**

- **Invalidation chez la souris : ostéoporose avec formation osseuse diminuées**

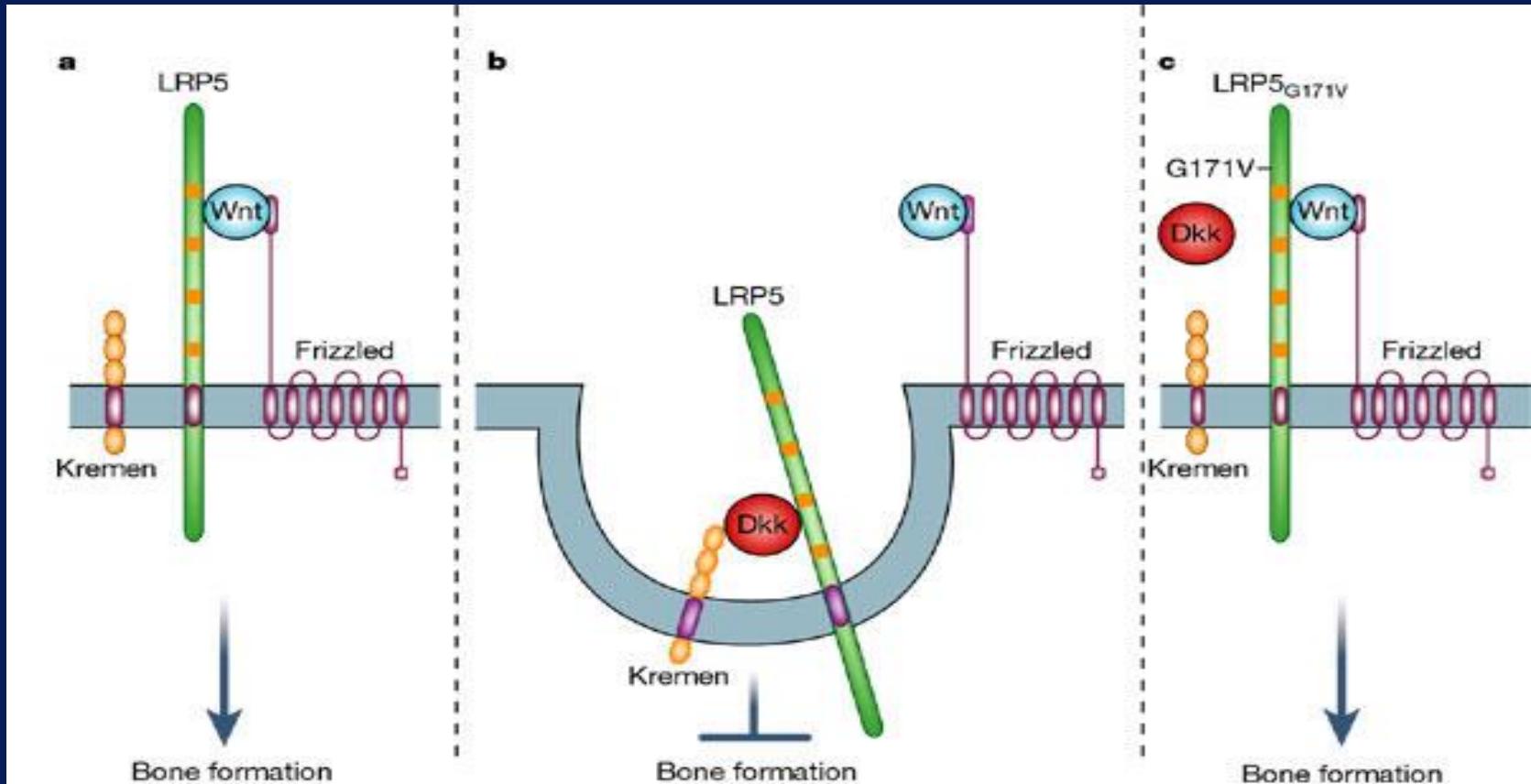


# LRP5 et formation osseuse

Signal intermittent

jamais

toujours

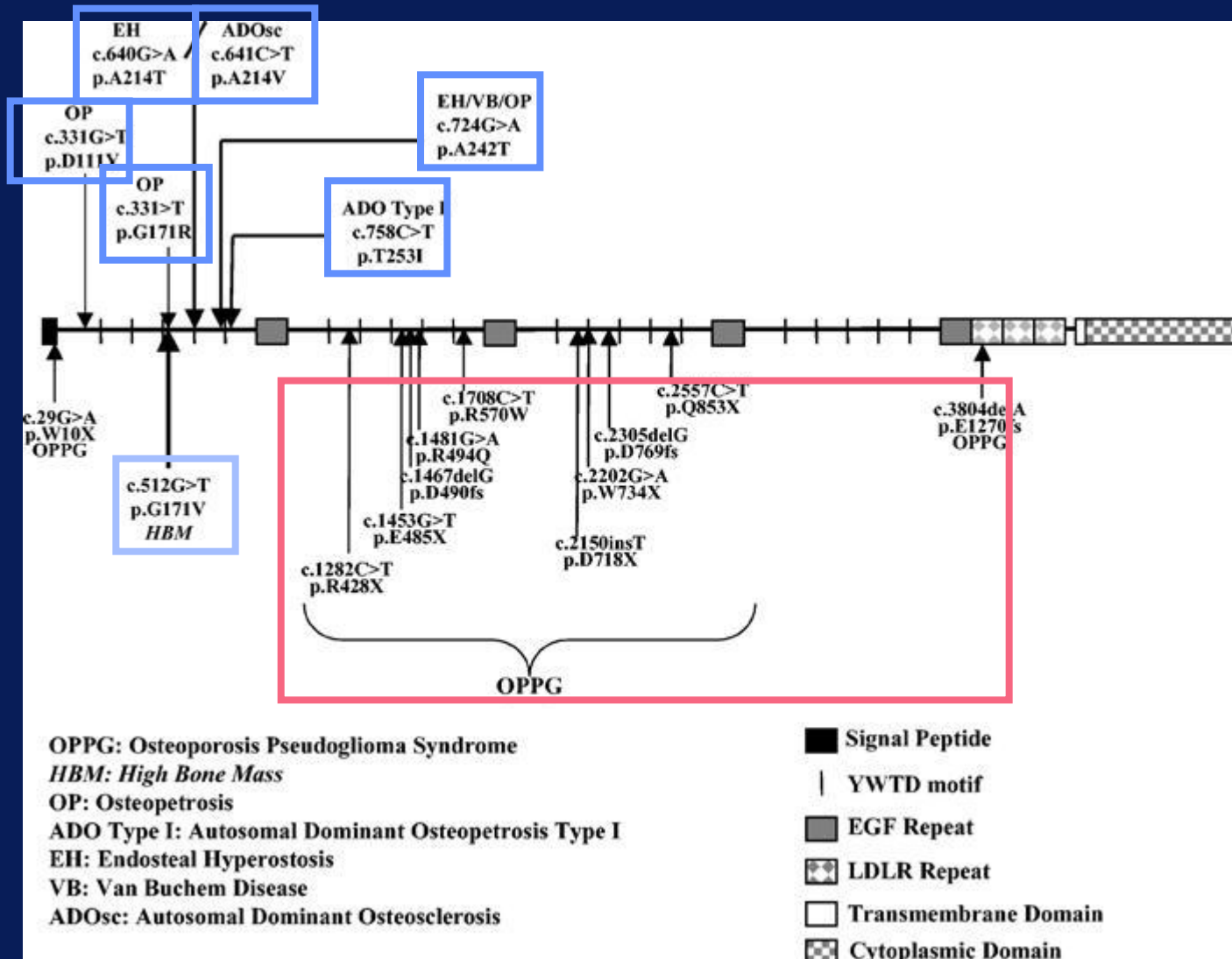


normal

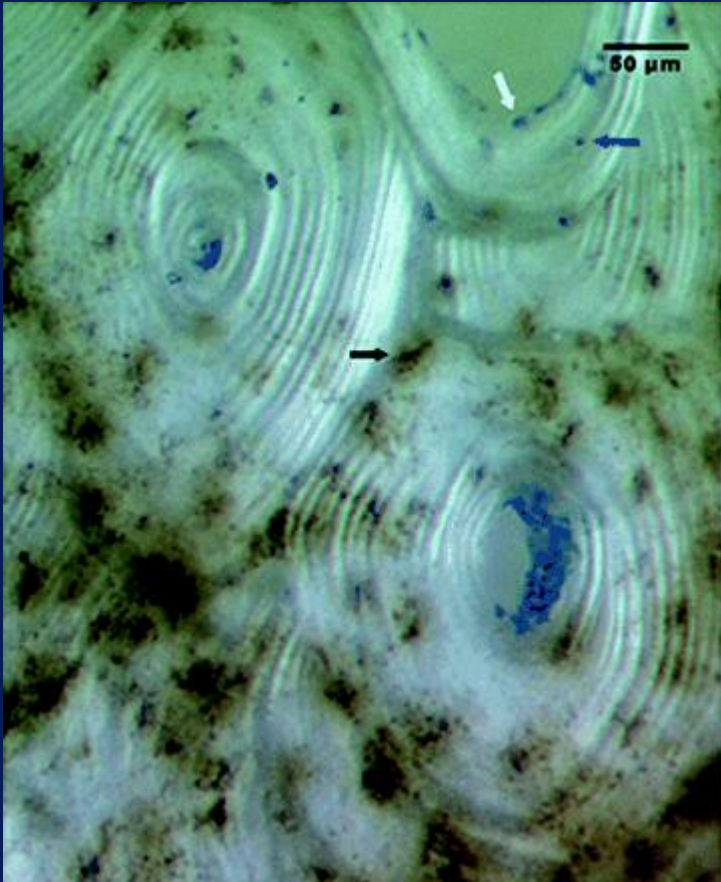
Ostéoporose pas de liaison  
De wnt à Lrp5

