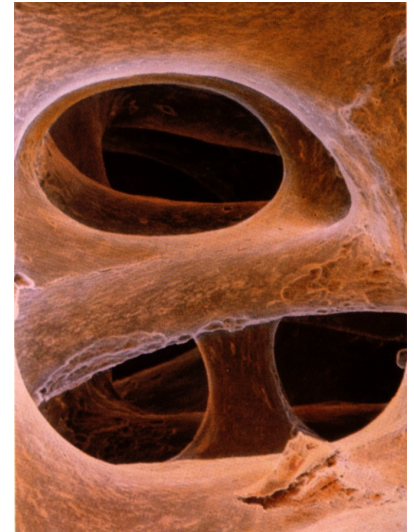


Principes et Régulation du remodelage osseux



Prof. Serge Ferrari

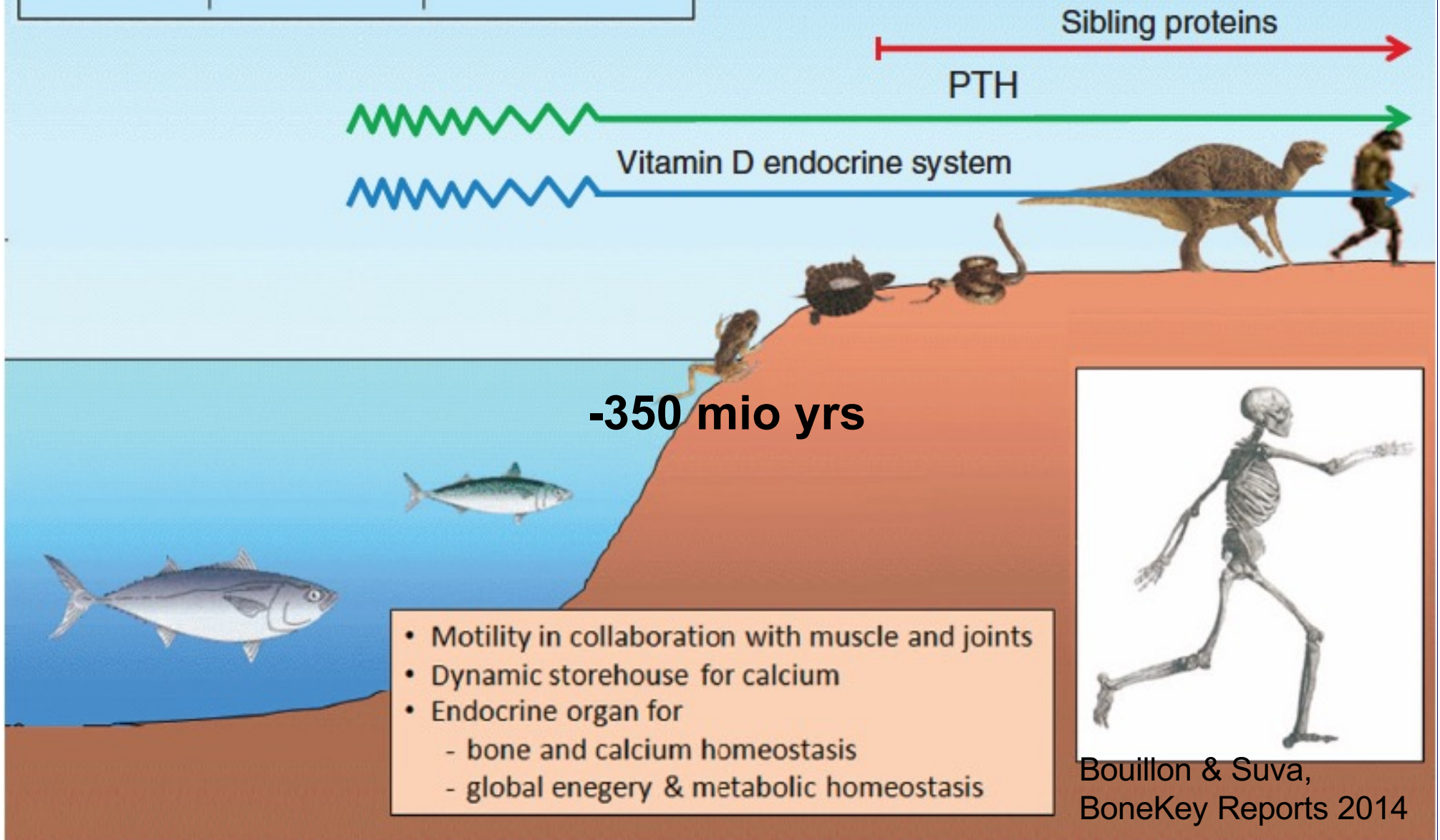


Service des Maladies Osseuses
Département de Médecine

Objectifs d'apprentissage

- **But: Intégrer les bases cellulaires et moléculaires du métabolisme osseux dans une perspective évolutive et physiologique.**
- **Connaître spécifiquement:**
 - Les effets du remodelage sur la structure et la réparation osseuse
 - Les principales molécules régulant la résorption et la formation osseuses
 - Les mécanismes et effets de la stimulation mécanique sur le squelette
 - Le rôle et le fonctionnement de la parathormone (PTH) sur le squelette
 - La régulation et les effets des estrogènes et de la lactation sur le squelette

	Gravity	Calcium concentration
Aquatic	1/6 G	3 - 40 mg/L
Terrestrial	1G	Low



L'os est le réservoir de calcium...

- En termes d'évolution, le remodelage osseux a été rendu nécessaire par le besoin accru de maintenir l'homéostasie du calcium dans un environnement appauvri (terrestre), et a permis l'éclosion de nouveaux modes de reproduction, notamment via œuf chez les oiseaux (coquille calcifiée) et la lactation chez les mammifères

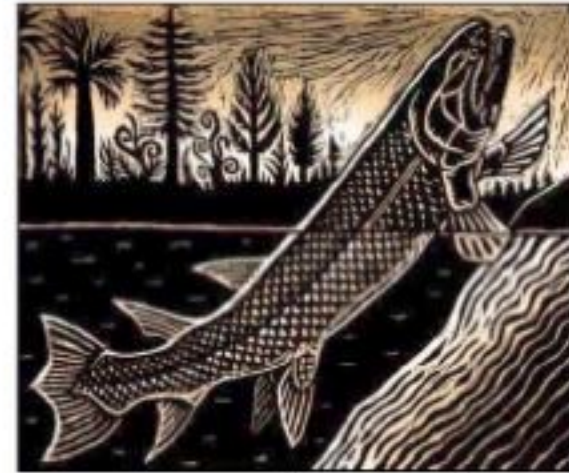


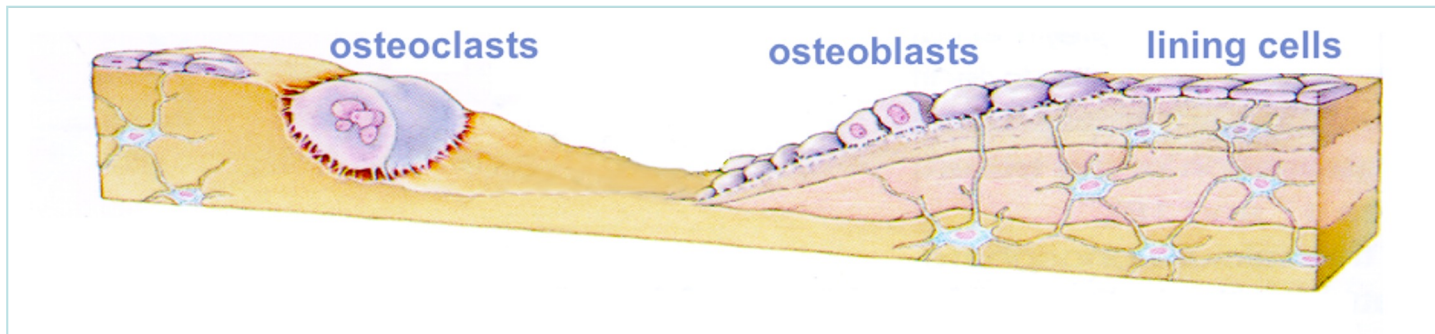
Illustration by Ray Troll



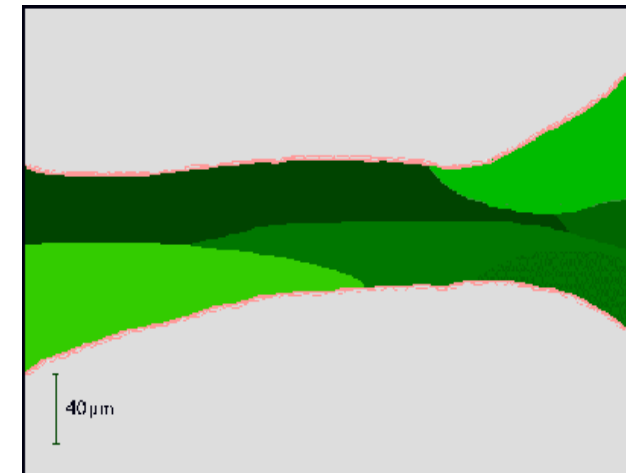
Definition du remodelage osseux

- Remaniement osseux **initié par la résorption**, **suivi par la formation** osseuse (=couplage)
- Le remodelage touche les surfaces endocorticales, intracorticales, et trabéculaires
- Il se fait de manière **aléatoire** sur l'ensemble des surfaces osseuses afin de maintenir l'homéostasie calcique
- Il se fait aussi de manière **ciblée** afin de réparer les micro-dommages osseux et adapter la géométrie du squelette en réponse à la stimulation mécanique

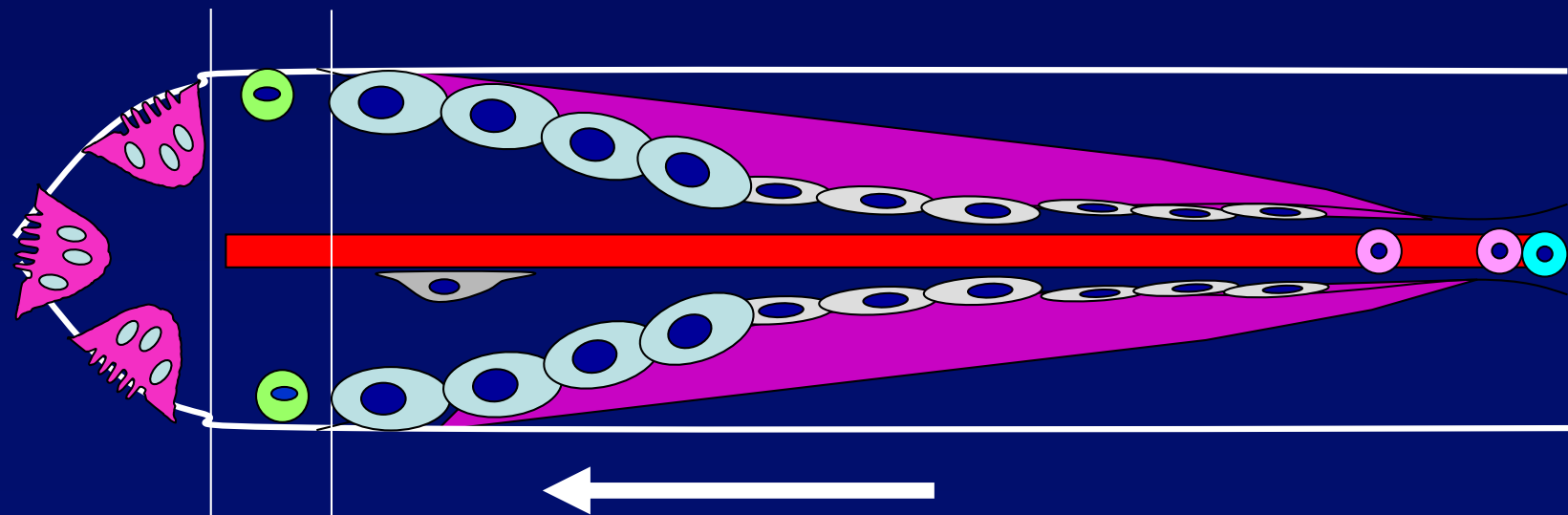
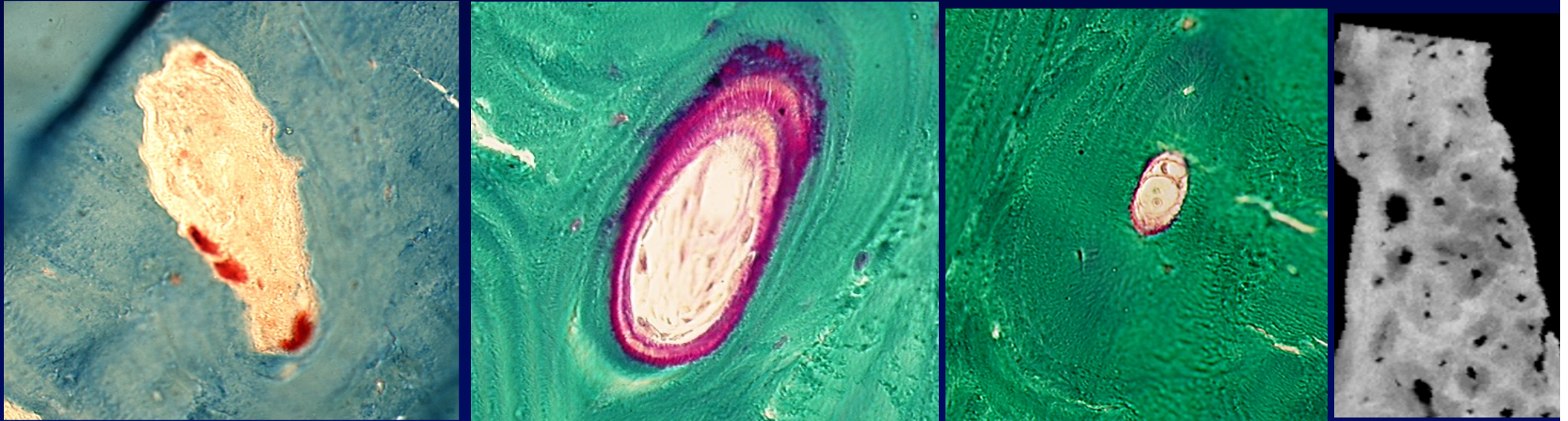
Remodellage osseux de surface



Le remodelage est aléatoire et continu...et le processus complet permet une restitution intégrale de la masse osseuse



Remodellage intracortical (Haversien)



Resorption Inversion Formation Mineralisation I Mineralisation II

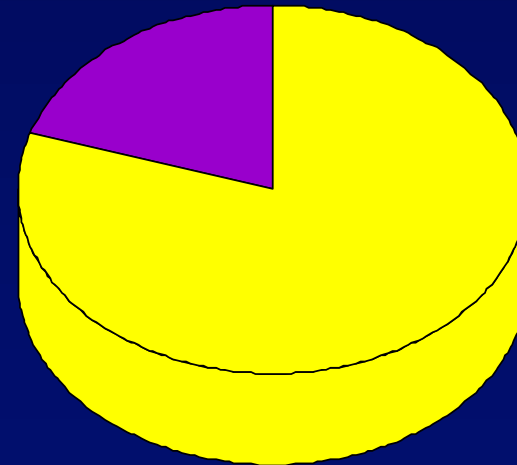
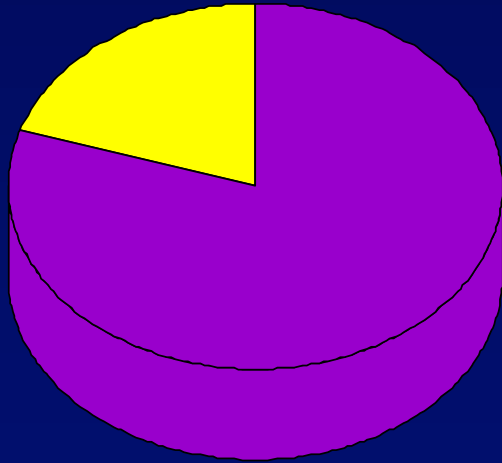
Distribution du remodelage osseux

Os trabéculaire

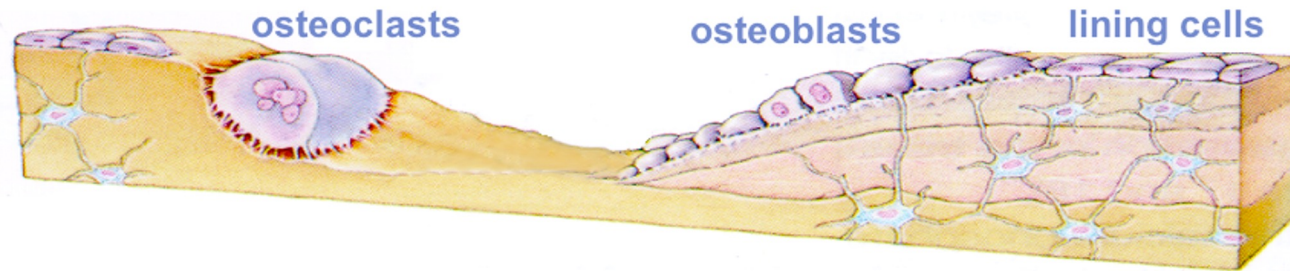
- 20% de la masse os
- 80% du remodelage

Os cortical

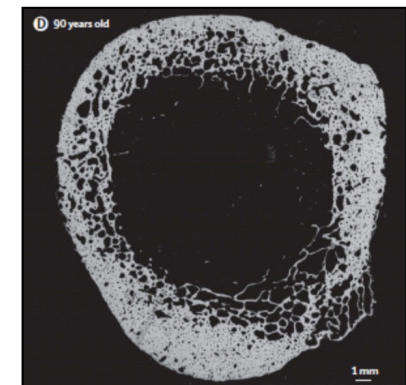
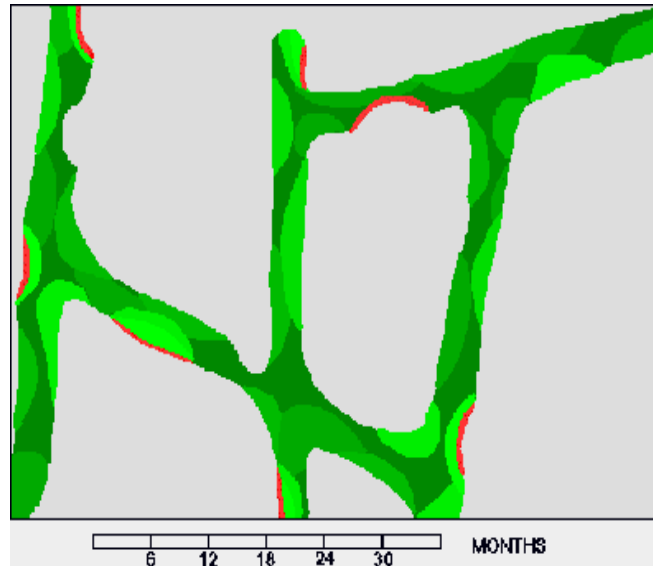
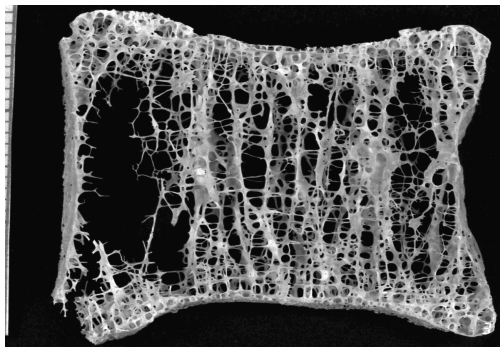
- 80% de la masse os
- 20% du remodelage



