

Introduction

L'os est une structure en perpétuel renouvellement. Le tissu osseux se présente sous deux aspects bien distincts : l'os cortical et l'os trabéculaire.

L'os cortical occupe la périphérie de la diaphyse ou corps des os longs, limitant un canal central de forme allongée dans le sens du grand axe de l'os, la cavité médullaire. Il entre également dans la constitution des os courts et des os plats.

L'os spongieux ou trabéculaire est présent dans les extrémités des os longs, c'est-à-dire les épiphyses, ainsi que dans la métaphyse, zone de transition entre l'épiphyse et la diaphyse, où il forme un système de lamelles osseuses irrégulières, les trabécules. Il est également présent dans les corps vertébraux. Les travées osseuses formées par les lamelles s'entrecroisent et sont disposées dans le même sens que les forces de pression et de traction exerçant des contraintes sur l'os. L'architecture de l'os est donc édifiée suivant les forces mécaniques auxquelles celui-ci est soumis. Chez l'homme, la disposition des travées osseuses est déterminée par l'orthostatisme.

On admet que les vertèbres sont formées de 50 % d'os trabéculaire et de 50 % d'os cortical. Le col du fémur, quant à lui, est constitué de 30 % d'os trabéculaire et de 70 % d'os cortical. L'os cortical représente donc 80 % de l'os squelettique total.

L'os trabéculaire, bien que moins abondant quantitativement, se renouvelle environ cinq fois plus rapidement que l'os cortical. Pour cette raison, l'ostéoporose se manifeste cliniquement dans des sites où il existe une proportion relativement importante d'os trabéculaire, c'est-à-dire principalement au niveau du rachis, de la hanche et de l'avant-bras où, à terme, elle conduit à la fracture.

L'os est constitué d'une matrice extra-cellulaire synthétisée par les ostéoblastes et résorbée par les ostéoclastes. Cette matrice, qui a la particularité d'être minéralisée, est indispensable à la différenciation des cellules osseuses. Elle contient 95 % de collagène de type I, les 5 % restant correspondent à des protéines non collagéniques dont la majorité est sécrétée par les ostéoblastes. Ces protéines, hormis l'ostéocalcine, ne sont pas spécifiques du tissu osseux.

L'ostéoporose se définit comme une fragilisation de la matrice osseuse, cette fragilisation étant principalement due à une réduction de sa quantité. Cette matrice constitue également un vaste lieu de stockage. Les facteurs de croissance nécessaires au renouvellement de l'os y sont en effet normalement retenus et lorsque se développe une pathologie telle que l'ostéoporose, ce sont les éléments entrant dans la composition de certains traitements spécifiques, fluor ou métaux, qui y sont stockés. Par ailleurs, la détermination dans le sang ou l'urine de composants et de produits de dégradation de la matrice osseuse permet de quantifier la formation et la résorption osseuses. A l'heure actuelle, il n'a pas été démontré qu'une modification biochimique de l'un des constituants de la matrice osseuse soit à l'origine d'une mauvaise résistance mécanique de celle-ci. On sait seulement que les mutations du collagène de type I peuvent conduire à la maladie de Lobstein, affection cliniquement très différente de l'ostéoporose commune, et due à une ostéogenèse imparfaite.

Les cellules osseuses, ostéoclastes et ostéoblastes, sont responsables respectivement de la dégradation et de la synthèse de la matrice osseuse. Les ostéoblastes, issus des cellules stromales de la moelle, prolifèrent le long des travées osseuses et se différencient progressivement en exprimant les gènes du collagène de type I et les gènes de différentes protéines non collagéniques. Les travaux réalisés en clinique humaine ont montré que les capacités prolifératives de ces cellules diminuent avec l'âge et que, dans la pathologie ostéoporotique, le déficit de formation osseuse est lié à une diminution de la prolifération des ostéoblastes, et non à une différenciation incomplète de ces cellules. Les ostéoclastes sont des cellules extrêmement spécialisées dont le fonctionnement moléculaire n'est pas encore compris, même si les connaissances ont considérablement progressé. Les enjeux sont ici thérapeutiques, à la recherche de la caractérisation moléculaire des protéines impliquées dans la fonction de résorption dans le but de développer des molécules capables d'inhiber sélectivement cette activité de résorption.

