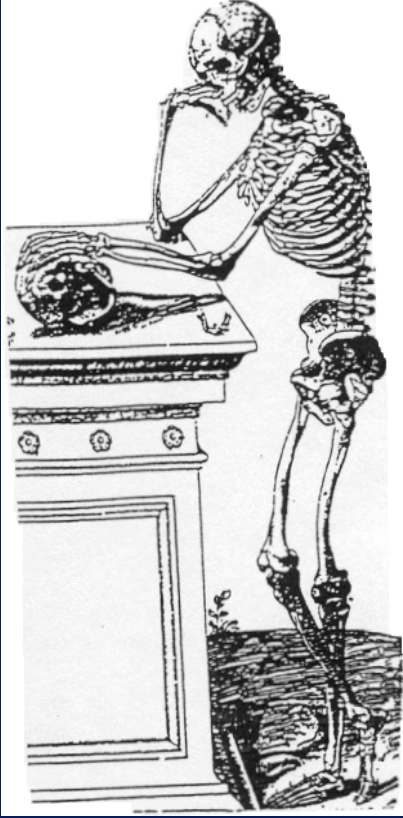




Tissu osseux

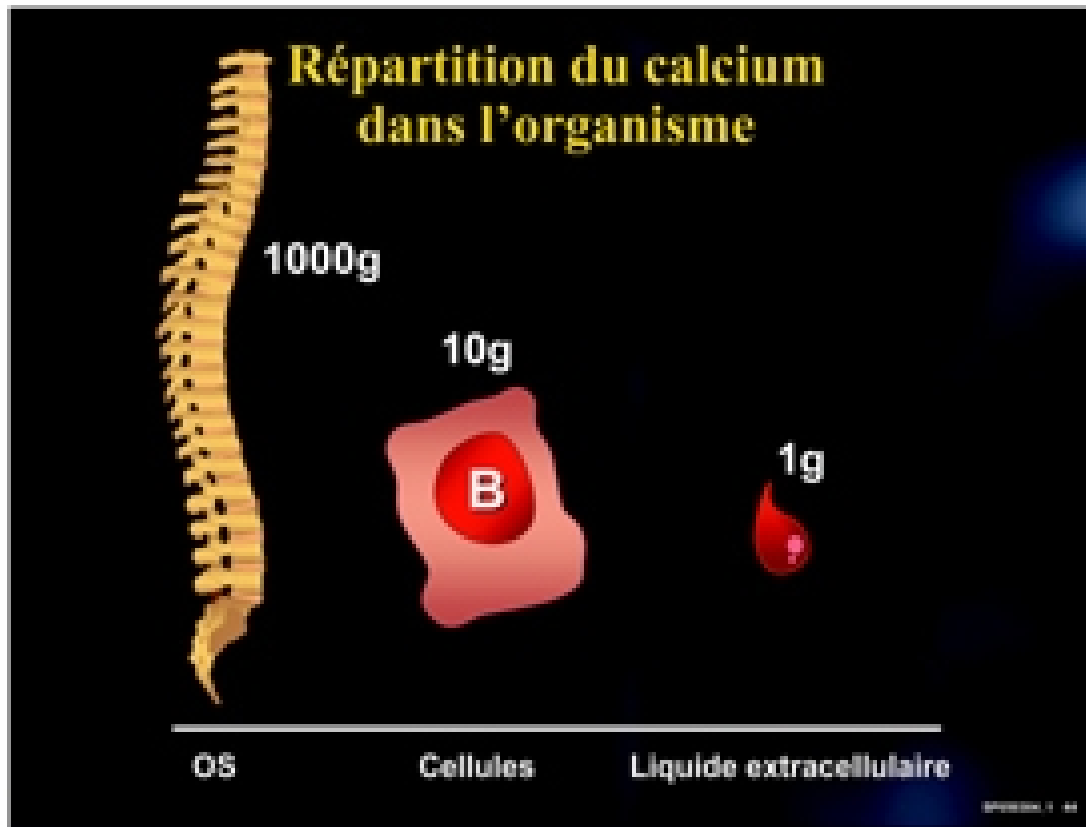
Physiologie : régulation de la calcémie

Histologie macroscopique du tissu osseux

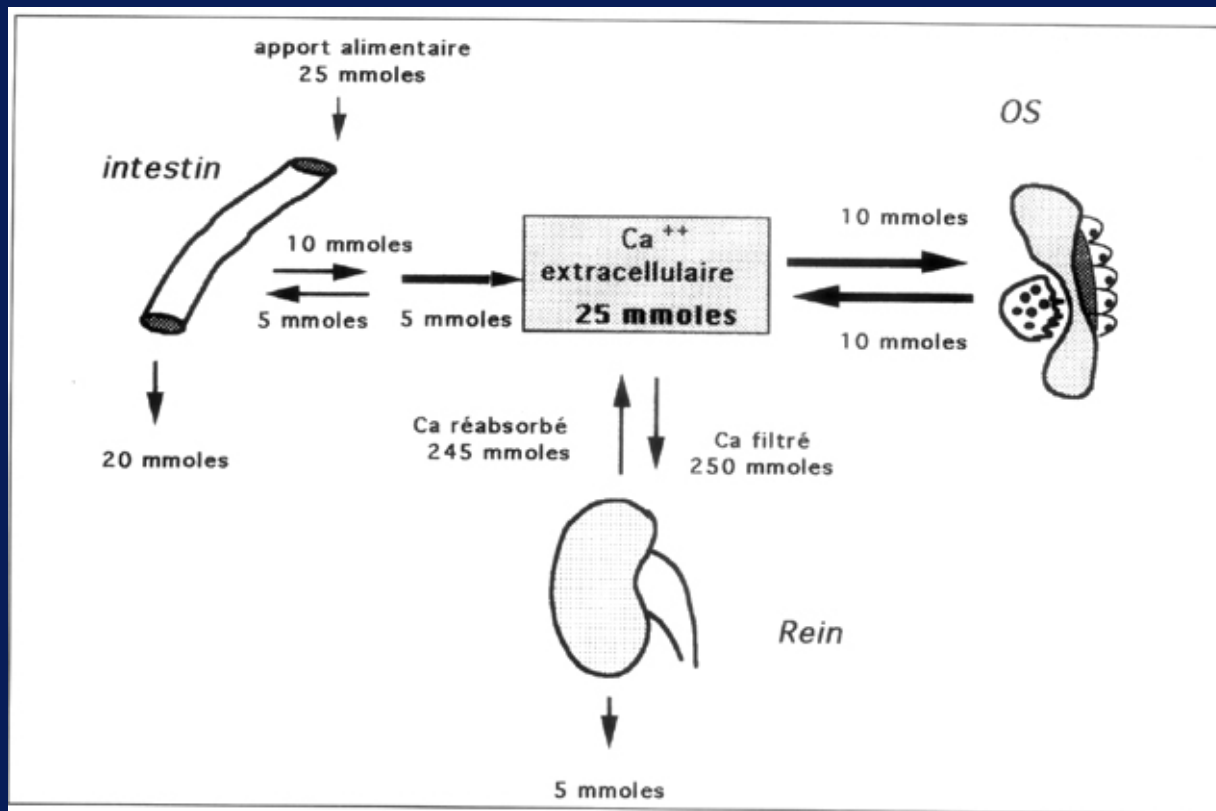
Biologie cellulaire du remodelage

Application à la physiopathologie

Répartition du calcium dans l'organisme



Echanges du calcium



25mmole= 1gr/l

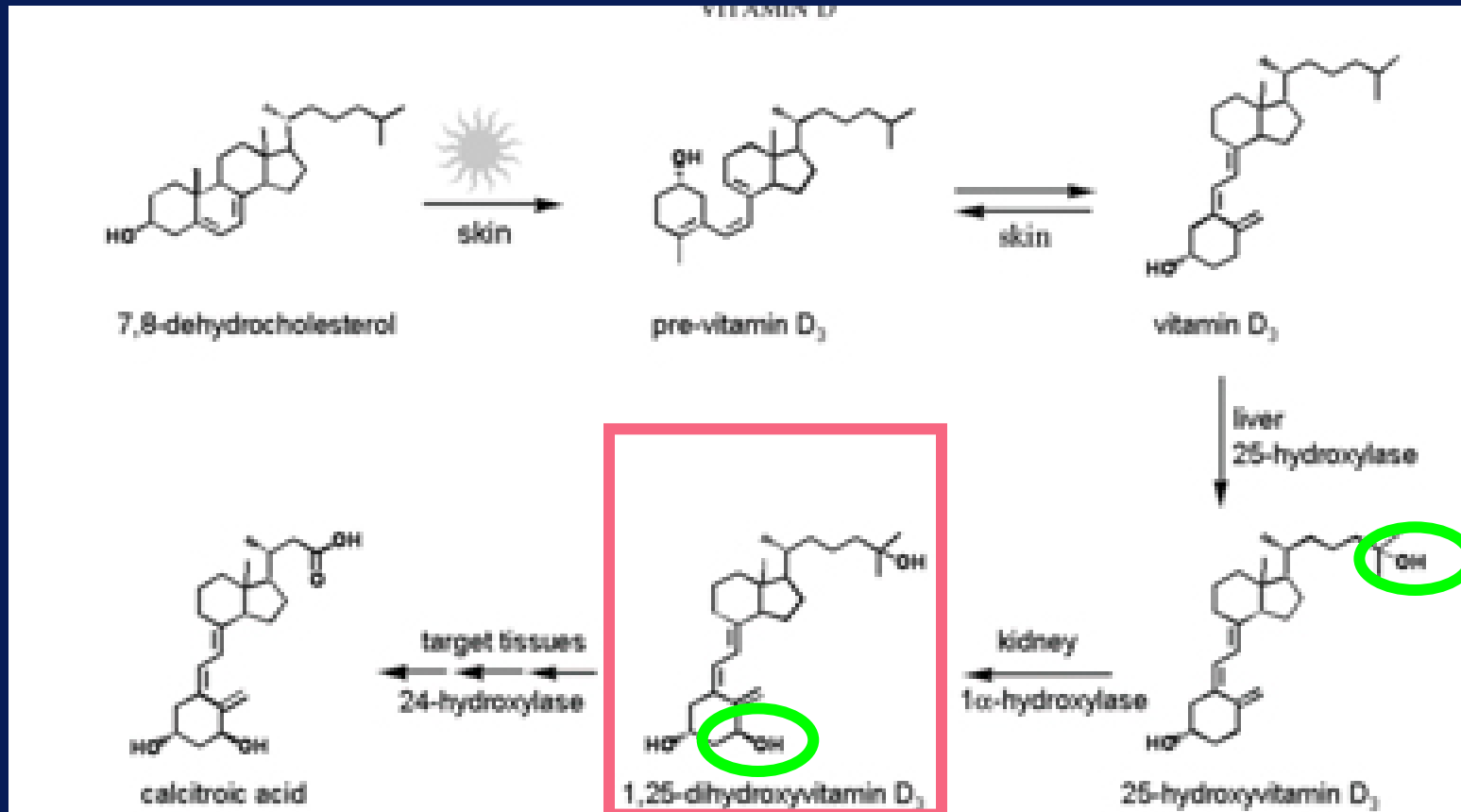
Les régulateurs de la calcémie

- Hormone parathyroïdienne
 - Vitamine D
 - Calcitonine
-
- Récepteur au calcium
 - Récepteur de la parathormone

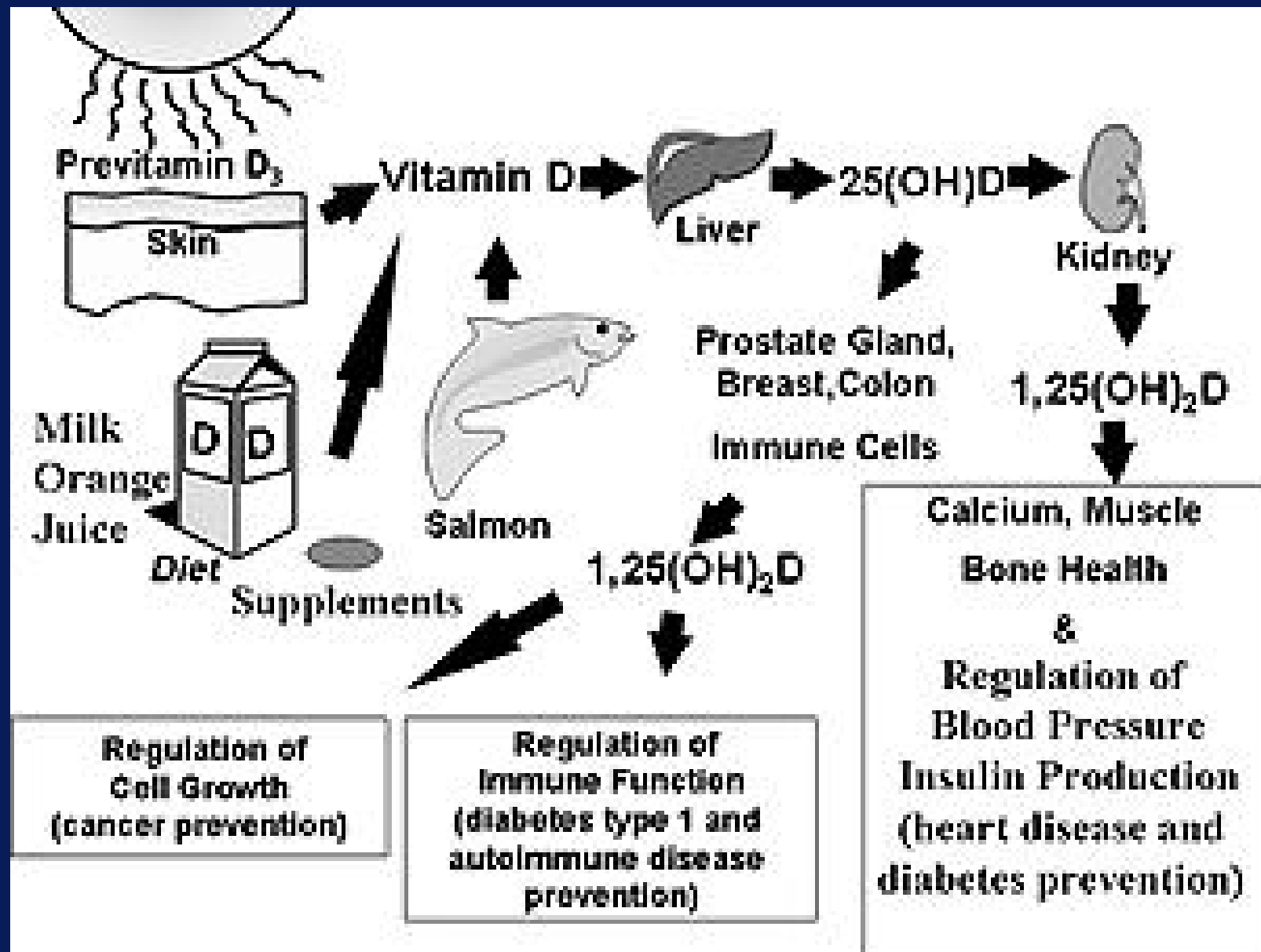
Vitamine D

- 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



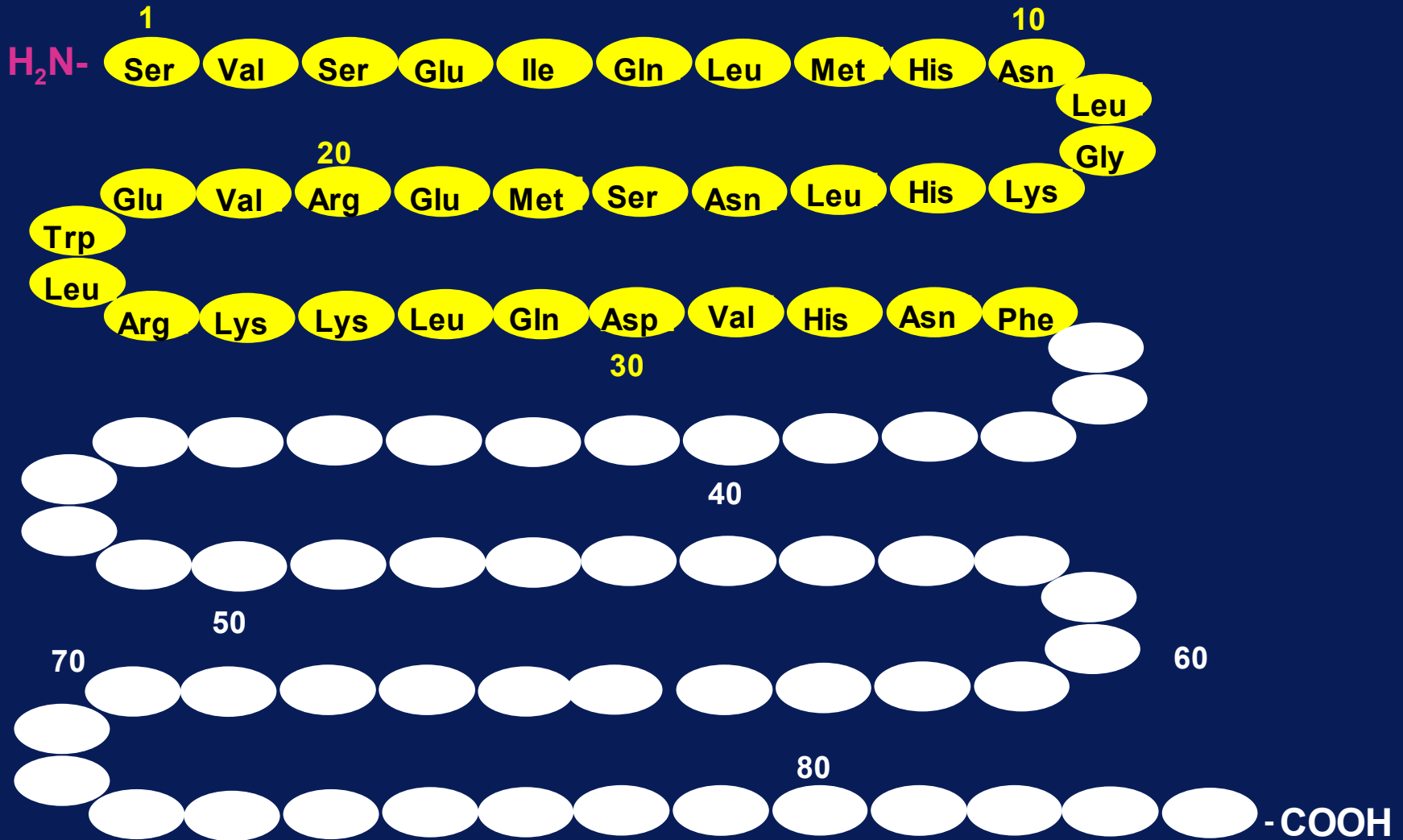
Action biologique de la Vitamine D

- Augmentation de l'absorption intestinale du calcium +++
- Augmentation de la différenciation des cellules osseuses et autres (cutanées, hématopoïétique)
- Diminue la transcription de l'hormone parathyroïdienne