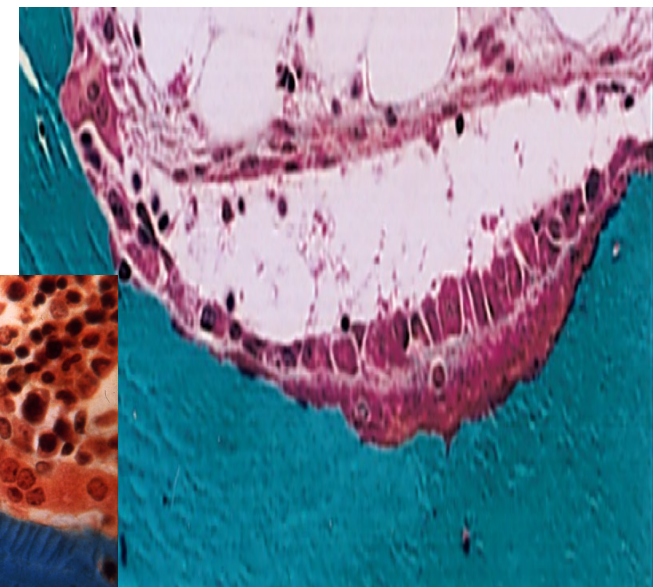
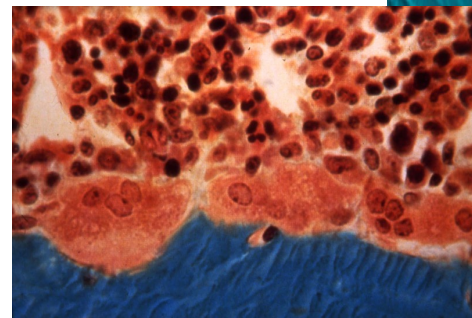
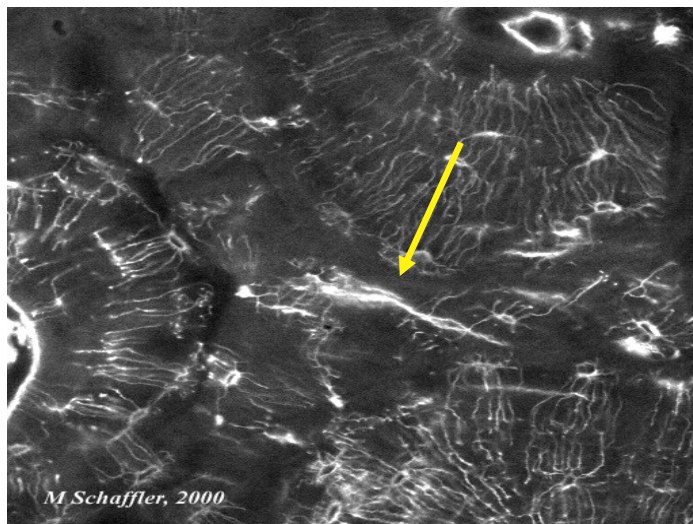
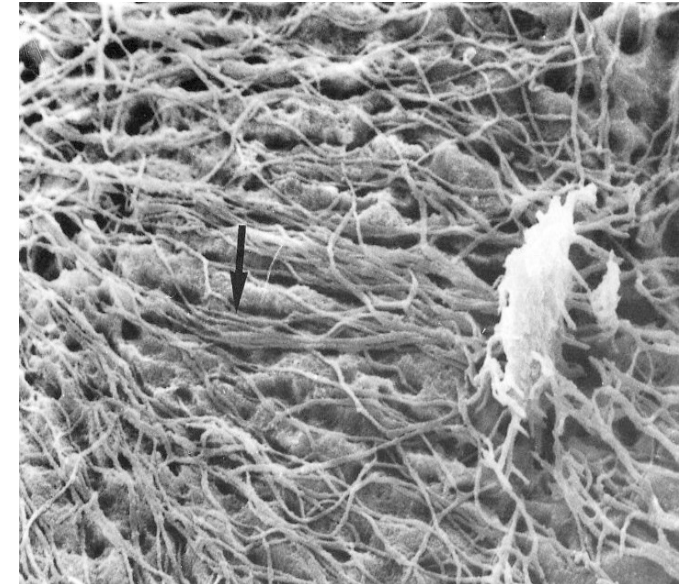
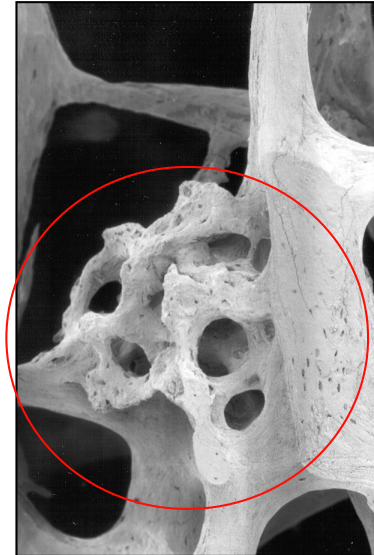
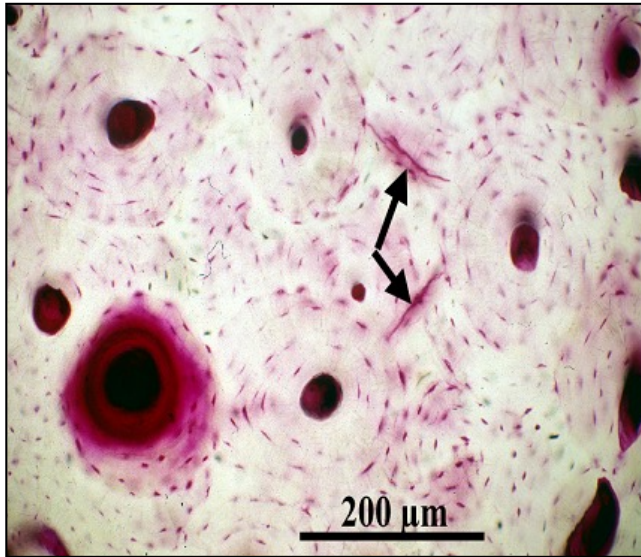
Conséquences d'un remodelage augmenté et déséquilibré



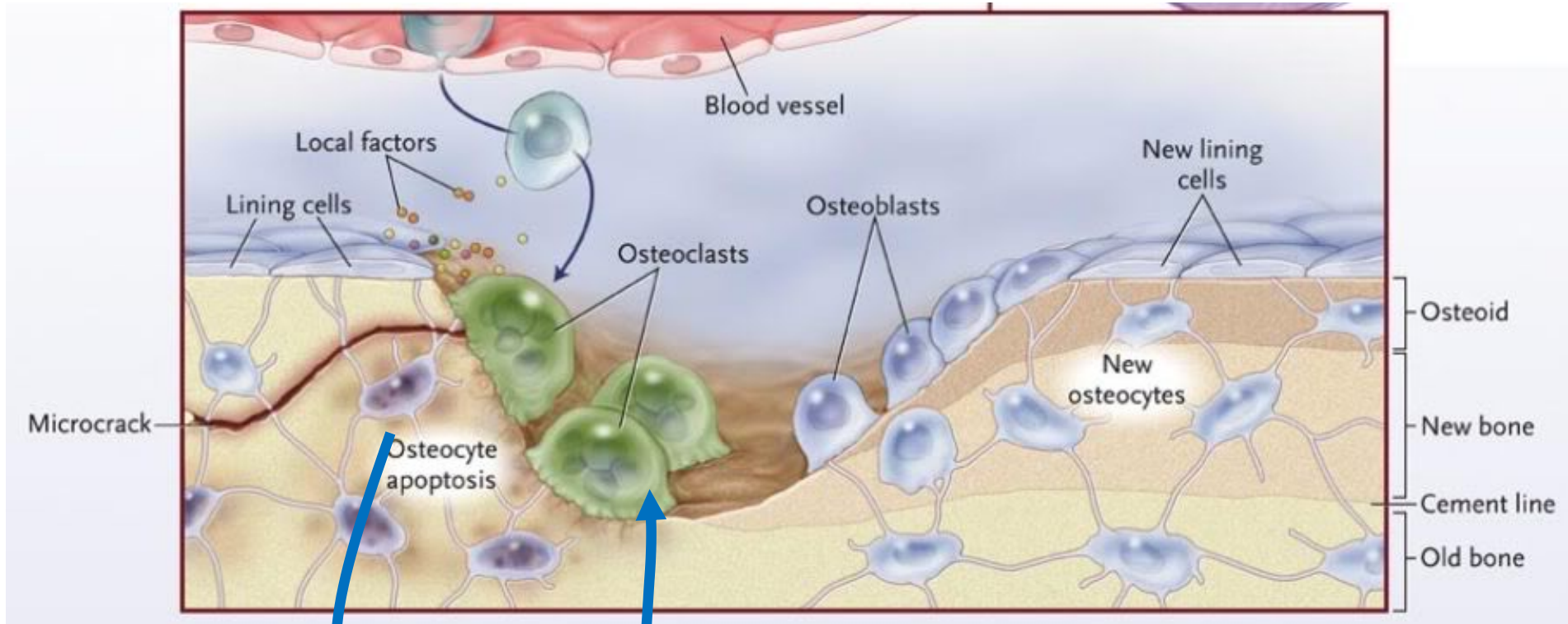
Un remodelage excessif conduit à une perte osseuse



Remodellage Ciblé (2): L'os se répare...l' os est vivant !

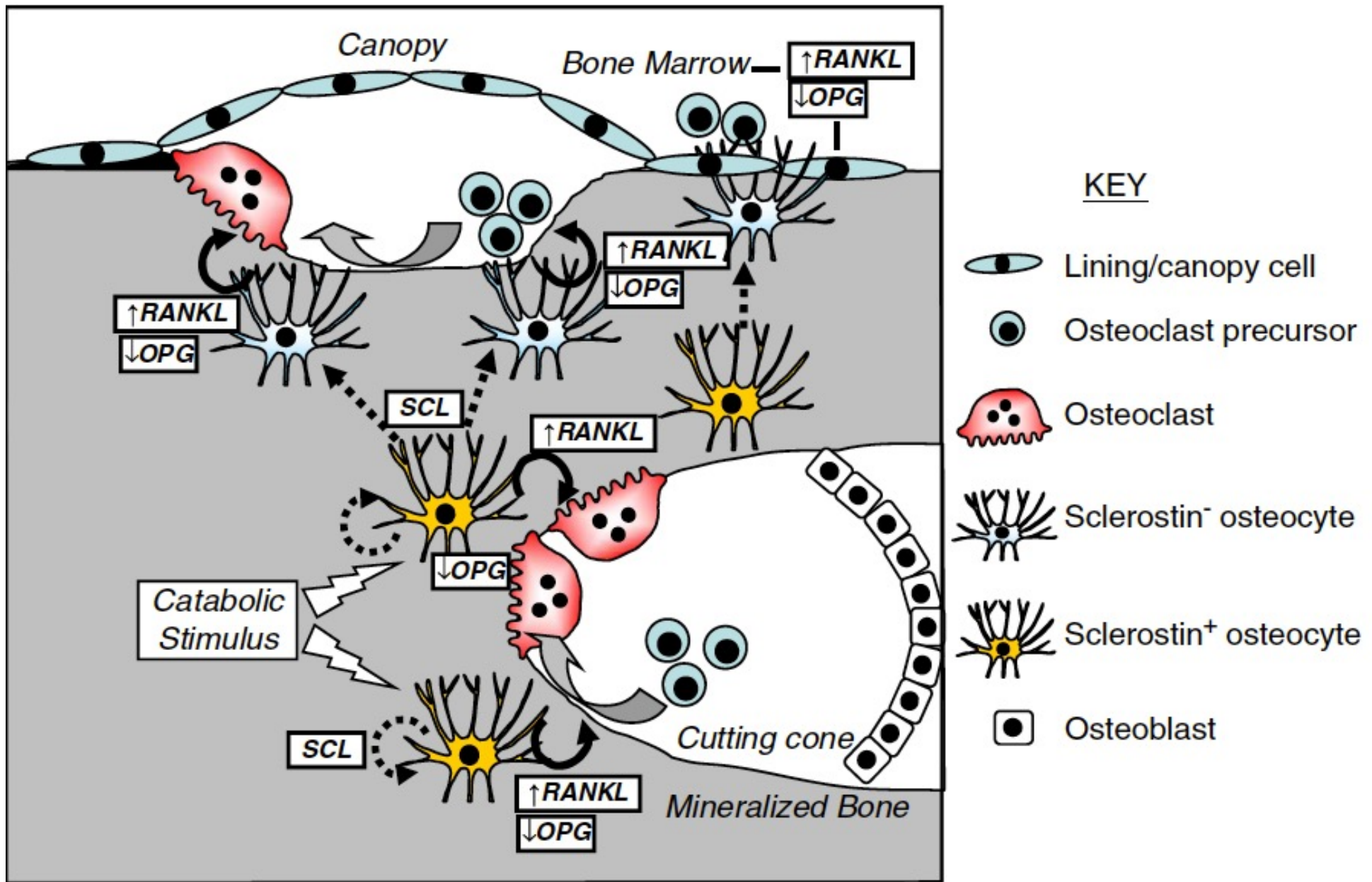


Induction du remodelage osseux ciblé par les ostéocytes => élimination des microdomages



NO ↗
PGE2 ↗
sRANKL ↗

Remodellage osseux induit par les ostéocytes

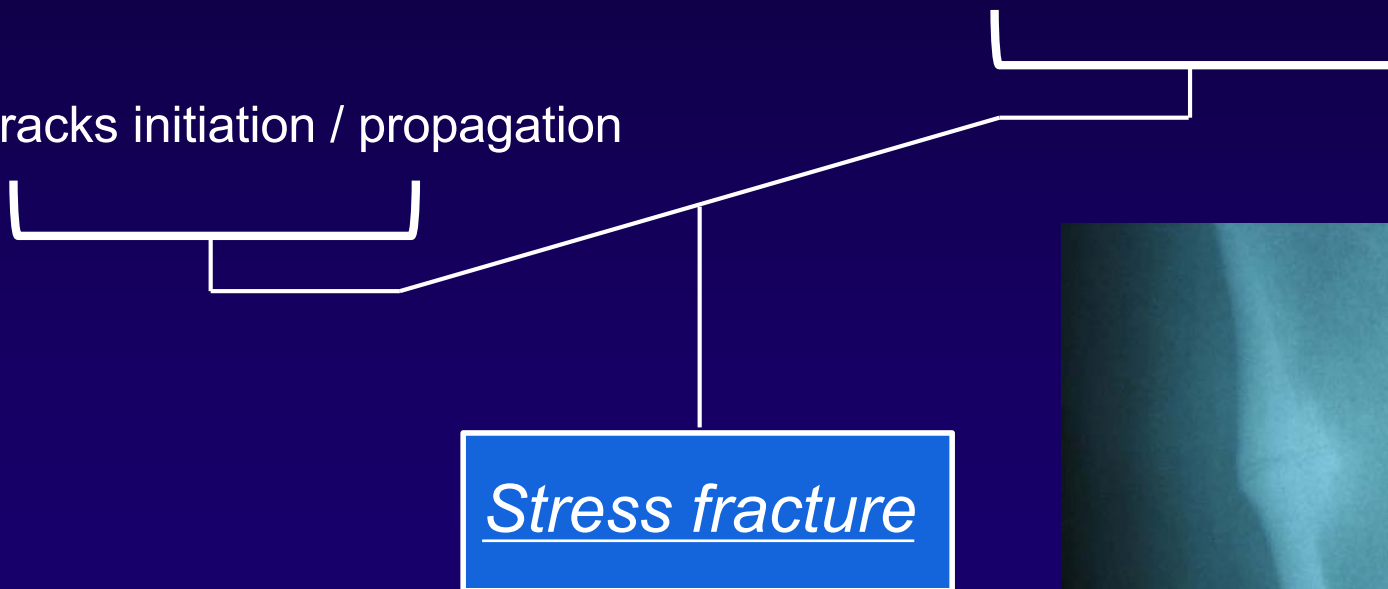


Un remodelage ciblé insuffisant peut conduire aux fractures de fatigue

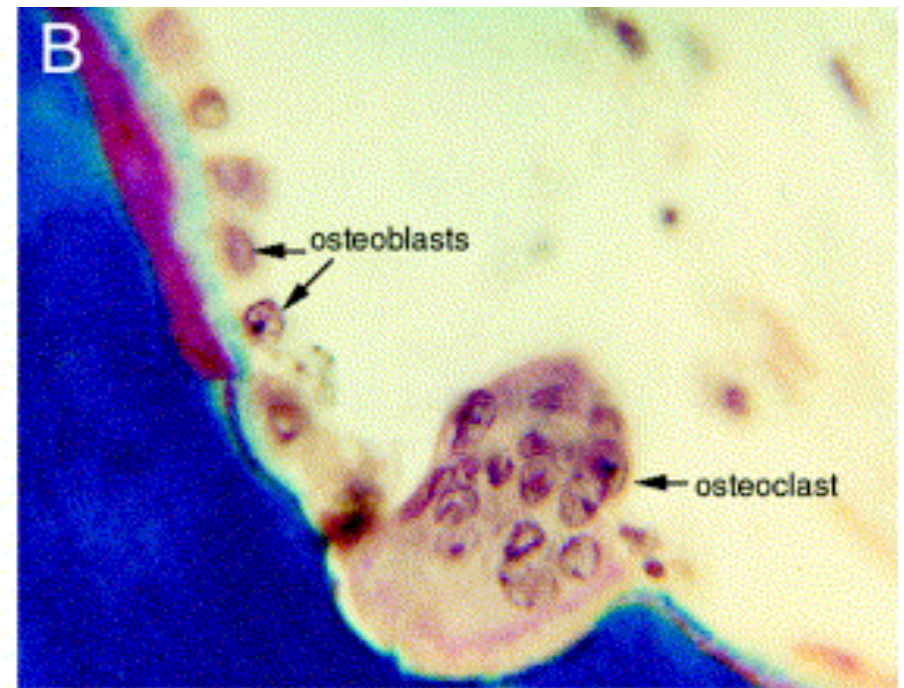
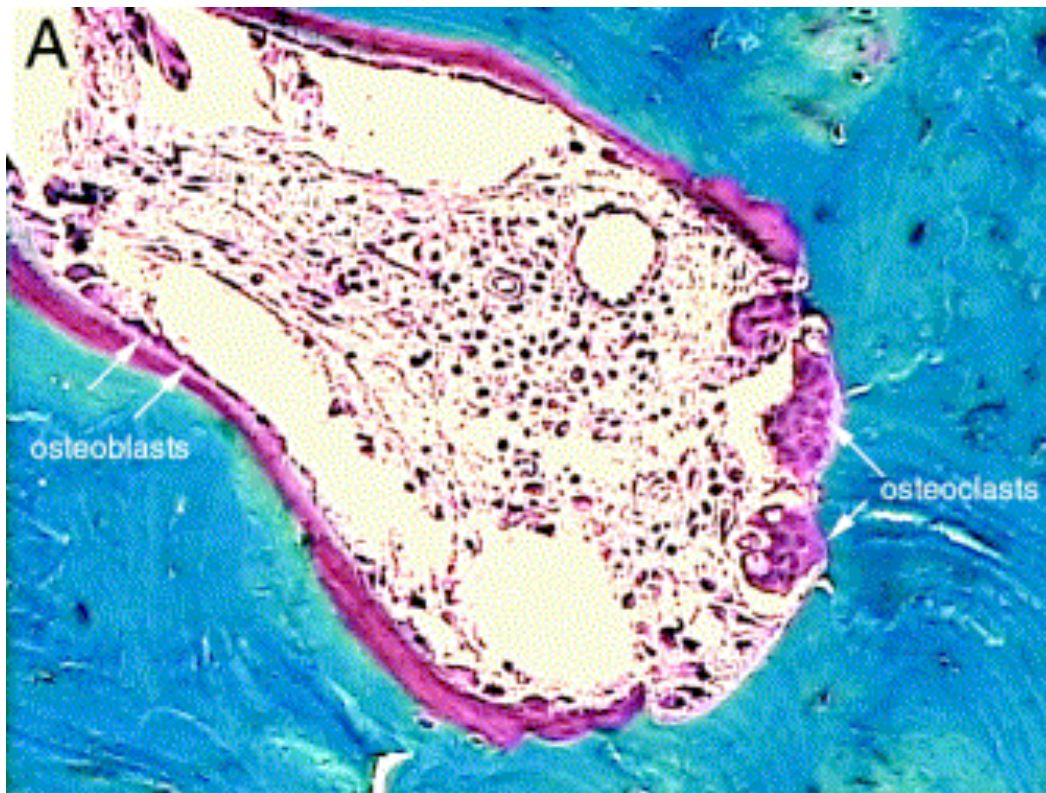
La fatigue survient lorsqu'un matériau est soumis à des charges répétées. Lorsque la charge atteint un certain seuil, des cracks microscopiques apparaissent, et lorsque leur nombre est assez élevé et qu'ils atteignent une taille critique, toute la structure peut craquer (se fracturer)

