

## Formation osseuse, facteurs de régulation

Thierry Thomas et Aline Martin

INSERM U890, Service de Rhumatologie, CHU de St-Étienne, Boulevard Pasteur, 42055 Saint-Étienne Cedex 2, France

Auteur correspondant : Thierry Thomas, [thierry.thomas@chu-st-etienne.fr](mailto:thierry.thomas@chu-st-etienne.fr)

Reçu le 23 mai 2008

**Résumé** – L'os est en permanence remodelé grâce à une activité couplée des ostéoclastes résorbant l'os ancien et des ostéoblastes synthétisant une matrice osseuse nouvelle. Ces derniers apparaissent comme la cellule cible des voies de régulation du remodelage qu'ils contrôlent. Ils ont notamment la capacité de moduler l'ostéoclastogenèse grâce à la voie RANK-L / ostéoprotégérine, fondamentale dans l'équilibre formation / résorption. Ils sont eux-mêmes sous la dépendance de nombreux facteurs de transcription notamment les membres du complexe AP1 et la voie canonique Wnt –  $\beta$ caténine. La plupart des pathologies du tissu osseux résultent d'altérations de ces voies de contrôle du remodelage. Elles constituent en même temps autant de cibles thérapeutiques potentielles.

**Mots clés** : Cytokines / contrainte / matrice osseuse / ostéoblaste / remodelage osseux

**Abstract** – Pathways regulating bone formation: a complex network.

Bone tissue undergoes permanent remodeling based on the coupled activity of osteoclasts resorbing old bone and osteoblasts forming a new matrix. The latter are considered as the main target of remodeling control pathways. Indeed, they have the full control of osteoclastogenesis through RANK-L / osteoprotegerin, the most critical pathway in the balance between bone formation and resorption. They also are under the effects of numerous transcription factors, especially members of the AP1 complex as well as the canonic Wnt –  $\beta$ catenin pathway. Most bone tissue pathologies are mediated by alterations of these remodeling control pathways. Therefore, lots of efforts are made to modulate these factors which are very interesting potential therapeutic targets.

**Key words**: Cytokines / loading / bone matrix / osteoblast / bone remodeling

---

La formation osseuse est assurée par les ostéoblastes. La cellule souche de cette lignée est une cellule mésenchymateuse indifférenciée dérivant des cellules du stroma non spécifique au tissu osseux (Harada & Rodan, 2003). Cette cellule est également capable de se différencier en de nombreuses autres cellules matures telles que les adipocytes, les chondrocytes ou les cellules musculaires (Owen *et al.*, 1990). L'activité des cellules ostéoblastiques est régulée, comme pour toutes les cellules, par un contrôle réciproque de la prolifération et de

la différenciation cellulaire (Stein & Lian, 1995). L'augmentation d'expression de protéines matricielles pendant la prolifération inhibe cette dernière mais favorise l'expression de marqueurs plus tardifs qui eux-mêmes favorisent la minéralisation, activité hautement spécialisée caractérisant l'ostéoblaste mature. Les mécanismes de régulation de la formation osseuse sont extrêmement nombreux. Nous présentons ici, de manière non exhaustive, les principaux facteurs qui interagissent à l'échelon intracellulaire puis extracellulaire de manière locale ou systémique, pour

contrôler l'activité de formation dépendante à la fois du nombre, de l'activité et de la durée de vie des cellules ostéoblastiques.

## 1 Les facteurs de transcription : une régulation intracellulaire

Parmi les facteurs régulant la différenciation préférentielle des cellules souches vers la voie ostéoblastique, le facteur de transcription **runx-related transcription factor-2** (Runx2), encore appelé Core-Binding factor (Cbfa1) (Ducy *et al.*, 1997) ou Osteoblast-Specific Factor2 (Osf2) (Komori *et al.*, 1997), appartenant à la famille Runx, joue un rôle majeur dans la différenciation ostéoblastique. Les souris KO pour Runx2 ne présentent aucune ossification endochondrale ou membranaire (Hoshi *et al.*, 1999), une maturation chondrocytaire altérée (Enomoto *et al.*, 2000) et un nombre d'adipocytes élevé (Kobayashi *et al.*, 2000).