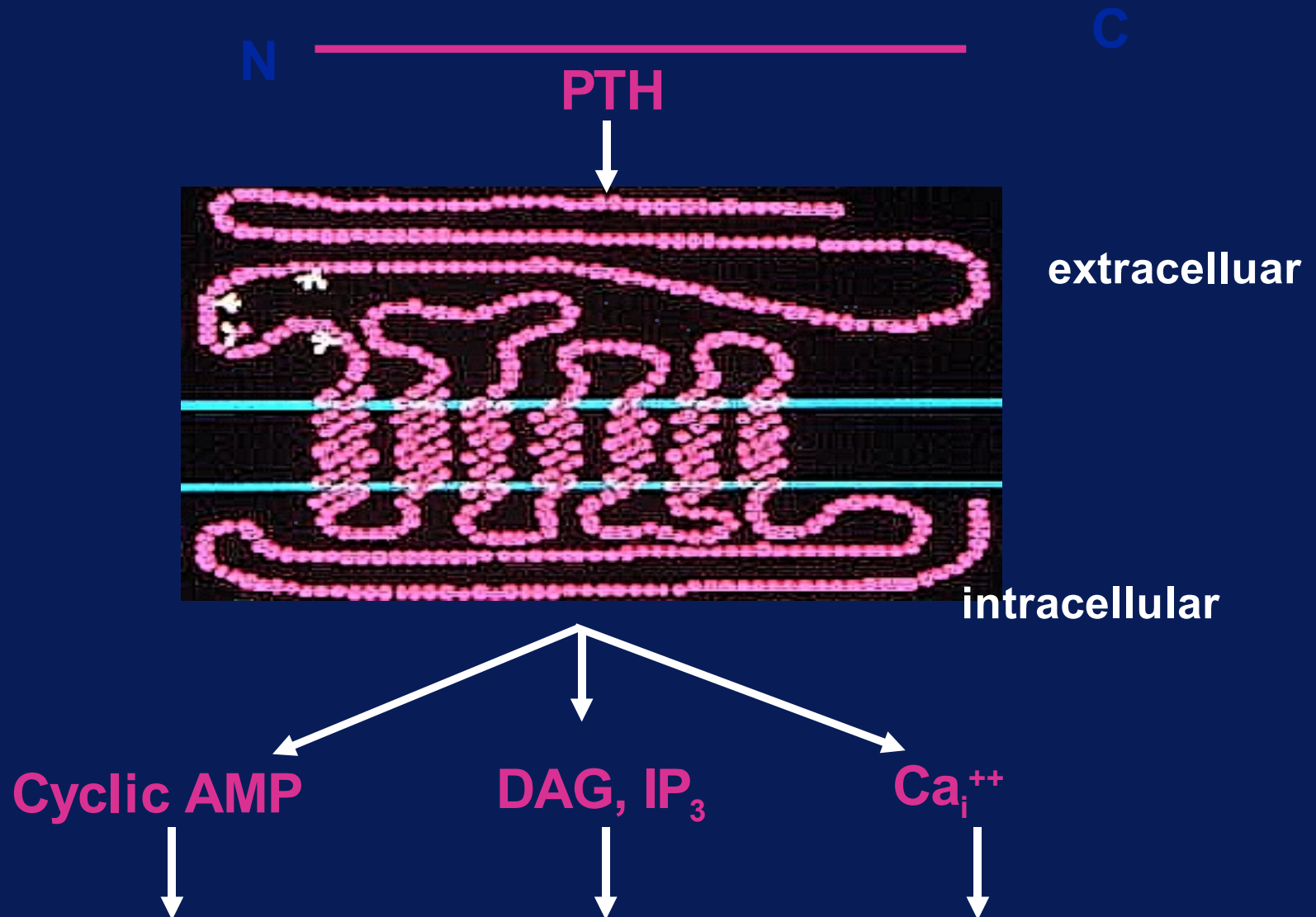
Hormone parathyroïdienne (PTH)

- 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

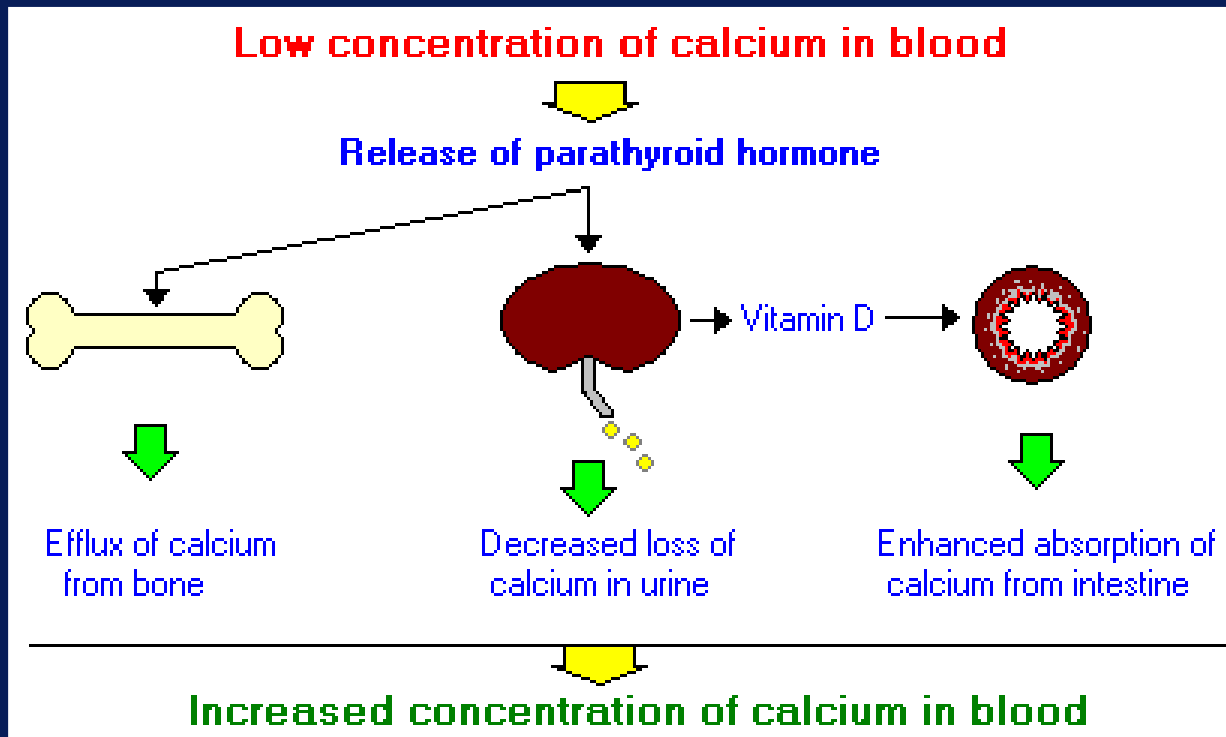


Action biologique de la parathormone

- Rein
 - : ↑ hydroxylation en 1α vitamine D → ↑ absorption intestinale du calcium
 - : ↑ réabsorption tubulaire du calcium → diminution calciurie
- Cellules osseuses ↑ résorption osseuse

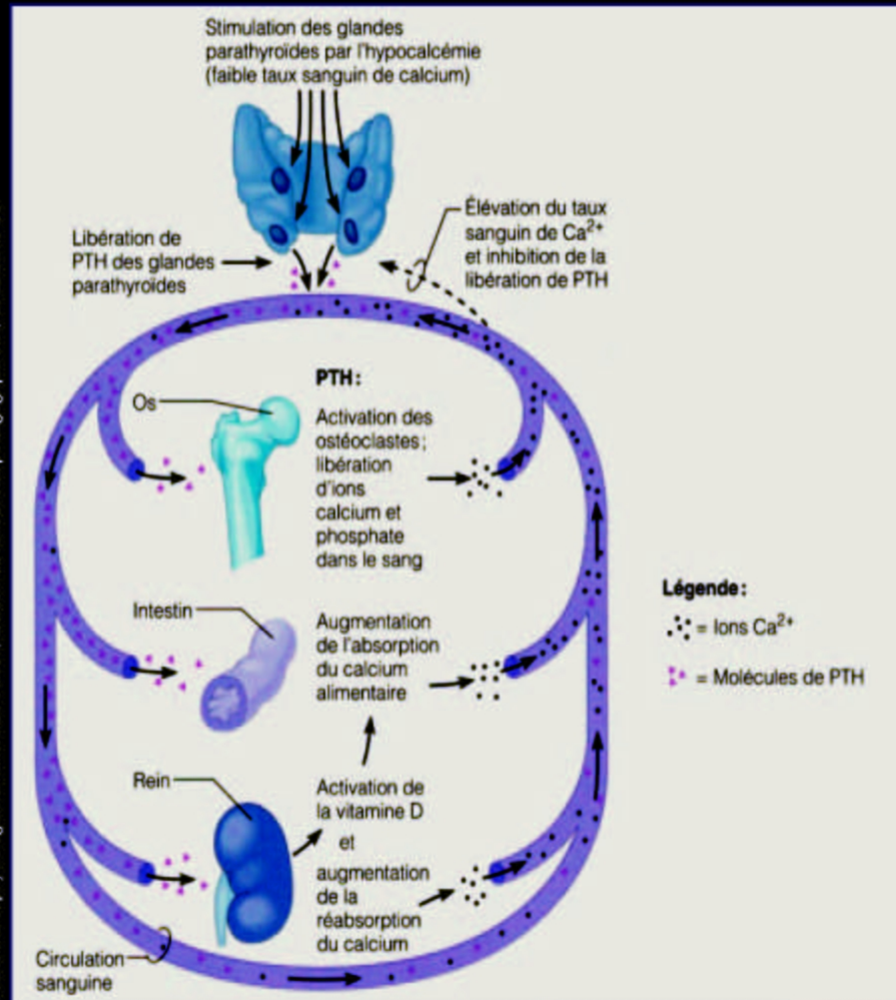
Augmente la calcémie

Action biologique de la parathormone



Effet de la PTH sur les os, les reins et l'intestin

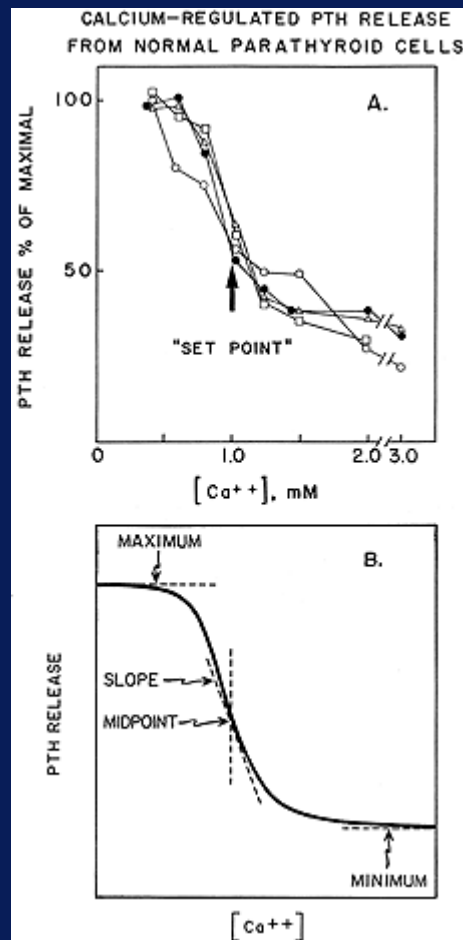
Anatomie et physiologie humaines 2^e édition, Édition du renouveau pédagogique inc., St-Laurent Qc



Régulation des hormones par le taux de calcium sérique

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

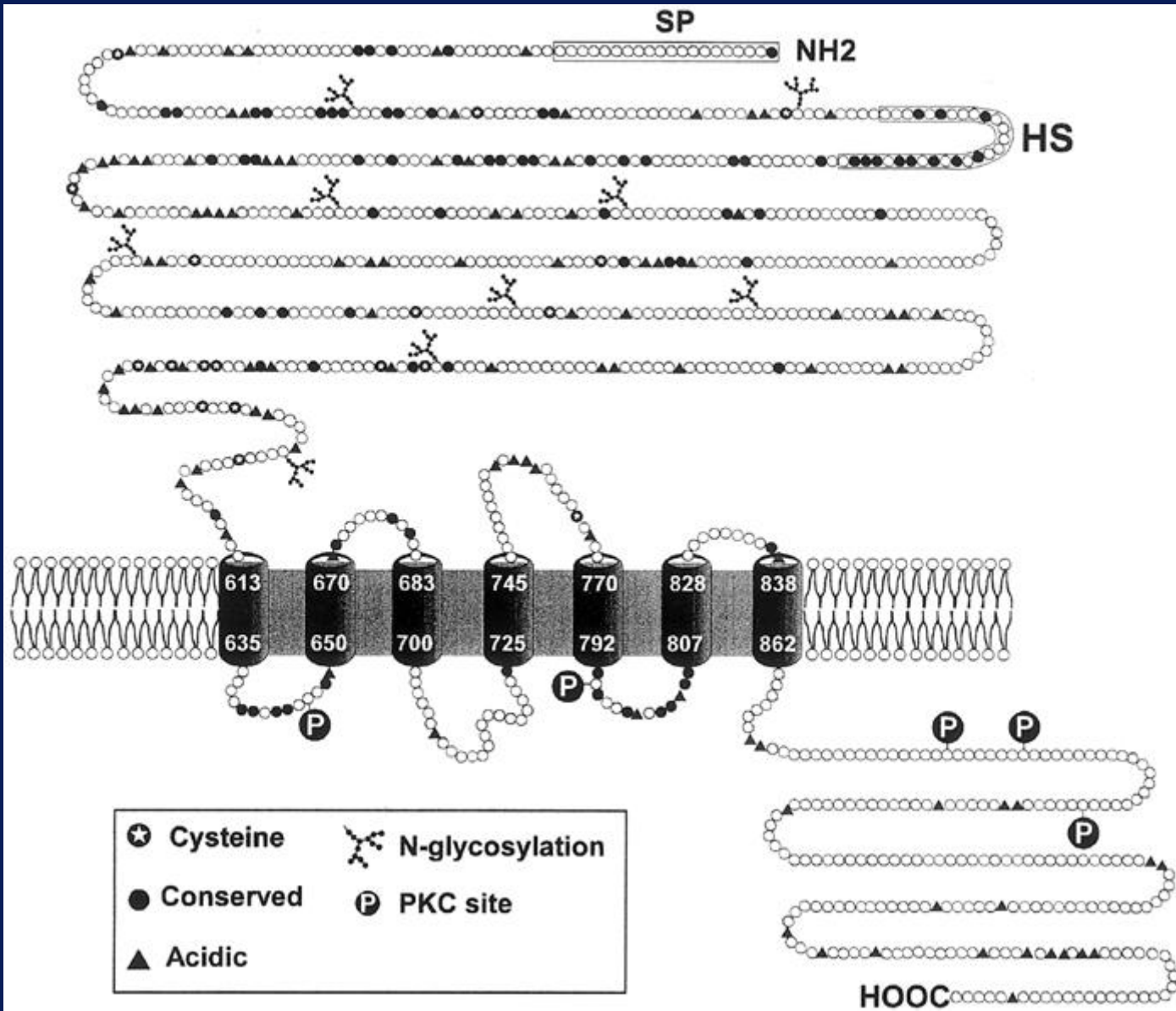
Régulation étroite de la sécrétion de parathormone par la calcémie



Récepteur du calcium exprimé
par les cellules des glandes
Parathyroïdes.