Osteosclérose  
Pas de liaison de Lrp5  
à Dkk

# Phénotypes des Mutation de *LRP5*



# Sclerostin and bone formation

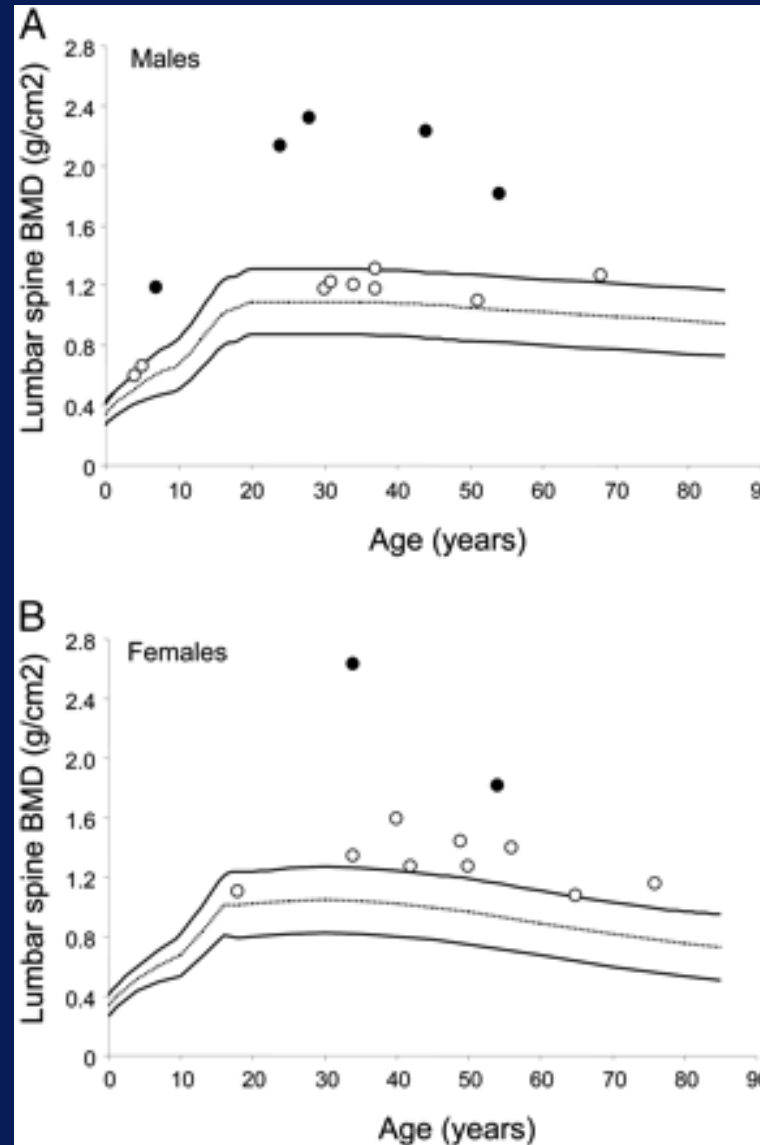
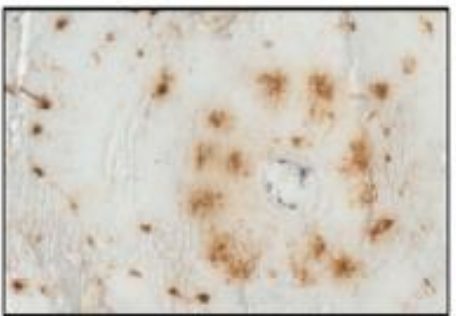


- Protein expressed only in bone
- Localized only in osteocytes
- inhibit bone formation
- Inhibit LRP5
- Similar to protein that inhibits BMP



# Mutations inactivatrices de *Sost*

- Homozygotes
- Hétérozygotes

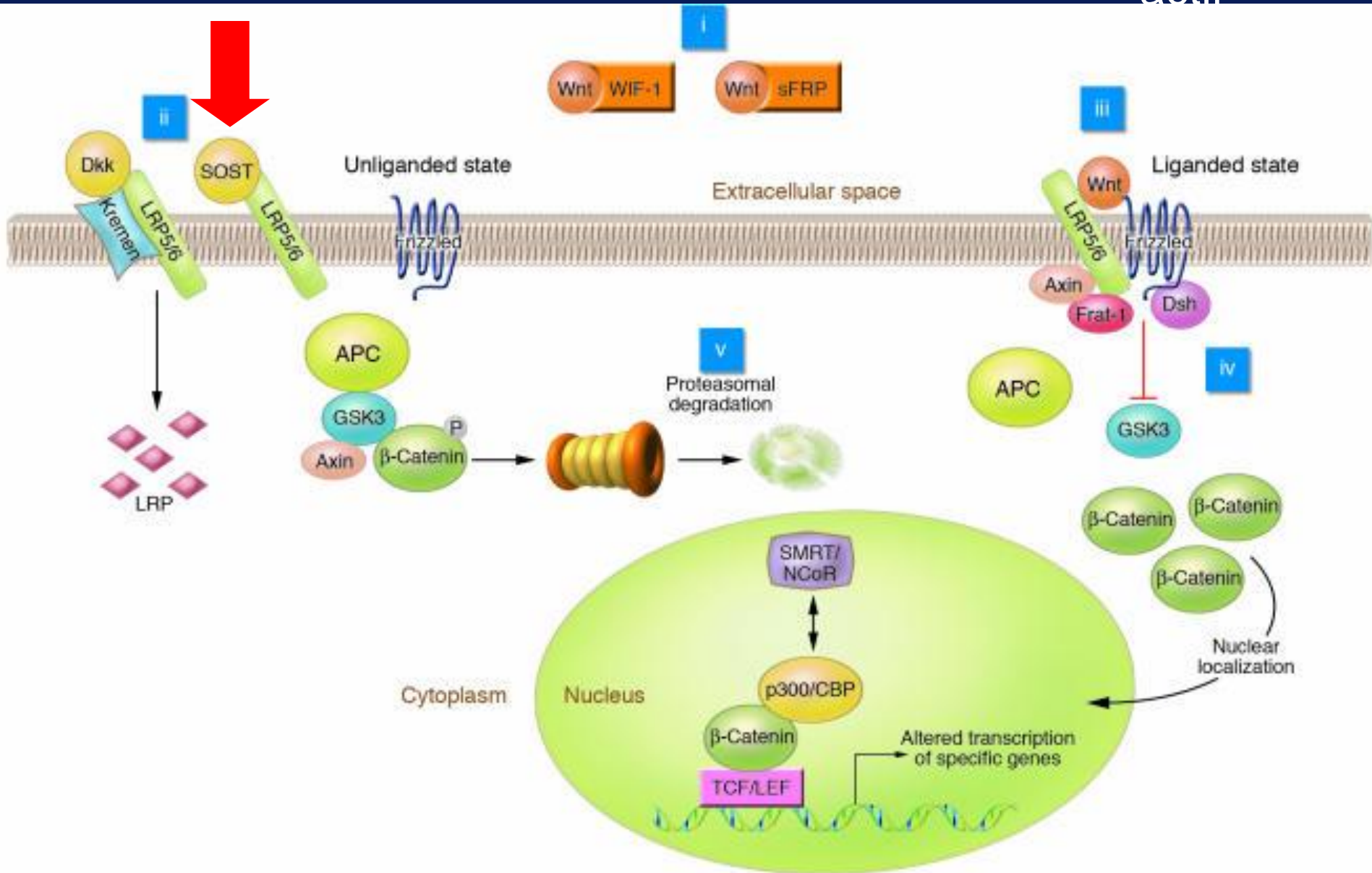


Phénotype :  
uniquement osseux  
↑ masse osseuse

Développement  
Pharmacologique  
d'inhibiteur pour  
le traitement  
de l'ostéoporose

inactif

actif



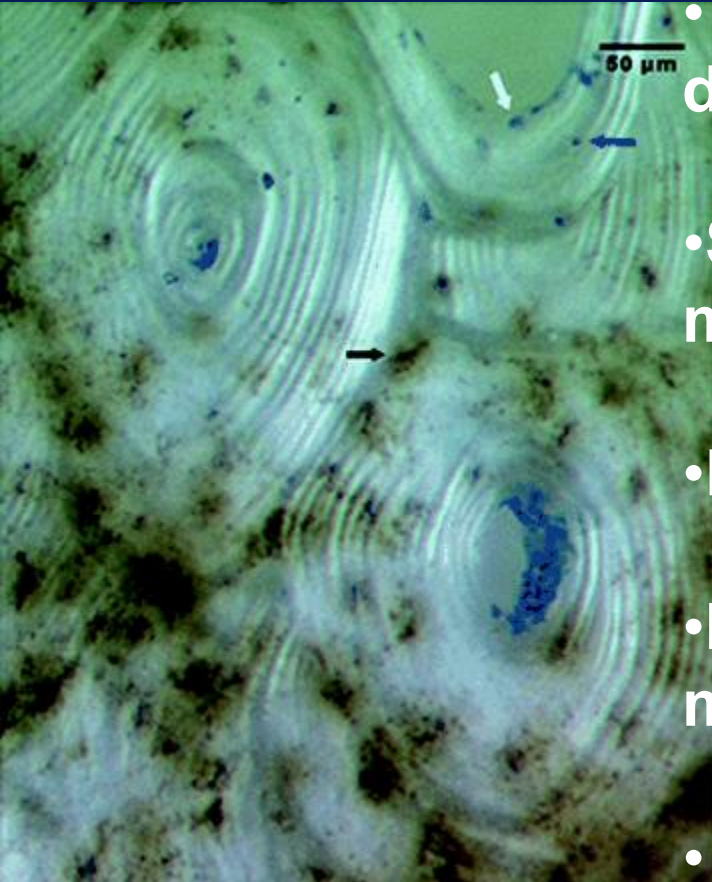
# Ostéoblastes et facteurs de croissance et hormones : les récepteurs

- Récepteur pour facteurs de croissance  
→ ↑ prolifération et différenciation  
ostéoblastique : IGF1, TGFb, BMP  
(commercialisée TT local), FGF
- Récepteur pour les hormones :  
parathormone, estrogènes

