

Le tissu osseux

Sollicitations mécaniques et remodelage

Alain Meunier

Summary **Bone tissue. Mechanical stresses and remodelling**

Bone is a living composite material that can adapt its structure and geometry to its mechanical environment. Bone remodelling is a multicellular phenomenon that permits this adaptation as well as repair of micro-damages. This brief presentation is an attempt to describe how mechanical stresses as well as the presence of damages within the bone matrix may trigger bone remodelling and induce an auto-repair process.

Mots-clés

Os cortical, cellules osseuses, remodelage osseux, mécanotransduction cellulaire, micro-défauts.

Key-words

Cortical bone, bone cells, bone remodeling, cell mechanotransduction, micro-damages.

Depuis plus d'un siècle et les travaux précurseurs de Roux et de Wolff, l'adaptation du tissu osseux aux sollicitations mécaniques physiologiques est un phénomène bien décrit. Cependant, les différentes interactions entre les paramètres biologiques et mécaniques impliqués dans ce remodelage adaptatif sont encore mal comprises.

Le tissu osseux adapte sa structure et sa géométrie aux contraintes mécaniques et ceci au niveau d'un segment osseux complet. Ce simple constat pose un problème d'échelle : les sollicitations mécaniques sont appliquées à un os dans sa globalité. Celui-ci est un matériau composite poreux. Pour cette raison, à l'échelle de quelques microns, les sollicitations mécaniques réelles observées dans un voisinage cellulaire sont complètement différentes de celles existant à un niveau de structure supérieur. Se pose alors la question : par quel mécanisme les sollicitations mécaniques macroscopiques sont-elles détectées par les cellules réceptrices, celles-ci étant soumises localement à un environnement mécanique quasiment aléatoire ?

Rappels : le tissu cortical en tant que composite multi-échelle vivant

Aspect structural

L'os cortical humain est constitué de 63 % en masse de matériau inorganique (principalement de l'hydroxyapatite carbonatée), la partie organique étant principalement du collagène de type I (99 %).

A faible grossissement, le tissu osseux cortical humain apparaît comme un matériau constitué de fibres (ostéons) incluses dans une matrice (structure haversienne). Ces fibres (environ 200 μm de diamètre) sont orientées globalement selon l'axe longitudinal du segment osseux considéré. Ces fibres sont creuses (canaux de Havers) et parfois interconnectées entre elles par des canaux de Volkmann.

La matrice est constituée d'anciennes fibres plus minéralisées. La jonction entre fibre et matrice s'appelle la ligne cémentante. Elle est riche en polysaccharides et est

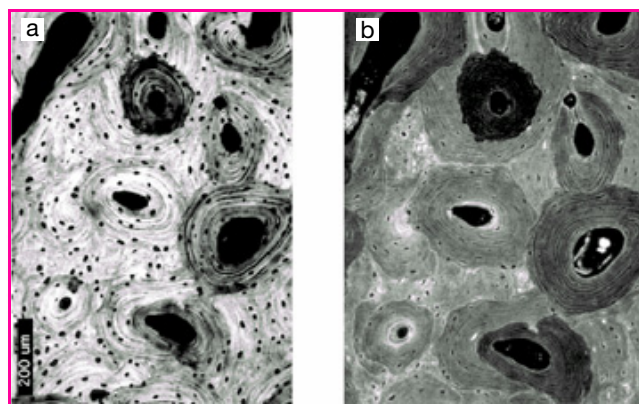


Figure 1 - **Microstructure haversienne.**

a : Microscopie acoustique - 600 MHz - hétérogénéité des propriétés élastiques.

b : Microscopie électronique - électrons rétrodiffusés - hétérogénéité du contenu minéral local.

très peu rigide. Pour cette raison, les ostéons sont faiblement adhérents à la matrice.