↑ du calcium extracellulaire →
↓ synthèse de parathormone

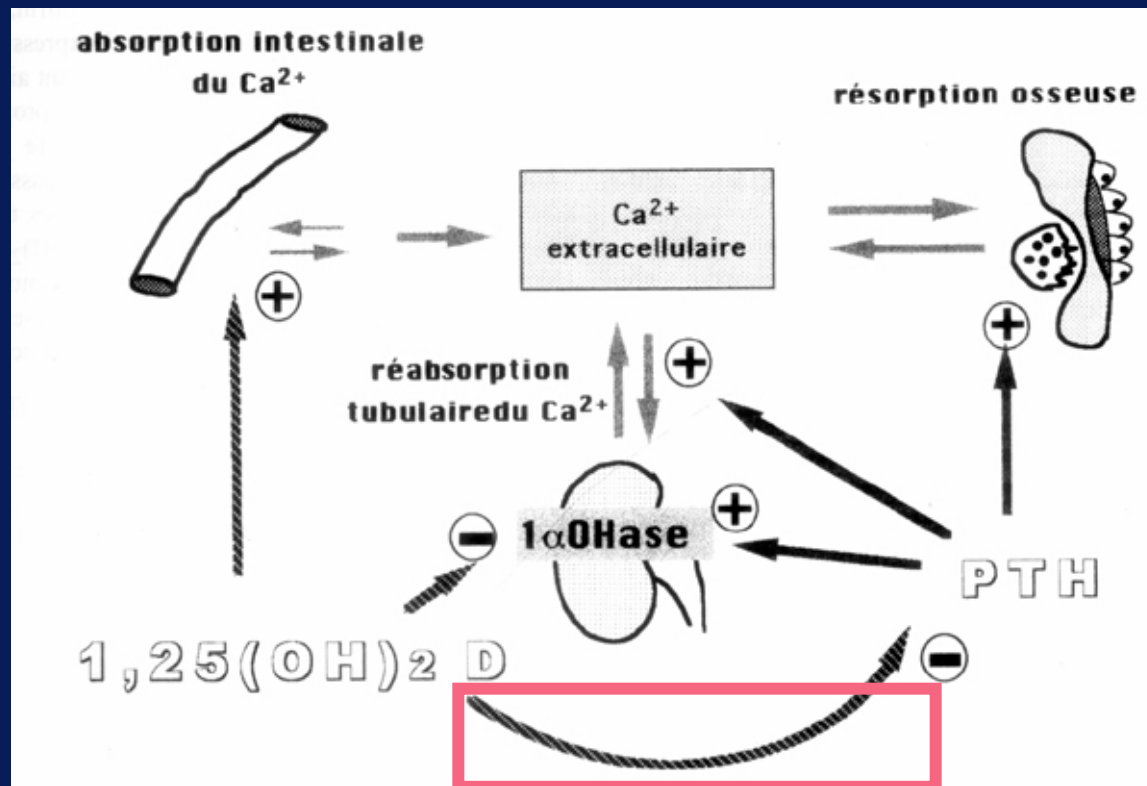
Récepteur du calcium



Rôle du récepteur au calcium

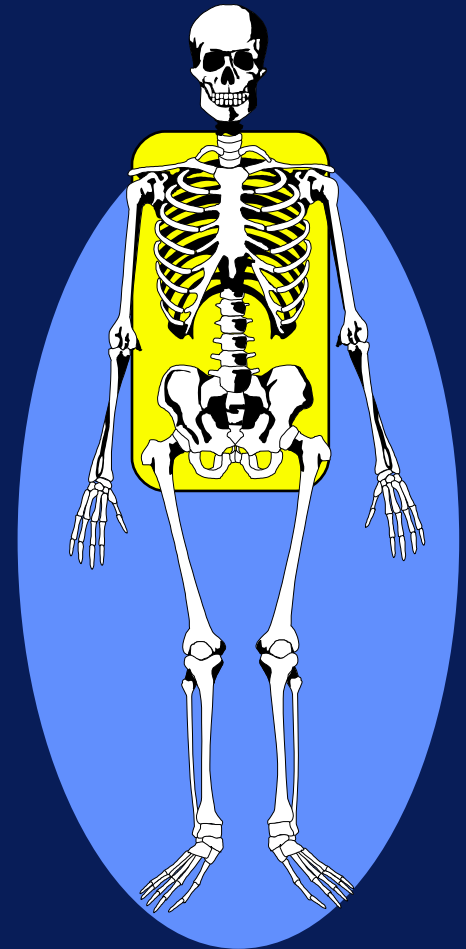
- En l'absence de récepteur au calcium : hypercalcémie indépendante du taux de parathormone
- Activation constitutive du récepteur : hypocalcémie simulant une hypo-parathyroïdie

Régulation de la calcémie par la parathormone et la vitamine D

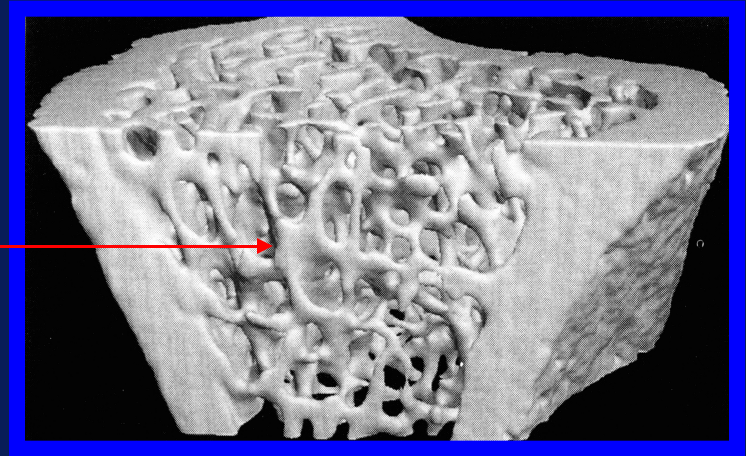
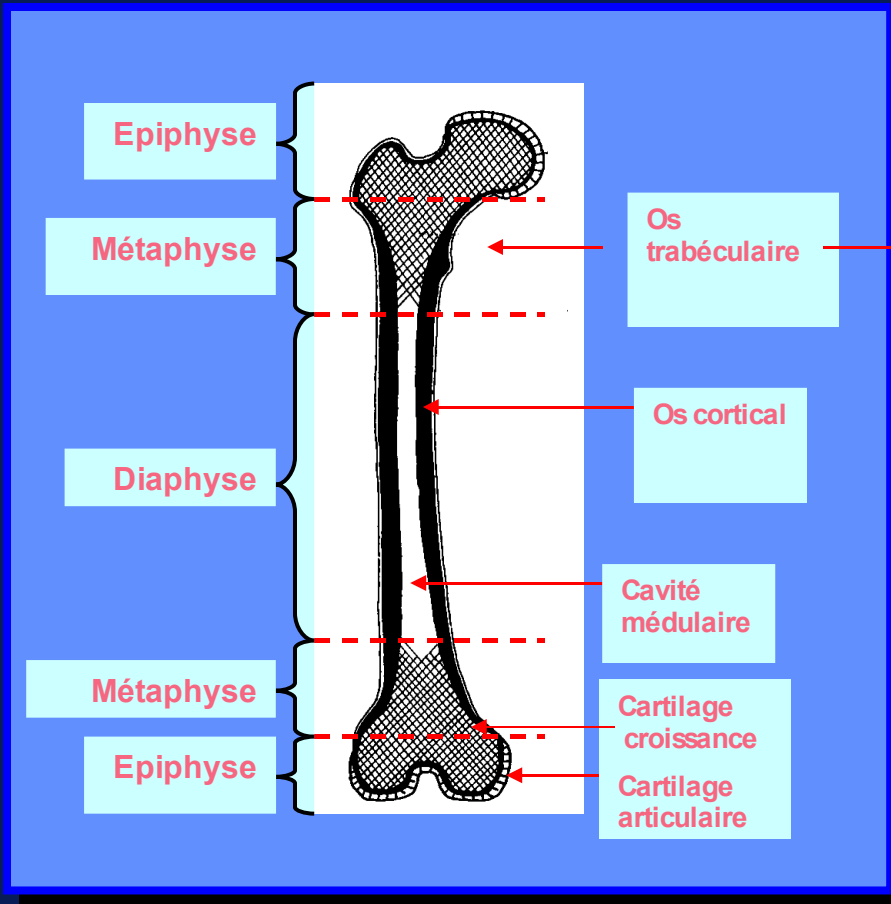


Plus sur le Squelette

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



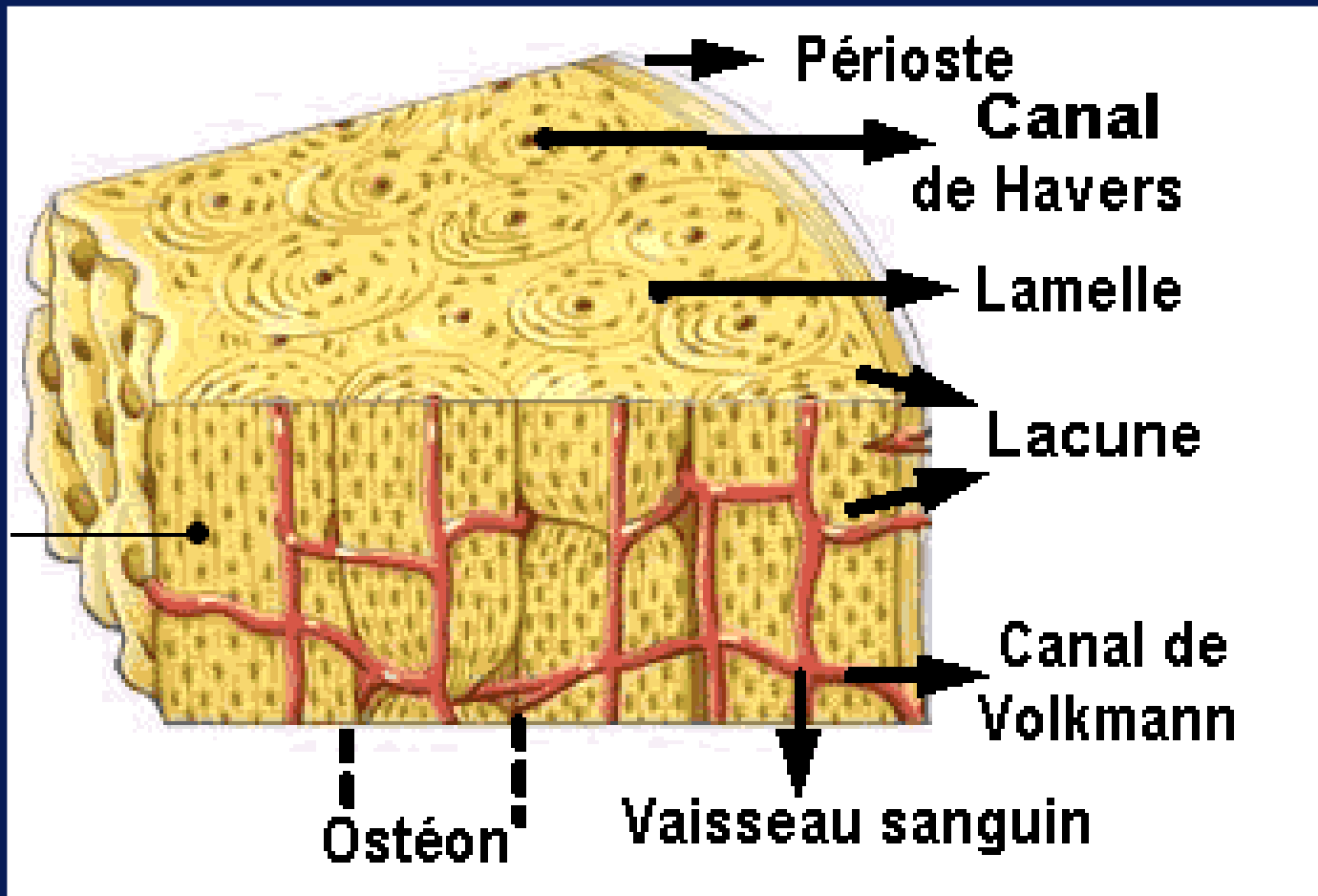
Structure des os longs



Architecture:

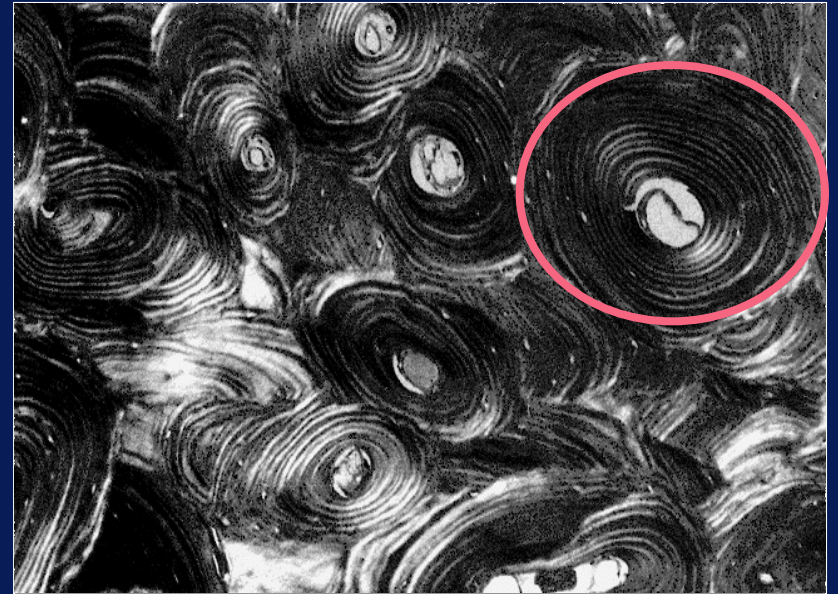
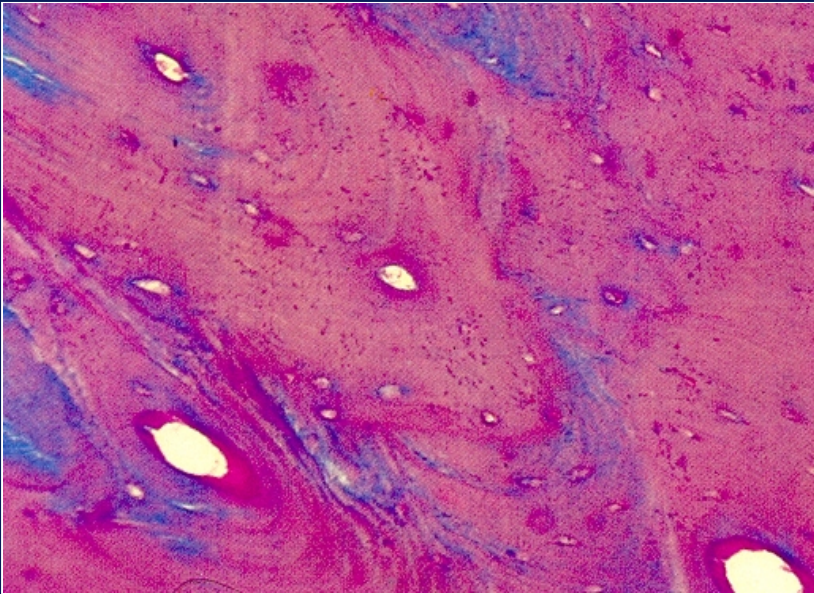
- Trabéculaire
- Corticale

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



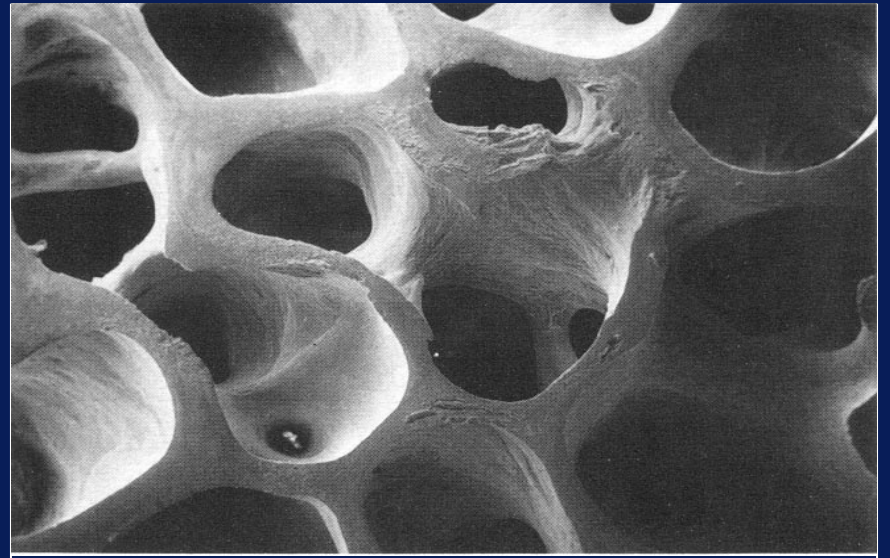
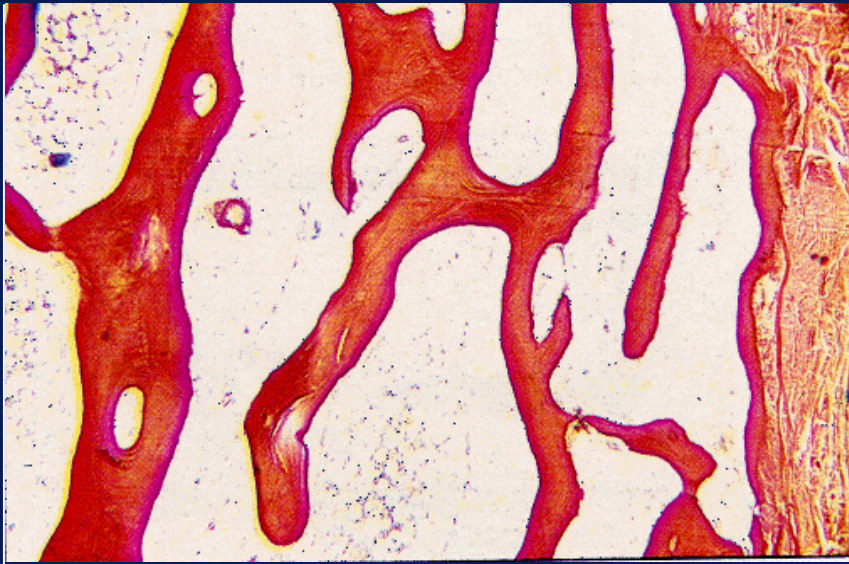
Canal de Havers