- Microcracks repair (i.e remodeling)
- Periosteal woven bone (i.e modeling)

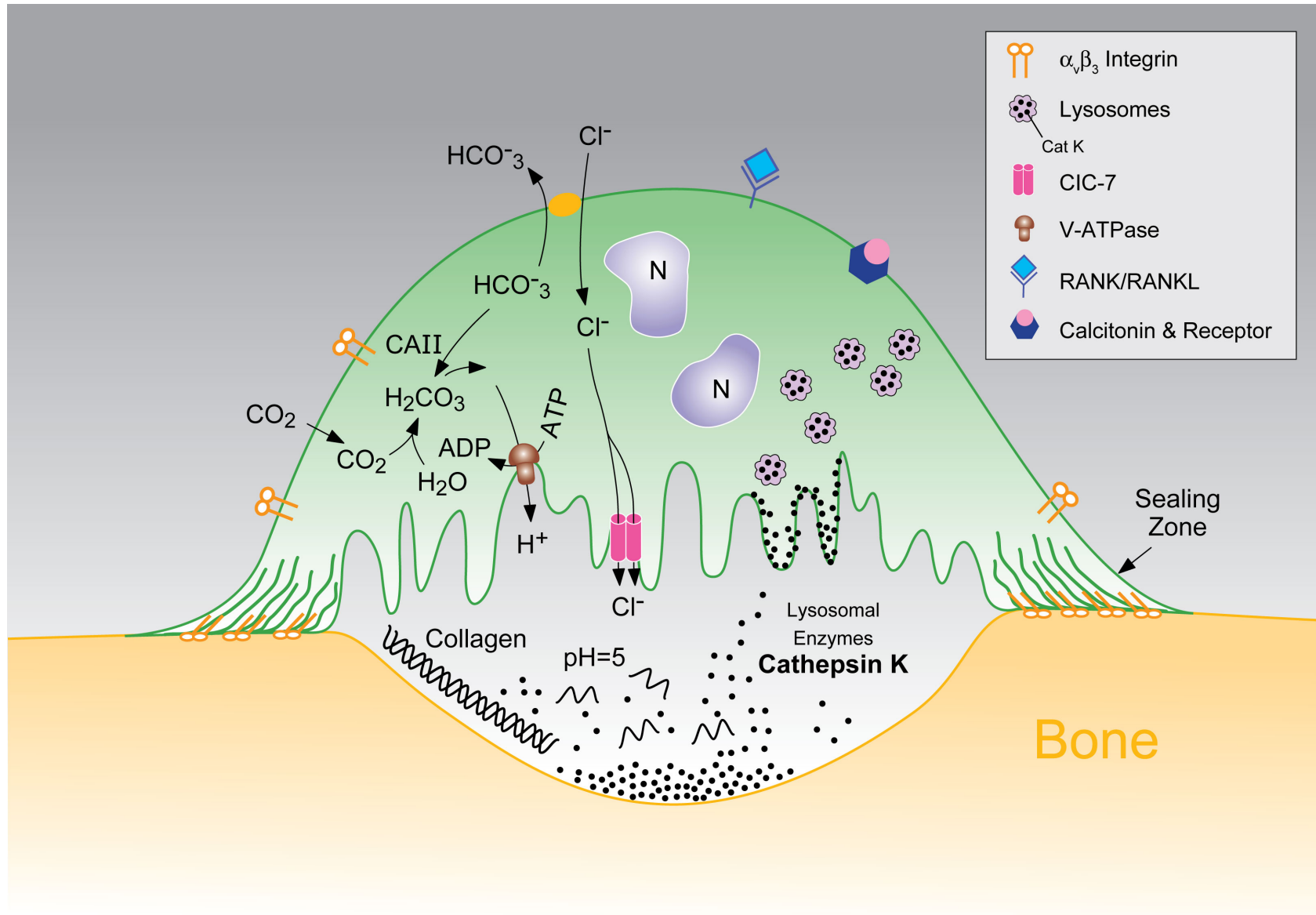
- Microcracks initiation / propagation



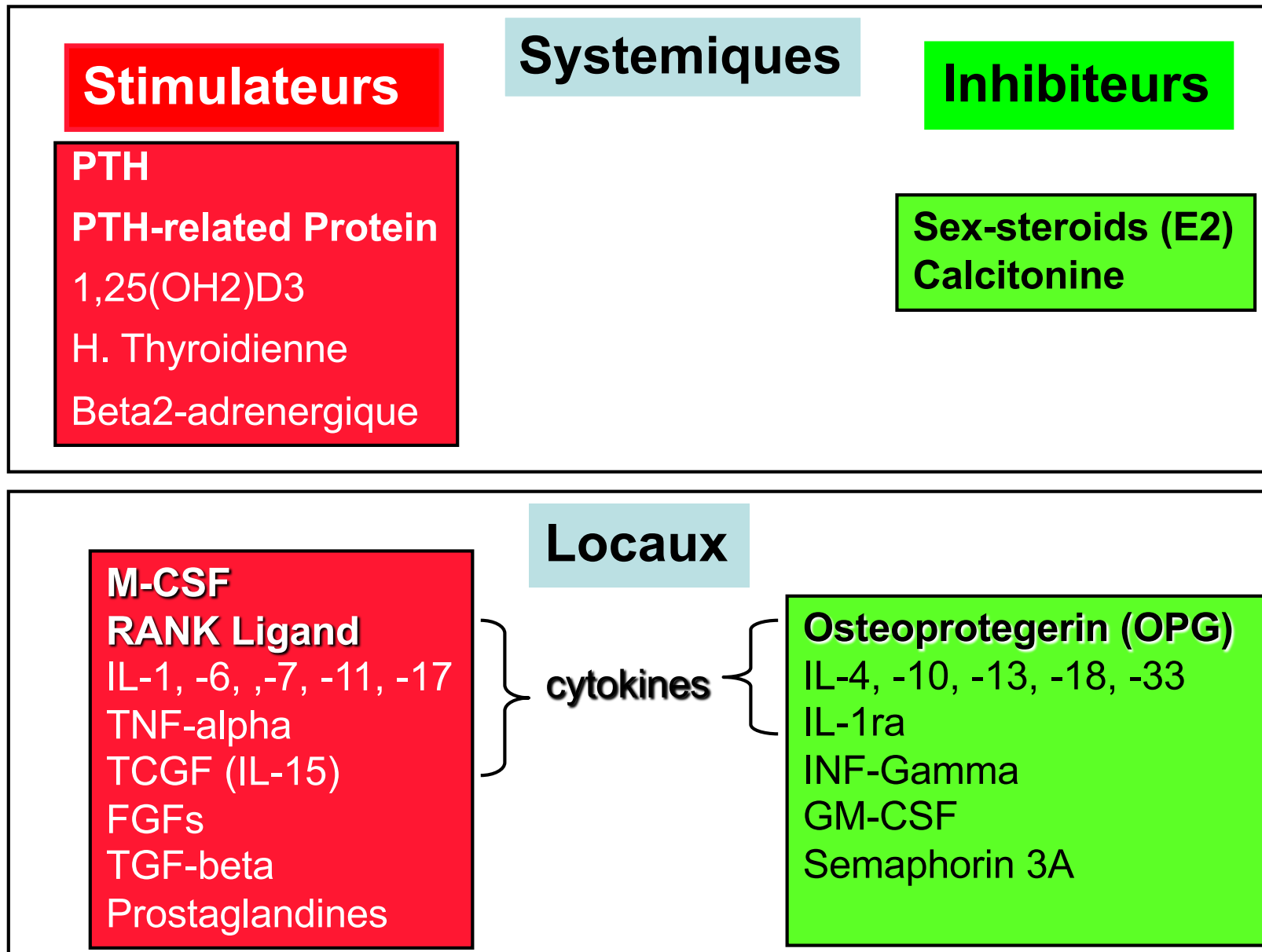
Mécanismes du remodelage



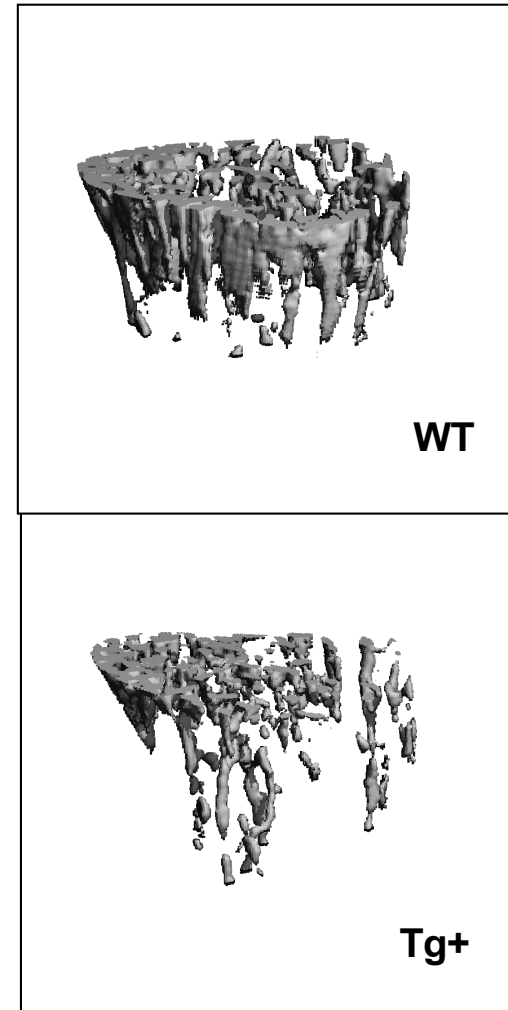
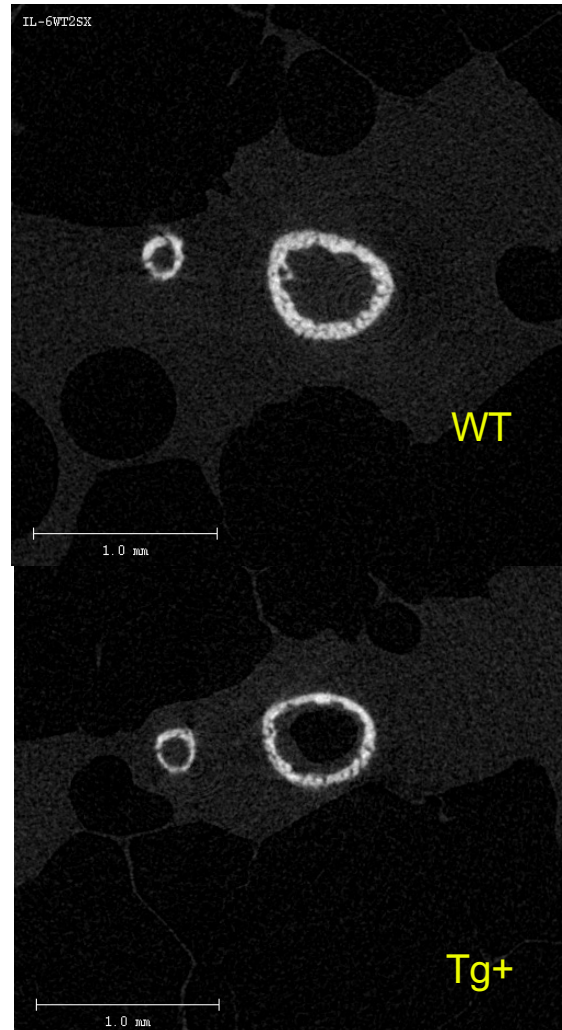
La machinerie de l'ostéoclaste



Hormones et facteurs régulant la résorption osseuse

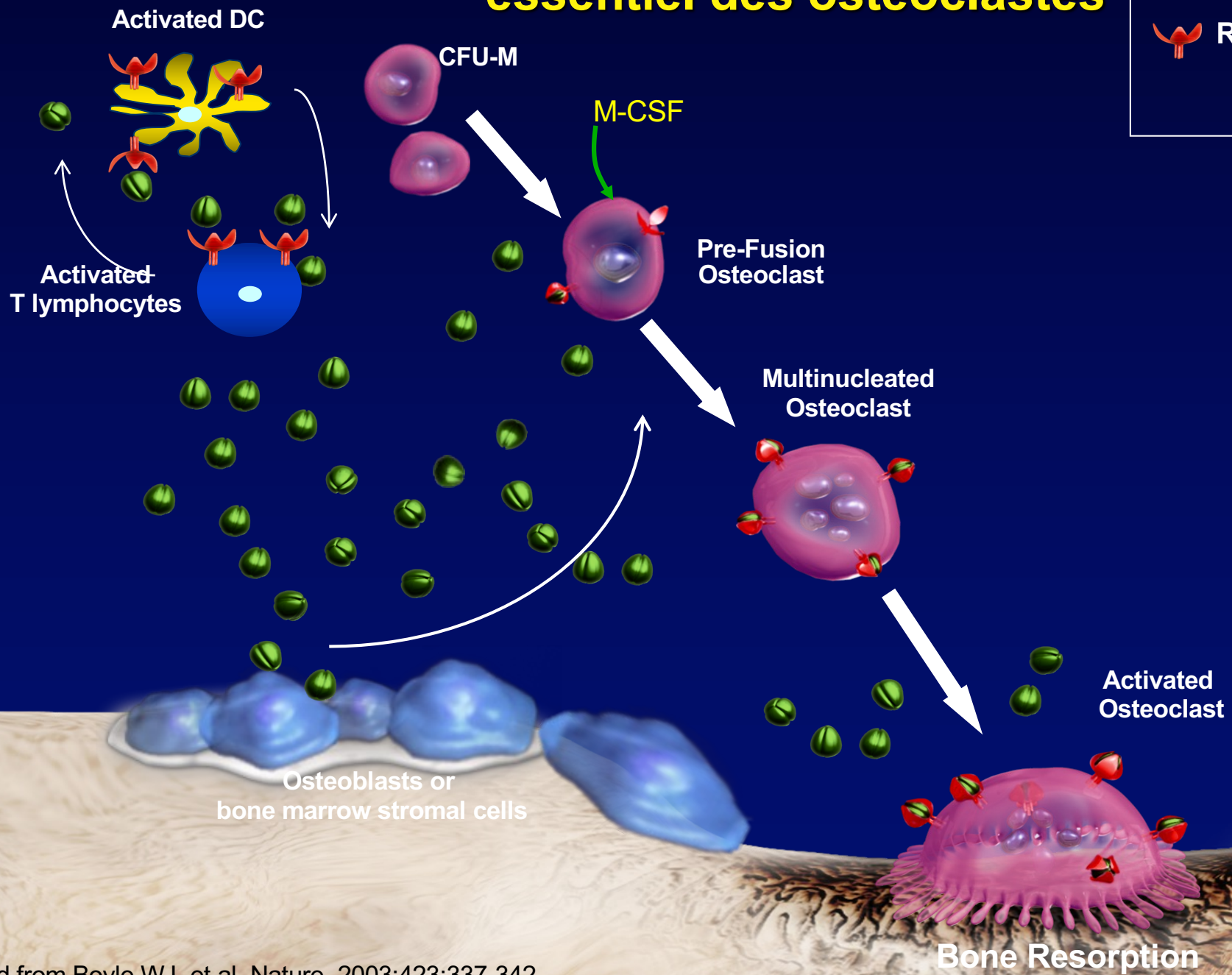


Dégradation de l'os trabéculaire et cortical par Production augmentée de cytokines inflammatoires (souris Tg+ IL-6)



Debenedetti,
A&R 2006

RANK Ligand (famille TNF) est un activateur essentiel des ostéoclastes

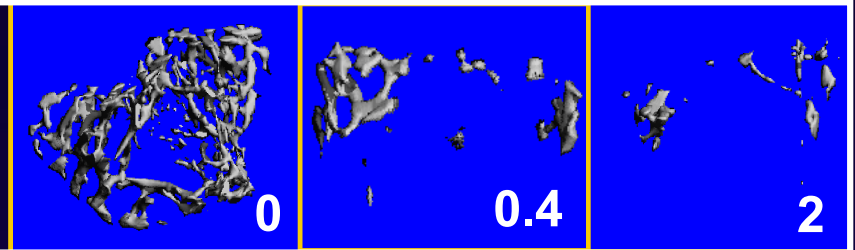
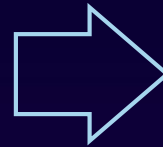


Adapted from Boyle WJ, et al. Nature. 2003;423:337-342.

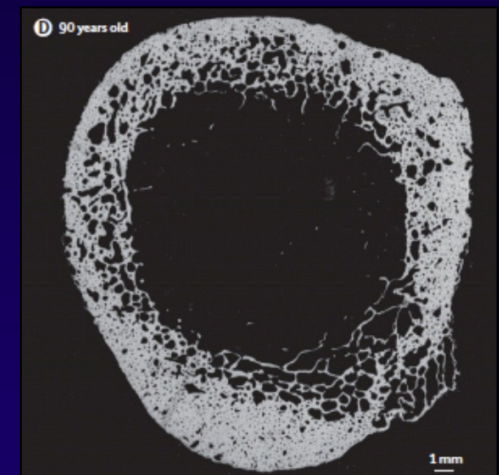
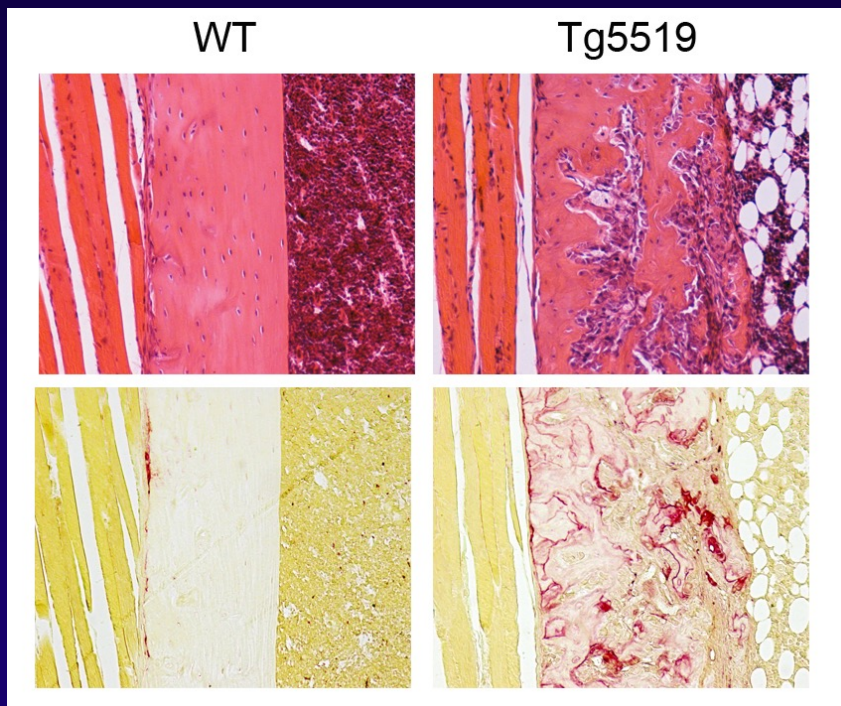
Bone Resorption

Une production élevée de RANK Ligand induit une perte d'os trabéculaire et cortical

Representative micro-CT images
of proximal tibial metaphysis
[twice-daily dose of soluble RANK Ligand
(mg/kg)]



huRANKL Tg+ mice

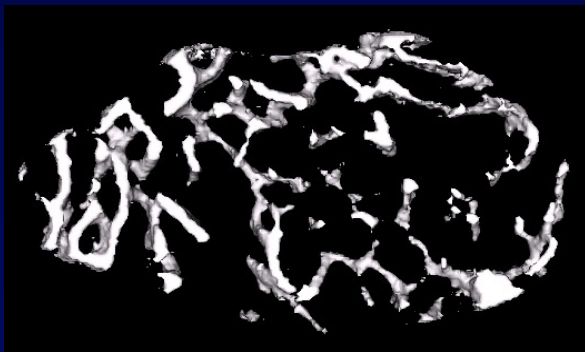


Osteoporosis
(transverse section of
Cadaveric hip)