# Ostéoblaste et facteurs de croissance : la synthèse

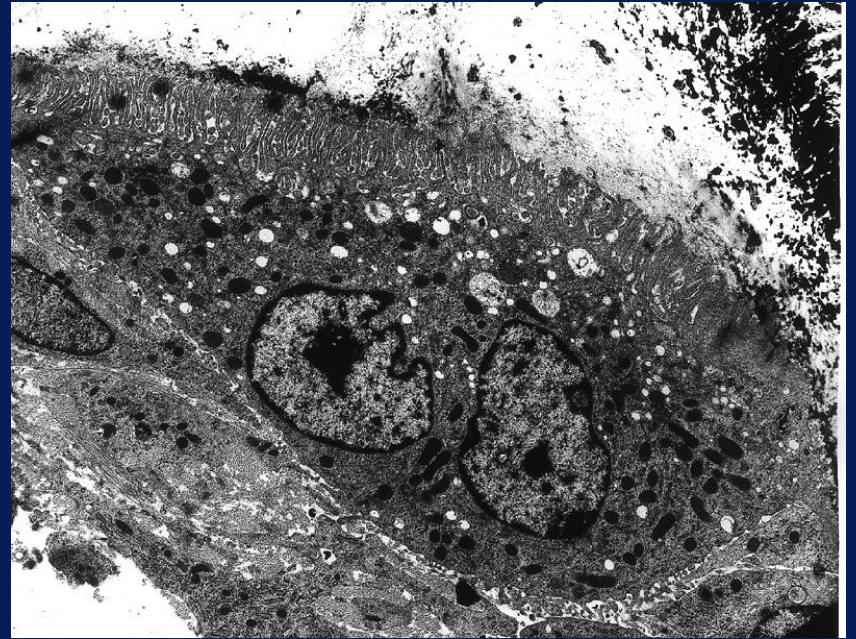
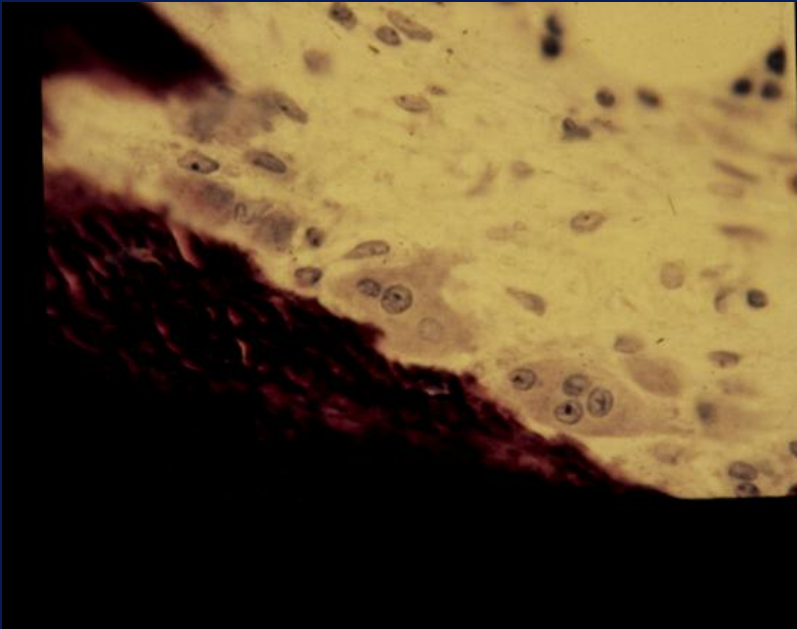
- Synthèse des facteurs de croissance  
→ effet autocrine et paracrine  
Stockage dans la matrice lié aux protéines non collagéniques
- Synthèse des facteurs induisant la différenciation des ostéoclastes

# Ostéocytes

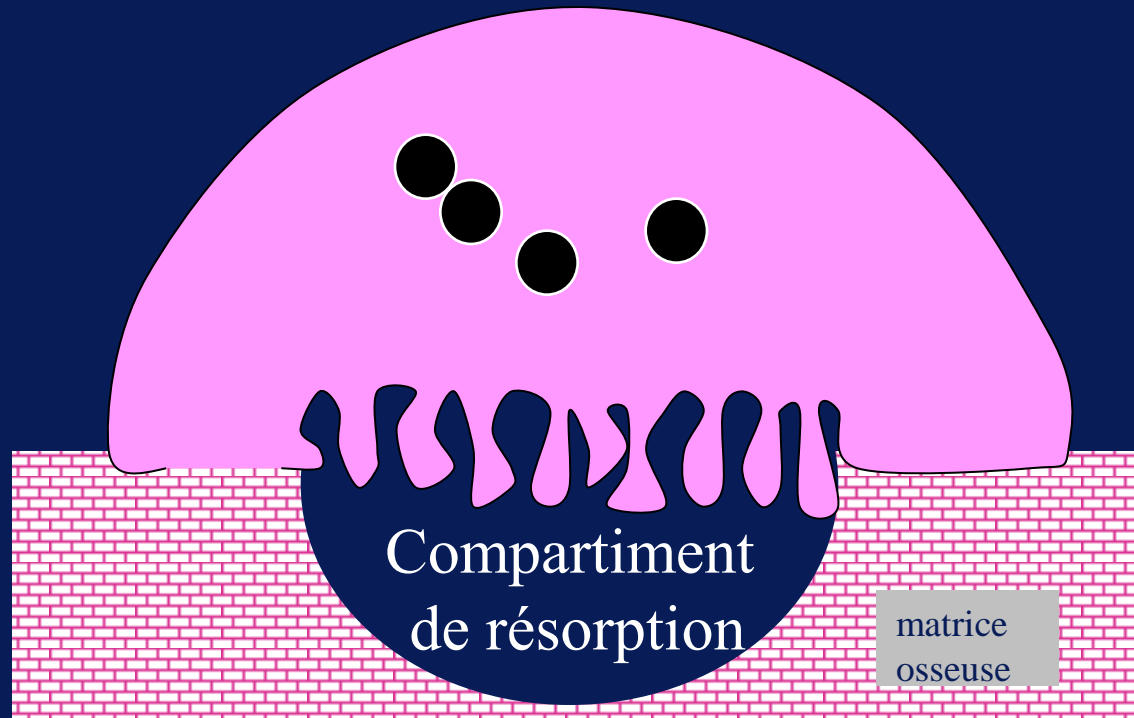


- Cellules reliées par un réseau de canalicules
- Sensibles aux stimulations mécaniques
- Récepteur pour plusieurs hormones
- Nécessaires à la résistance mécanique osseuse
- synthétise une protéine, la sclérostine qui inhibe la formation osseuse

# ostéoclastes



# Ostéoclaste : résorption

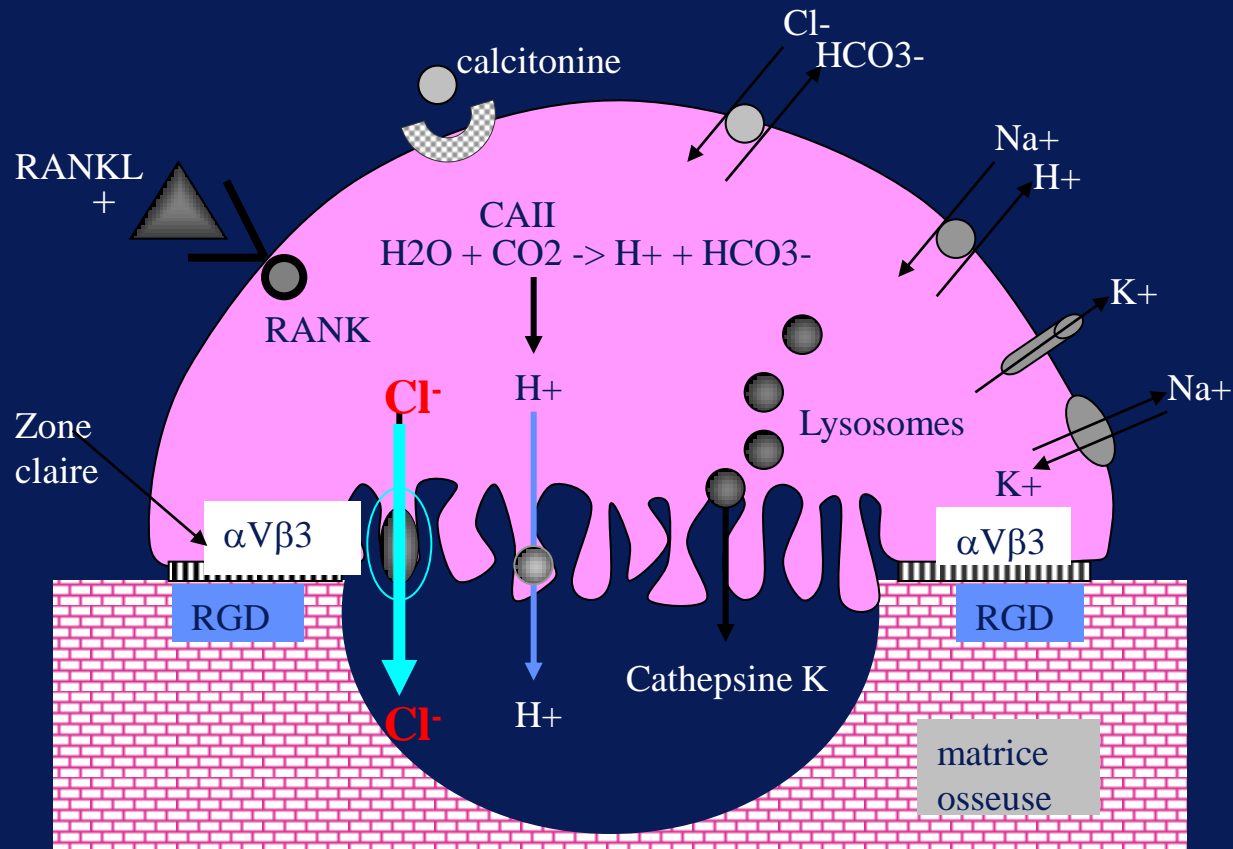


# Ostéoclastes

- Cellule très différenciée
- Fonction de dégradation extracellulaire dans un compartiment entre la bordure plissée et l'os (lysosome secondaire)
  - Adhésion au tissu osseux
  - Acidification extracellulaire
  - Sécrétion de protéases actives à PH acide (Cathepsine K)



# la Resorption Osteoclastique



Ostéopétrose : densité osseuse élevée due à déficit  
de résorption ostéoclastique