Unité de remodelage de l'os cortical

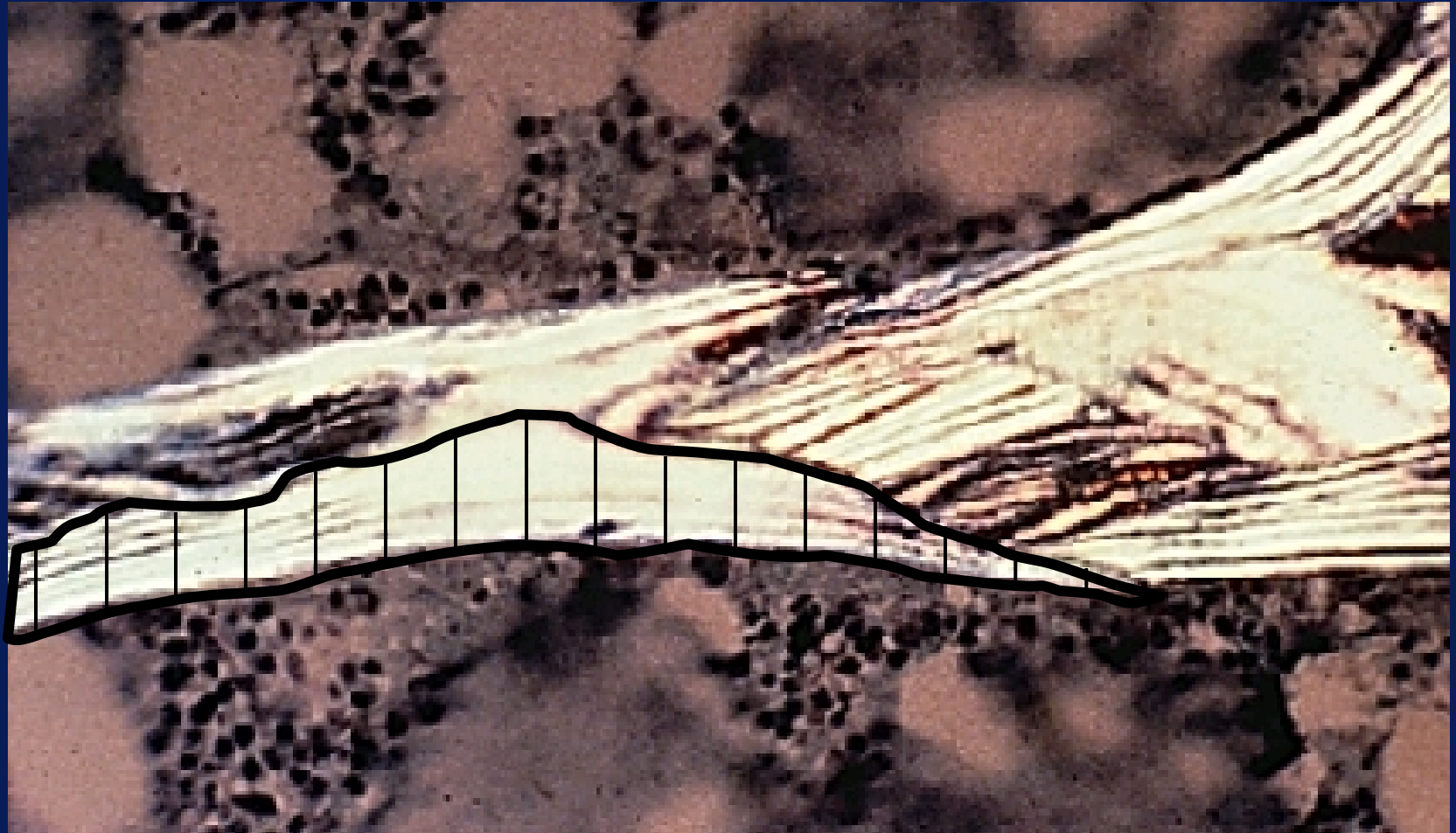


Os trabéculaire

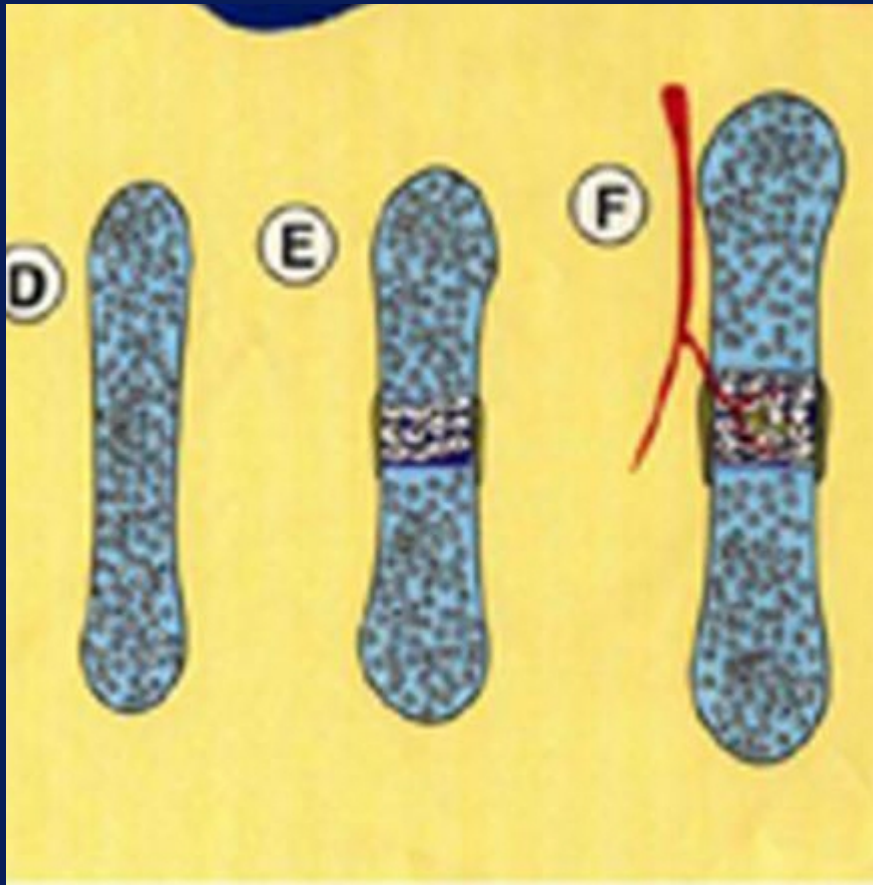
Surface d'échange important avec la moelle
hématopoïétique



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)

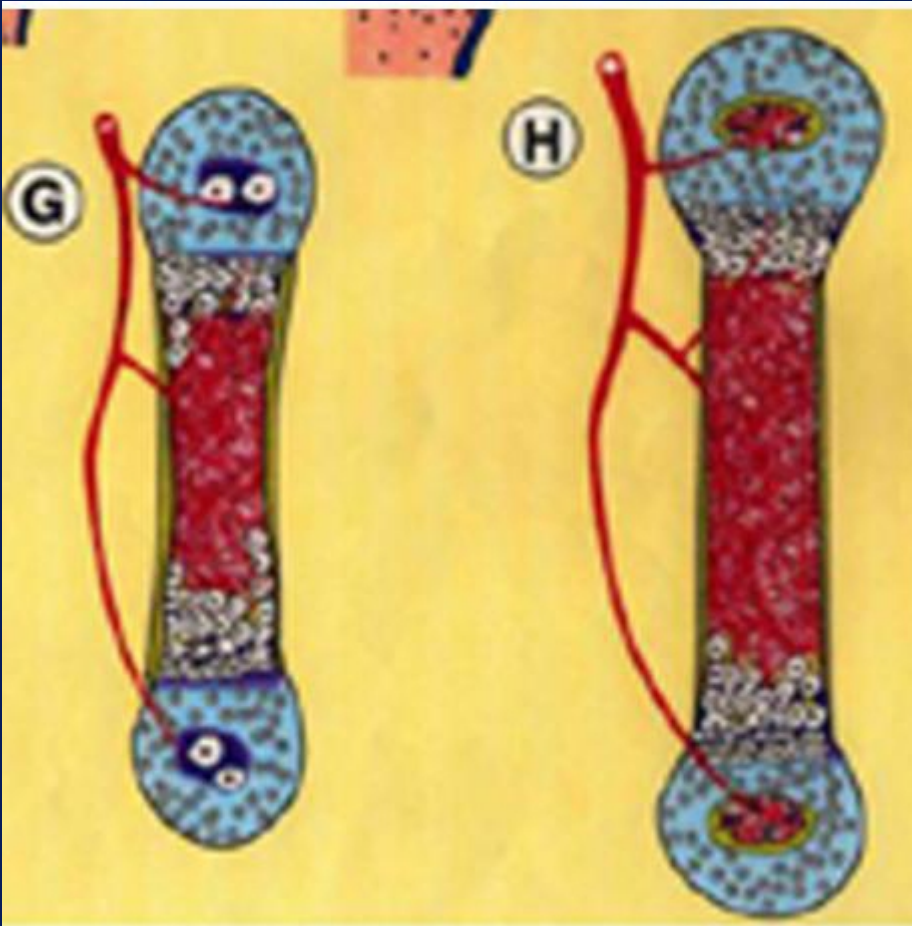
F :

- 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

Remodelage os trabéculaire et cortica

	Masse	Surface	Renouvelé chaque année
trabéculaire	20%	80%	25%
cortical	80%	20%	3%

RENOUVELLEMENT DU TISSU OSSEUX

Os Cortical Os Trabéculaire

Nombre d'unités de remodelage

. par mm³ de tissu osseux

0,2

4,0

. dans le squelette

0,3 x 10⁶

1,4 x 10⁶

Nombre d'unités de remodelage

Activées (par heure)

100

760

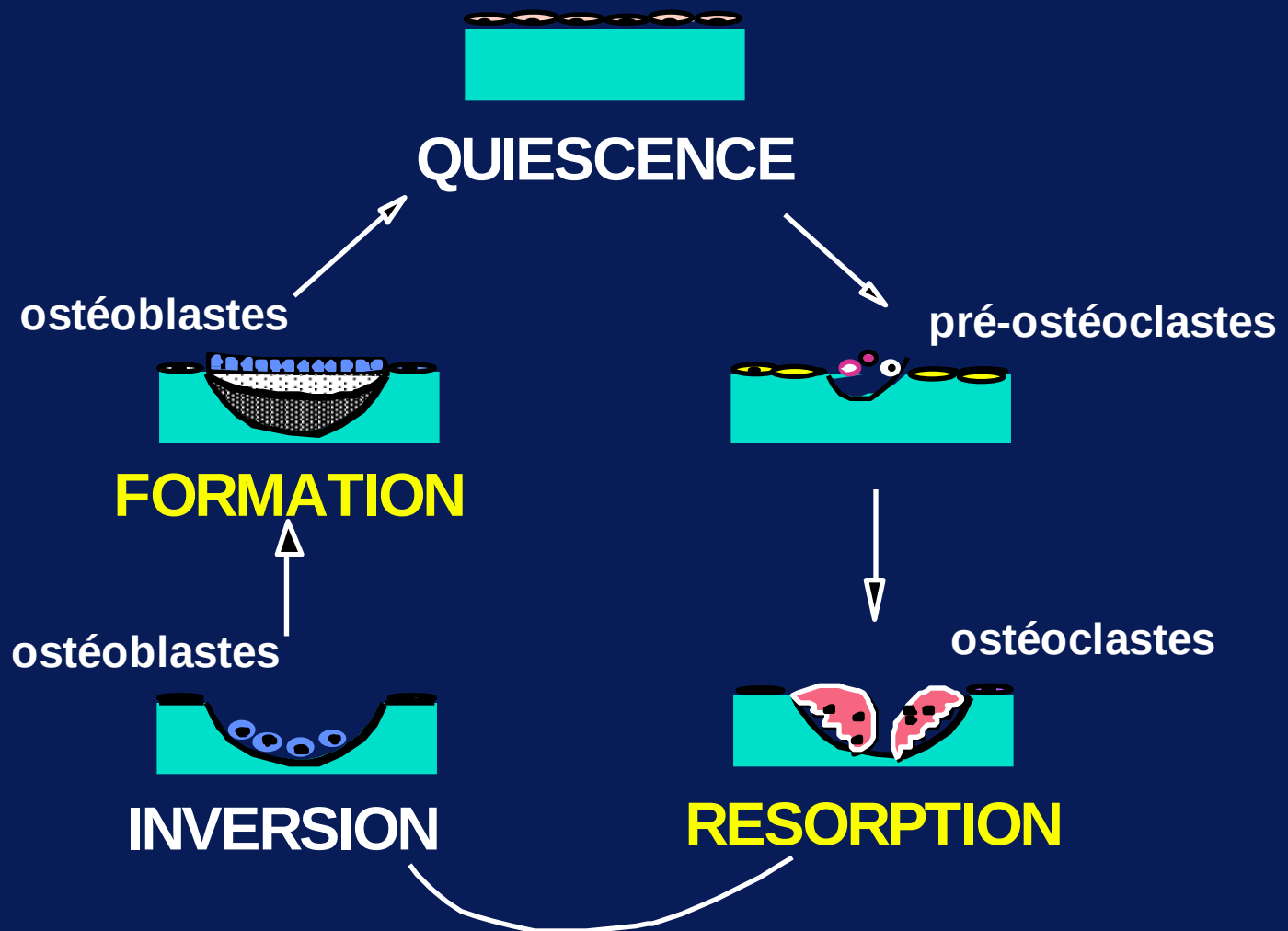
Renouvellement global (%/an)

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 collagénique :

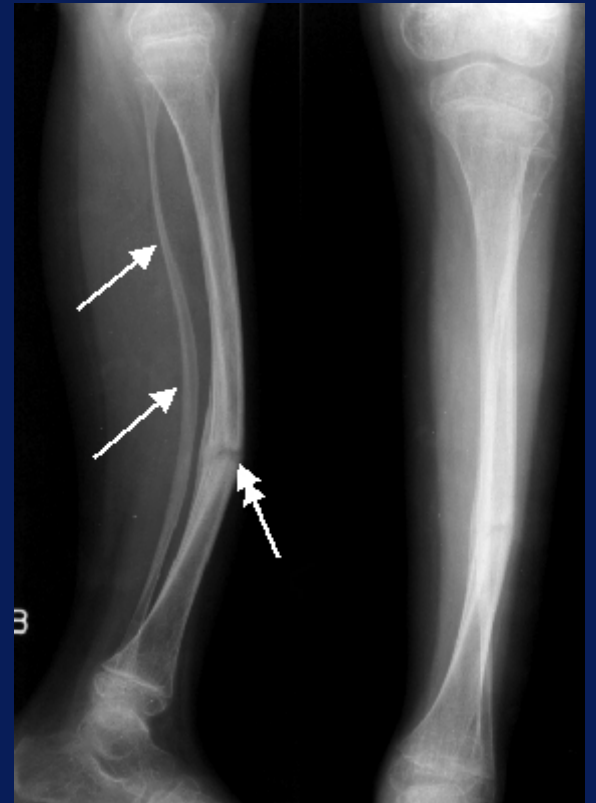
adhésion des cellules osseuses

faciliter ou inhiber la minéralisation

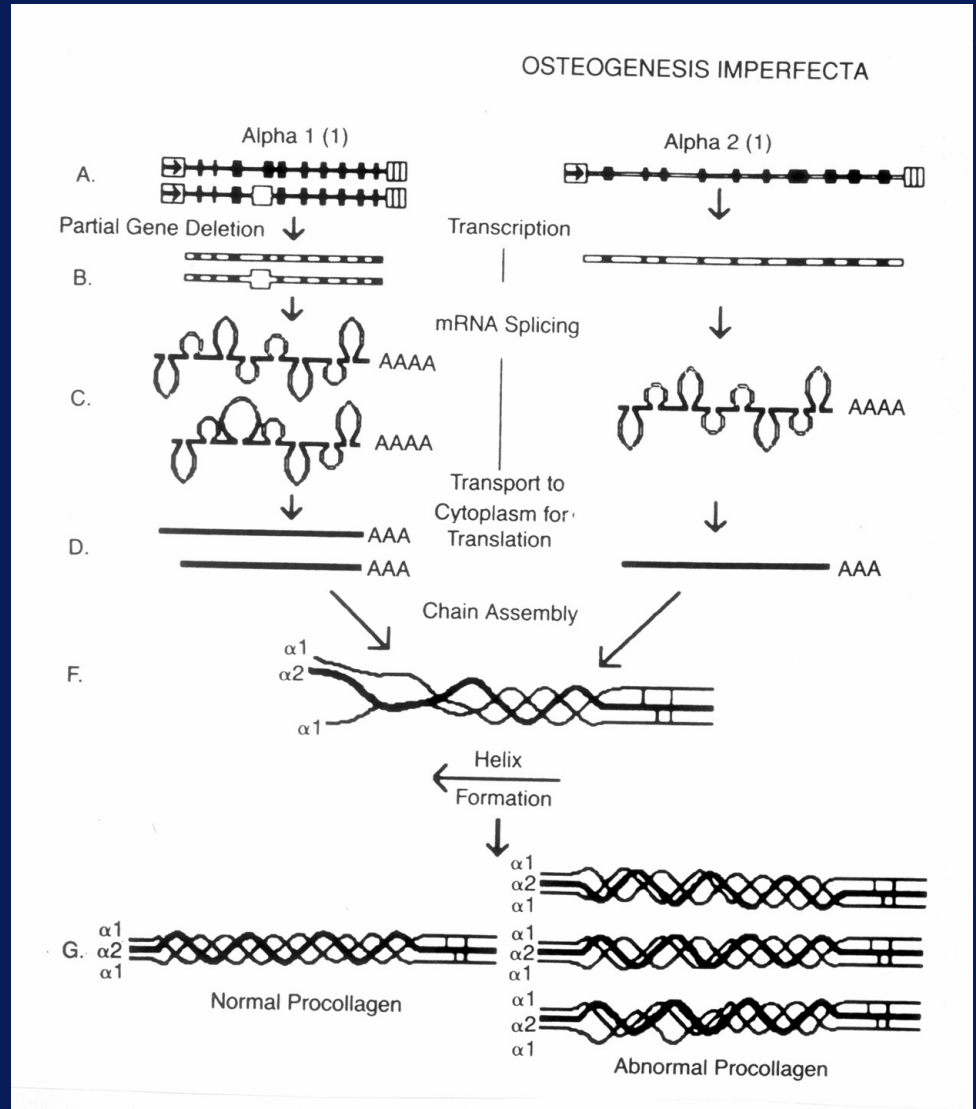
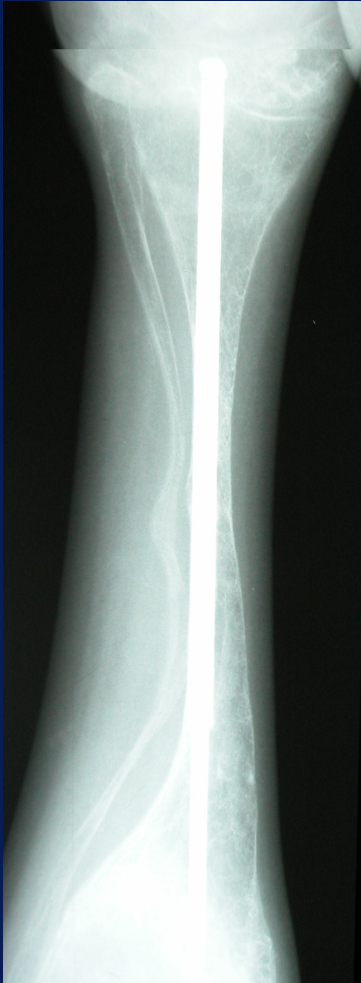
lier les facteurs de croissance