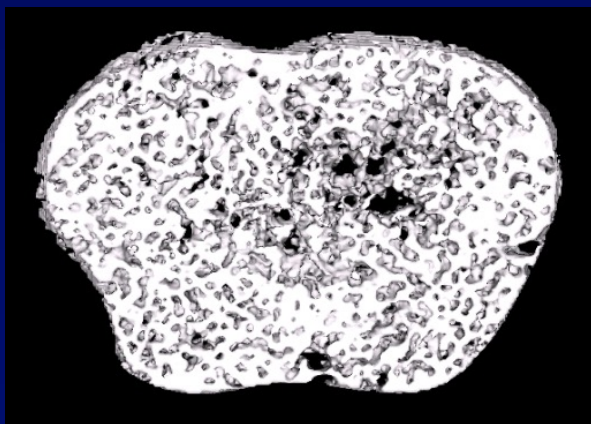
Zebaze RM, et al. *Lancet*
2010;375(9727):1729-1736

En absence de RANK (ou RANKL), l'absence d'ostéoclastes et de résorption osseuse => "ostéopétrose" et hypocalcémie

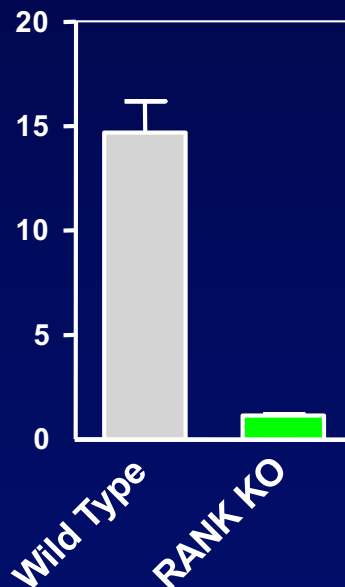
Wild Type



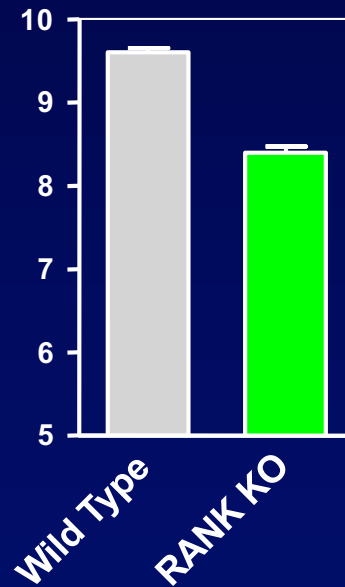
RANK KO



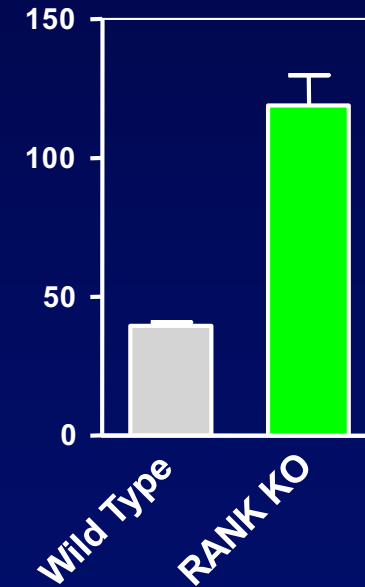
Serum TRACP-5b (U/L)



Serum calcium (mg/dl)

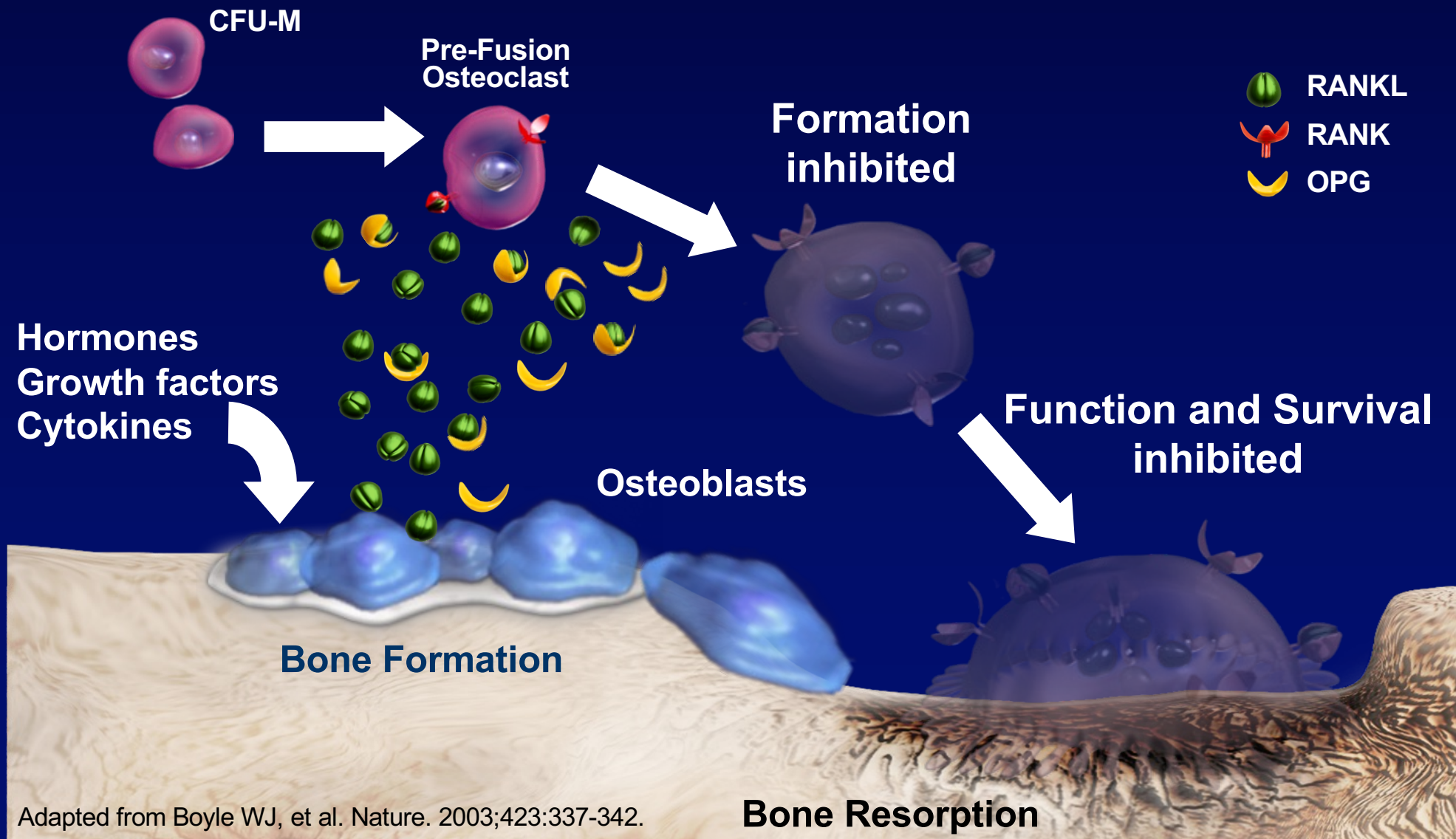


Serum PTH (pg/ml)

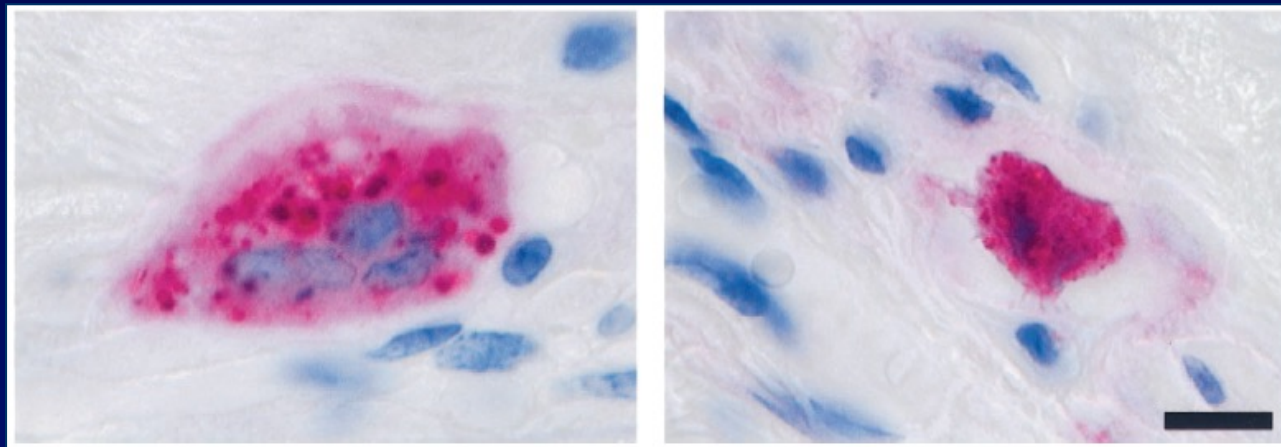


*Significantly different to wild type control, $p < 0.05$

L'Ostéoprotégérine (OPG = RANK soluble) inhibe l'action de RANK Ligand



L'ostéoprotégérine induit la mort cellulaire (apoptose) des ostéoclastes

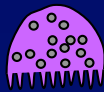


No OPG added = Osteoclasts normal **OPG added (10mg/kg) = Osteoclasts undergo programmed cell death**

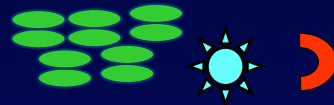
Plus ou moins d'OPG modifie profondément la densité osseuse



Normal



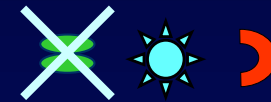
No BMD Change



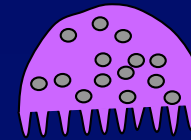
Excess OPG



Increased BMD ↑



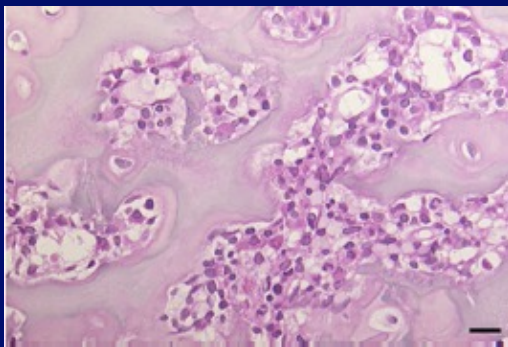
OPG Absent



Decreased BMD ↓
& Arteries calcifications !

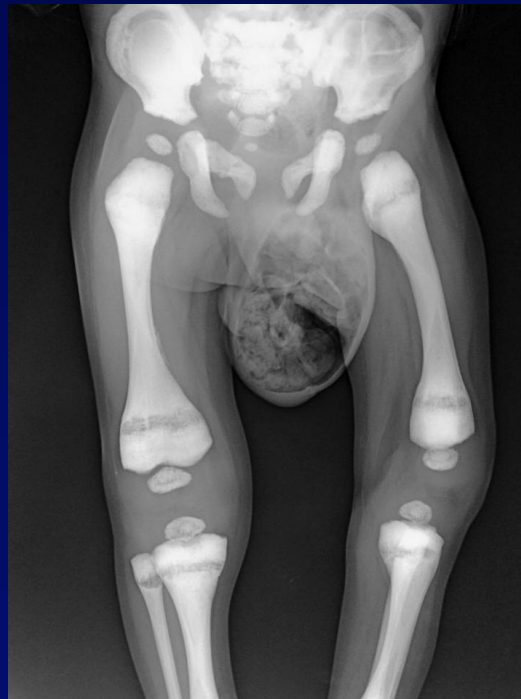
Atteintes congénitales (mutations) des ostéoclastes résultent en os denses mais fragiles

OC-poor osteopetrosis (OPTB2)
RANKL mutations



Sobacchi, Nat Gen 2008

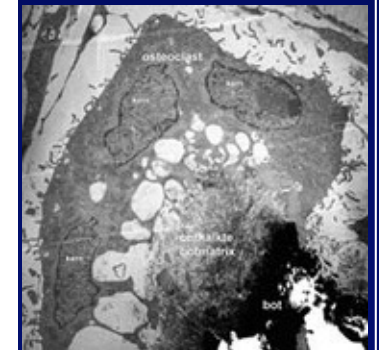
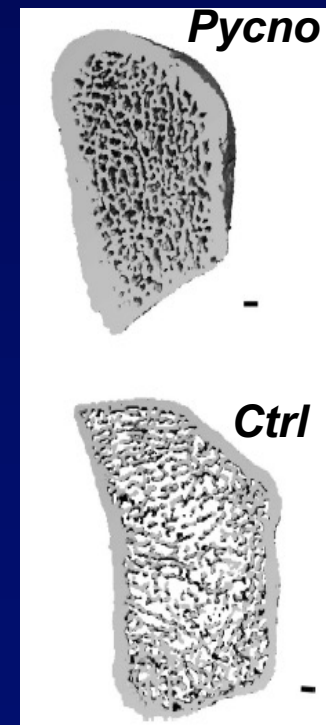
Autos Rec osteopetrosis (OPTB1)
TC1RG1 mutations



Hypocalcemia

Frattini, Nat Gen 2000

Pycnodysostosis
CatK mutations

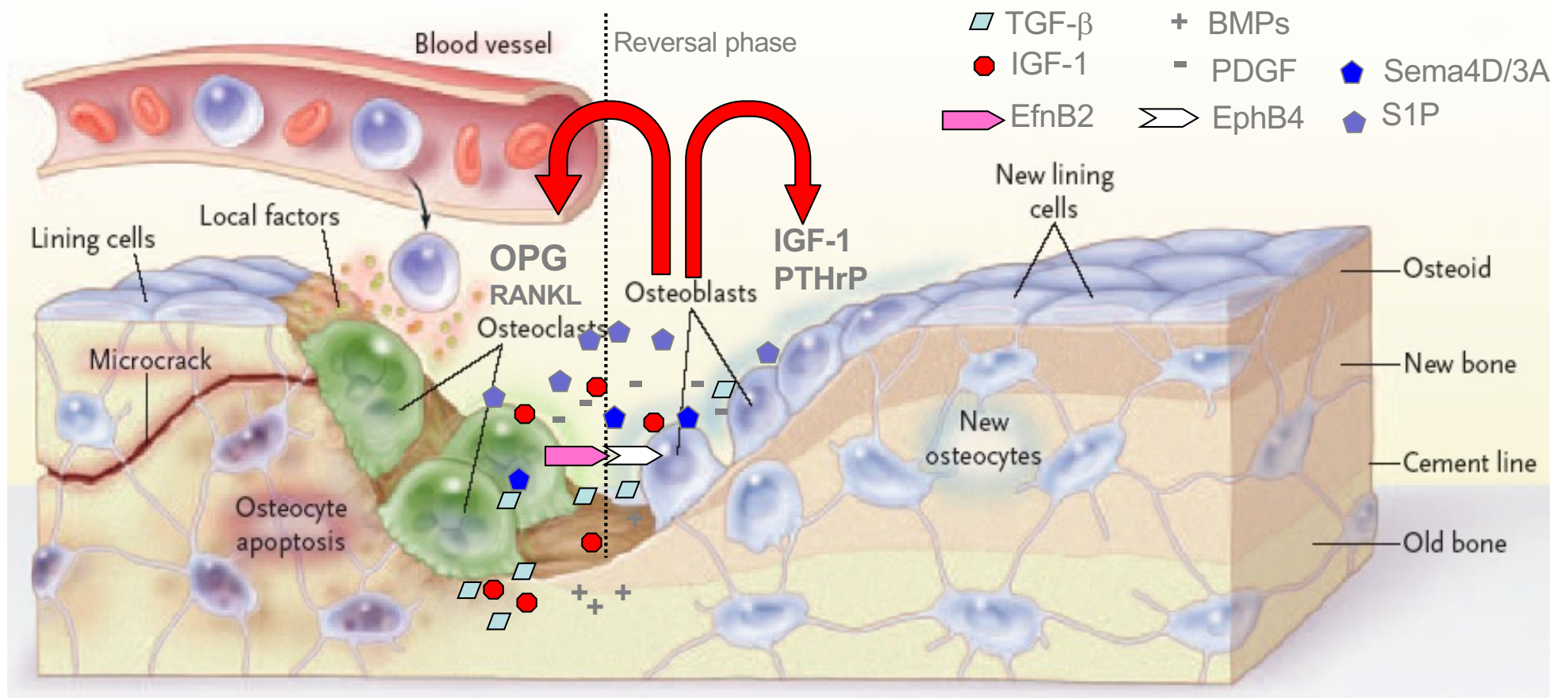


OC

Chavassieux,
JBMR 2008

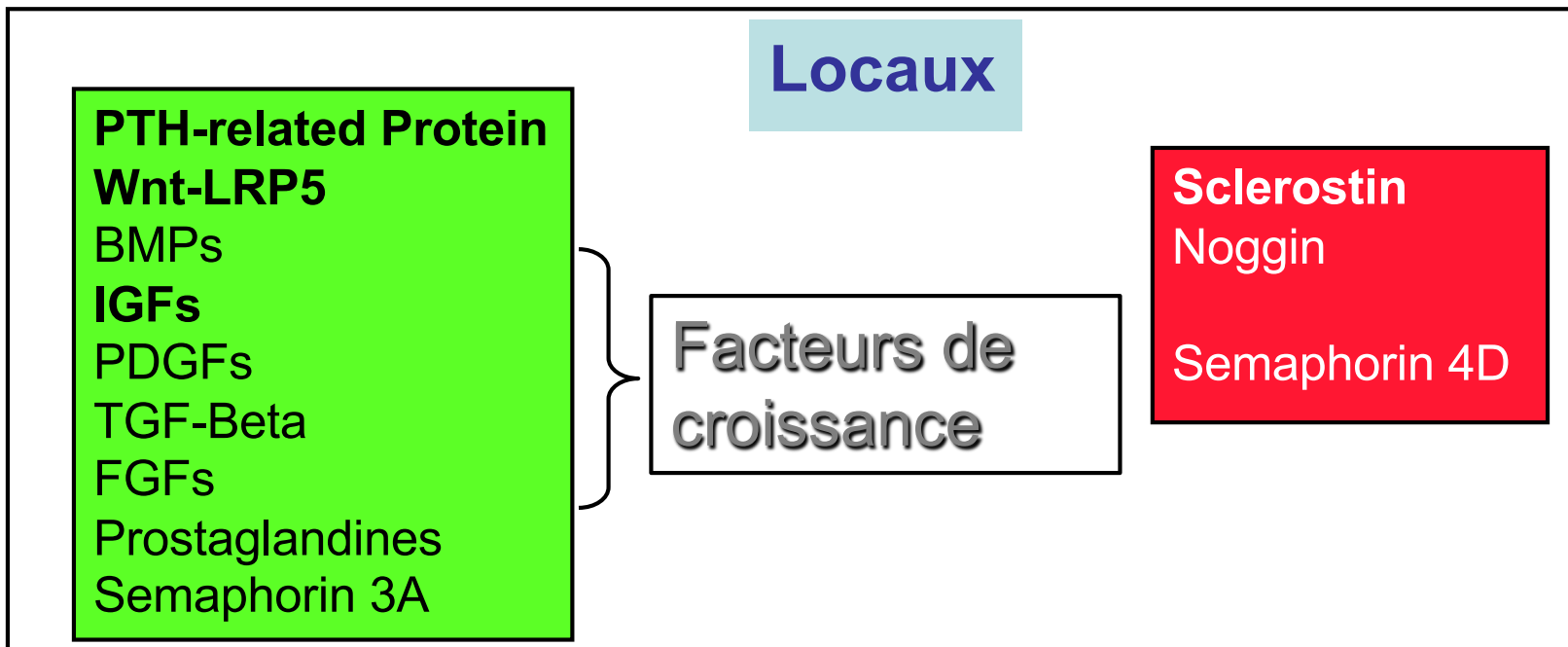
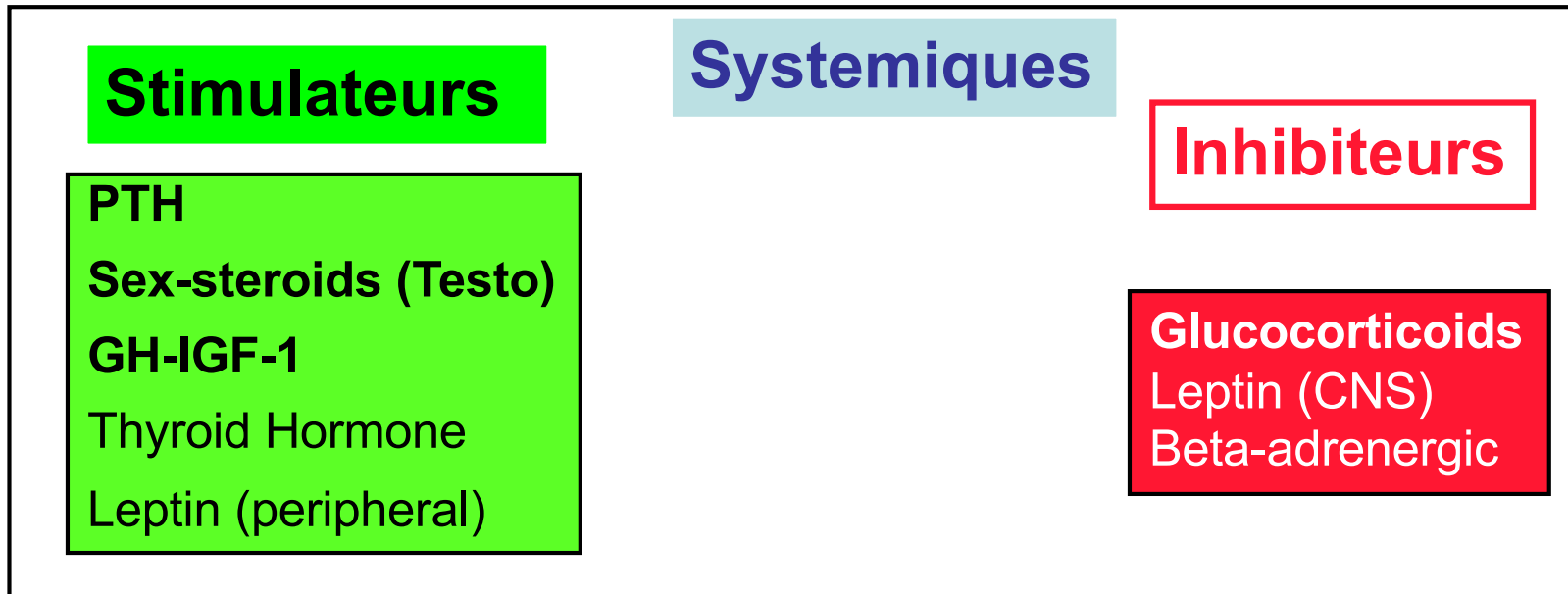
V Everts, Ned Tijdschr
Tandheelkd 2013