Remodelage osseux et perte osseuse

La matrice osseuse afin, vraisemblablement, de conserver ses propriétés biomécaniques doit être renouvelée. Ce phénomène, appelé remodelage, a lieu dans des unités de remodelage d'environ 100 μm de diamètre situées aussi bien dans l'os cortical que dans l'os trabéculaire.

Chez l'adulte, chaque cycle de remodelage comprend une phase de résorption osseuse d'une durée d'une à deux semaines suivie d'une phase de formation osseuse d'une durée d'environ trois mois. Le principal déterminant du rythme du renouvellement osseux est la fréquence d'activation

des sites de remodelage, c'est-à-dire la fréquence de survenue de nouveaux cycles de remodelage. Elle est beaucoup plus importante dans l'os trabéculaire qui est en relation étroite avec la moelle hématopoïétique d'où émergent les cellules. Lors de la séquence de remodelage, chaque unité, après une phase d'activation correspondant à la différenciation des ostéoclastes, va être dégradée par ces derniers. Ce processus dure une à deux semaines, puis le phénomène s'inverse : des ostéoblastes vont coloniser la lacune de résorption et la remplir d'os nouvellement formé. Cette inversion est due au relargage, lors de la résorption, de facteurs de croissance stockés dans la matrice osseuse qui vont stimuler les ostéoblastes. Cette stimulation s'exerce de deux manières : à travers la prolifération des ostéoblastes et à travers l'apposition par ceux-ci de matrice nouvellement formée venant combler la lacune de résorption.

L'équilibre entre résorption et construction osseuses est régulé par les cellules osseuses, les hormones circulantes, les facteurs de croissance locaux, les molécules supports de la matrice osseuse et les contraintes mécaniques. La résultante entre les quantités d'os formé et d'os résorbé constitue la balance osseuse. Toute perte osseuse est due à une balance osseuse négative. La vitesse de perte osseuse, à balance négative identique, dépend de la fréquence d'activation. Une modification de la fréquence d'activation peut en effet entraîner des modifications transitoires de la masse osseuse. Une accélération du turn-over osseux augmente le nombre d'unités en phase de résorption et se traduit donc par une perte de densité osseuse qui n'est que transitoire si la balance osseuse reste équilibrée. Cet exemple est purement théorique puisque l'accélération du turn-over osseux lors de la ménopause s'accompagne d'une balance négative. L'exemple inverse est l'augmentation de la densité osseuse par des agents freinant la fréquence d'activation du remodelage osseux (œstrogènes, bisphosphonates...), augmentation qui n'est que transitoire, aboutissant à un plateau si ces agents ne modifient pas la balance osseuse. On comprend dès lors que des modifications de la fréquence d'activation peuvent jouer un rôle sur la fragilité osseuse sans modifier la masse osseuse. Une matrice osseuse qui n'est pas suffisamment renouvelée peut avoir une mauvaise résistance biomécanique. A l'inverse, un remaniement osseux excessif peut être cause de fragilisation osseuse : la maladie de Paget en est la meilleure illustration.

Si la perte osseuse demeure un processus normal du vieillissement, l'ostéoporose résulte, quant à elle, d'une balance osseuse exagérément négative. Les mécanismes tissulaires de cette perte osseuse sont légèrement différents au niveau de chaque enveloppe osseuse.

Sur le versant externe de la corticale des os, l'apposition de périoste persiste au cours du vieillissement, contribuant à augmenter la taille extérieure des os aussi bien chez l'homme que chez la femme. L'épaisseur de la corticale ne se modifie pas significativement chez l'homme au cours du vieillissement, alors que chez la femme, elle diminue de façon très nette à

partir de la ménopause et se poursuit tout au long du vieillissement. Cette perte d'épaisseur est due à une résorption osseuse exagérée sur la face endostale de la corticale, débutant après la ménopause. La porosité de la corticale augmente de façon identique dans les deux sexes à partir de l'âge de 40 ans, mais ne contribue que modestement au développement de l'ostéoporose. L'accroissement de la porosité traduit l'existence d'une balance osseuse négative aussi bien dans cette enveloppe osseuse que dans l'os trabéculaire.