Nombreux facteurs de croissances

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

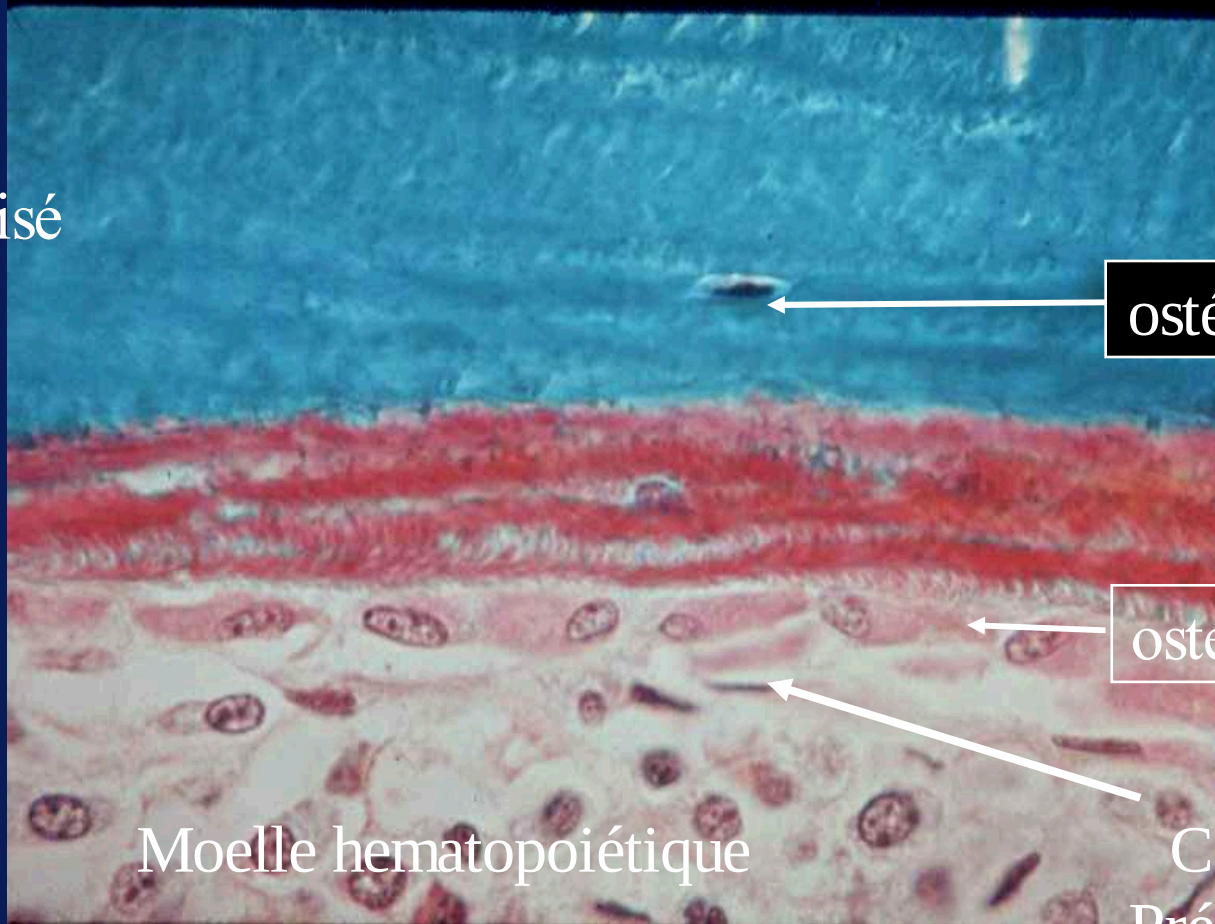
Ostéoïde

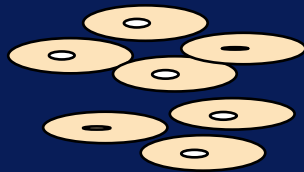
Moelle hematopoiétique

ostéocyte

ostéoblastes

C. Stromale
Pré-ostéoblaste





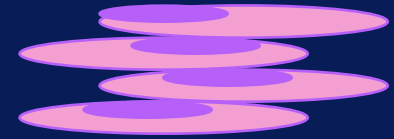
Cellules souches
mésenchymateuses

Myo D, MEF2

Cbfa1 / runx2

PPAR γ 2

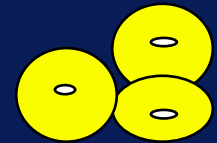
Sox 9



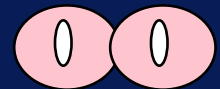
myocytes



ostéoblastes



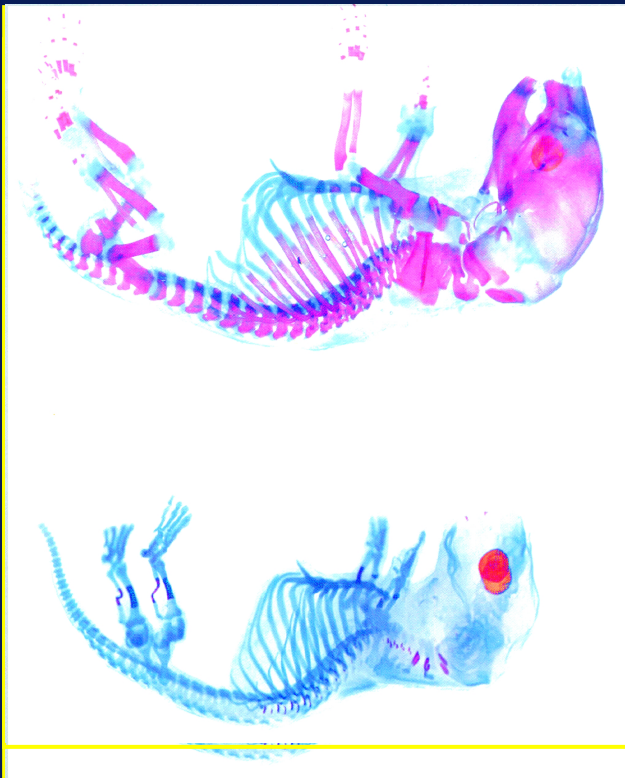
adipocytes



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)

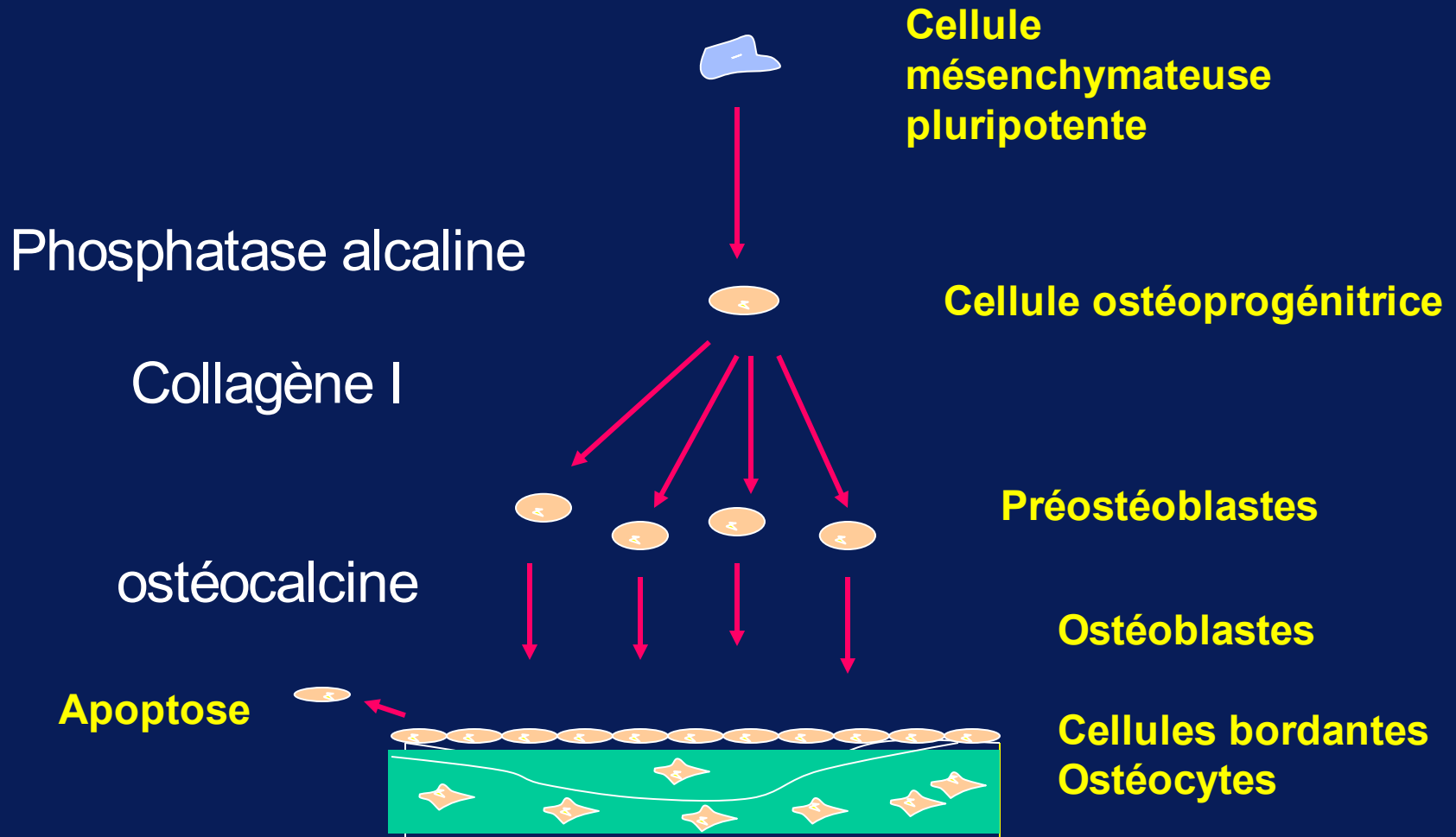
Cbfa1 :

- 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 extra-cellulaire.



α 1 collagène I
ostéocalcine
ostéopontine
bone sialoprotéine
TGF- β

Ostéoblastes : différenciation



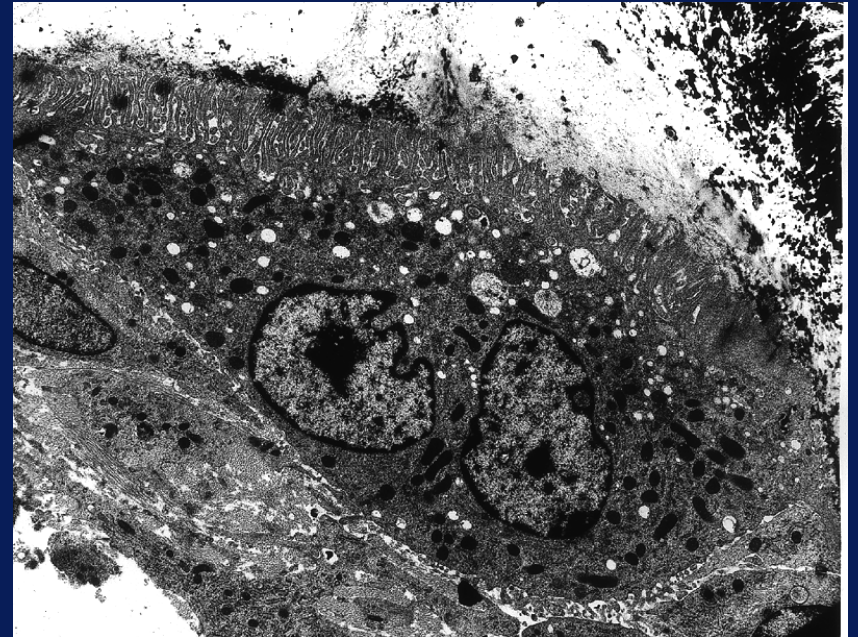
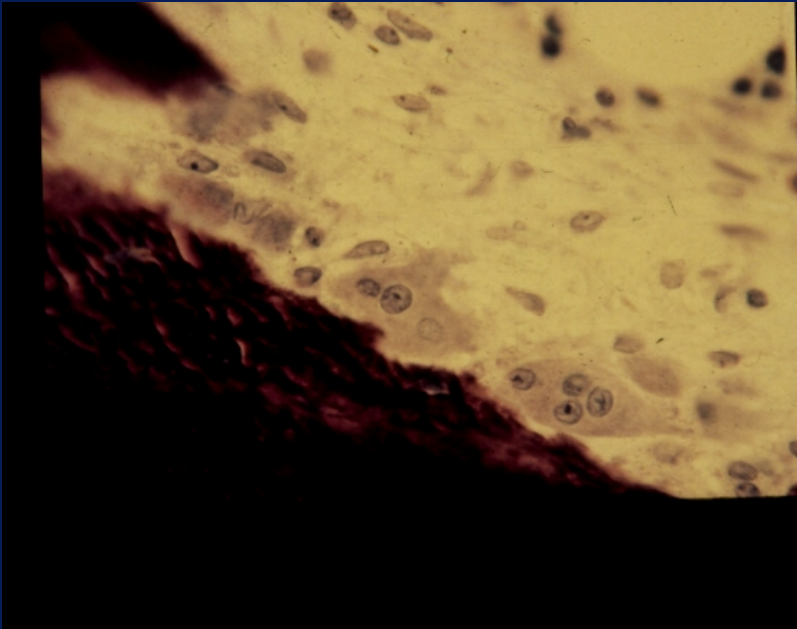
Ostéoblastes et facteurs de croissance et hormones : les recepteurs

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

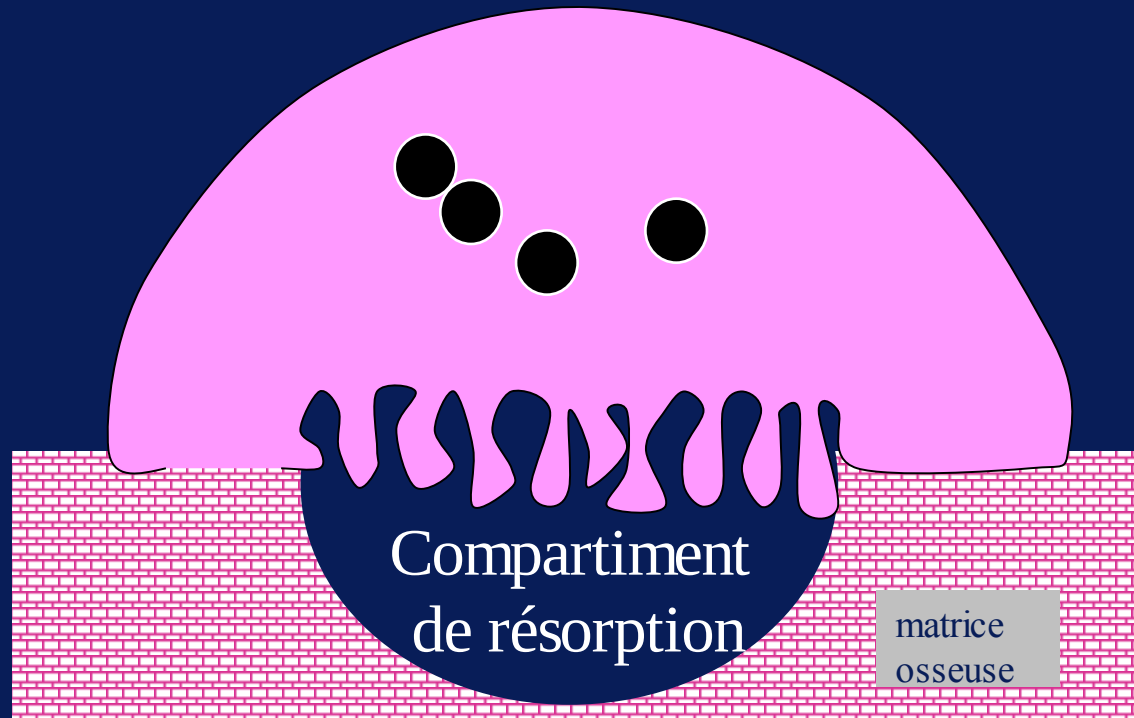
Ostéoblaste et facteurs de croissance : la synthèse