Les facteurs de croissance stockés dans l'os et relâchés lors de la résorption, ainsi que des facteurs produits par les OC stimulent les OB (= couplage)

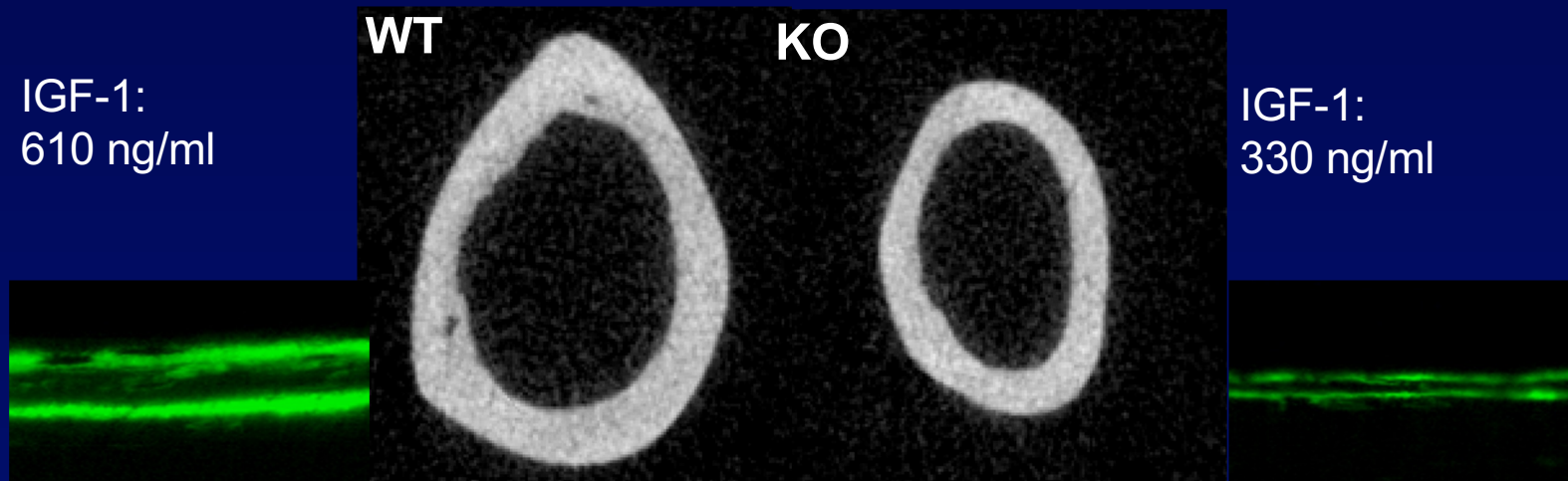


Adapted from Canalis, New Engl J Med 2007.

Hormones et facteurs régulant la formation osseuse



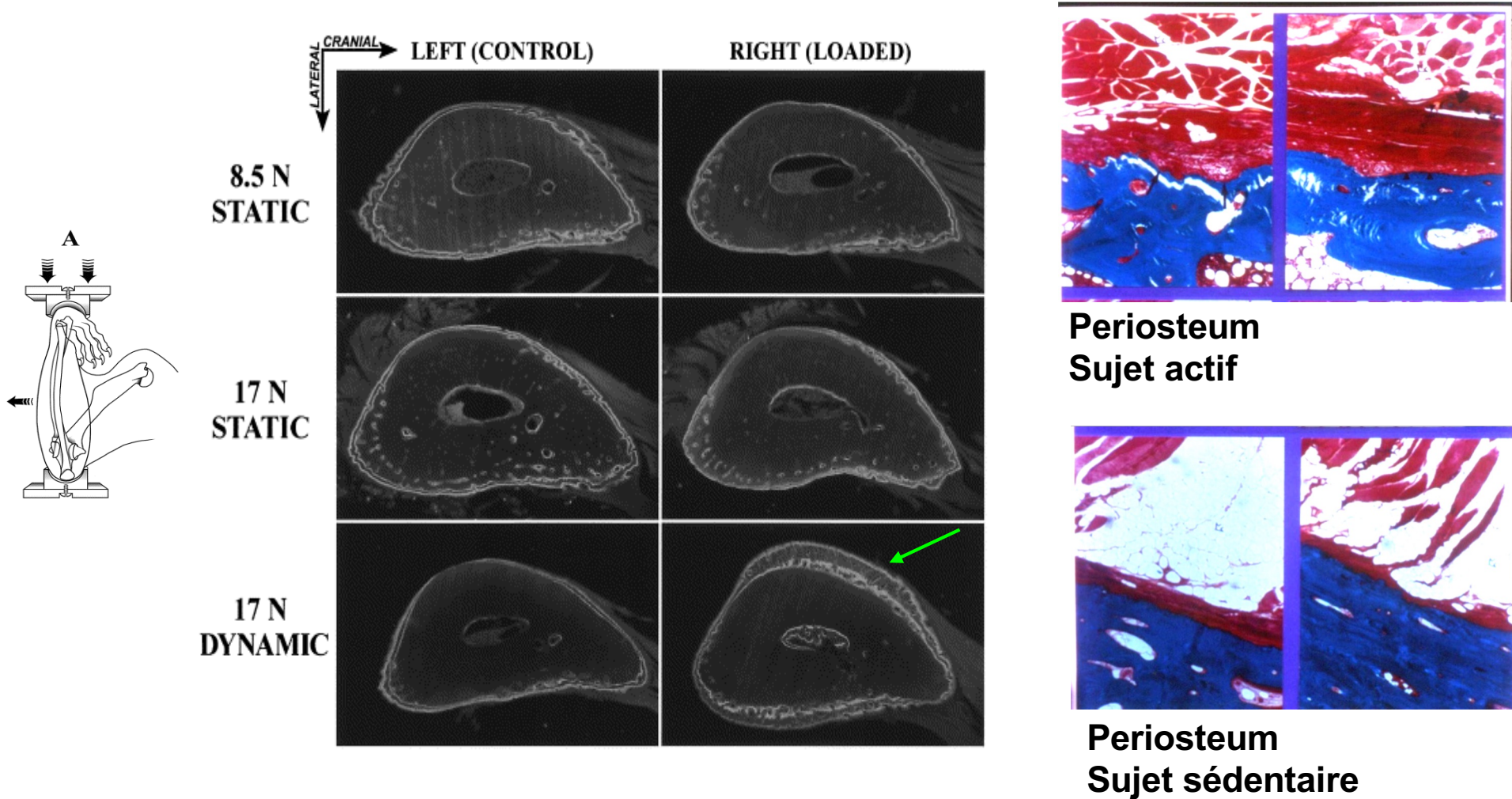
Effets d'une diminution d'IGF1 sur l'os (*lit/lit* mice)



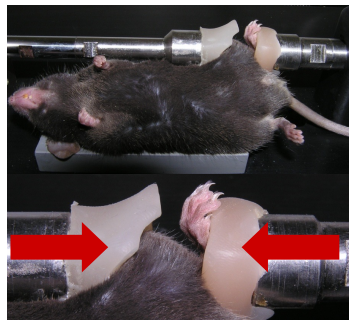
Définition du modelage osseux

- **Formation** osseuse qui touche les surfaces quiescentes, c.-à.-d. **sans résorption préalable**,
- Elle a lieu de manière prédominante au niveau du périoste
- Sert à adapter la géométrie et la masse osseuse du squelette durant la croissance et en réponse aux **contraintes mécaniques**

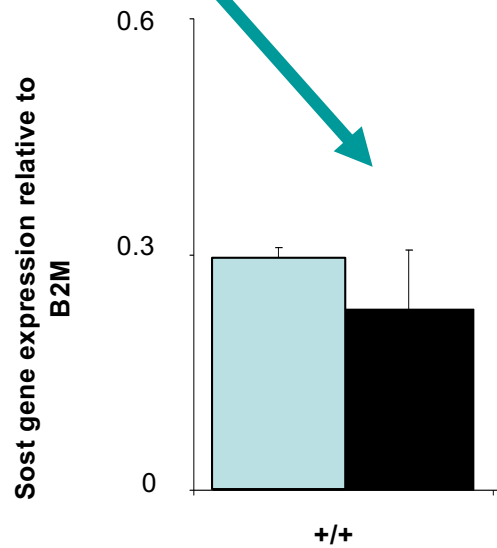
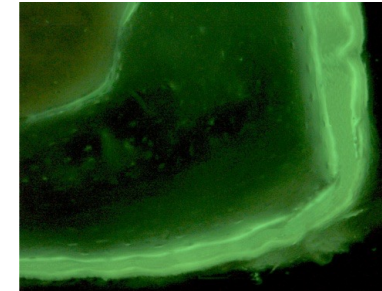
Augmentation de la formation osseuse à la surface (périoste) de l'os cortical en réponse à la stimulation mécanique (exercice)



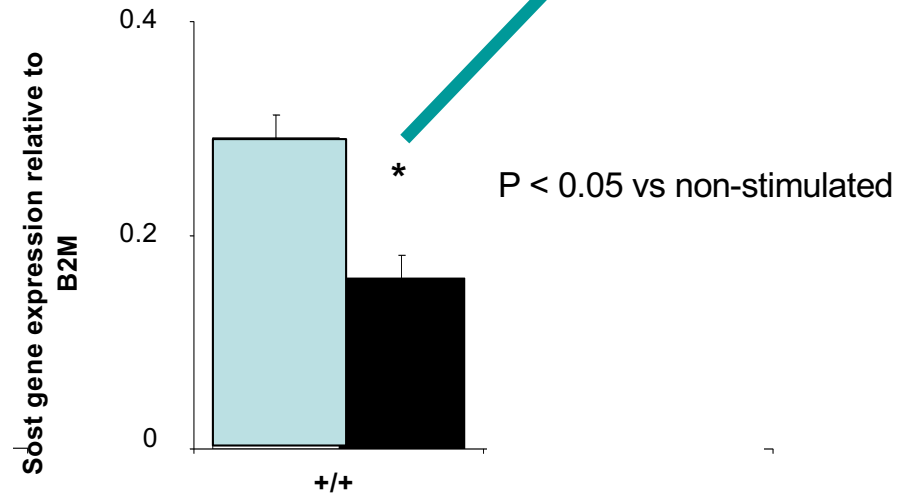
La stimulation mécanique sur l'os supprime Sost et augmente la formation périostée



Non-stimulated tibia
Stimulated tibia

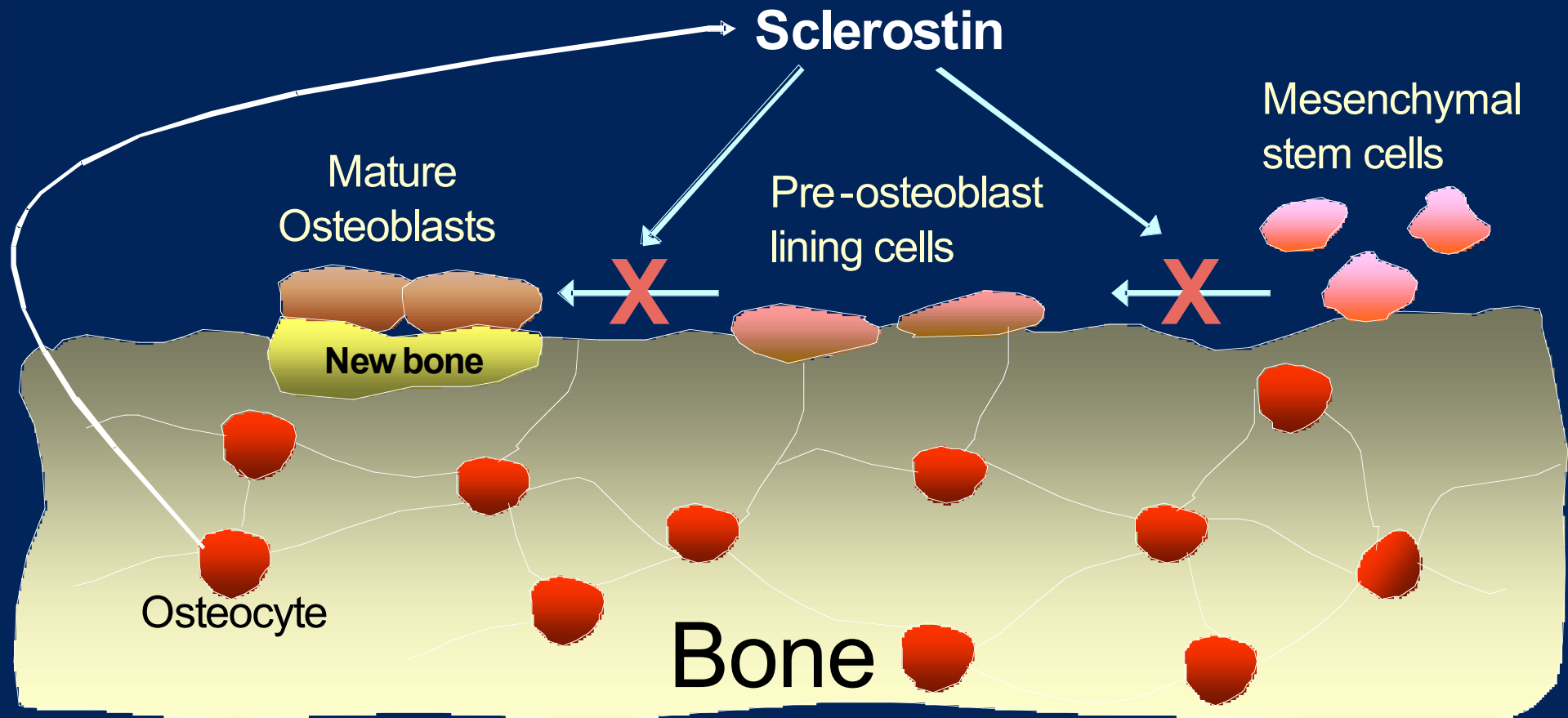


6 h after one cycle
axial compression



24 h after one cycle of
axial compression

La sécrétion tonique de sclérostine par les ostéocytes inhibe la formation osseuse de surface



Ott SM. *J Clin Endocrinol Metab* . 2005;90:6741 -6743.

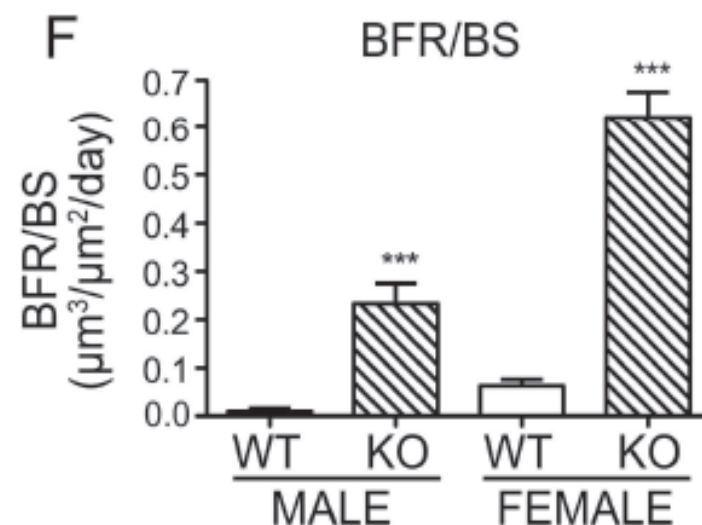
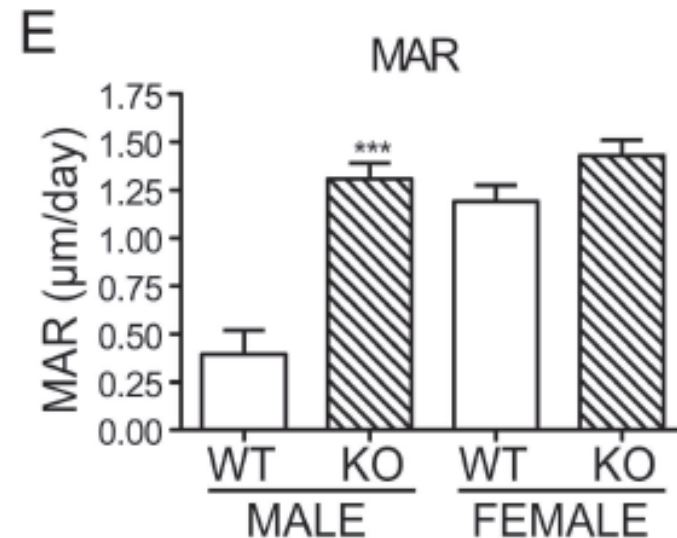
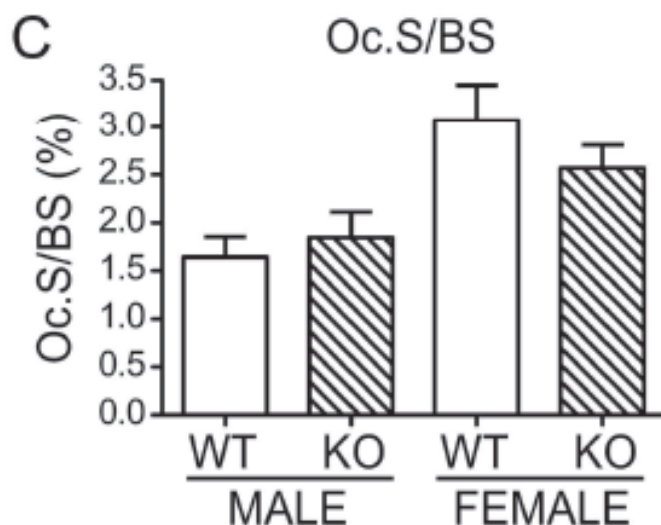
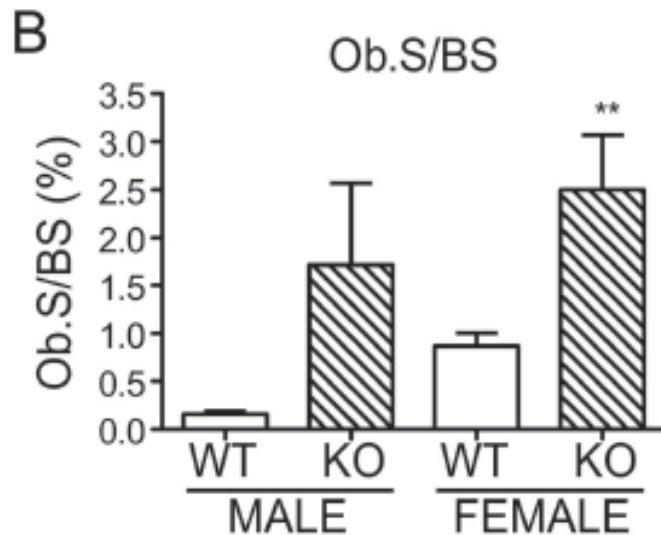
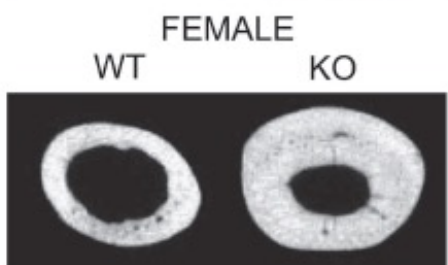
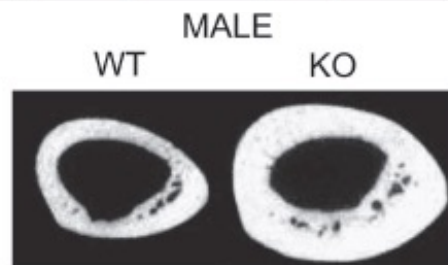
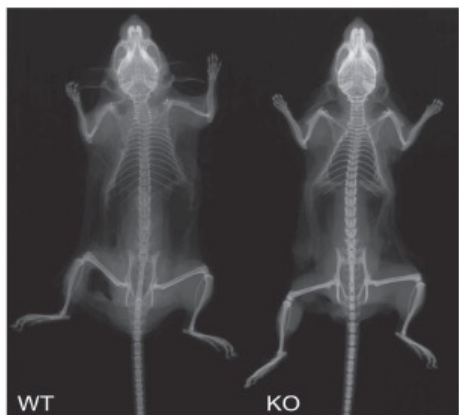
Semenov M, et al. *J Biol Chem* . 2005;280:26770 -26775.