A plus fort grossissement, chacune de ces fibres est constituée de lamelles concentriques. On observe, au sein de ces lamelles, des lacunes qui correspondent à la localisation de certaines cellules osseuses : les ostéocytes.

A une échelle supérieure, chacune de ces lamelles est constituée de fibres orientées de collagène. Chaque lamelle possède une orientation unique de fibres, deux lamelles consécutives ayant des orientations de fibres différentes.

Enfin, à l'échelle moléculaire, ces fibres de collagène sont intimement liées à des cristaux d'hydroxyapatite.

Cette organisation structurale confère au matériau des propriétés élastiques anisotropes de type isotrope transverse : le module d'Young longitudinal est environ 50 % supérieur aux modules radiaux et transversaux. Il faut également noter que le tissu osseux est très hétérogène au niveau de la distribution des propriétés élastiques locales

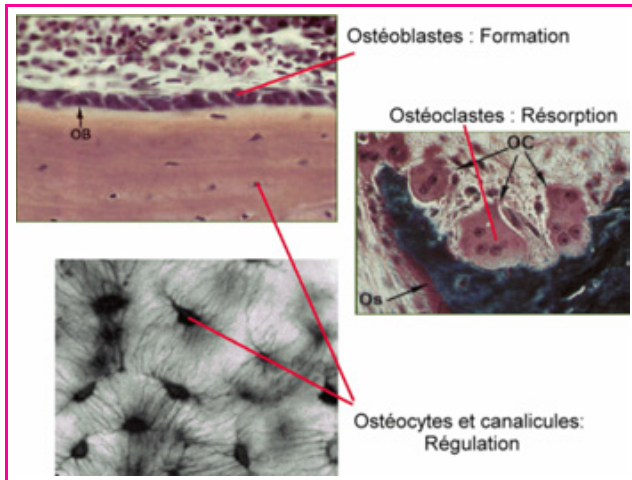


Figure 2 - Les cellules osseuses.

(figure 1a) et du contenu minéral (figure 1b). De ce fait, l'environnement mécanique à l'échelle du micron (échelle cellulaire) est très différent de celui observé au niveau macroscopique.

Aspect cellulaire

Trois types cellulaires sont présents dans le tissu osseux (figure 2) :

1- Les ostéoblastes

Ces cellules mononucléées ont pour origine la partie stromale de la moelle osseuse. Elles assurent la formation du tissu osseux en sécrétant une matrice extracellulaire appelée ostéode. La présence de protéines dans cette matrice va favoriser localement la nucléation de cristaux apatitiques au sein de cette matrice : l'ostéode se transforme en tissu mature. Lorsque ces cellules sont inactives, elles couvrent l'ensemble de la surface libre du tissu osseux et sont alors des cellules bordantes.

2- Les ostéocytes

Certains ostéoblastes, au cours de la production de la matrice extracellulaire, vont se retrouver piégés dans cette matrice et devenir des ostéocytes. Tous les ostéocytes d'un même ostéon sont interconnectés par des canalicules. Les ostéocytes forment donc un réseau dont le rôle n'est pas totalement élucidé mais qui participe à la régulation du remodelage osseux.

3- Les ostéoclastes

Enfin, les ostéoclastes sont des cellules multinucléées provenant de la partie hématopoïétique de la moelle osseuse. Leur rôle est la destruction du tissu osseux.

Le remodelage osseux

Les ostéoblastes et les ostéoclastes participent au renouvellement permanent du tissu osseux. On considère qu'il faut environ 5 ans pour remplacer totalement l'os spongieux et une dizaine d'année pour l'os cortical. Les ostéoclastes et les ostéoblastes travaillent d'une manière conjointe sous la forme d'unités de base multicellulaire (BMU : « basic multicellular unit »). Les ostéoclastes résorbent un environnement osseux et percent une cavité. Ils