- 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

ostéoclastes



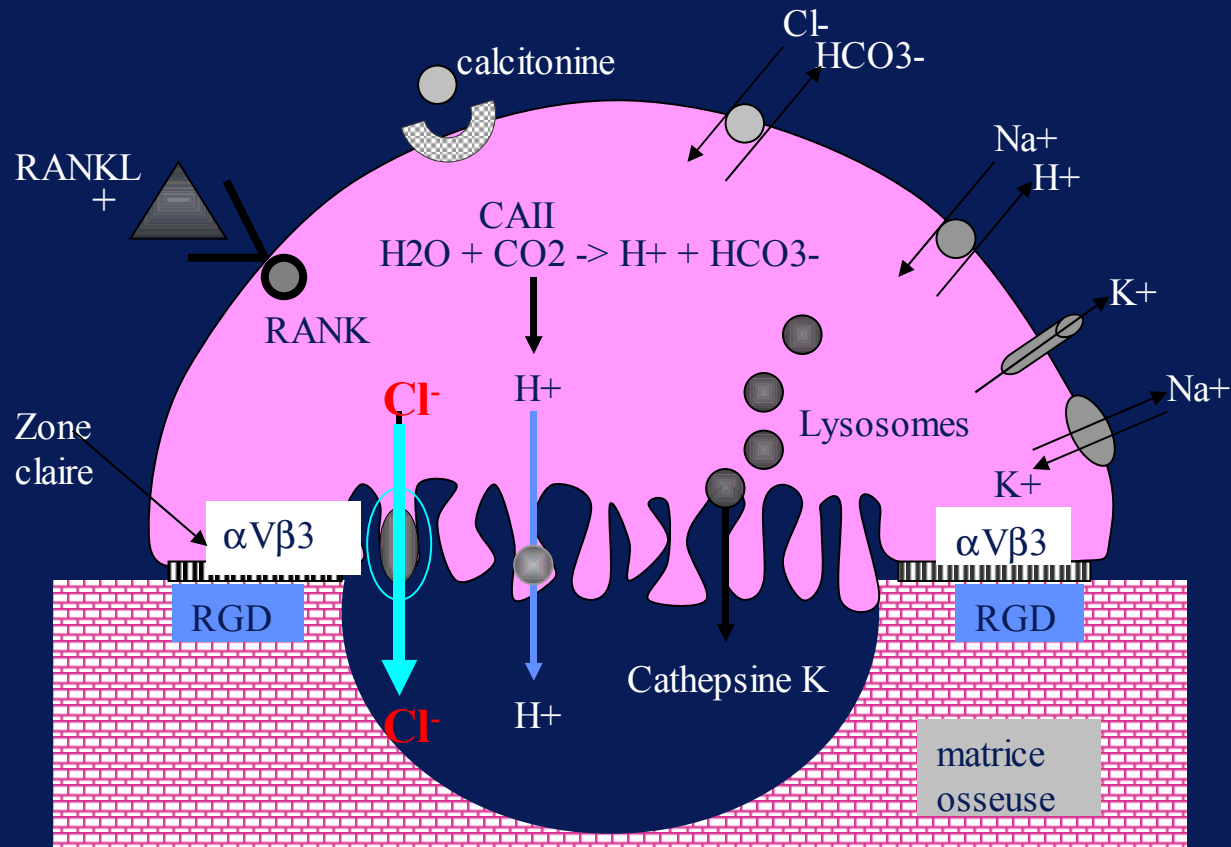
Ostéoclaste : résorption



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

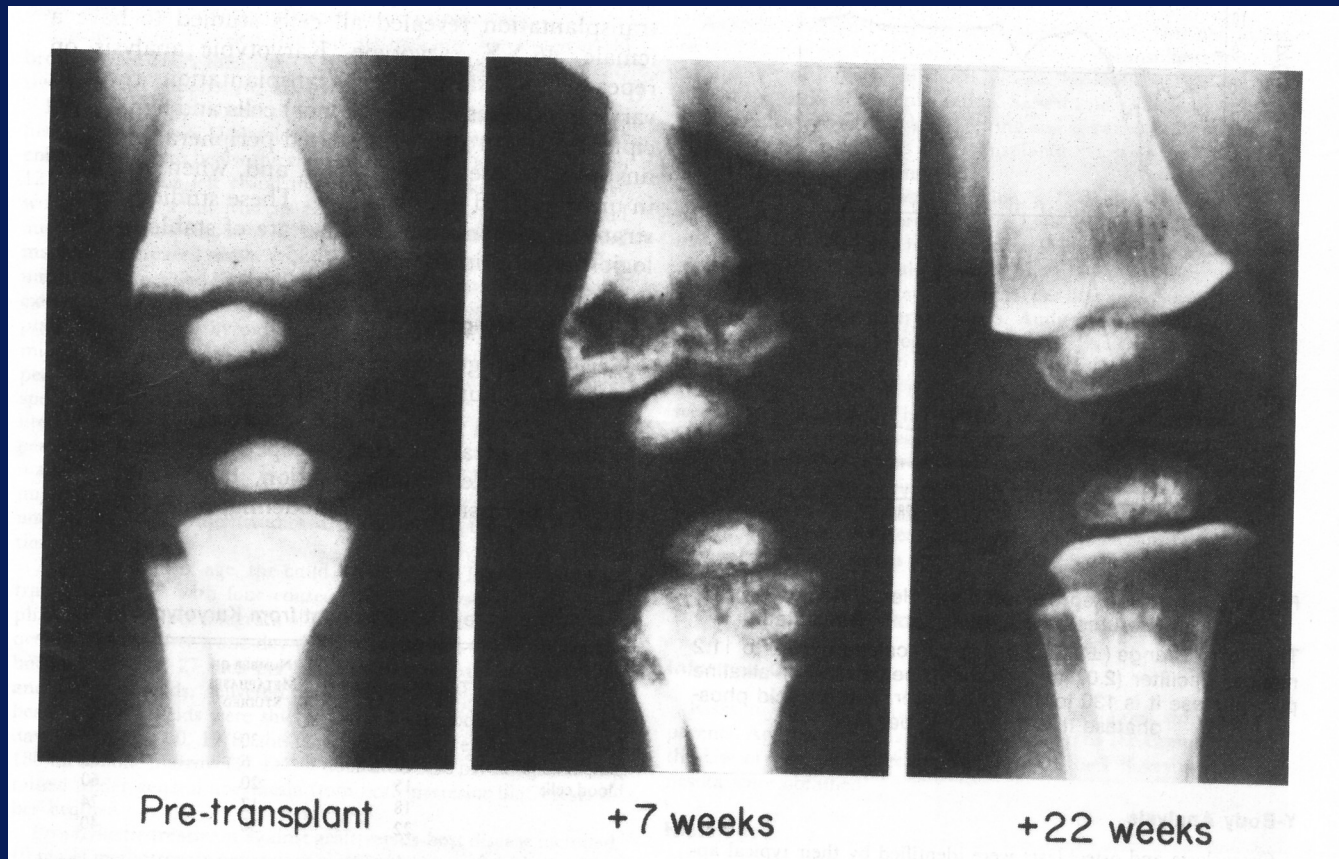
Défaut d'acidification
Absence de canal chlore