Défaut de fonction ostéoclastique : ostéopétrose  
bénigne

Défaut d'acidification  
Absence de canal chlore

Défaut de synthèse de protéase :  
cathepsine K

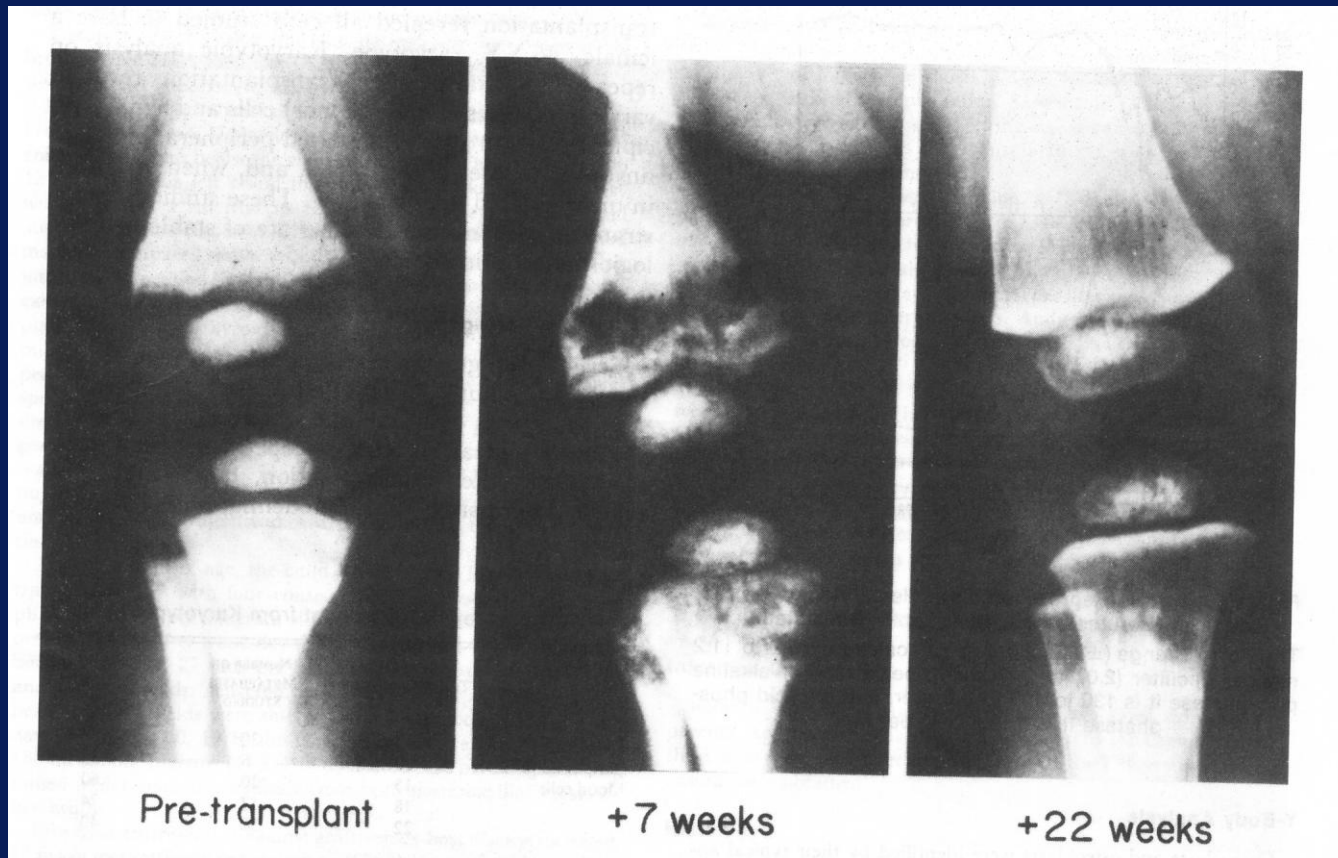


# Ostéopétrose humaine récessive maligne

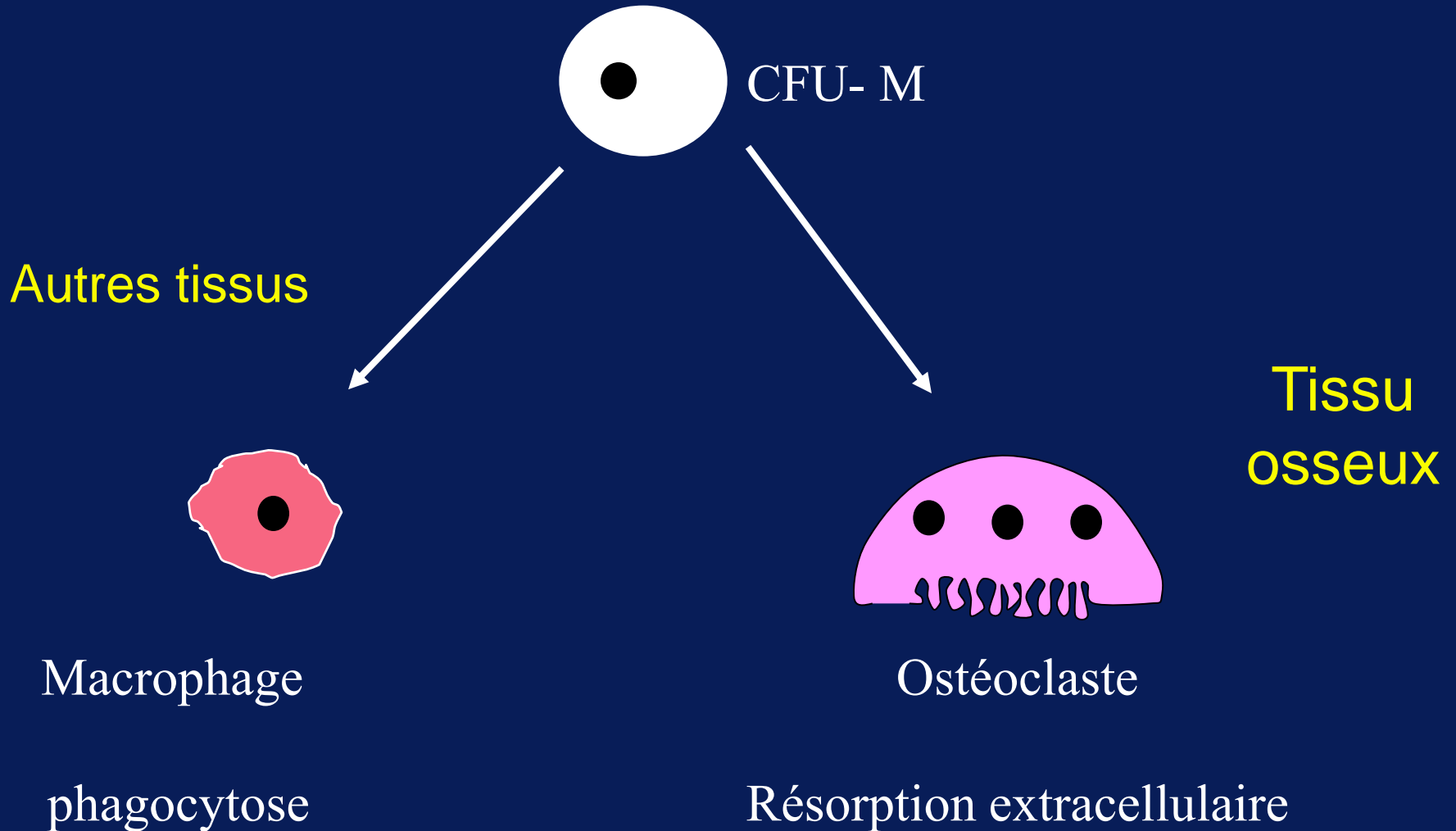
Défaut de resorption ostéoclastique sévère