progressent dans leur résorption et sont suivis, quelques jours après, par les ostéoblastes qui « murent » cette cavité par couches successives. Une coupe de ce tissu en remodelage va donc donner des images différentes suivant la profondeur de la cavité. Si la coupe est réalisée au niveau de la résorption, on pourra observer une cavité crénelée. Par contre, si la coupe est réalisée à distance de cette zone, on pourra alors observer un ostéon en formation avec ses lamelles concentriques (figure 3). La structure haversienne en fibre creuse à couches multiples n'existe que par ce processus de résorption/apposition couplées et cette structure est la seule possible. Pour des espèces animales ayant une structure corticale initiale différente (par exemple, les bovins jeunes ont une structure osseuse constituée d'épaisses lamelles concentriques), le remodelage au cours du temps va transformer cette structure initiale en structure haversienne.

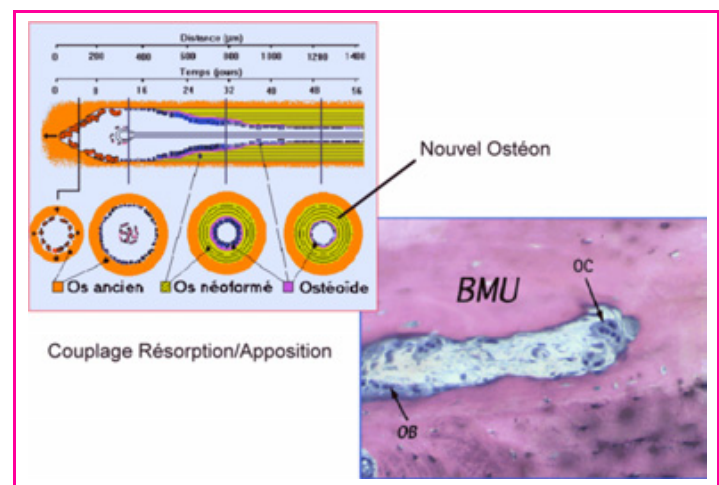


Figure 3 - Unité de base multicellulaire BMU. OB : ostéoblastes ; OC : ostéoclastes.

L'intérêt que les chercheurs ont porté au remodelage osseux vient du fait qu'il est, dans une certaine mesure, adaptatif. Grâce à ce processus, l'os modifie en permanence sa structure et sa géométrie pour s'adapter à l'environnement mécanique physiologique. Par exemple, la mise en place d'un implant orthopédique peut induire des modifications des tissus osseux environnants qui sont susceptibles, à long terme, de modifier l'interface os/implant et d'induire un échec clinique.

Les lois qui gèrent ce phénomène ont fait l'objet de très nombreux travaux et nous allons, dans la suite de cet exposé, tenter de faire le point sur les connaissances actuelles.

Études *in vivo* du remodelage

De nombreuses études *in vivo* ont démontré le concept du remodelage osseux adaptatif. Il n'est pas possible dans un exposé aussi bref de les décrire toutes. Cependant, les conclusions générales sont claires (tout au moins pour l'os cortical) et peuvent être résumées comme suit :

1- *In vivo*, quelle que soit l'espèce animale ou l'activité physiologique considérée, les sollicitations mécaniques maximales mesurées sont toujours comprises dans un domaine étroit allant de 2 000 à 3 500 microdéformations.

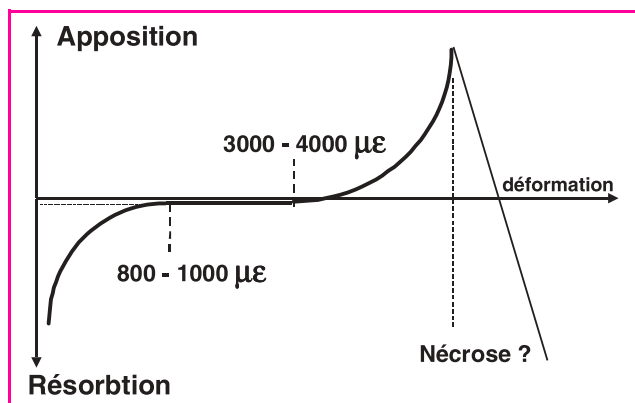


Figure 4 - Fenêtre admissible de déformation (« Lazy zone »).