Lors du vieillissement, la quantité d'os déposée lors de chaque cycle de remodelage diminue. En revanche, la profondeur des lacunes de résorption creusées par les ostéoclastes resterait identique, voire diminuerait. La résultante est une négativité de la balance osseuse dans chaque unité de remodelage. Lorsque se crée une ostéoporose, la profondeur des lacunes de résorption n'est pas non plus modifiée ; par contre, la diminution de la quantité d'os déposée lors de chaque cycle de remodelage est plus importante. Par ailleurs, il existe, au moment de la ménopause, une accélération de la fréquence d'activation du remodelage osseux entraînant une augmentation du nombre d'ostéoclastes le long des travées osseuses. Le temps durant lequel persiste l'activation des ostéoclastes reste mal précisé et varie sans doute d'une femme à l'autre. Les données récentes tendent à montrer que cette activation est assez prolongée et qu'elle peut persister même lors de la sénescence.

Au cours des processus ostéoporotique et de vieillissement, l'architecture des travées de l'os spongieux se modifie : lors de la ménopause, la séparation des travées osseuses s'accroît, entraînant une disjonction de celles-ci. Ces anomalies apparaissent particulièrement au niveau de l'os trabéculaire des corps vertébraux. Les travées horizontales de l'os trabéculaire semblent disparaître en premier, déstabilisant les travées verticales et contribuant ainsi à la fragilisation de l'os. Ce phénomène est sans doute dû à l'augmentation du nombre d'ostéoclastes, la disjonction étant en corrélation avec le nombre d'ostéoclastes. Parallèlement à la diminution de l'ostéoformation, il se crée donc progressivement un affinement des travées qui favorise leur disjonction par les ostéoclastes. Lors du développement de l'ostéoporose, ces modifications architecturales sont exagérées. En particulier, après appariement en fonction de l'âge, la disjonction des travées osseuses s'avère plus importante chez la femme présentant une ostéoporose que chez la femme normale. Chez l'homme, la modification prédominante est un amincissement des travées, mais les perforations sont moins nombreuses.

Enfin, il a été suggéré récemment que la perte osseuse trabéculaire avait été jusqu'ici sous-estimée et qu'elle pourrait dépasser les chiffres couramment avancés de 20 à 30 %, se situant plutôt entre 30 et 50 % chez la femme âgée de 40 à 80 ans.

Modèles de l'ostéoporose

Il n'existe pas de modèle animal de l'ostéoporose vraiment satisfaisant. Les modèles les plus utilisés sont les rongeurs qui présentent une perte osseuse discrète au moment du vieillissement, mais n'ont pas de ménopause naturelle. L'ovariectomie induit chez la rate et la souris une perte osseuse importante, dont les mécanismes cellulaires sont identiques à ceux décrits chez la femme lors de la ménopause. Cependant, les rongeurs sont des animaux en croissance continue, en particulier au moins au moment où l'ovariectomie induit la perte osseuse la plus rapide, de sorte que les résultats obtenus chez l'animal ne peuvent être extrapolés à la femme. Il n'en reste pas moins que si l'on utilise des animaux après achèvement de la période de croissance la plus rapide, les résultats observés, en particulier au niveau pharmacologique, sont assez prédictifs de ceux obtenus en clinique.

Les mammifères de plus grande taille ayant un remodelage osseux (et non pas uniquement un modelage comme le rongeur) non seulement n'ont pas de ménopause naturelle, mais du fait sans doute d'un nombre de cycles ovulatoires faible, ont un os peu sensible à la carence en œstrogènes. Chez l'animal, les effets de la castration sur l'os sont souvent d'amplitude bien moindre que ceux observés chez la femme en post-ménopause. Ces difficultés expliquent qu'à l'heure actuelle, la *Food and Drug Administration* (FDA) exige que tout nouvel agent thérapeutique de l'ostéoporose soit d'abord testé chez un rongeur puis chez un gros mammifère (singe, chien, brebis ...).

Les chapitres qui suivent envisagent les divers éléments intervenant dans le maintien de la balance osseuse, c'est-à-dire dans l'équilibre entre ostéof ormation et perte osseuse, et qui constituent les voies de recherche actuelles : facteurs de croissance, cytokines, hormones calcitropes (vitamine D, parathormone et calcitonine) et hormones stéroïdes (œstrogènes, progestérone et androgènes).