Il existe par exemple des sites de fixation reconnaissant Runx2 sur le promoteur de l'ostéocalcine, protéine non collagénique de la matrice osseuse sécrétée par les ostéoblastes. Ce promoteur contient également des sites de fixation pour un autre facteur de transcription **ATF4** (Yang & Karsenty, 2004) régulé de façon post transcriptionnelle. Son ARNm est présent dans toutes les cellules mais sa protéine est détruite par le protéasome sauf dans les ostéoblastes. Sa délétion entraîne une ostéoporose par diminution de la formation osseuse liée à une apoptose précoce des ostéoblastes (Yang *et al.*, 2002).

Certains gènes homéotiques comme **Dlx5** (Ryoo *et al.*, 1997) et **Msx2** (Hoffmann *et al.*, 1994), impliqués dans de nombreux processus développementaux comme la neurogenèse, jouent un rôle dans la squelettogenèse (Panganiban & Rubenstein, 2002). Leur expression survient d'une façon spécifique pendant la différenciation ostéoblastique et peut être induite par la BMP-2 (Ryoo *et al.*, 2006). Les études des souris *Msx2*<sup>-/-</sup> et des mutations de *Msx2* chez l'Homme suggèrent qu'il joue un rôle de régulateur positif dans le développement et la formation osseuse. En revanche, les études *in vitro* montrent que *Msx2* se lie à Runx2, inhibant son activité transcriptionnelle (Shirakabe *et al.*, 2001). D'autres études ont montré que *Msx2* favorise la différenciation des cellules stromales vers la voie ostéoblastique de façon Runx2-indépendante (Ichida *et al.*, 2004) et inhibe leur différenciation en adipocytes (Cheng *et al.*, 2003). Il en résulte un rôle crucial de *Msx2* dans la détermination et la différenciation ostéoblastiques.

**Ostérix** (Osx) est un autre facteur de transcription indispensable à la différenciation ostéoblastique et le développement osseux (Nakashima *et al.*, 2002). Runx2 jouerait un rôle dans l'étape de différenciation des cellules progénitrices vers la voie ostéoblastique et/ou chondrocytaire tandis qu'Osx, en partie sous la dépendance des BMPs, agirait en aval de Runx2 principalement sur la différenciation terminale des ostéoblastes, distinguant ainsi la voie ostéogénique de la voie chondrogénique.

## 2 Le système Wnt, un rôle clé dans l'activation de la différenciation ostéoblastique

Différentes mutations de la **low-density lipoprotein receptor-related protein 5** (Lrp5), co-récepteur de Wnt, ont été mises en évidence, soit activatrices entraînant une masse osseuse élevée par augmentation de la formation osseuse (Boyden *et al.*, 2002), soit inactivatrice, entraînant une ostéoporose associée à une cécité dans le syndrome pseudogliome – ostéoporose (Gong *et al.*, 2001). Ces mutations ont donc attiré l'attention sur la voie de signalisation du système **Wnt**, dont on connaissait l'implication dans le développement en général, et qui joue en fait un rôle important dans la régulation de la masse osseuse selon un mode on/off. Brièvement, la liaison de Wnt à son récepteur (Frizzled), associé à son co-récepteur LRP-5, entraîne le passage d'une molécule à localisation cytoplasmique, la  **$\beta$ -caténine**, dans le noyau ce qui induit la transcription de gènes cibles, et notamment de gènes favorisant la prolifération cellulaire (système on). En l'absence du ligand Wnt, la  $\beta$ -caténine est phosphorylée ce qui conduit à sa dégradation par le protéasome (système off). L'activation de cette voie est ostéogénique. Elle augmente la durée de vie des ostéoblastes et leur sensibilité aux contraintes mécaniques. La **sclérostine**, protéine inhibitrice de la formation osseuse produite par les ostéocytes, cellules de la lignée ostéoblastique emmurées dans la matrice osseuse une fois celle-ci minéralisée, agit au moins en partie en bloquant cette voie canonique par une liaison à LRP5/6 (Li *et al.*, 2005). Ce système, bien qu'extrêmement complexe (18 membres dans la famille Wnt et 10 membres dans la famille Frizzled), avec des interactions entre des dizaines de molécules et une multitude de ligands de récepteurs et d'inhibiteurs (Dickkopf, Kremen, Porcupine...), constitue une cible thérapeutique majeure (Li *et al.*, 2005).