Semenov MV, et al. *J Biol Chem* . 2006;281:38276 -38284.

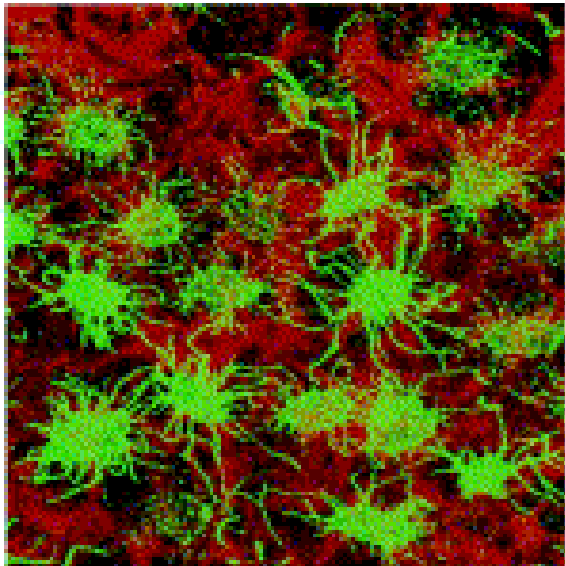
Li X, et al. *J Biol Chem* . 2005;280:19883 -19887.



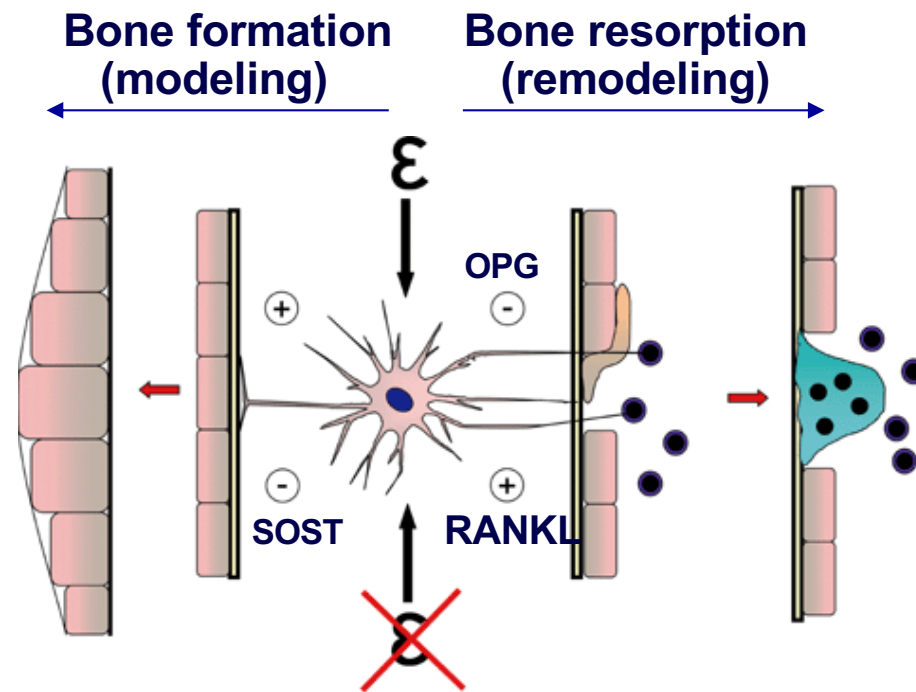
En l'absence de sclérostine, les OB et la formation osseuse sont continuellement stimulés, la masse osseuse augmente



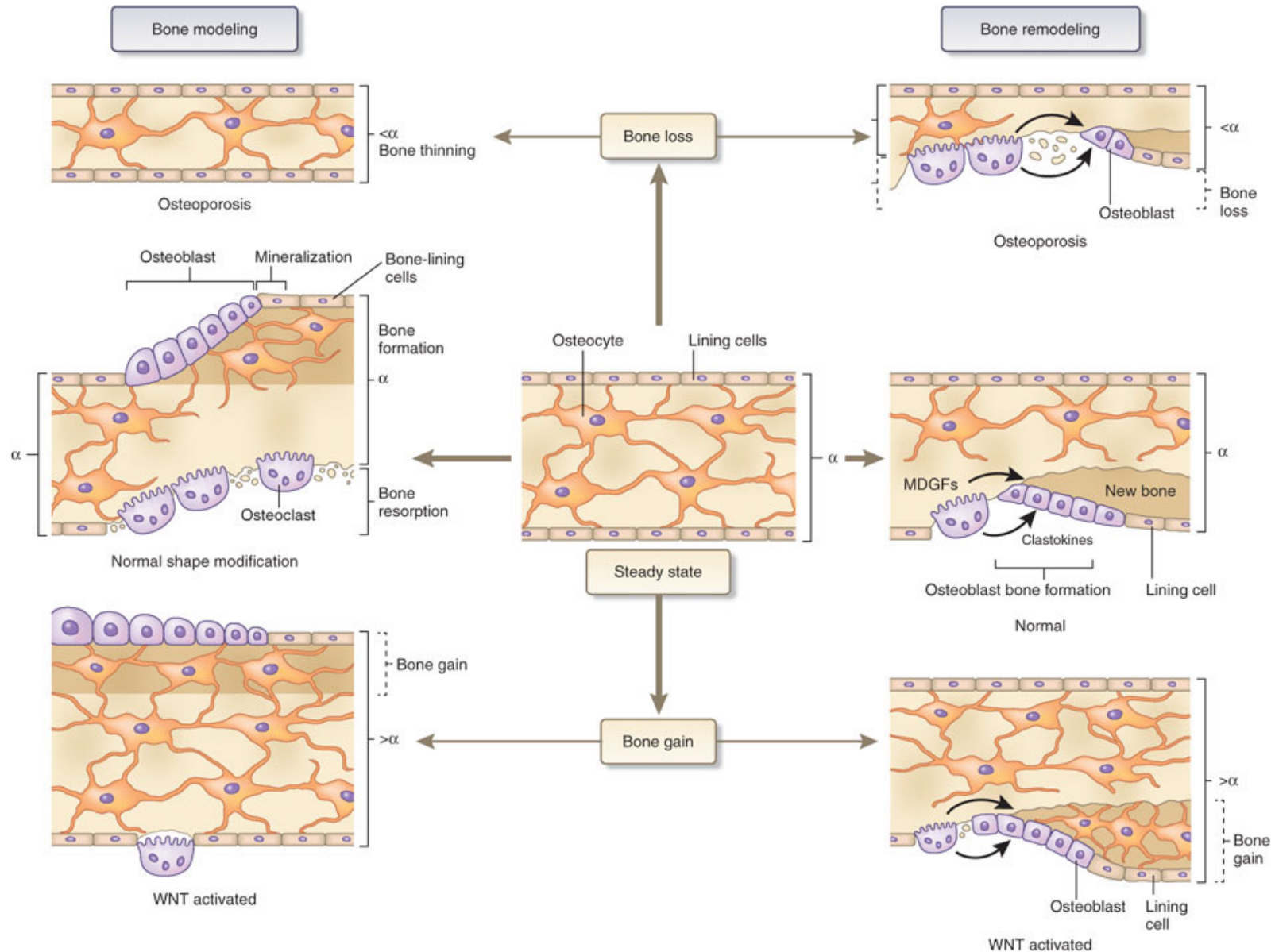
L'ostéocyte contrôle à la fois le remodelage et le modelage



OC: >90% of bone cells



Effets du remodelage et du modelage sur le squelette



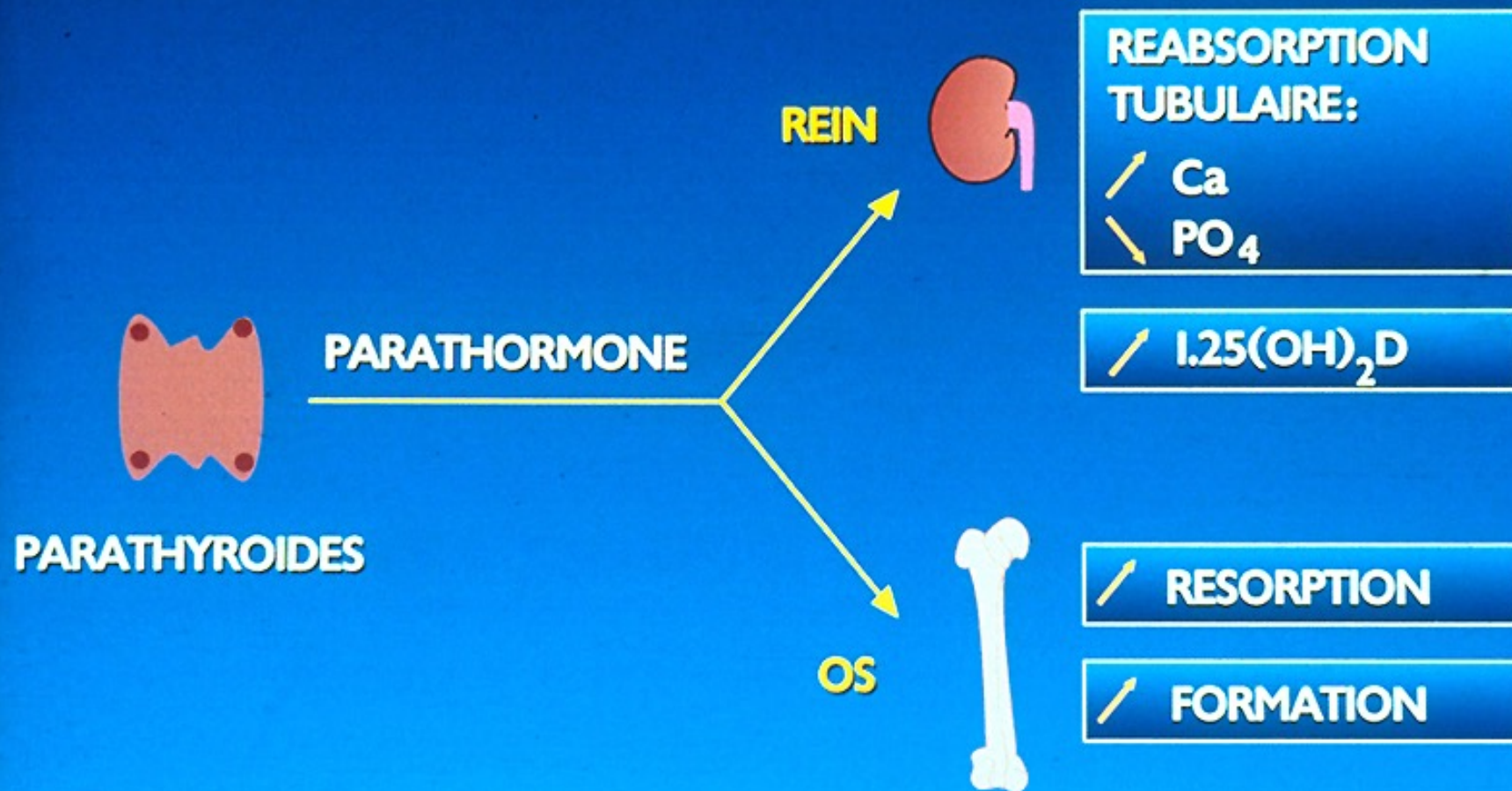
Régulation hormonale du remodelage osseux

PTH & Estrogènes

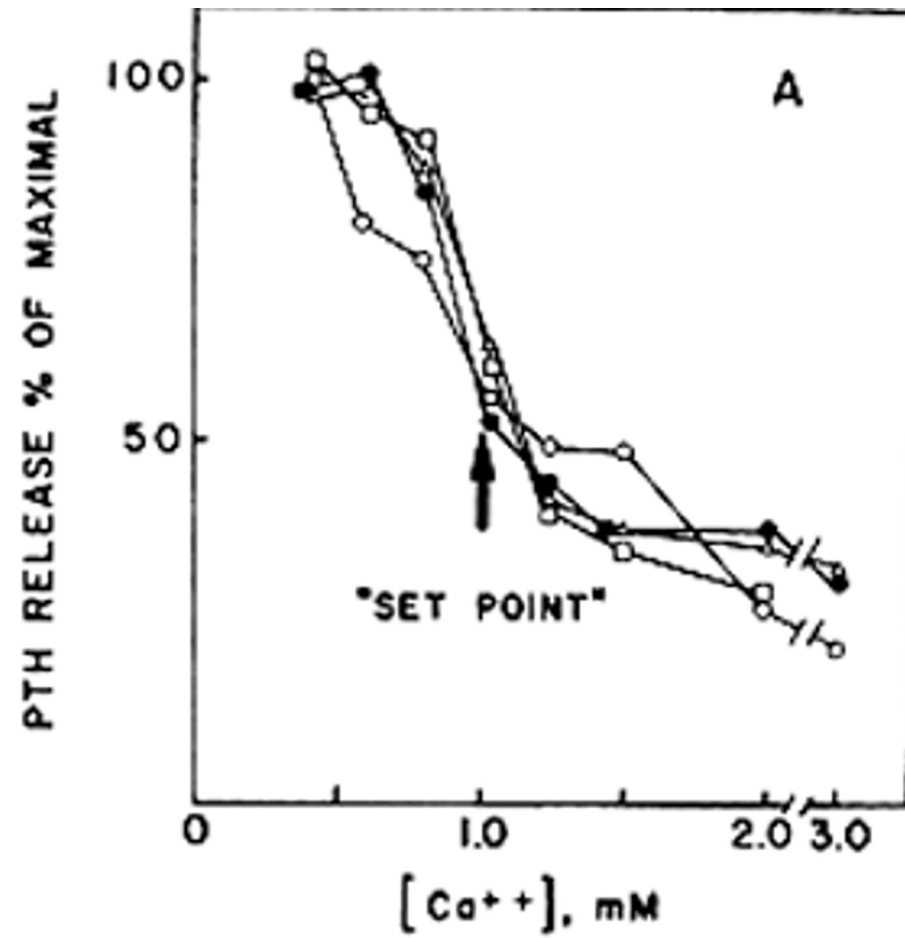
PARATHORMONE HUMAINE



ORGANES CIBLES DE LA PARATHORMONE

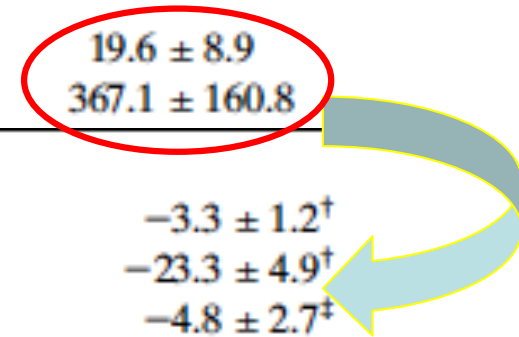


Corrélation étroite entre la calcémie et le niveau de parathormone



Une diète pauvre en calcium induit l'élévation de la PTH et une perte osseuse

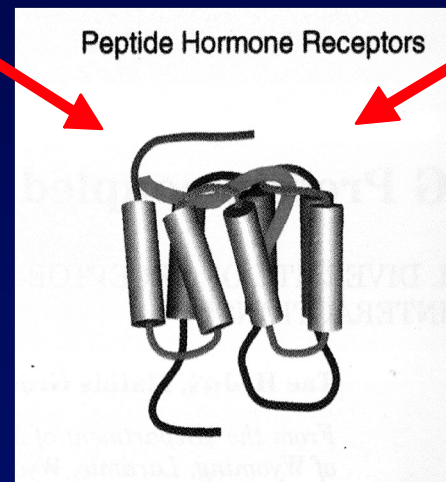
	<i>Control (n = 8)</i>	<i>Low Ca (n = 8)</i>
Osteocalcin (ng/ml)		
Baseline	140 ± 12	145 ± 8
4 wk	114 ± 8	198 ± 15*
TRACP5b (U/liter)		
Baseline	2.83 ± 0.16	2.95 ± 0.19
4 wk	2.32 ± 0.13	3.05 ± 0.15
PTH (pg/ml)		
Baseline	ND	19.6 ± 8.9
4 wk	ND	367.1 ± 160.8
BMD change (%)		
Total body	4.0 ± 1.4	-3.3 ± 1.2 [†]
Lumbar spine	-2.1 ± 3.3	-23.3 ± 4.9 [†]
Femoral shaft	3.8 ± 1.6	-4.8 ± 2.7 [‡]
Vertebral trabecular bone		
BV/TV (%)	30.3 ± 0.9	26.0 ± 1.3 [‡]



La PTH et son cousin, le PTHrP (related protein), sont des facteurs hypercalcémisants qui partagent le même récepteur..sur les ostéoblastes

PTH-(1-84)

PTHrP-(1-141)