2- En-dessous de 1 000 microdéformations, la résorption l'emporte sur l'apposition.

3- Au-delà de 4 000 microdéformations, il y a augmentation de la masse osseuse.

Ces trois données ont conduit au concept, développé par Lanyon et Goodsmith, de la fenêtre admissible de déformation (figure 4), concept qui a beaucoup été utilisé (sous des formes variées) dans les modèles numériques permettant de prédire le remodelage autour de prothèses implantées.

4- Certains travaux ont montré que ces phénomènes n'existent que si les sollicitations sont cycliques : une sollicitation mécanique statique ne produit pas ces effets.

5- Le nombre de cycles mécaniques appliqués qui induit un remodelage osseux est limité : au-delà d'un seuil relativement faible, appliquer un surplus de sollicitations n'induit plus de modification du remodelage osseux.

Les différentes hypothèses du remodelage

Hypothèse élastique et poroélastique

Le tissu osseux, qu'il soit spongieux ou cortical, est constitué d'une phase solide poreuse dont les porosités sont complètement remplies par un fluide. Dans le cadre de sollicitations mécaniques transitoires intervenant *in vivo*, il est indispensable de considérer non seulement le comportement mécanique de la structure solide, mais aussi les interactions entre cette structure et les fluides qu'elle contient (approche poroélastique). Soumis à une sollicitation transitoire en compression, ce matériau va évoluer en plusieurs étapes. Dans un premier temps, la partie solide tend à se déformer et donc à diminuer de volume. Le liquide présent dans les porosités est, en revanche, incompressible. Il va donc s'opposer au changement de volume global et migrer des zones en compression vers les zones en tension où, au contraire, le volume de la structure tend à augmenter. Cependant, ce mouvement des fluides est contrarié par la taille et la longueur moyenne des porosités de la structure ou la viscosité du fluide. Plus la viscosité est élevée (et plus la taille des pores est faible) et plus le fluide sera freiné. Il existe donc une compétition entre le changement de volume imposé par la sollicitation mécanique et la vitesse maximale

de déplacement des fluides (phase de consolidation). Pendant cette période transitoire, on peut donc observer un pic de pression dans le fluide associé à un déplacement de ce dernier des zones d'hyperpression aux zones d'hypopression. Ce mouvement de fluide induit des efforts de cisaillement à l'interface fluide/solide. Lorsque la mise en charge mécanique devient stable, alors tous les fluides ont migré vers les zones permises par les changements de volume locaux, la pression transitoire a disparu et la matrice osseuse est déformée dans sa position finale. Dans le cas du tissu osseux, deux types de porosités peuvent participer à ce comportement : d'une part les « grandes » porosités (canaux de Havers et de Volkmann dans le cas d'un os cortical ou porosités intrinsèques de l'os spongieux) et d'autre part les micro-porosités correspondant aux canalicules ostéocytaires. Comme l'échelle est très différente entre ces deux types de porosités (50 µm à quelques mm pour les premières, quelques microns pour les secondes), les phénomènes de surpression et de vitesse d'écoulement des fluides ont eux aussi des ordres de grandeur très différents.

Cette approche poroélastique du tissu osseux nous permet de faire plusieurs hypothèses concernant les éventuelles cellules mécanoréceptrices.

1- Dans le cas d'une surpression (ou dépression) transitoire, les cellules pouvant percevoir ce phénomène sont :

- les cellules non adhérentes et en particulier les précurseurs des ostéoblastes et des ostéoclastes,
- les ostéoclastes en cours de résorption,
- les cellules bordantes et les ostéoblastes adhérents à la surface osseuse,
- les ostéocytes présents dans la matrice osseuse.