Insuffisance médullaire

Léthale

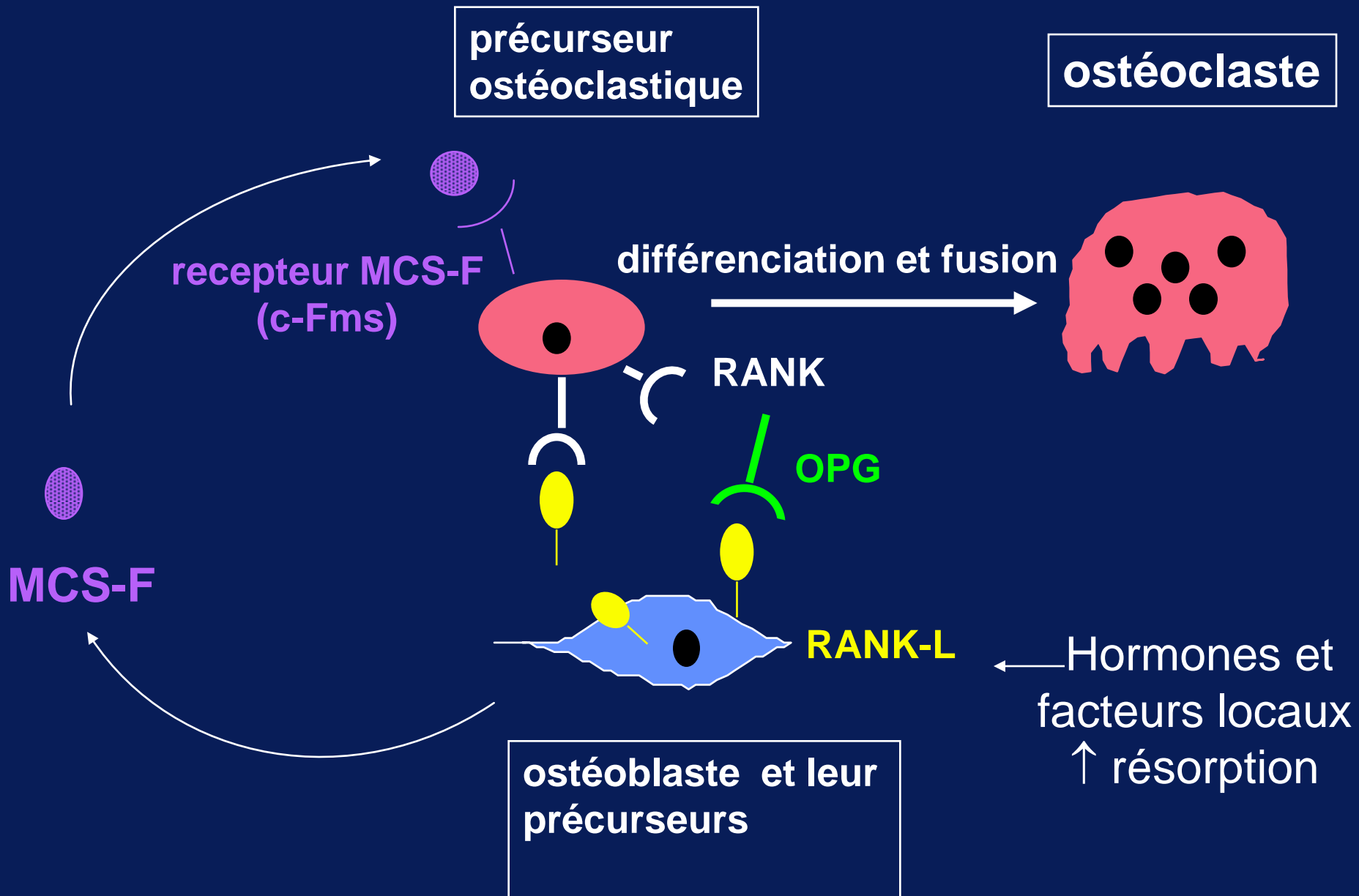


# Différenciation ostéoclastique

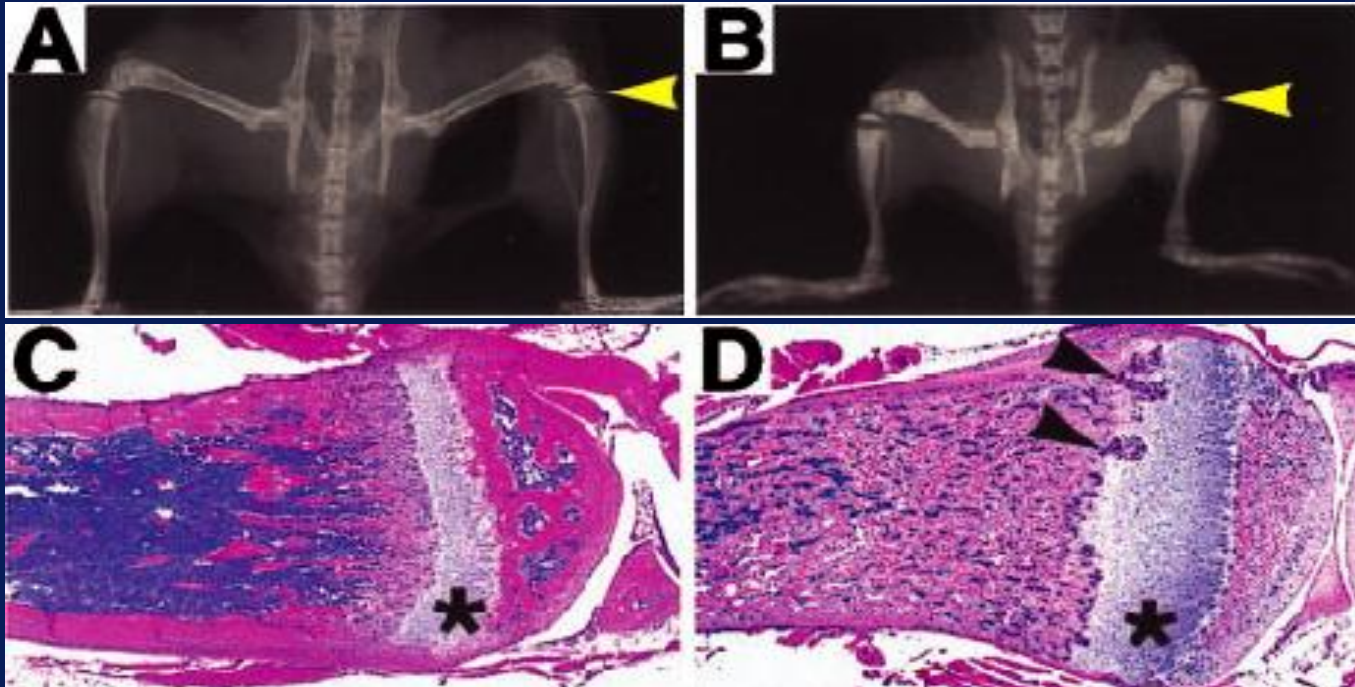


# Différenciation ostéoclastique

- Provient d'une cellule hématopoïétique (transplantation de moelle dans les ostéopétroses)
- Lignée monocytaire
- Nécessite *in vitro* d'être co-cultivée avec un ostéoblaste
- Autre cellule mésenchymateuse osseuse indispensable à la différenciation ostéoclastique



# Souris transgéniques RANK<sup>-/-</sup>

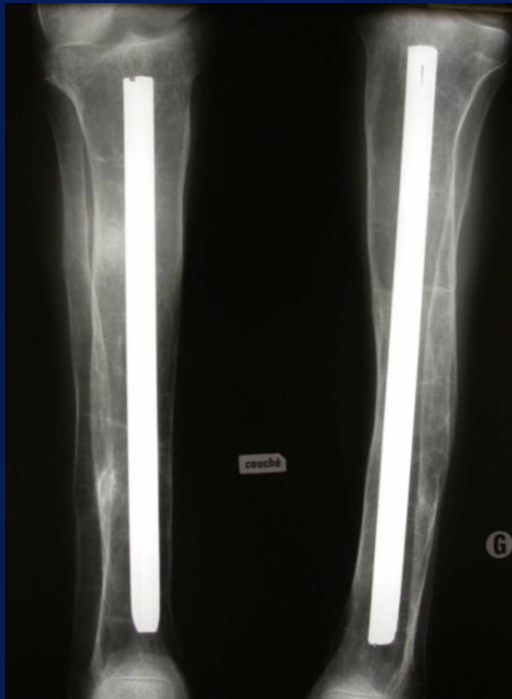


RANK<sup>+/+</sup>

RANK<sup>-/-</sup>

# Ostéoprotégérine chez l'homme : déficiência et traitement

Ostéoporose sévère due à une mutation  
inactivatrice dans le gène de  
l'ostéoprotégérine : nbreux ostéoclastes

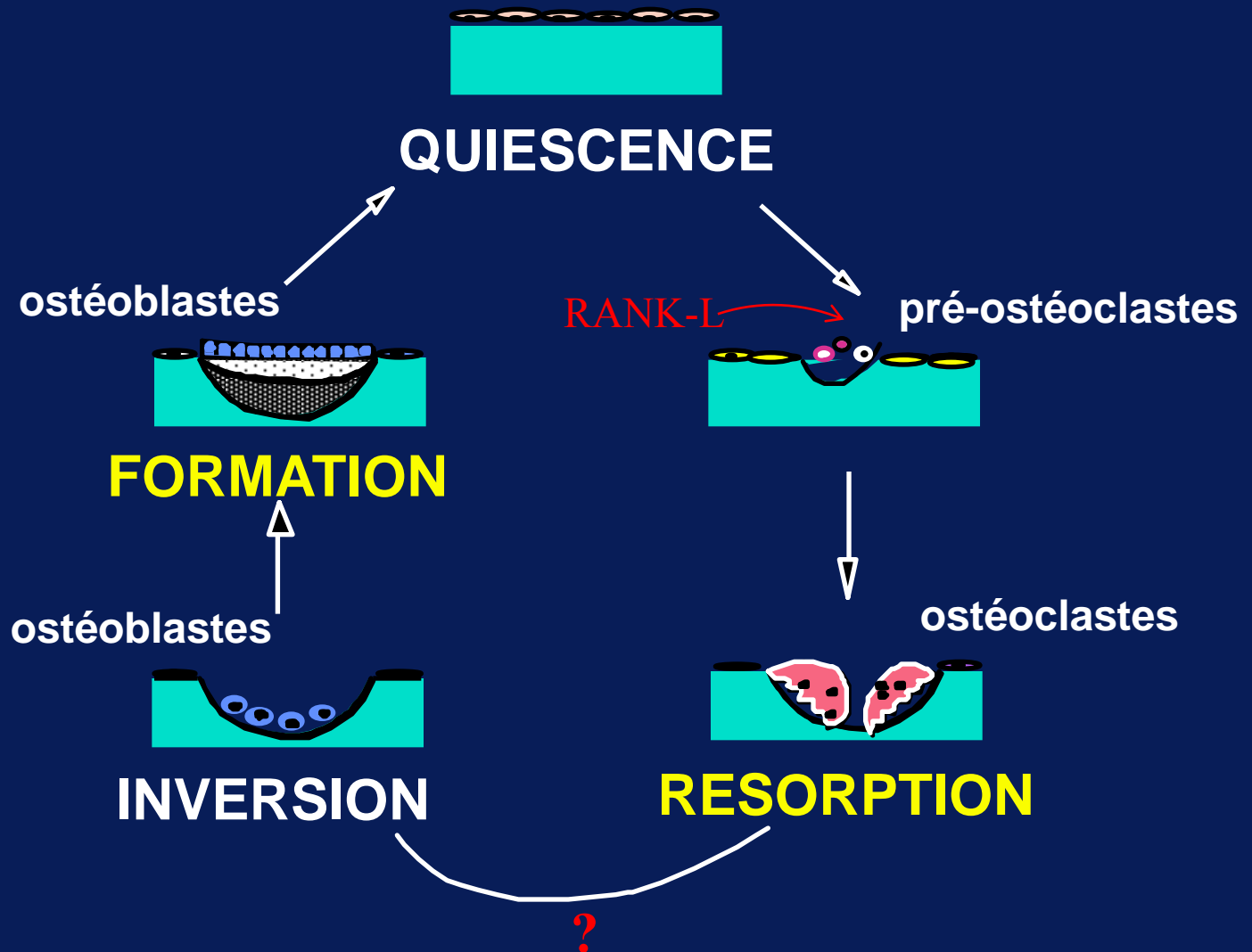


Injection sous cutanée  
d'ostéoprotégérine ⇒  
Augmentation de la  
masse osseuse