Défaut de synthèse de protéase :
cathepsine K

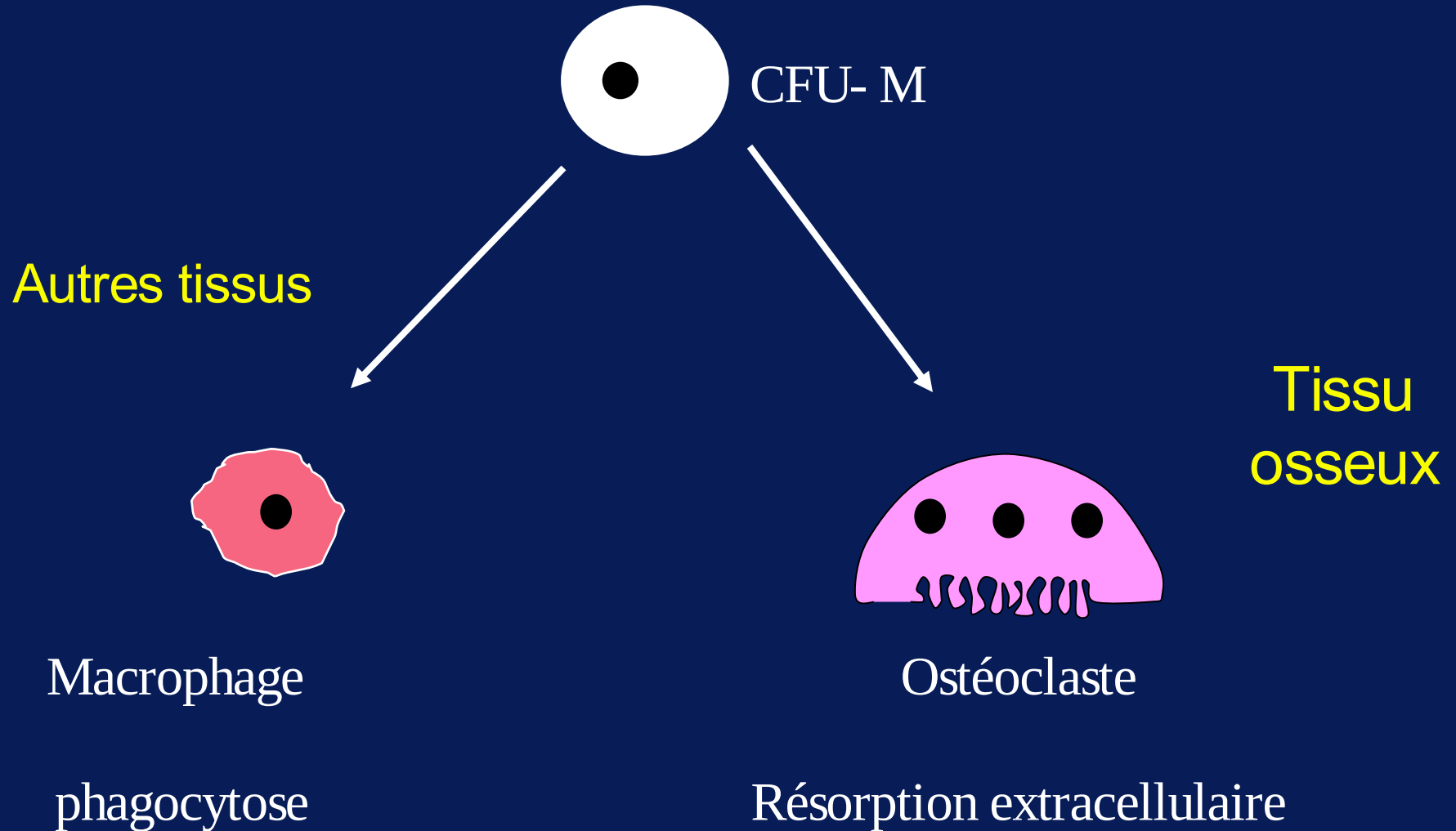


Ostéopétrose humaine récessive maligne

Défaut de resorption ostéoclastique sévère
Insuffisance médullaire
Léthale

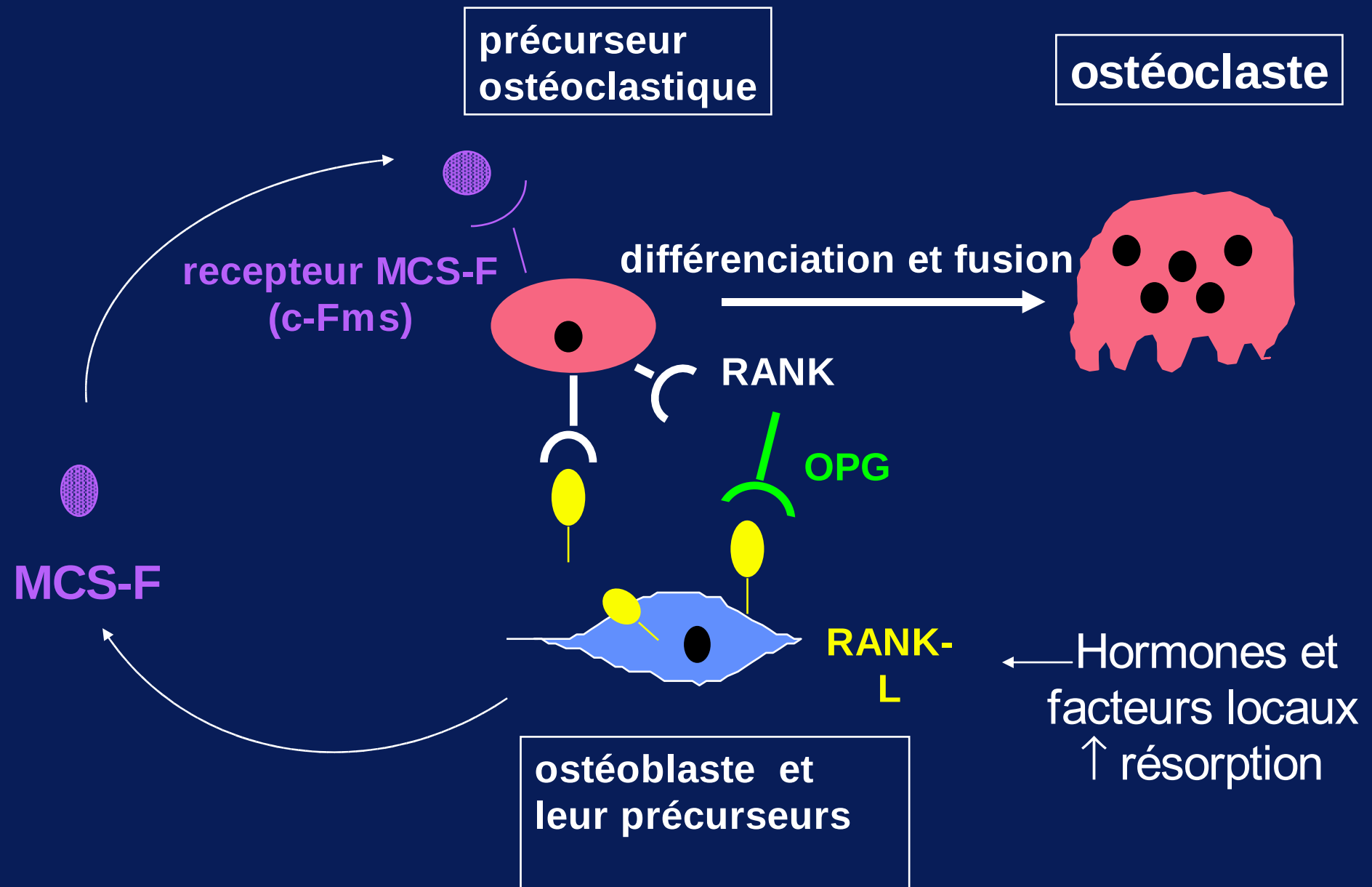


Différenciation ostéoclastique

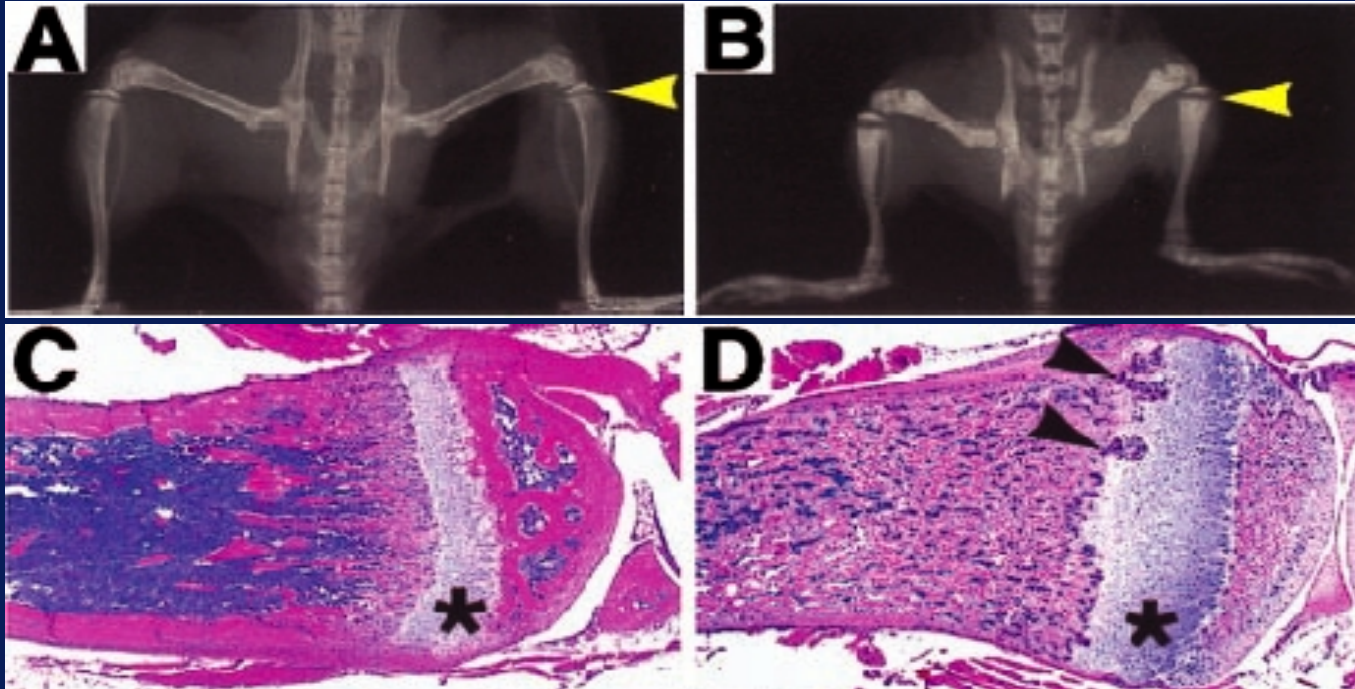


Différenciation ostéoclastique

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



Souris transgéniques RANK^{-/-}



RANK^{+/+}

RANK^{-/-}

Ostéoprotégérine chez l'homme : déficiência et traitement

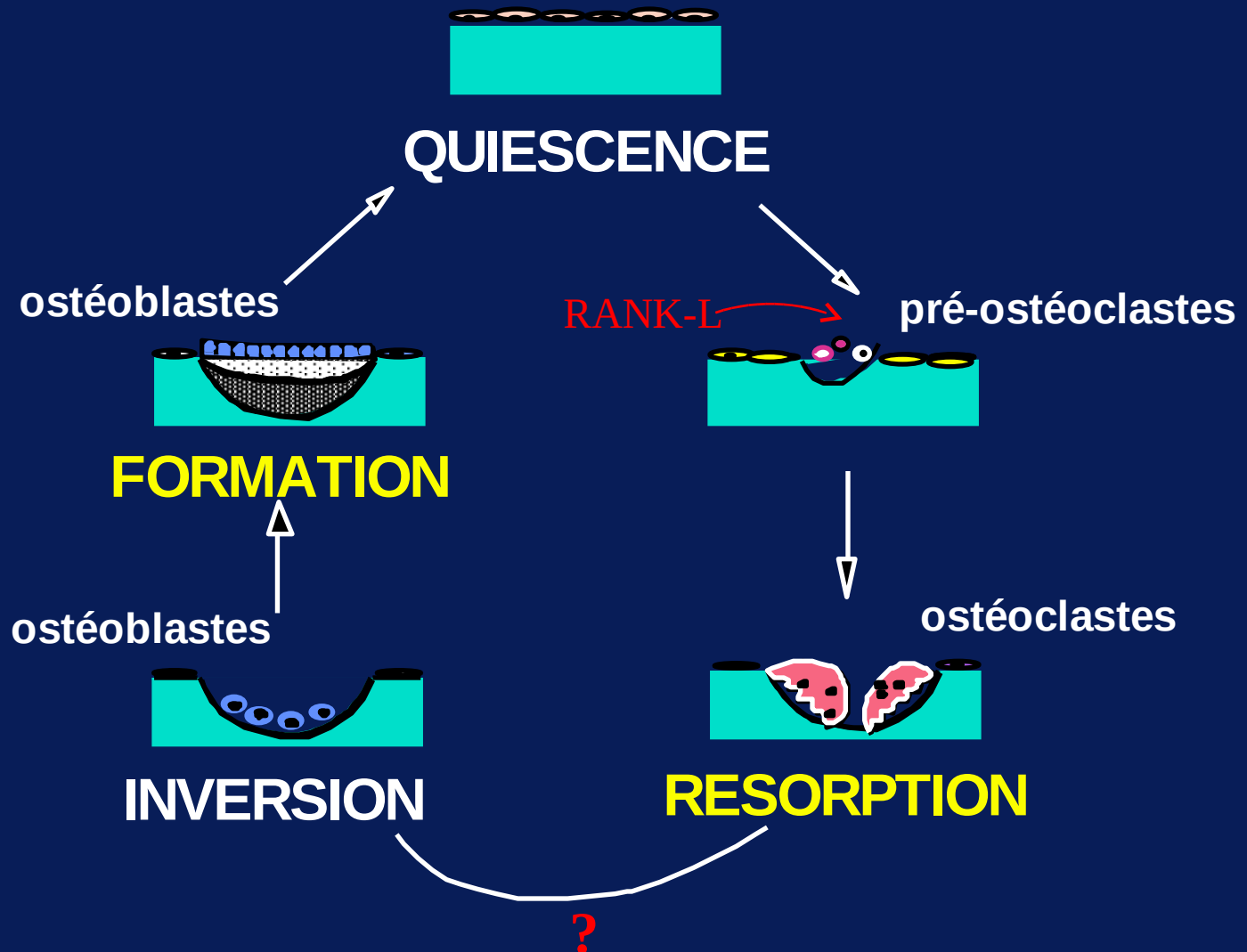
Ostéoporose sévère due à une mutation
inactivatrice dans le gène de
l'ostéoprotégérine

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



Remodellage osseux/communication cellulaire

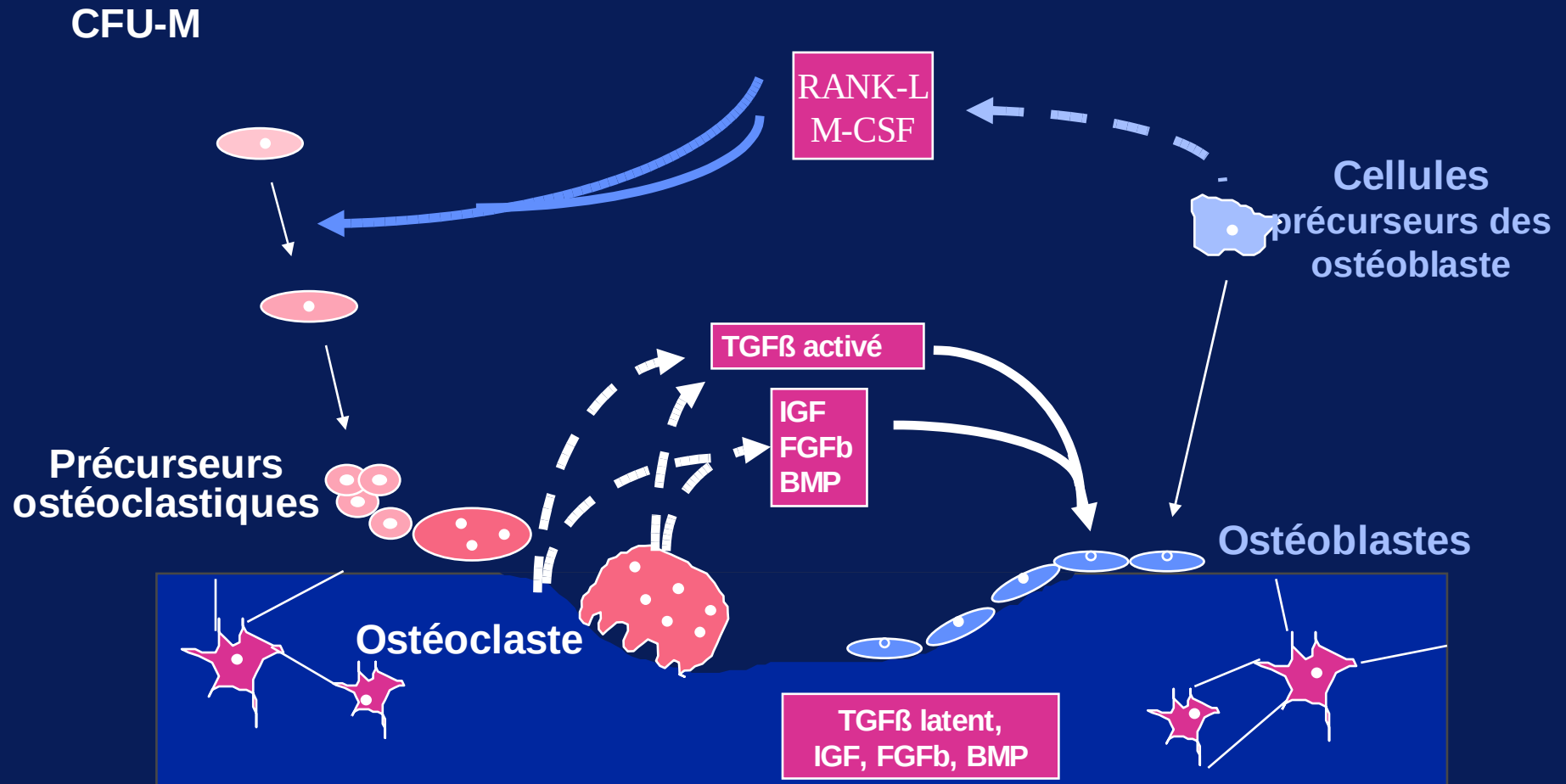
cellules bordantes = préostéoblastes



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

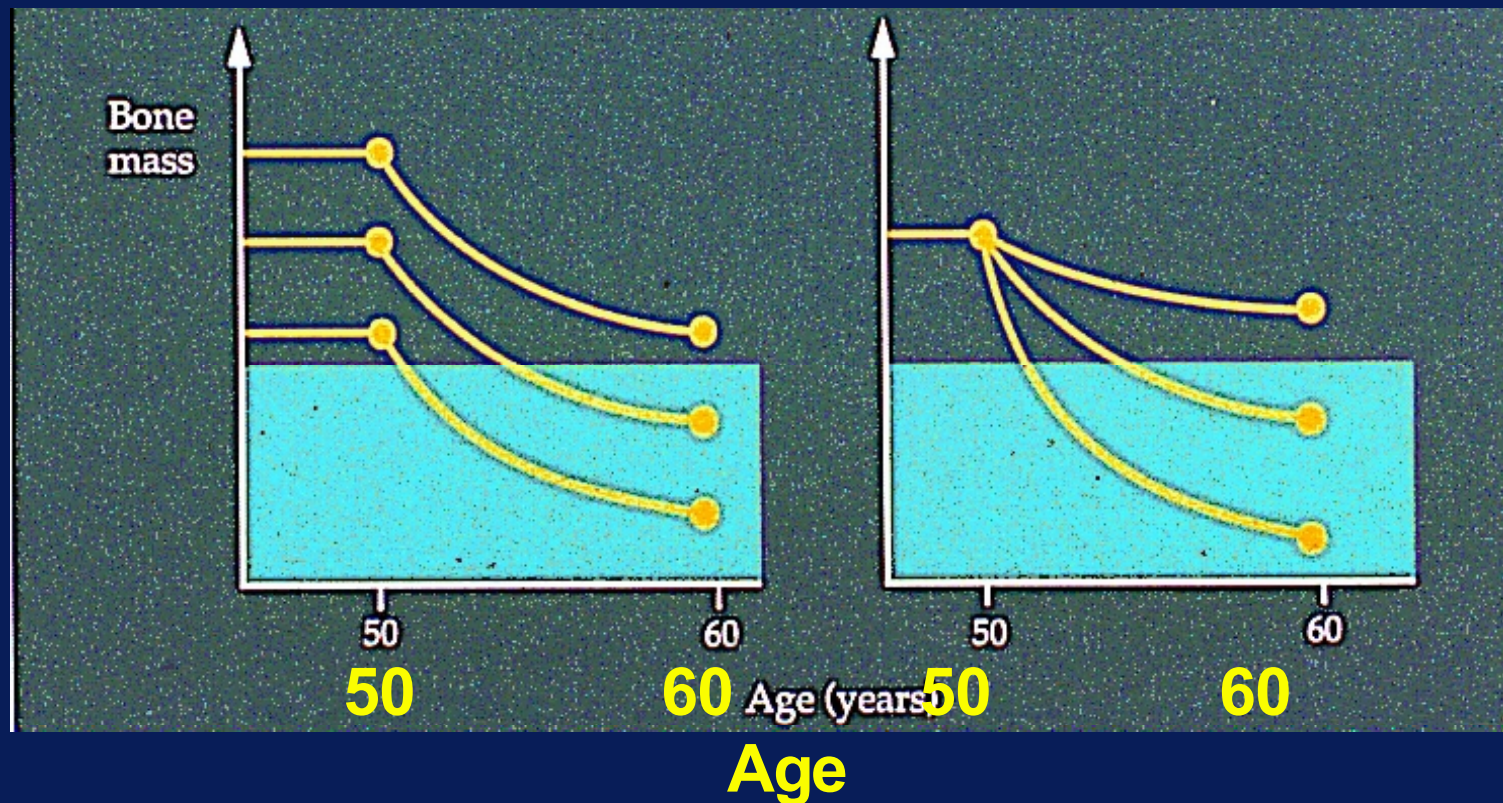
Principales cytokines et facteurs de croissance impliqués dans le remodelage osseux



Les mécanismes de l'ostéoporose

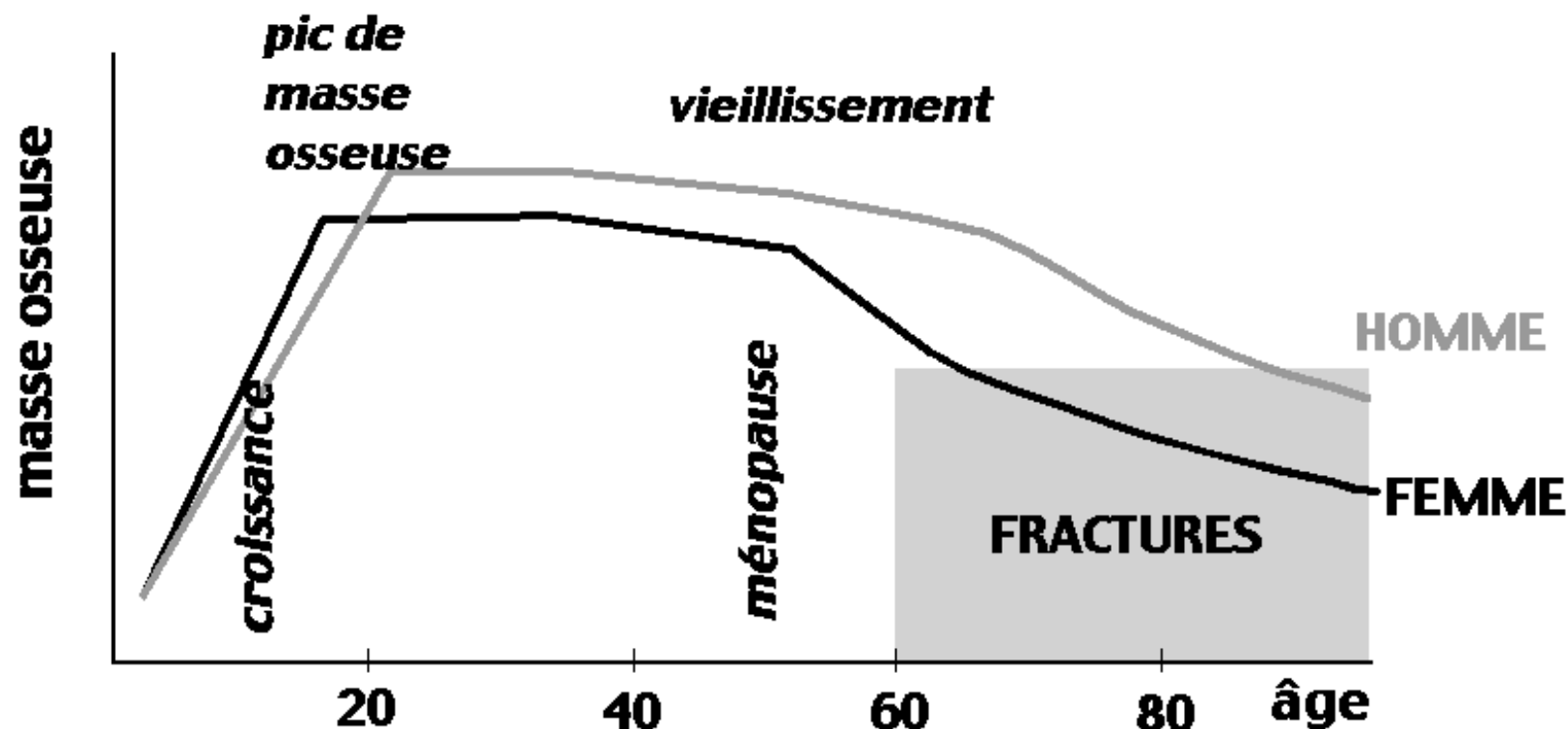
Capital osseux
diminuée

perte osseuse
importante



Perte osseuse du vieillissement

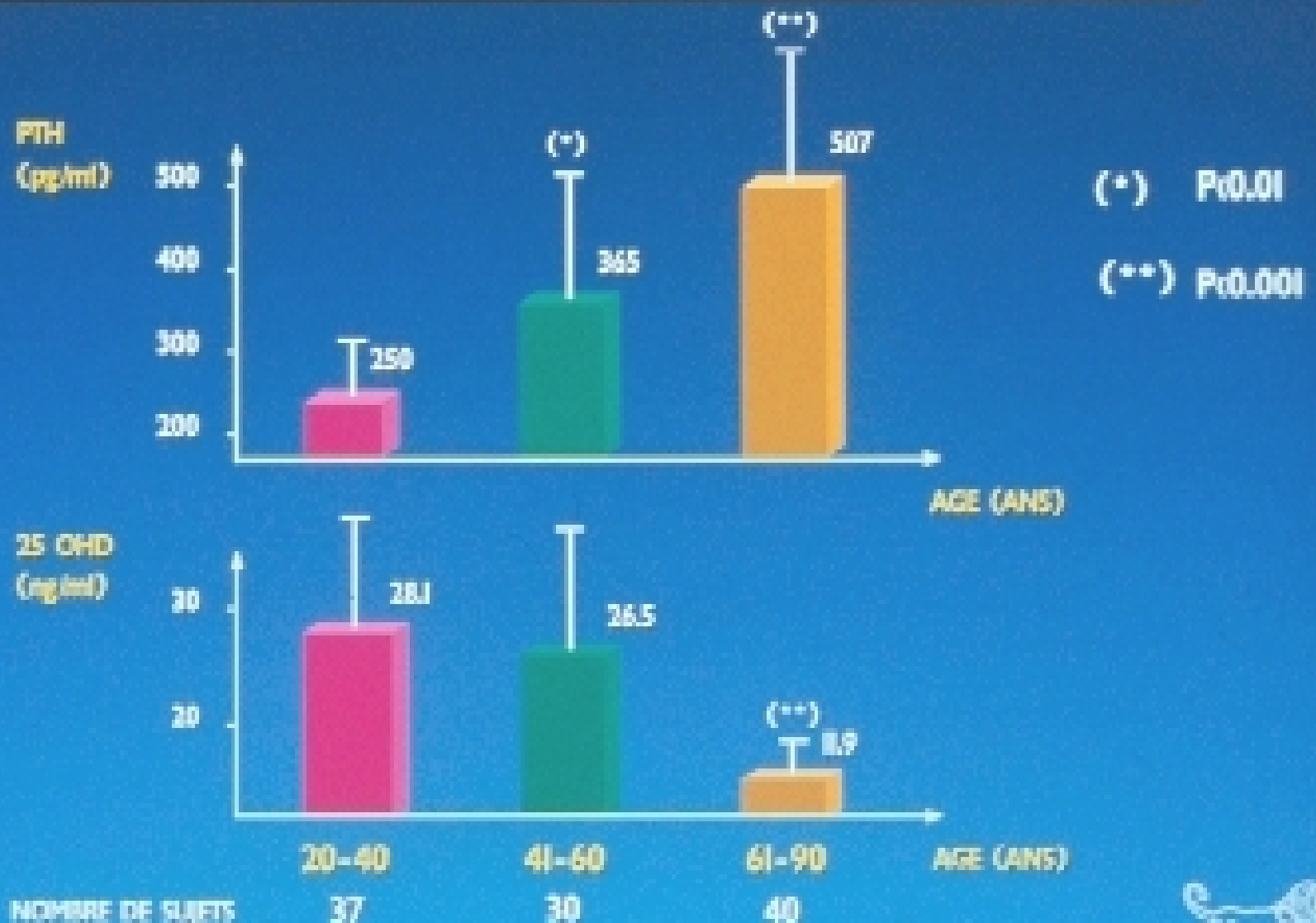
Evolution de la masse osseuse avec l'âge