2- Dans le cas d'un cisaillement d'interface lié à écoulement des fluides, seuls les cellules bordantes, les ostéoblastes et les ostéocytes seront affectés par la sollicitation.

Il faut noter qu'un autre mode de transduction peut être lié au déplacement des fluides : ceux-ci sont fortement chargés électriquement. En se déplaçant, ils vont entraîner des ions et créer une différence de potentiel électrique locale. Ce phénomène est appelé « streaming potentials ». Une des hypothèses qui a longtemps été envisagée était que ces « streaming potentials » pouvaient être responsables d'une activation cellulaire locale. De plus, certaines études théoriques montrent que des phénomènes électriques pourraient intervenir au niveau des interconnexions ostéocytaires (« gap junctions »).

3- Dans le cas de la déformation finale du substrat, seules les cellules bordantes et les ostéoblastes seront sensibles au phénomène.

Toutes ces hypothèses sont à l'origine d'un très grand nombre de travaux *in vitro* dans lesquels les différentes cellules éventuellement impliquées ont été mises en culture sous chargement mécanique. Ces recherches ont montré que pratiquement toutes les cellules étudiées sont sensibles, à des degrés divers, à ces sollicitations mécaniques.

Pour résumer ces travaux, on peut schématiquement dire qu'une application de sollicitations mécaniques *in vitro* active les ostéoblastes et les ostéocytes (ces derniers étant les plus sensibles à l'application d'une sollicitation) et une inactivation des ostéoclastes *via* leurs précurseurs. Actuellement, de nombreux chercheurs considèrent que la cellule mécanotransductrice la plus probable est l'ostéocyte, grâce à l'amplification mécanique apportée par les mouvements de fluide du réseau de canalicules.

Hypothèse de l'endommagement local (microfissures)

Depuis de nombreuses années, la présence de microfissures dans l'os cortical ou de petits calcs de fracture dans l'os spongieux a été mise en évidence.

Cette présence systématique de défauts fracturaires est à l'origine d'une hypothèse concernant le remodelage : les microfissures observées interrompent la continuité des canalicules ostéocytaires et sont piégées par la zone peu rigide de la ligne cémentante. Cette rupture des canalicules induit l'activation des ostéoclastes qui viennent résorber la zone fissurée, une néoformation ostéoblastique comblant ensuite, par du tissu neuf, cette zone endommagée. Ce processus élimine ainsi les risques d'extension de la microfissure, pouvant aboutir à une fracture complète du segment osseux. Tout matériau soumis à des charges mécaniques cycliques élevées est susceptible d'être endommagé et d'accumuler localement des fissures qui vont se propager et amener à la ruine de la structure (rupture en fatigue). Cette loi générale s'applique à tous les matériaux, qu'ils soient artificiels ou biologiques. Si, dans le tissu osseux, un processus permet d'éliminer systématiquement les zones endommagées par du tissu neuf à une vitesse supérieure à celle nécessaire à la propagation du défaut, on peut alors comprendre pourquoi les fractures en fatigue ne sont pas un mode de rupture prédominant mais sont observées principalement dans des populations ayant une activité physique élevée.

Les travaux récents de Schaffler ont montré :

- 1- que la densité et l'interconnexion des canalicules ostéocytaires diminuent avec l'âge,
- 2- que les microfissures observées en histologie sur des spécimens âgés sont présentes uniquement dans des zones osseuses où les canalicules sont absentes.