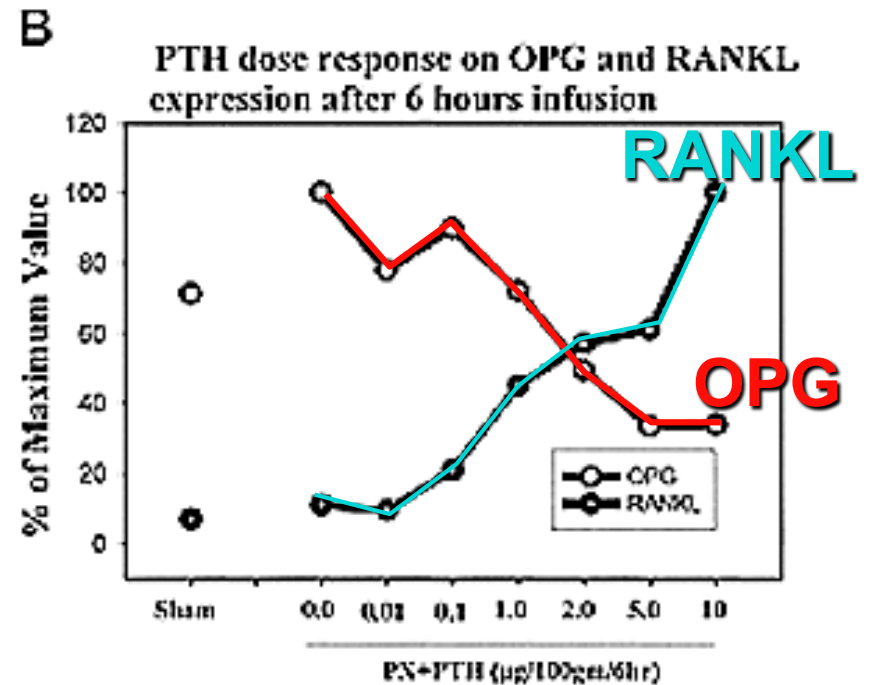
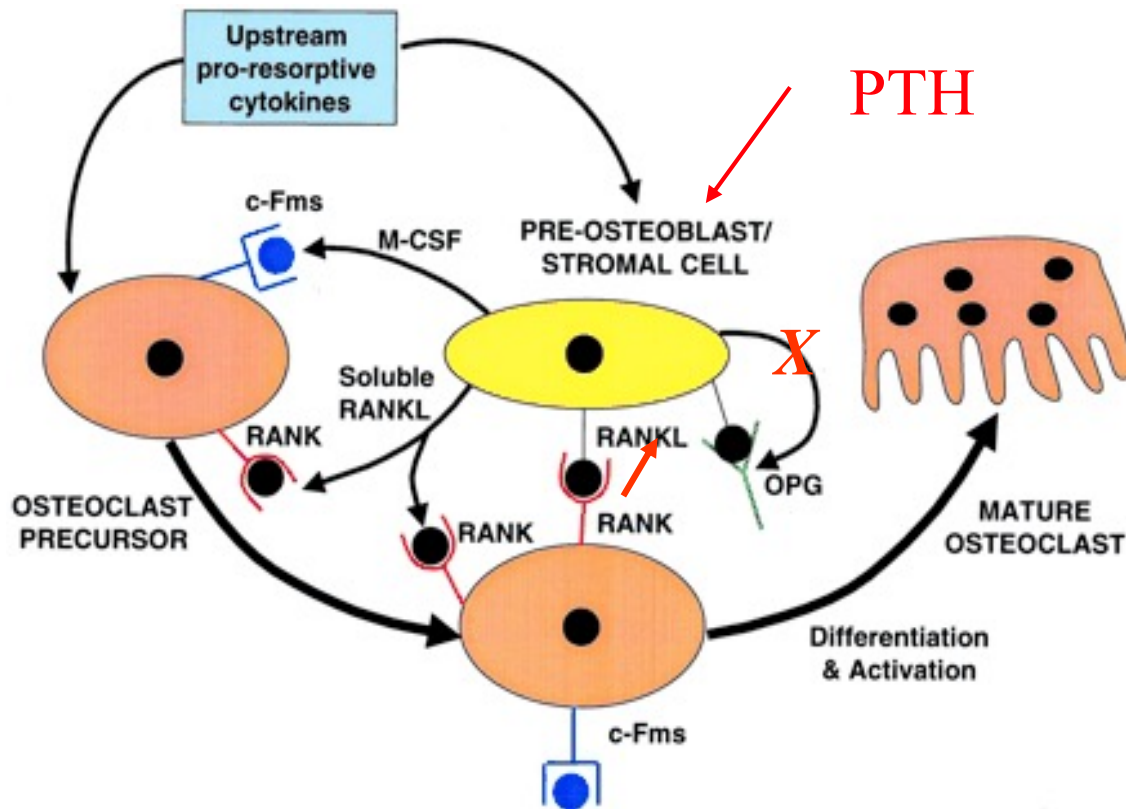


PTH1-Rc

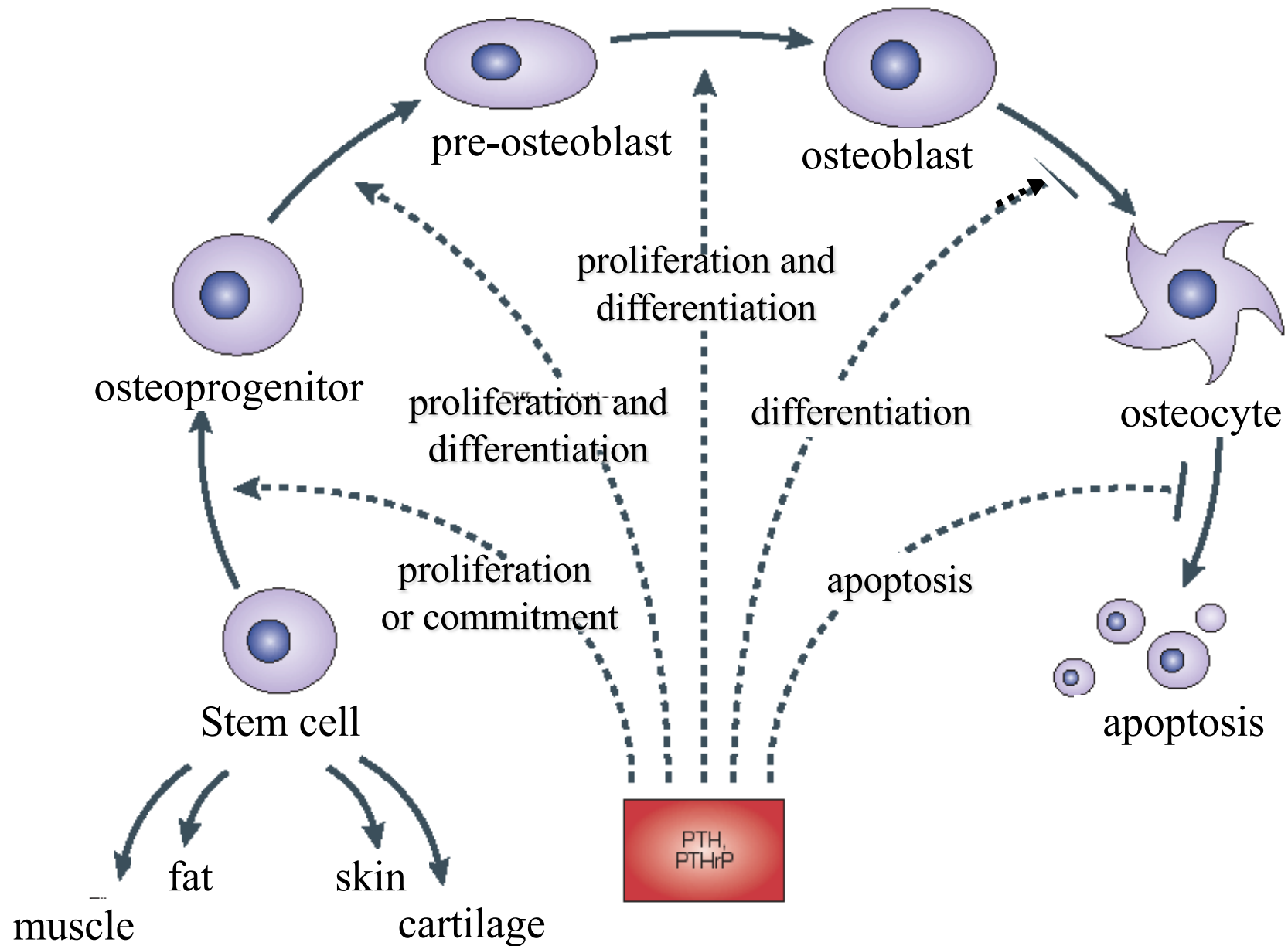
AC / cAMP / PKA

PLC / IP₃ / [Ca²⁺]_i / PKC

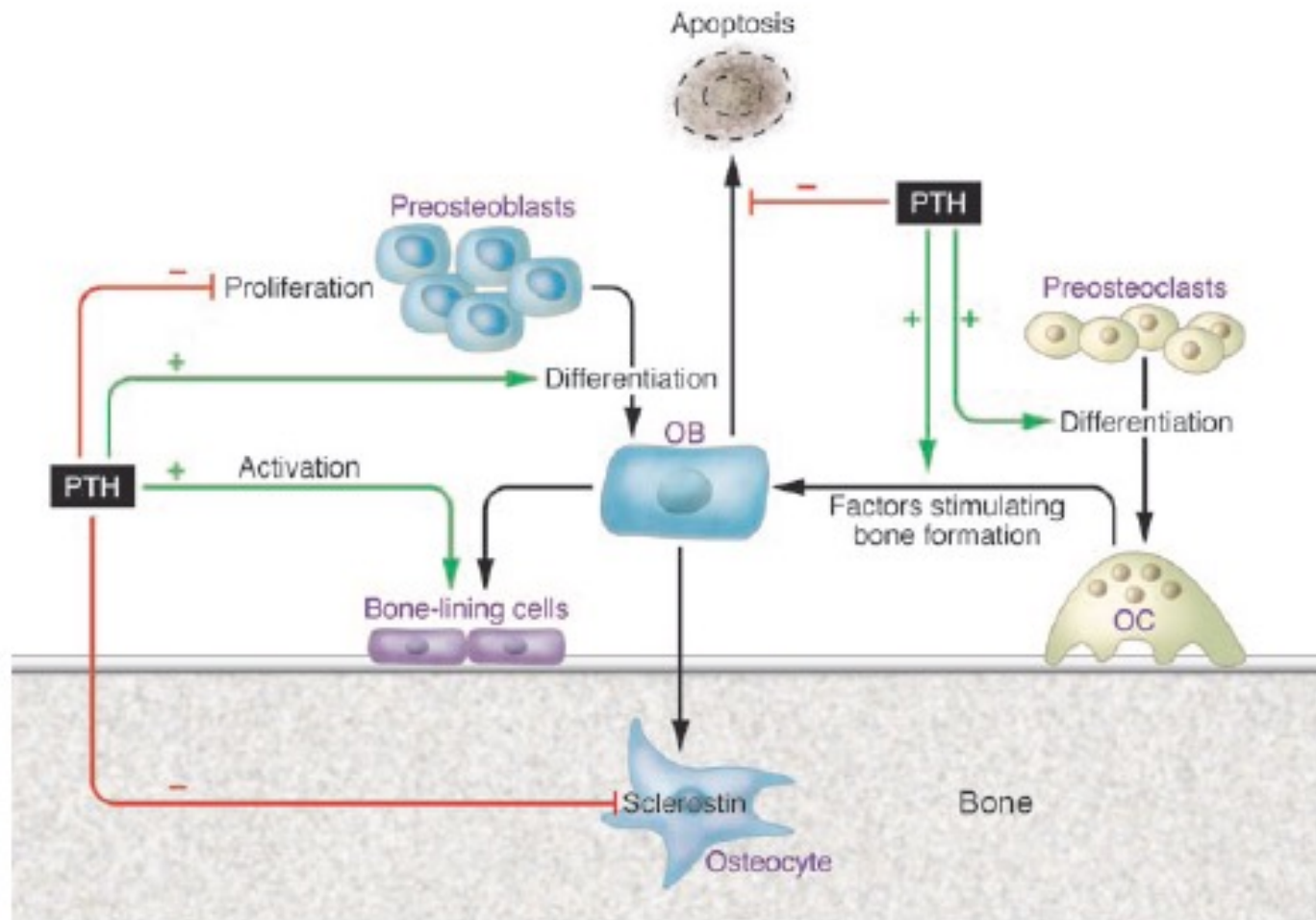
La PTH stimule la résorption osseuse en augmentant la production de RANK Ligand et en inhibant la production d'ostéoprotégérine (OPG) par les ostéoblastes



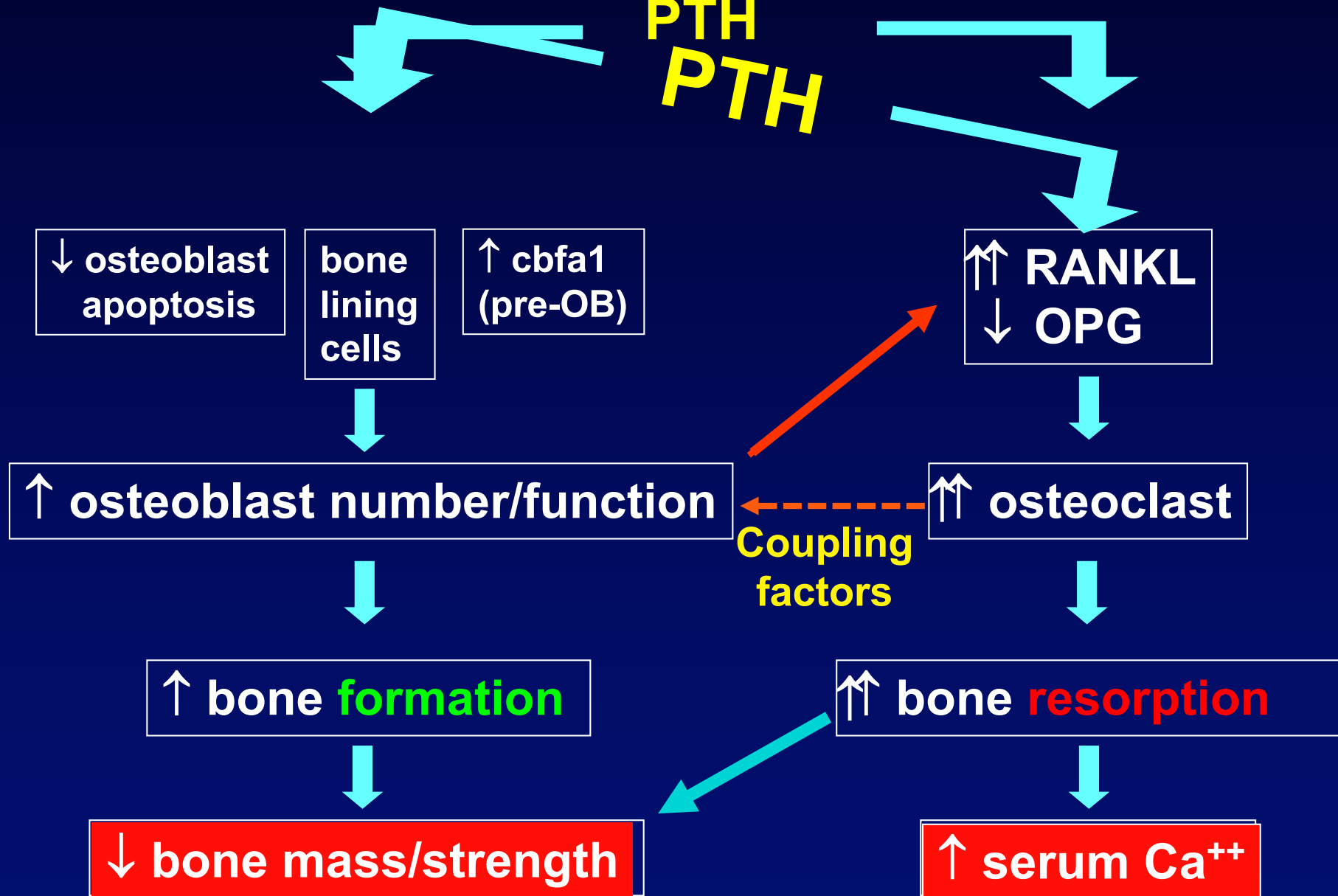
Actions de la PTH/PTHrP sur les ostéoblastes



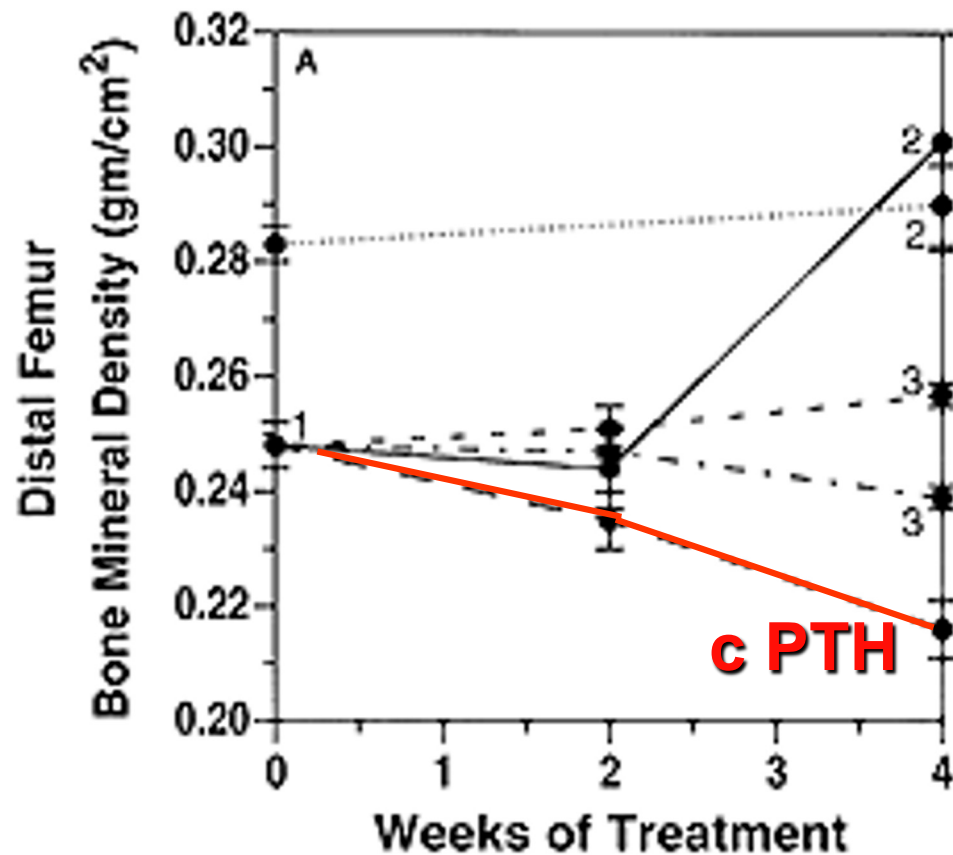
La PTH inhibe l'expression de la sclerostine par les ostéocytes