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



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

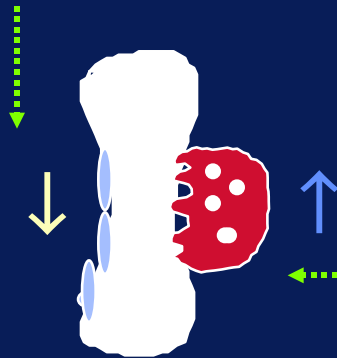
Ménopause

Vieillesse

carence estrogénique

↓ fonction rénale
absorption intestinale
du calcium

Vieillesse



↑ taux de parathormone

cytokines, facteurs de croissance

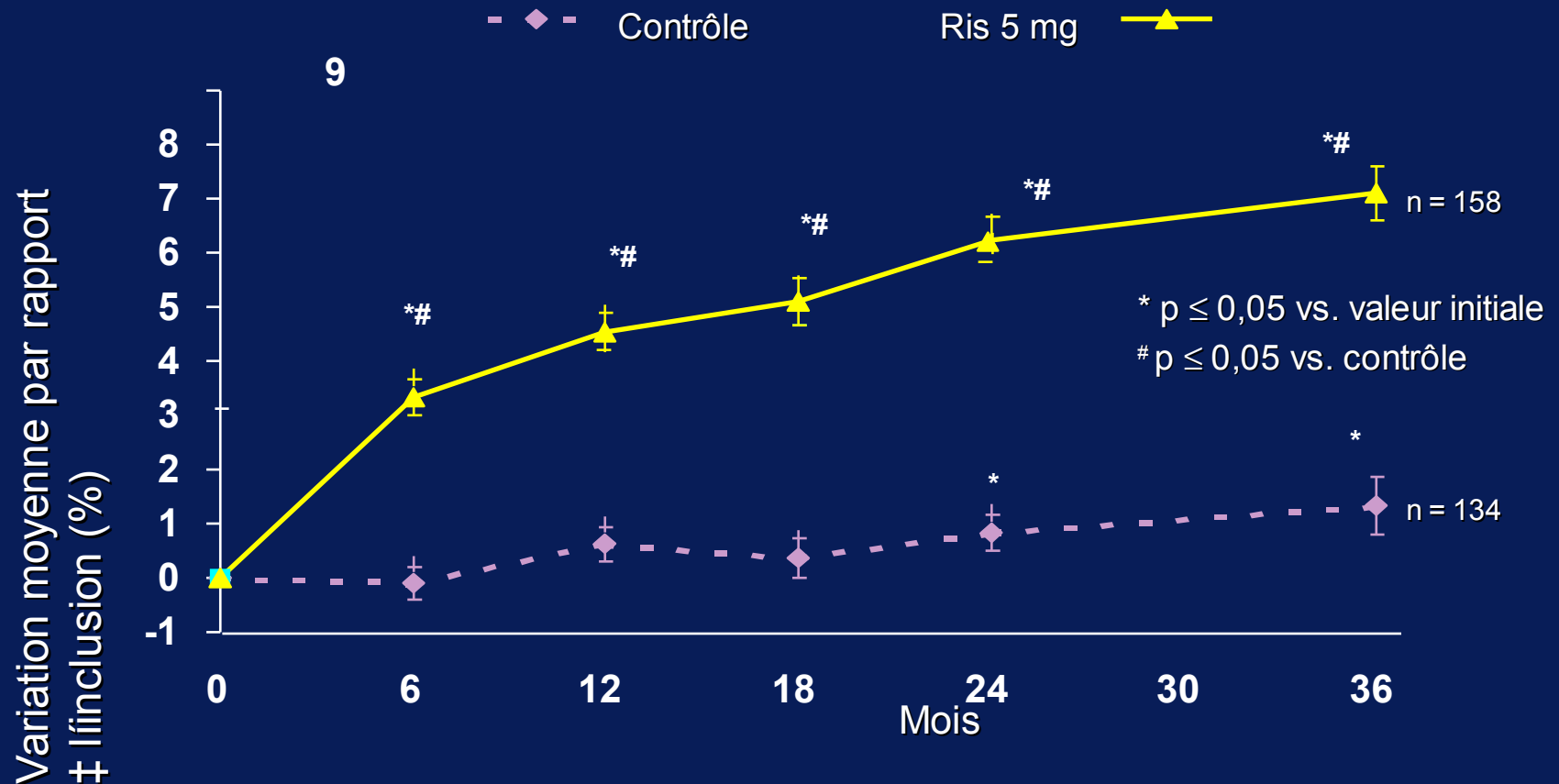
↓ apports exogènes et
endogènes de vitamine D

balance négative
perte osseuse
ostéoporose

Communication inter cellulaire dans le tissu osseux : implications

- Traitement par inhibiteurs de résorption
- Effet des estrogènes sur le tissu osseux
- Destruction osseuse par les cellules cancéreuses

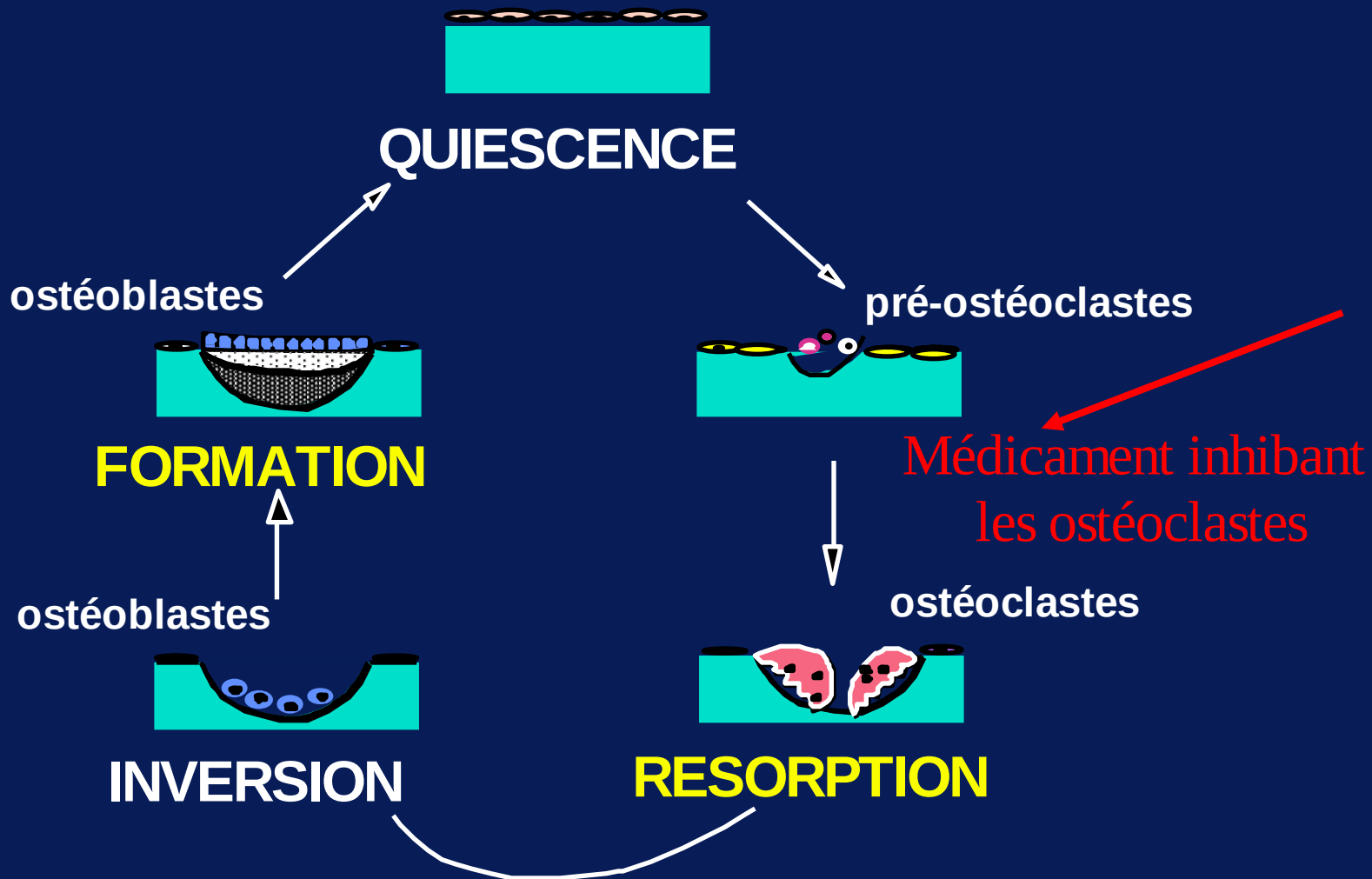
Evolution de la densité osseuse après utilisation d'un inhibiteur de la résorption osseuse durant 3 ans



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

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

cellules bordantes = préostéoblastes

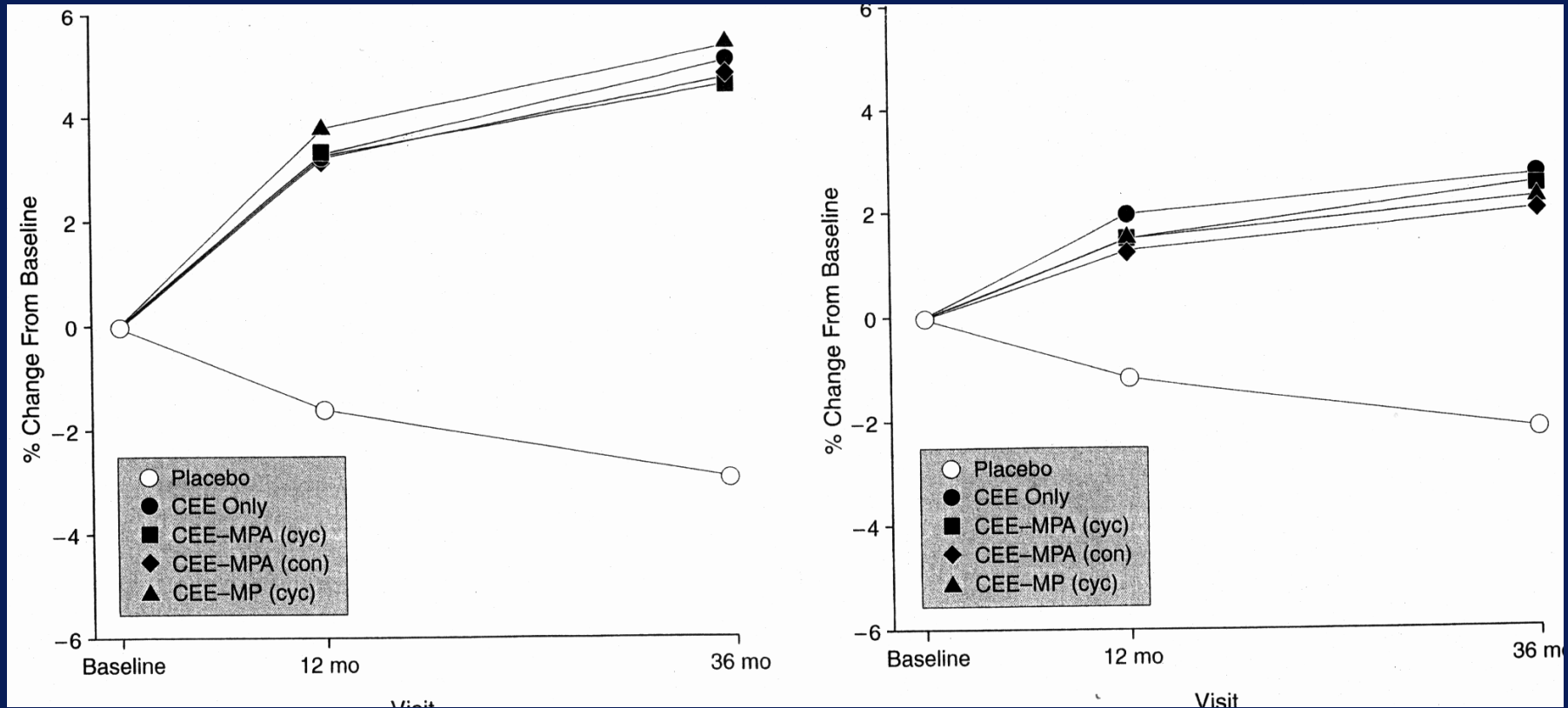


Pas de gain de masse osseuse continu
Pas de renouvellement de la matrice

Traitement par estrogènes et perte osseuse à la ménopause

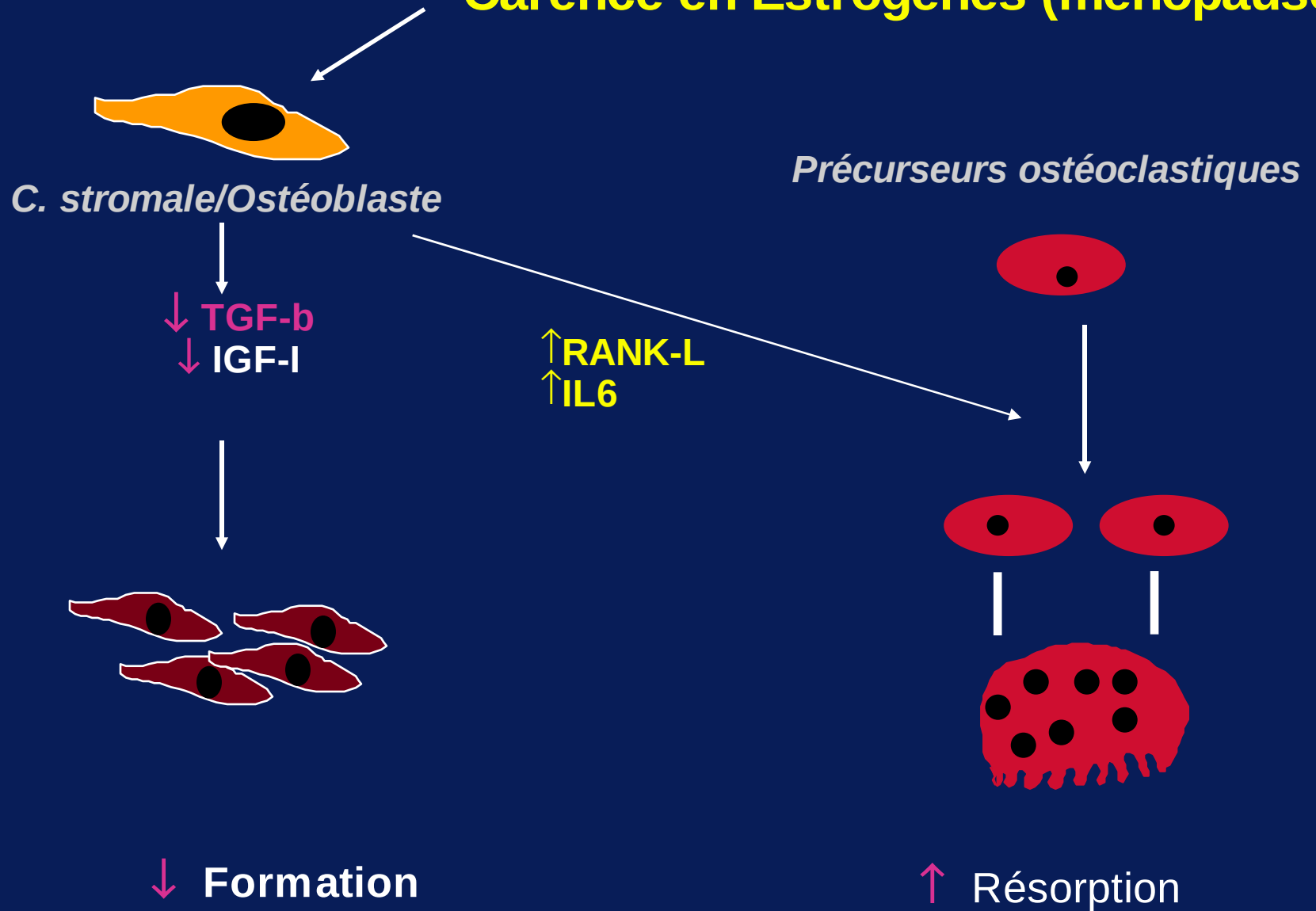
Rachis lombaire

col du fémur



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

Carence en Estrogènes (ménopause)



Perte osseuse, ostéoporose

Ostéolyse d'un cancer



Cellule cancéreuses dans le tissu osseux : cercle vicieux