# Remodellage osseux/communication cellulaire

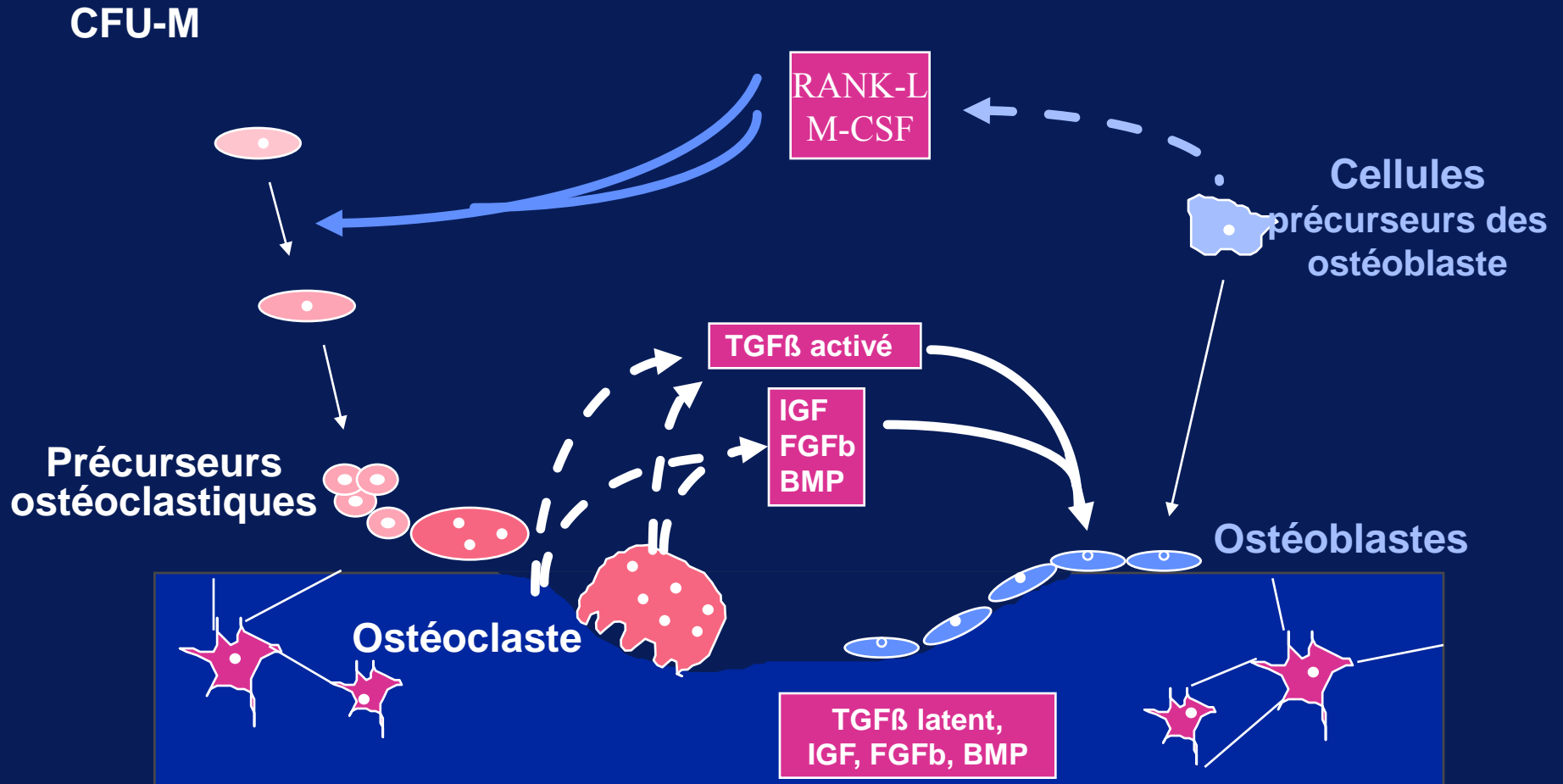
cellules bordantes = préostéoblastes



## Remodellage osseux/communication cellulaire

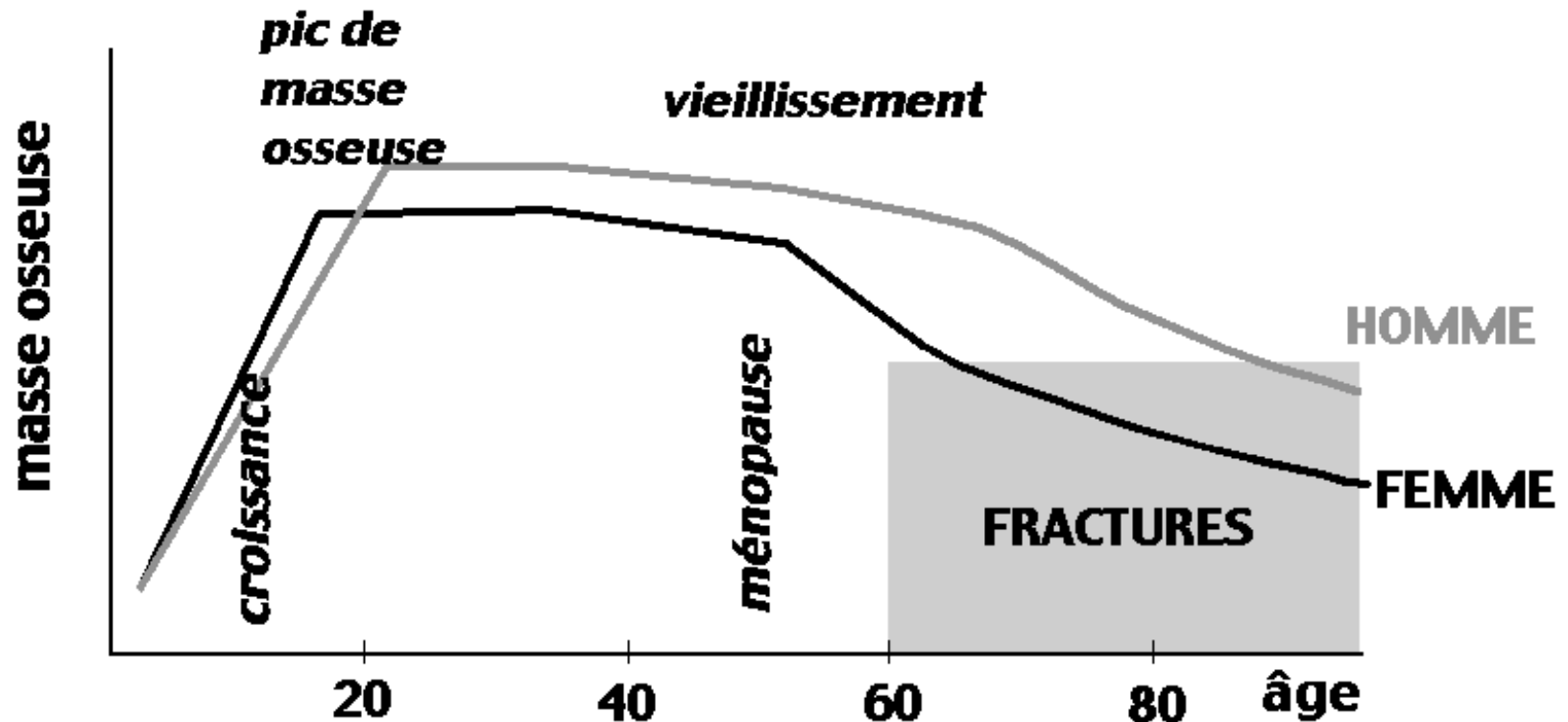
- Activation du remodelage :
  - Sécrétion par les ostéoblastes d'un facteur (RANK-L) induisant la différenciation des ostéoclastes
- Couplage formation / résorption :
  - Libération de la matrice osseuse par les ostéoclastes de facteurs de croissance activant prolifération et différenciation ostéoblastique

# Principales cytokines et facteurs de croissance impliqués dans le remodelage osseux



# Perte osseuse du vieillissement

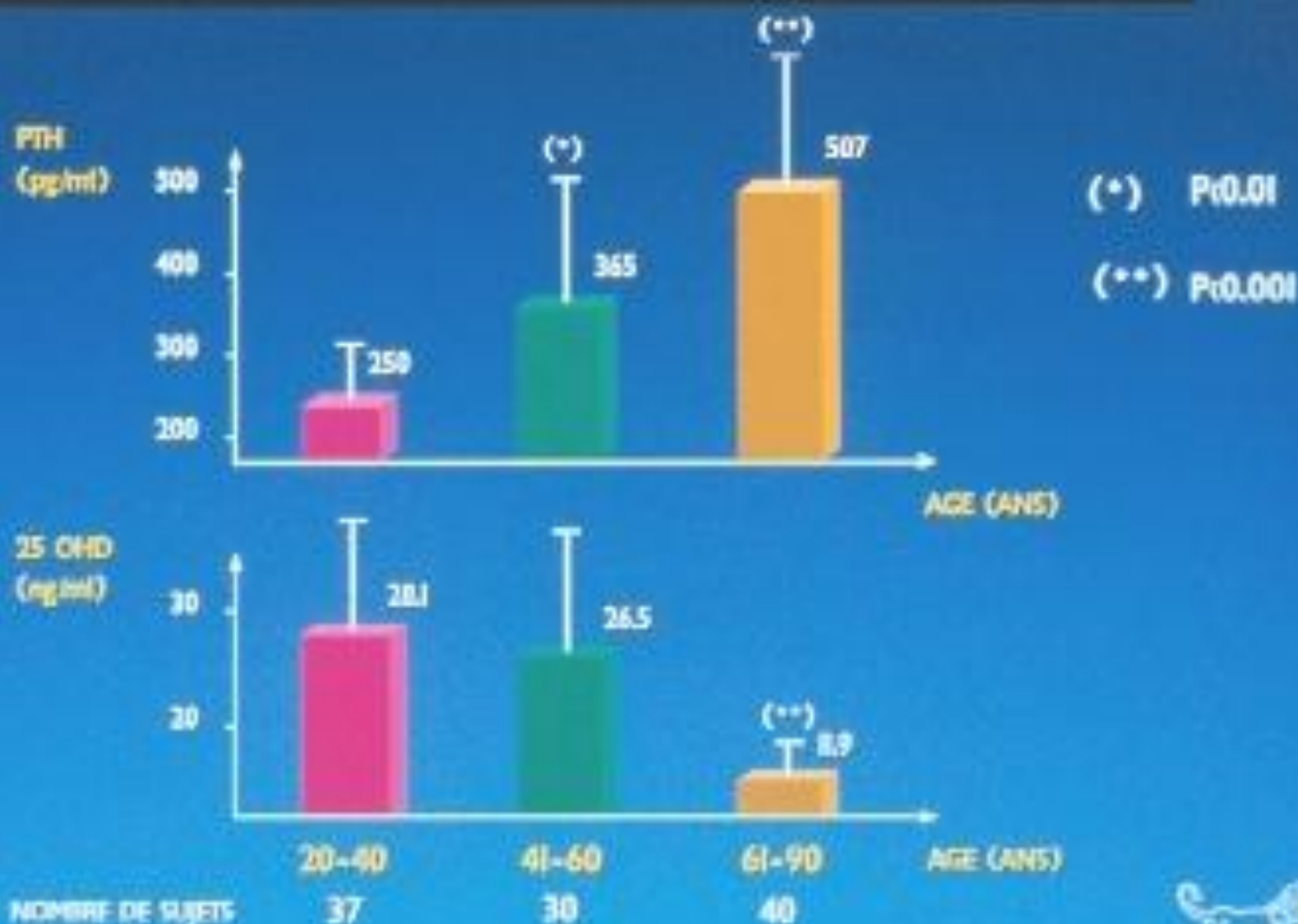
*Evolution de la masse osseuse avec l'âge*