Un travail de la même équipe portant sur le tissu osseux dans le voisinage d'un défaut (perçage dans une corticale de chien) a montré que, immédiatement après le traumatisme chirurgical, les ostéocytes au voisinage du défaut osseux entraient dans une phase d'apoptose et que ces zones en apoptose étaient celles qui étaient ensuite soumises à un processus de remodelage. Là encore, il est possible de formuler une hypothèse : le traumatisme chirurgical, au même titre que la présence d'une microfissure, sectionne certaines liaisons ostéocytaires et induit une mort cellulaire par apoptose. Cette mort cellulaire peut permettre le relargage dans l'environnement local de molécules responsables du recrutement ostéoclastique. Cette approche d'endommagement, si elle peut intervenir au niveau d'une adaptation tissulaire sous fortes charges mécaniques cycliques, n'explique cependant pas le phénomène d'ostéoporose de non-utilisation. La disparition des tissus minéralisés en l'absence de contraintes peut s'expliquer par la première hypothèse développée dans ce résumé, à savoir un phénomène de mécanotransduction direct. Cependant, certains travaux ont mis en évidence une autre possibilité. Les ostéocytes enrobés dans la matrice osseuse, comme les chondrocytes du cartilage, n'ont pas un accès direct à la vascularisation locale. Les molécules et l'oxygène nécessaires à l'activité métabolique de ces cellules ne sont pas disponibles

directement et leur transport vers les cellules ne peut se faire par diffusion seule. L'activité mécanique et l'effet de pompage des fluides lié à cette activité mécanique sont les principaux acteurs qui permettent un métabolisme cellulaire normal. La suppression brutale de cette activité induit une hypoxie cellulaire et la surproduction d'HIF1-beta, molécule spécifique de l'hypoxie cellulaire qui est connue pour être impliquée dans l'expression de certains des gènes de l'apoptose.

Conclusion

Pour l'instant, nous nous trouvons donc face à deux hypothèses possibles :

- D'une part, une hypothèse que l'on peut qualifier d'élastique : c'est l'activité mécanique normale, sans rupture du matériau de soutien, qui permet la régulation du remodelage. Le paramètre mécanique prédominant (surpression locale, mouvement de fluide ou déformation du substrat) n'est pas encore complètement établi. Les cellules effectrices intègrent la sollicitation mécanique comme un paramètre supplémentaire de régulation de leur activité.

- D'autre part, une hypothèse dite « d'endommagement » pour laquelle les défauts accumulés dans le tissu sont responsables du mécanisme de remodelage.

Ces deux hypothèses ne sont cependant pas incompatibles : il est possible que les principes activateurs du remodelage osseux soient différents suivant le niveau de sollicitations appliquées et que des sous- ou sur-sollicitations très anormales (en amplitude ou durée) puissent activer de manière plus directe le remodelage.

Une schéma tentant d'intégrer ces différentes hypothèses dans la courbe de fenêtre admissible de déformation est présenté en *figure 5*.

De toute manière, de nombreux aspects restent encore à élucider sur le plan mécanique, que ce soit au niveau macroscopique ou à l'échelon cellulaire :

- D'une part, le couplage dans le temps et l'espace des ostéoblastes et des ostéoclastes (BMU de Frost) n'est pas complètement intégré dans les différents modèles existants.

Le processus qui guide l'orientation du remodelage dans l'espace osseux, pour réaliser par exemple des ostéons