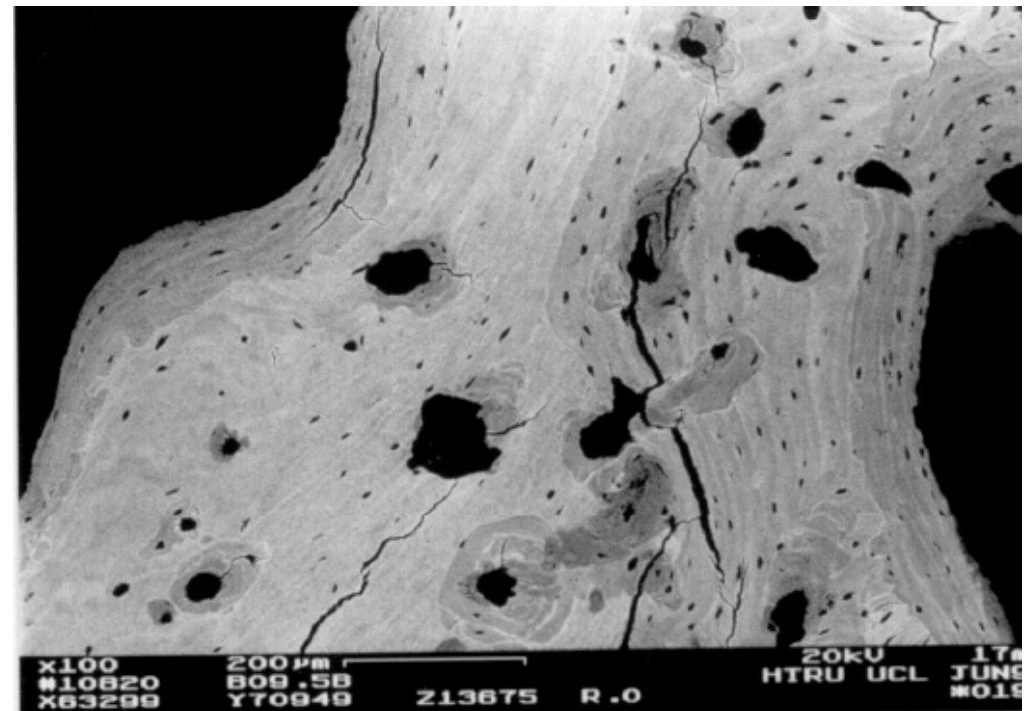
PTH
PTH



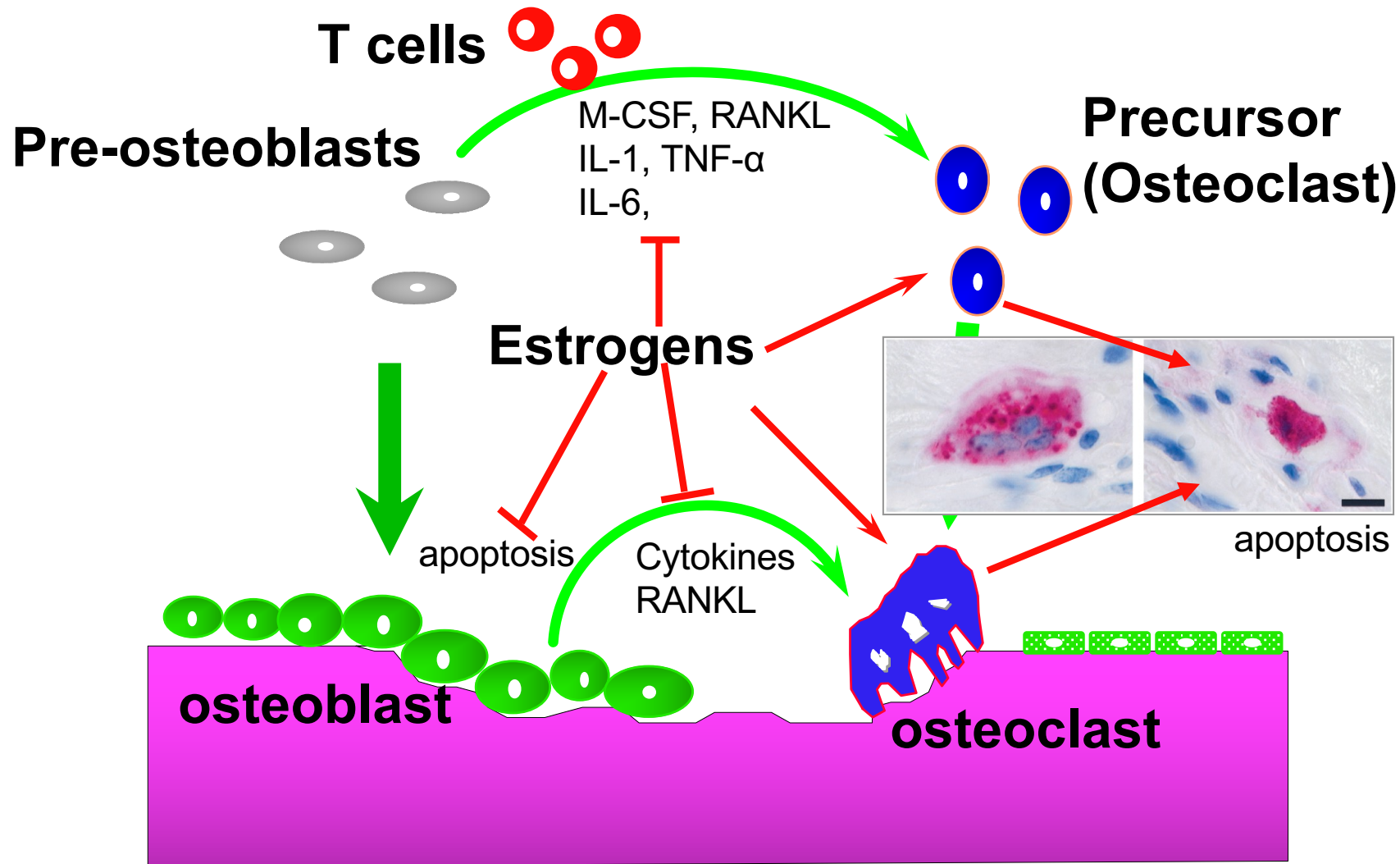
L'augmentation continue des taux de PTH entraîne une perte osseuse



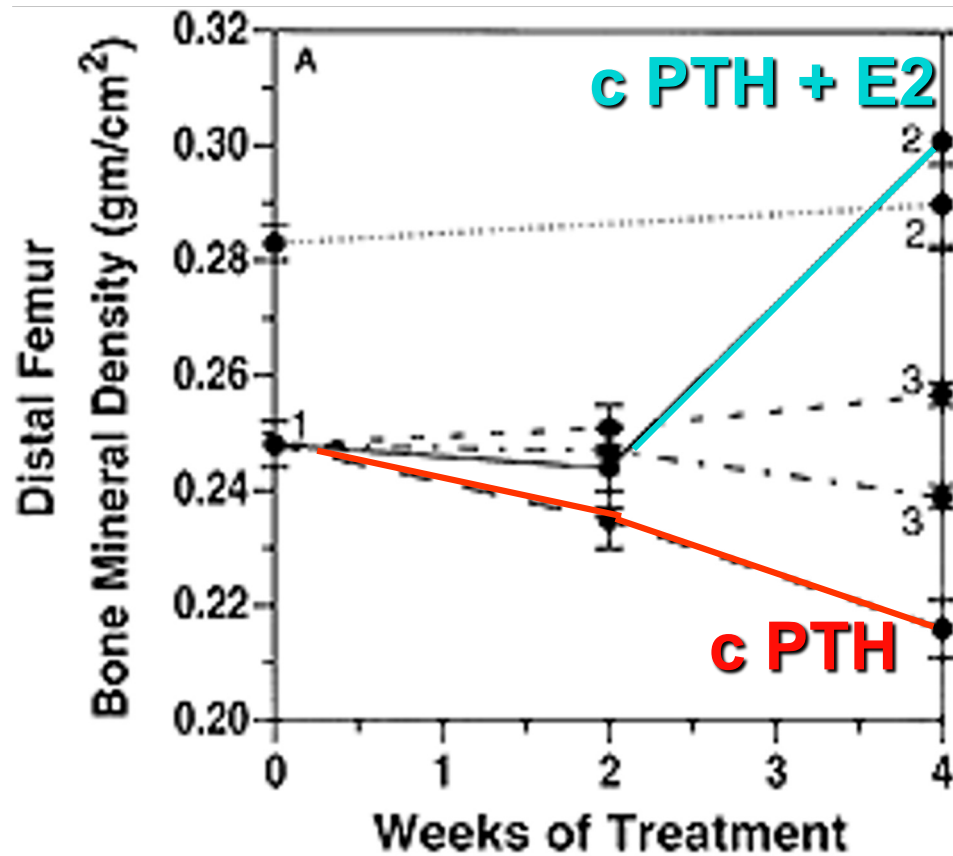
Augmentation du remodelage os par la PTH



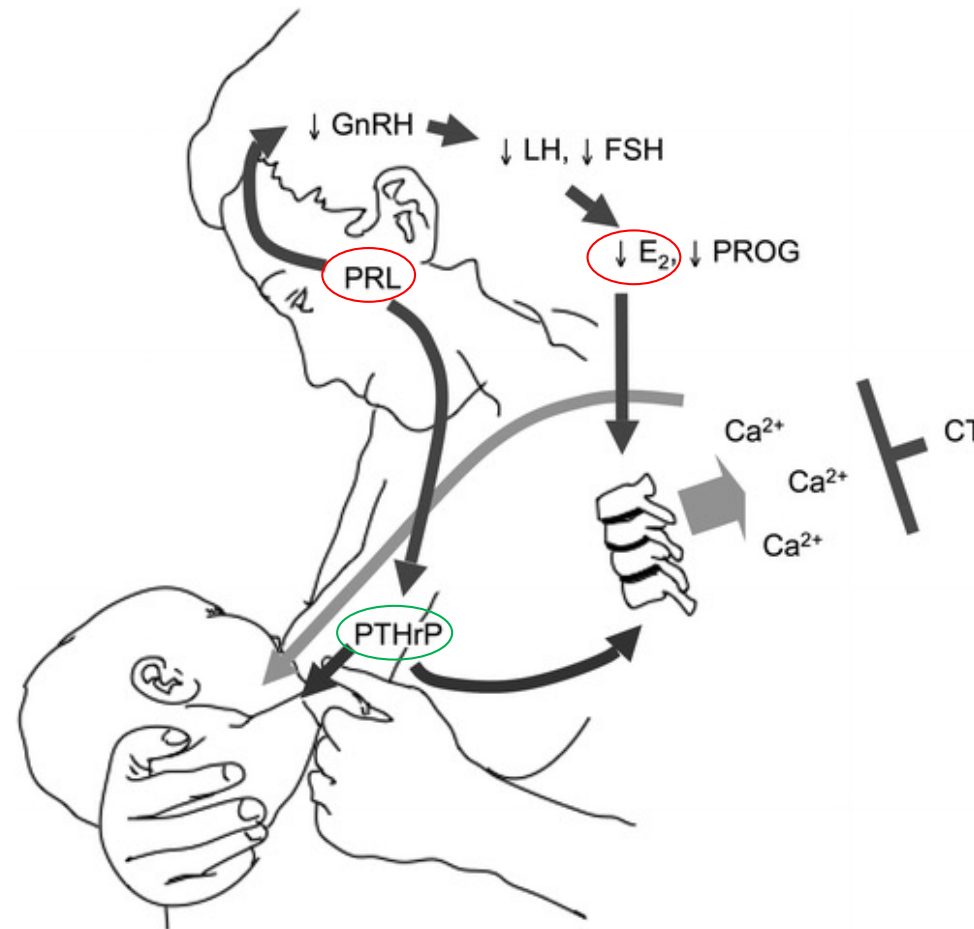
Actions des estrogènes sur l'os



Les estrogènes ont des effets opposés à la PTH sur l'os



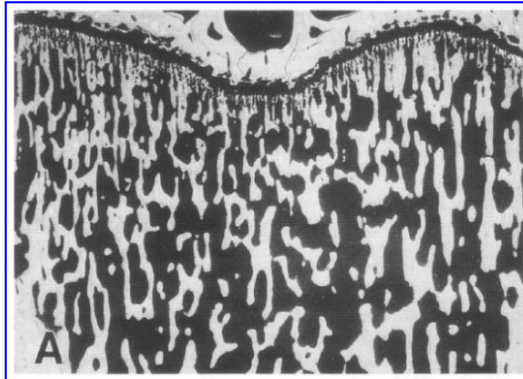
Régulation du remodelage osseux durant l'allaitement



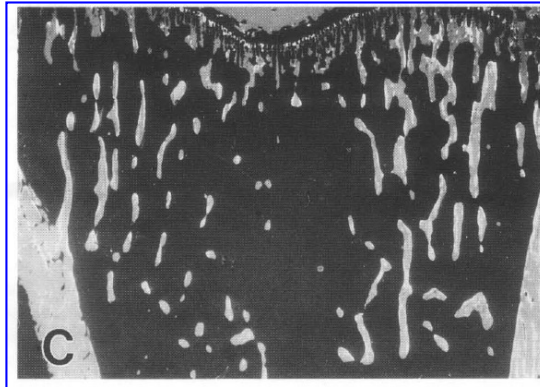
Perte osseuse durant la lactation

Trabéculaire

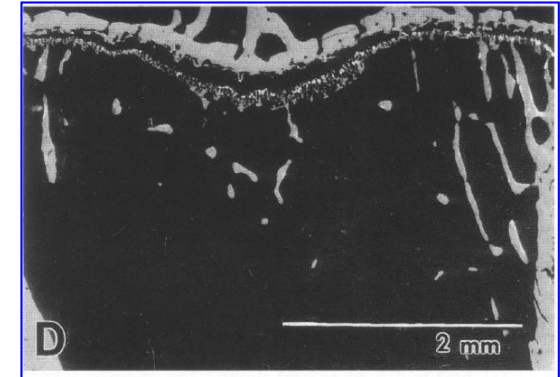
Normal



Ovariectomy



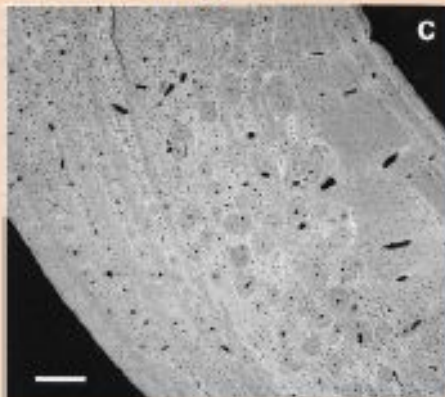
Lactation



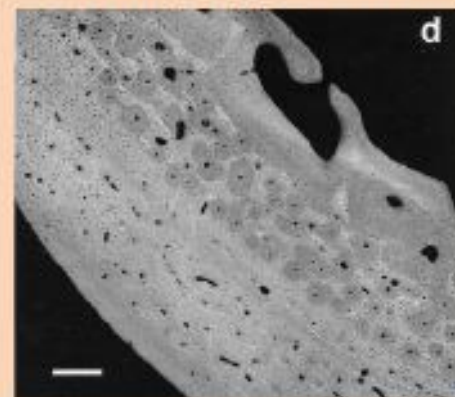
Cortical

Miller and Bowman Anat Rec 1998

Normal Dog Femur Cortex

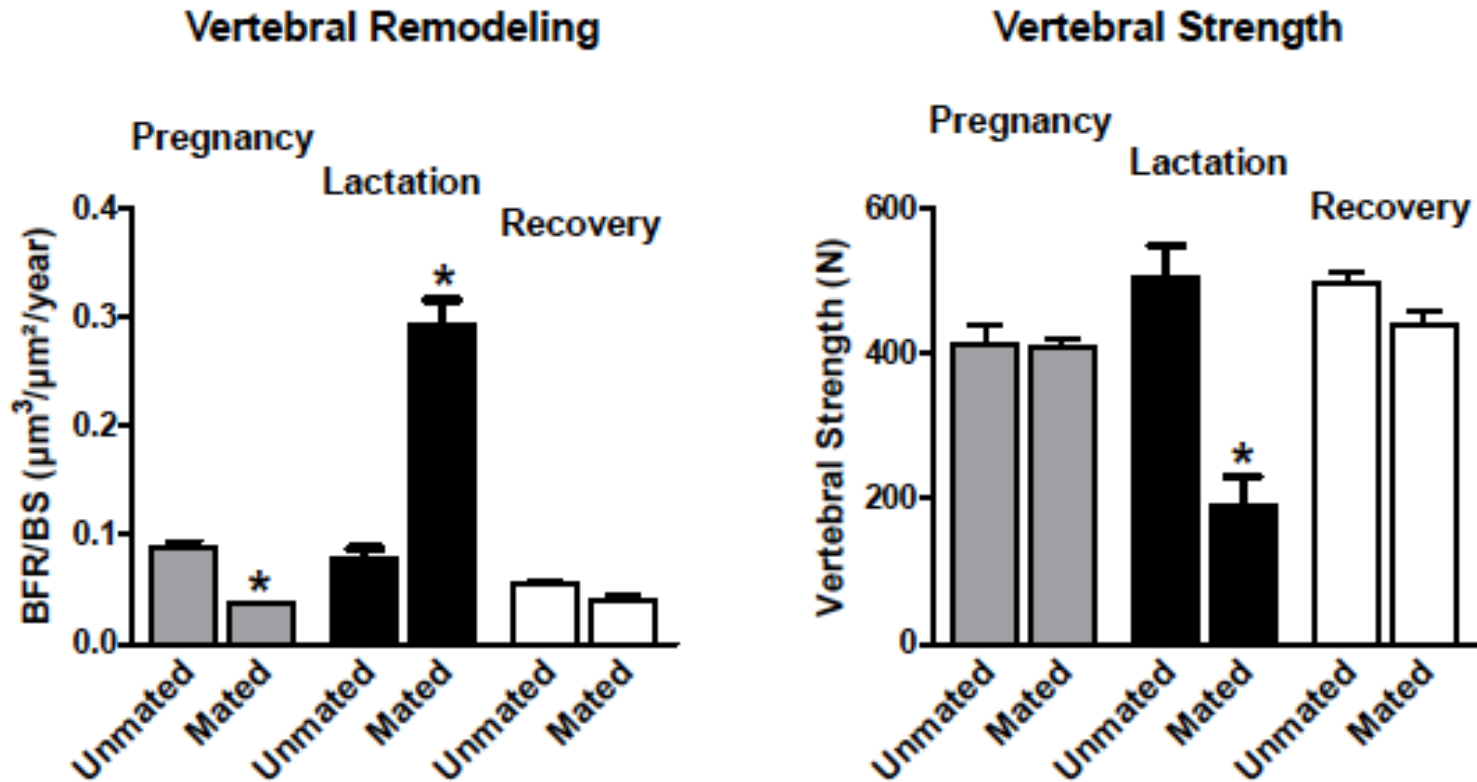


Lactating Dog Femur Cortex



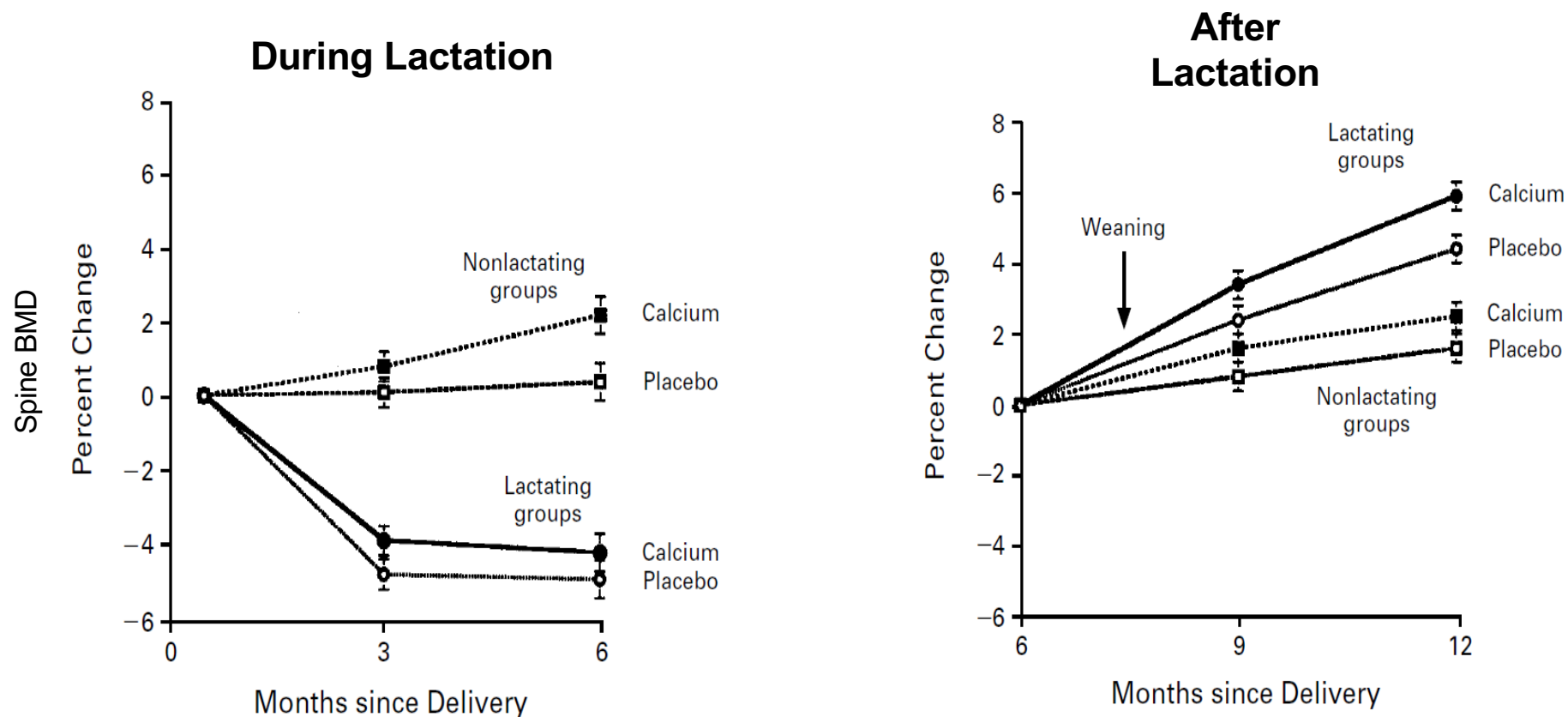
Vajda et al,
Reprod Biol
1999

Les effets de la lactation sur l'os sont réversibles



*Significantly different from unmated controls, $p < 0.05$

Changements de densité minérale osseuse durant/après l'allaitement



•400 IU of vitamin D for all participants
 Calcium group: 500 mg calcium twice daily; N = 38-45/arm

Soyez fort(e)s !