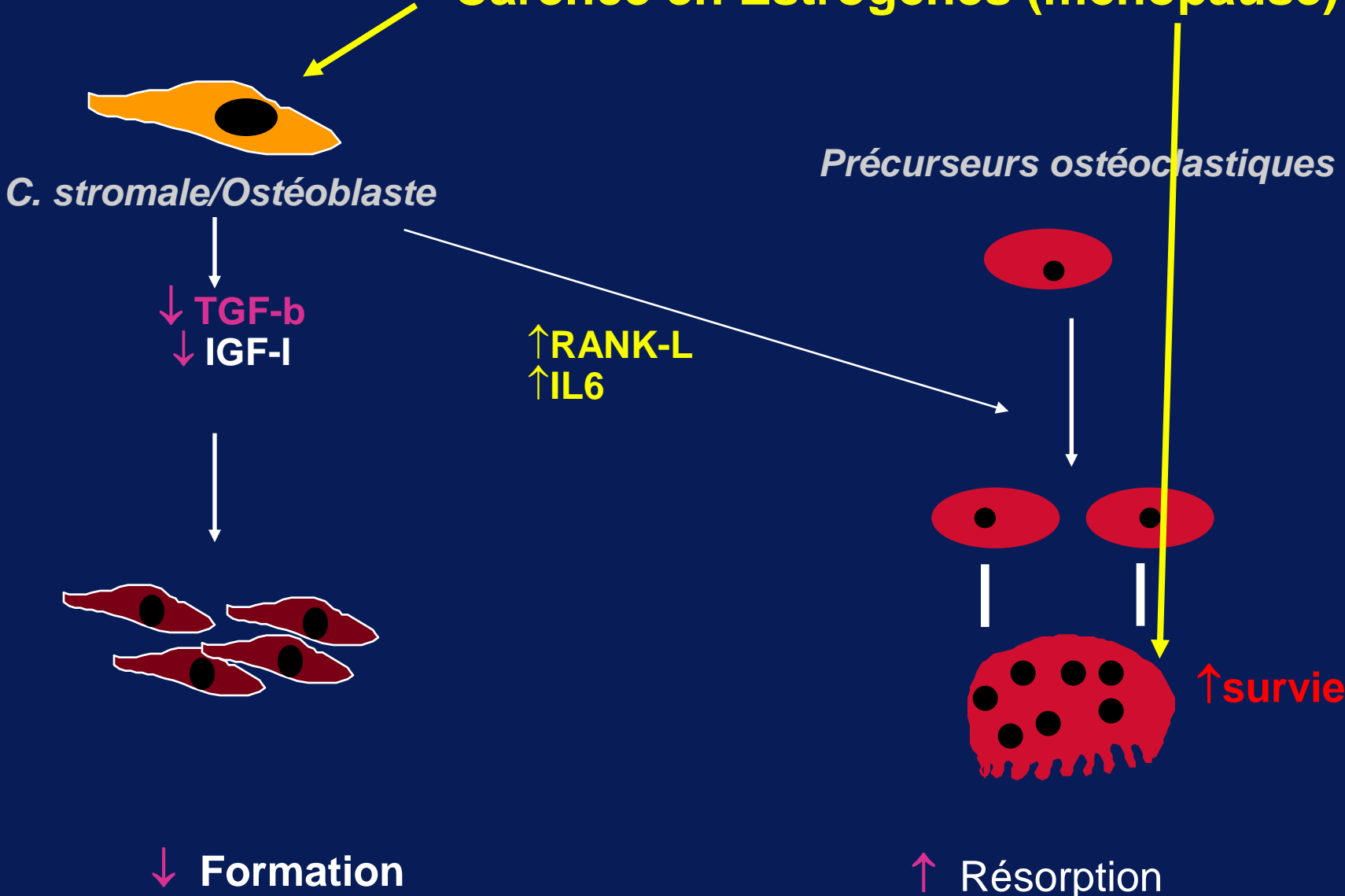
# Perte osseuse du vieillissement

- Débute vers 50 ans et persiste au cours du vieillissement
- Est due à une résorption est plus importante que la formation (déséquilibre du remodelage)
- Les femmes ont un capital osseux plus bas et perdent plus que les hommes lors du vieillissement (50 vs 30% d'os trabéculaire)
- La perte osseuse n'est pas symptomatique

# PTH ET 25OHD EN FONCTION DE L'AGE



# Carence en Estrogènes (ménopause)



**Perte osseuse, ostéoporose**

# Physiopathologie de la perte osseuse du vieillissement

- Hyperparathyroïdie secondaire
- Carence en estrogènes
- Diminution des stimulations mécaniques osseuses
  - masse musculaire diminuée
  - activité physique moindre
- Diminution de l'activité des ostéoblastes



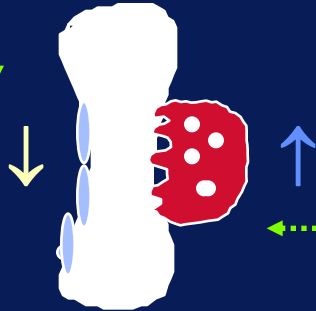
Ménopause

Vieillesse

carence estrogénique

fonction rénale  
↓  
absorption intestinale  
du calcium

Vieillesse



↑  
taux de parathormone

cytokines, facteurs de croissance

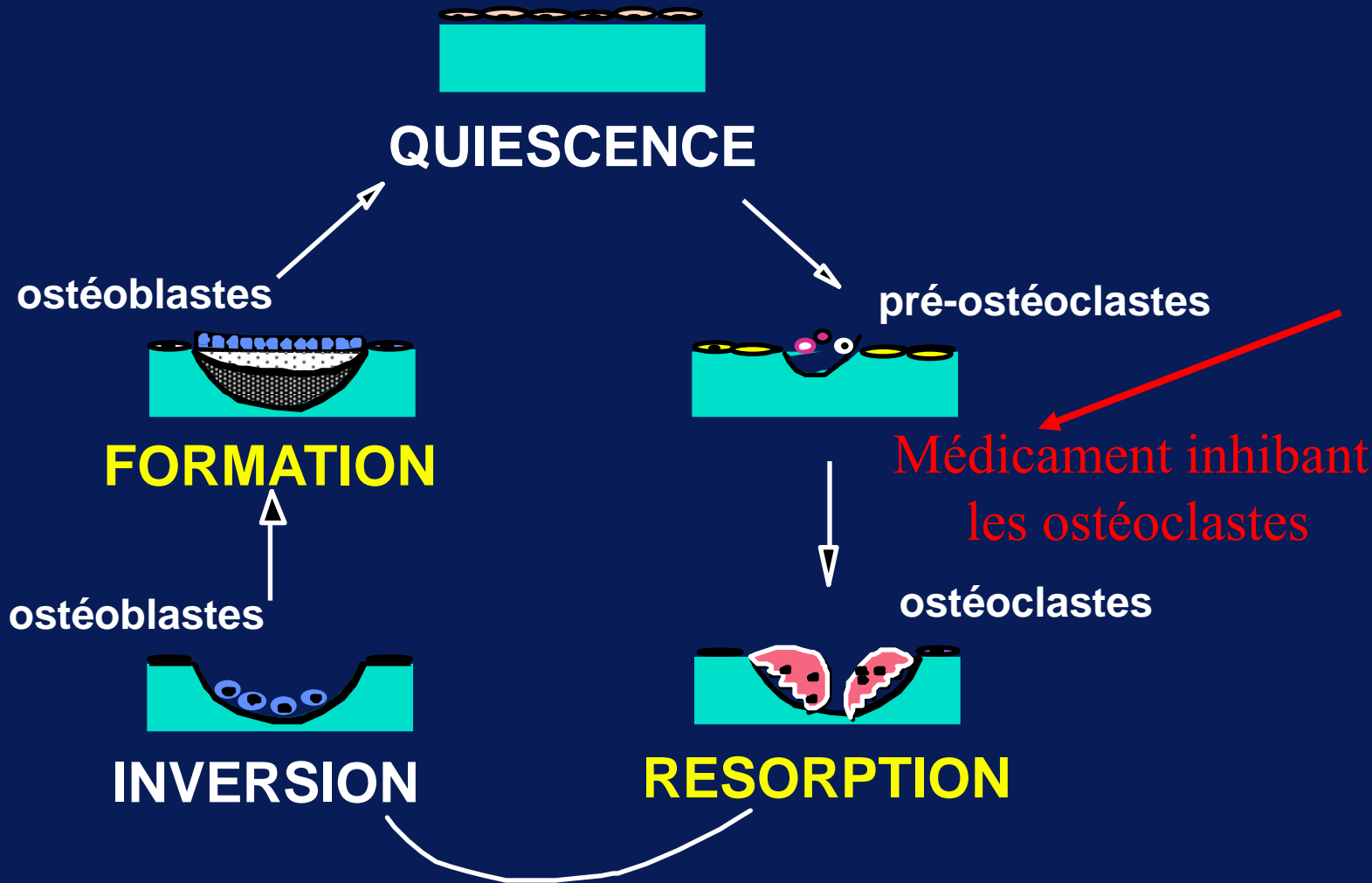
↓  
apports exogènes et  
endogènes de vitamine D