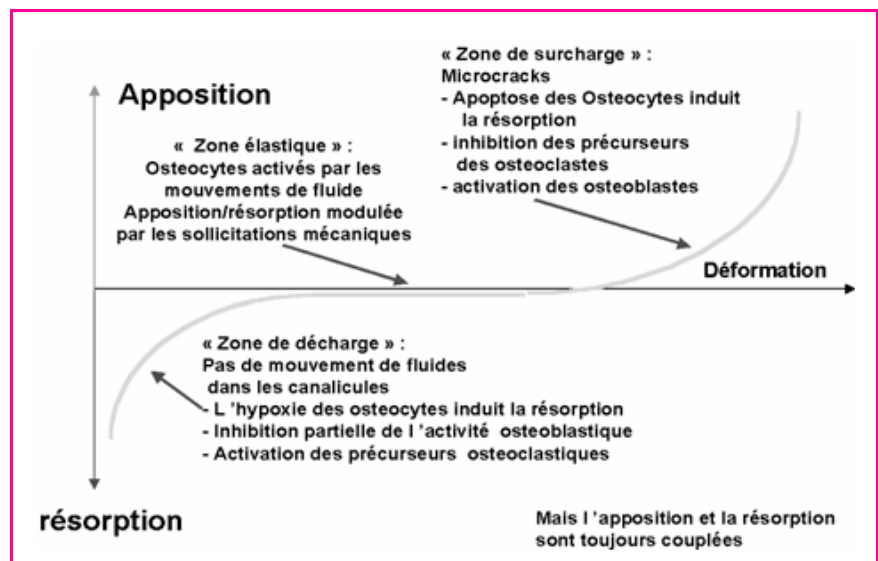


Figure 5.

principalement alignés le long des lignes de contraintes principales, n'est pas encore élucidé.

Même si de nombreux points restent encore dans l'ombre et si les recherches menées depuis plus de vingt ans dans ce domaine ont souvent apporté plus de questions que de réponses, il est vrai que les outils développés en commun par les biomécaniciens et les biologistes ont permis de faire de très grands progrès dans la connaissance du couplage entre les comportements mécanique et biologique du tissu osseux.

Bibliographie

- [1] Duncan R.L., Turner C.H., Mechanotransduction and the functional response of bone to mechanical strain, *Calcif. Tissue Int.*, **1995**, 57(5), p. 344.
- [2] Forwood M.R., Turner C.H., Skeletal adaptations to mechanical usage: results from tibial loading studies in rats, *Bone*, **1995**, 17(4 Suppl.), p. 197S.
- [3] Lanyon L.E., Rubin C.T., Static vs dynamic loads as an influence on bone remodeling, *J. Biomech.*, **1984**, 17(12), p. 897.
- [4] Lanyon L.E., Using functional loading to influence bone mass and architecture: objectives, mechanisms, and relationship with estrogen of the mechanically adaptive process in bone, *Bone*, **1996**, 18(1 Suppl.), p. 37S.
- [5] O'Connor J.A., Lanyon L.E., MacFie H., The influence of strain rate on adaptive bone remodeling, *J. Biomech.*, **1982**, 15(10), p. 767.
- [6] Qin Y.X., Rubin C.T., McLeod K.J., Nonlinear dependence of loading intensity and cycle number in the maintenance of bone mass and morphology, *J. Orthop. Res.*, **1998** Jul., 16(4), p. 482.
- [7] Qui S.-J., Boyce T. M., Schaffler M. B., Osteocyte loss and microdamage in aging human compact bone, *Transaction of the 43rd ORS*, **1997**, 88.
- [8] Verborgt O., Gibson G.J., Schaffler M.B., Loss of osteocyte integrity in association with microdamage and bone remodeling after fatigue *in vivo*, *J. Bone Miner. Res.*, **2000** Jan., 15(1), p. 60.
- [9] Rubin C.T., Lanyon L.E., Dynamic strain similarity in vertebrates; an alternative to allometric limb bone scaling, *J. Theor. Biol.*, **1984**, 21:107(2), p. 321.
- [10] Rubin C.T., Lanyon L.E., Regulation of bone formation by applied dynamic loads, *J. Bone Joint. Surg. [Am.]*, **1984**, 66(3), p. 397.

- [11] Rubin C.T., Lanyon L.E., Regulation of bone mass by mechanical strain magnitude, *Calcif. Tissue Int.*, **1985**, 37(4), p. 411.
- [12] Schaffler M.B., Choi K., Milgrom C., Aging and matrix microdamage accumulation in human compact bone, *Bone*, **1995** Dec., 17(6), p. 521.
- [13] Turner C.H., Pavalko F.M., Mechanotransduction and functional response of the skeleton to physical stress: the mechanisms and mechanics of bone adaptation, *J. Orthop. Sci.*, **1998**, 3(6), p. 346.
- [14] Turner C.H., Site-specific skeletal effects of exercise: importance of interstitial fluid pressure, *Bone*, **1999**, 24(3), p. 161.
- [15] Wenzel T.E., Schaffler M.B., Fyhrie D.P., *In vivo* trabecular microcracks in human vertebral bone, *Bone*, **1996** Aug., 19(2), p. 89.
- [16] Cheng B., Zhao S., Luo J., Sprague E., Bonewald L.F., Jiang J.X., Expression of functional gap junctions and regulation by fluid flow in osteocyte-like MLO-Y4 cells, *J. Bone Miner. Res.*, **2001** Feb., 16(2), p. 249.
- [17] Dodd J.S., Raleigh J.A., Gross T.S., Osteocyte hypoxia: a novel mechanotransduction pathway, *Am. J. Physiol.*, **1999** Sep., 277(3 Pt 1), p. C598.
- [18] Gross T.S., Akeno N., Clemens T.L., Komarova S., Srinivasan S., Weimer D.A., Mayorov S., Selected Contribution: Osteocytes upregulate HIF-1 α in response to acute disuse and oxygen deprivation, *J. Appl. Physiol.*, **2001** Jun., 90(6), p. 2514.
- [19] Rubin J., Fan X., Biskobing D.M., Taylor W.R., Rubin C.T., Osteoclastogenesis is repressed by mechanical strain in an *in vitro* model, *J. Orthop. Res.*, **1999** Sep., 17(5), p. 639.

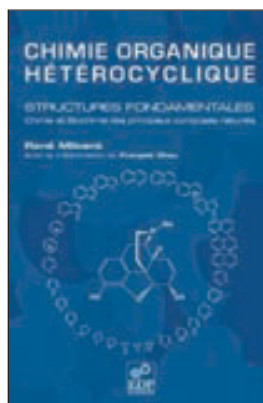
Alain Meunier

est chargé de recherche CNRS au Laboratoire de biomécanique et des biomatériaux ostéo-articulaires de Paris VII*.

* Laboratoire de biomécanique et des biomatériaux ostéo-articulaires, UMR CNRS 7052, Faculté de Médecine Lariboisière Saint-Louis, Université Paris VII Denis Diderot, 10 avenue de Verdun, 75010 Paris.
E-mail : ameunier@ext.jussieu.fr



Nouveauté



• 2-86883-583-3 • 854 pages
• 69 €

Chimie organique hétérocyclique

René Milcent, François Chau

Cet ouvrage présente les hétérocycles suivants: aziridine, azétidine, pyrrole, pyridine, indole, quinoléine, isoquinoléine, et leurs analogues oxygénés et soufrés, les 1,3-azoles (ex : l'imidazole), les diazines (ex : la pyrimidine), et leurs dérivés « benzo » comme le benzimidazole et la quinoxaline, les purines et les ptéridines.

Pour chaque groupe d'hétérocycles, sont indiqués les différentes méthodes de synthèse, les propriétés chimiques et les composés naturels principaux avec leur(s) synthèse(s), leur biosynthèse, et, dans la plupart des cas, les mécanismes des réactions qui interviennent dans leurs activités biologiques.

De plus, un chapitre est consacré à la nomenclature, et un autre fournit les connaissances de base pour comprendre les mécanismes des réactions de Minisci, les réactions catalysées par le palladium (« cross linking », par exemple) et aussi les cycloadditions 1,3-dipolaires dans leurs applications au domaine de la chimie hétérocyclique.

René MILCENT est professeur de chimie organique à l'Université Denis Diderot à Paris où il enseigne la chimie hétérocyclique dans les premier, second et troisième cycles. François CHAU est maître de conférences de chimie organique à l'Université Denis Diderot à Paris.

EN VENTE EN LIBRAIRIE