balance négative  
perte osseuse  
ostéoporose

# Communication inter cellulaire dans le tissu osseux : implications

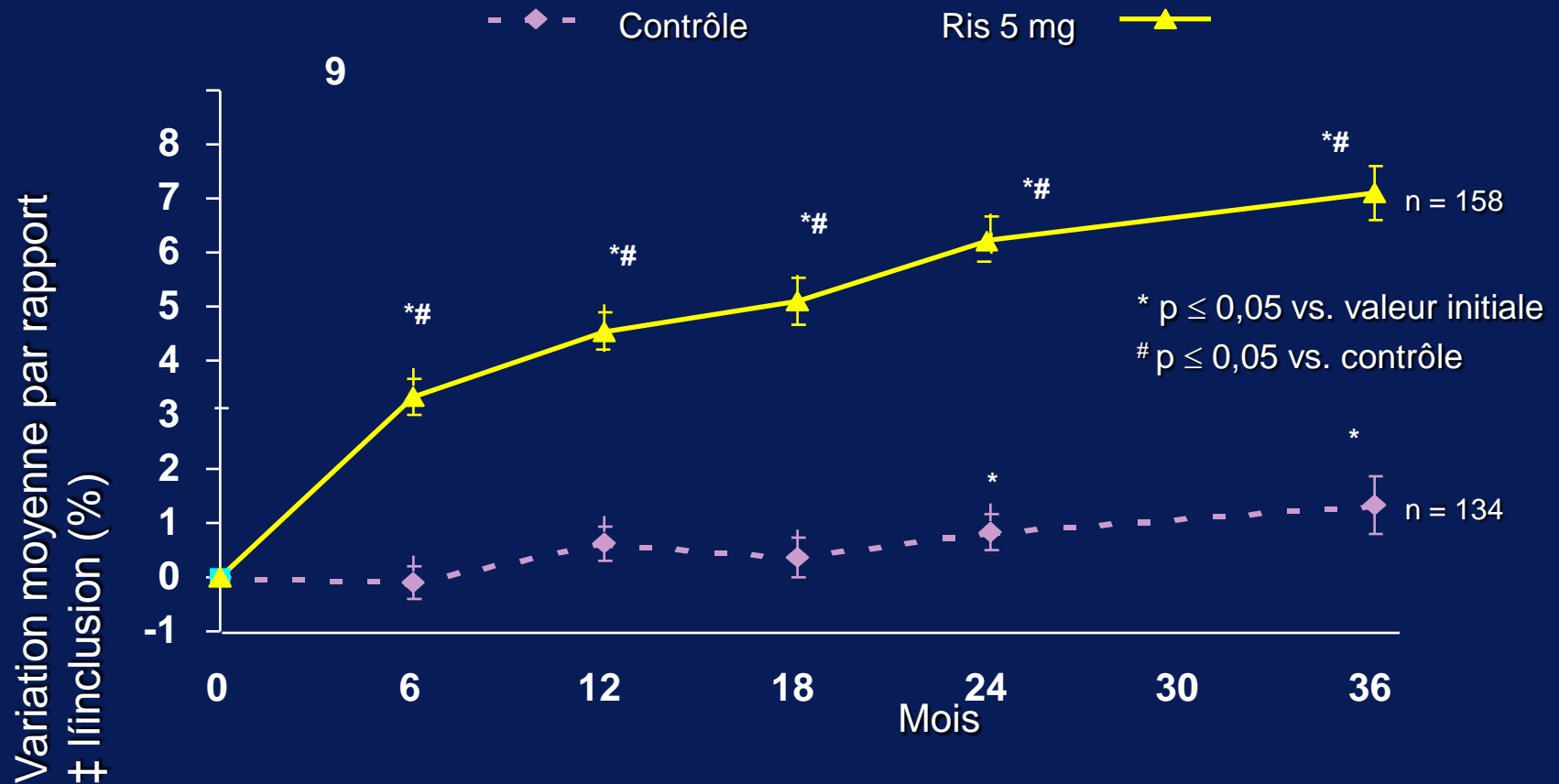
- Traitement par inhibiteurs de  
résorption

cellules bordantes = préostéoblastes



Pas de gain de masse osseuse continu  
Pas de renouvellement de la matrice

# Evolution de la densité osseuse après utilisation d'un inhibiteur de la résorption osseuse durant 3 ans



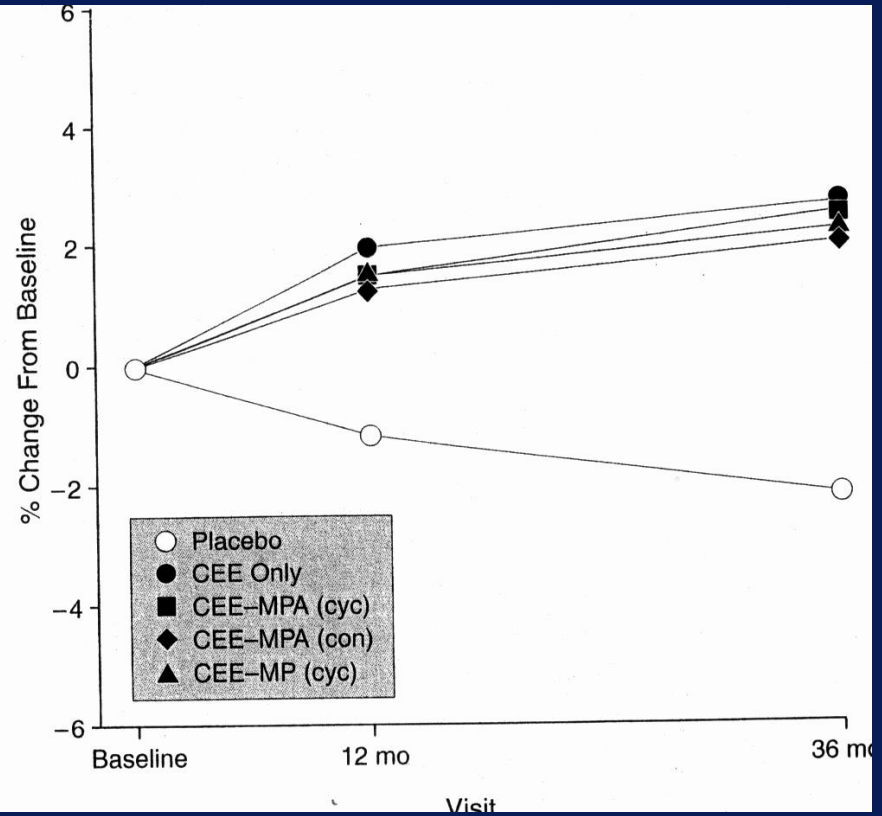
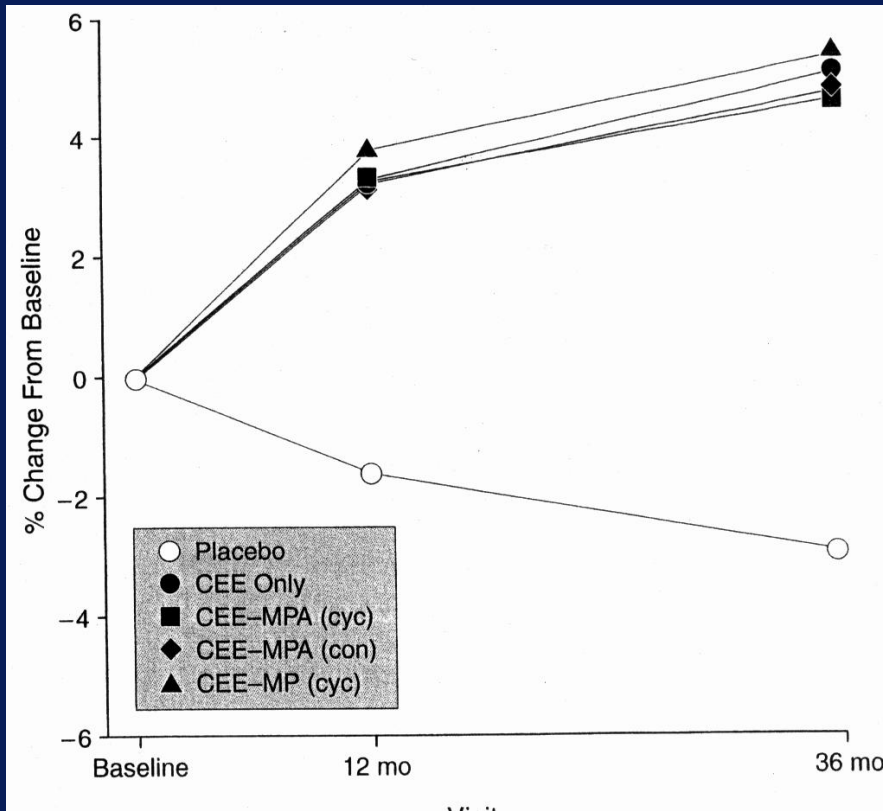
A 6 mois Ris 5 mg vs contrôle : 4% ( $p < 0,001$ )

A 36 mois, Ris 5 mg vs contrôle : 6% ( $p < 0,001$ )

# Traitement par estrogènes et perte osseuse à la ménopause

Rachis lombaire

col du fémur



Etude PEPI : 875 femmes âgées de 45 à 64 ans randomisées.  
JAMA 1996

# Ostéolyse d'un cancer



# Cellule cancéreuses dans le tissu osseux : cercle vicieux