### 3 Les facteurs de croissance locaux

#### – *Le Transforming Growth Factor $\beta$ (TGF- $\beta$ )*

Le TGF- $\beta$  constitue l'un des facteurs de croissance les plus abondamment stockés dans la matrice osseuse. Il est sécrété par les cellules en culture, dont les ostéoblastes, sous une forme biologiquement inactive, laquelle peut être activée *in vitro* par acidification ou par l'action d'une protéase telle que la plasmine. Impliqué dans les phénomènes de cicatrisation, le TGF- $\beta$  1 est un facteur chimiotactique qui recrute différents types cellulaires, notamment les précurseurs ostéoblastiques, aux sites de réparation et d'inflammation (Pfeilschifter *et al.*, 1990).

#### – *Les Bone Morphogenetic Proteins (BMP)*

In vitro, les BMPs, notamment Bmp-2, Bmp-4 et Bmp-7, induisent la différenciation des cellules mésenchymateuses multipotentes vers les voies ostéochondrocytaire et ostéoblastique (Yamaguchi *et al.*, 1996, 2000). Les BMPs régulent également la différenciation adipocytaire, en favorisant ou inhibant la différenciation des cellules stromales. De plus, les BMPs régulent la différenciation des chondrocytes et la chondrogenèse pendant le développement du squelette.

Les effets des BMPs sont modulés par des antagonistes extracellulaires (Canalis *et al.*, 2003) tels que **noggin** ou **sclérostine** (Winkler *et al.*, 2003) qui bloquent le signal en se liant aux BMPs ou en inhibant leur fixation aux récepteurs spécifiques. La synthèse de ces antagonistes est généralement stimulée par les BMPs elle-mêmes, maintenant ainsi un équilibre entre les BMPs et leurs antagonistes.

#### – *Les Insulin Growth Factors (IGFs)*

L'os est une source très riche en IGFs. Les IGFs jouent un rôle important dans la formation du tissu osseux. L'IGF-1 a en effet une action mitogène importante sur les chondrocytes et les ostéoblastes. Il stimule également la différenciation ostéoblastique en augmentant la transcription de collagène, d'ostéocalcine et la production de cytokines. L'action de ces molécules est contrôlée de façon complexe par un ensemble de protéines porteuses, les IGF-BPs (Marcus, 1997).

#### – *Les Fibroblast Growth Factor (FGFs)*

Les FGF basique et acide sont synthétisés par les ostéoblastes et sont stockés dans la matrice

extracellulaire grâce à leur affinité pour des protéoglycanes. FGF-1 et -2 augmentent la prolifération cellulaire ostéoblastique, notamment grâce à une activité nucléaire directe. Ils stimulent la synthèse de phosphatase alcaline et d'ostéocalcine et inhibent la production de collagène et la réponse à la parathormone (PTH) (Rodan *et al.*, 1989).

## 4 Les facteurs systémiques

### 4.1 Les hormones calciotropes

Les hormones calciotropes interviennent dans le maintien de l'homéostasie phosphocalcique en agissant sur trois organes : l'os, le rein et l'intestin. Les hormones calciotropes les plus importantes sont la parathormone et la vitamine D active (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>).

#### – *La parathormone (PTH)*

La PTH, protéine de 84 acides aminés, est au centre de la régulation du métabolisme osseux mais son action est complexe. La PTH est mise en jeu par l'hypocalcémie ce qui conduit au niveau osseux à stimuler la résorption osseuse en augmentant le nombre et l'activité des ostéoclastes, induisant secondairement un flux de calcium de l'os vers le sang. La PTH agit par le biais d'un récepteur (Mannstadt *et al.*, 1999) présent sur les ostéoblastes mais absent des ostéoclastes.

Les effets de la PTH sont complexes dépendant de la dose (Fujita *et al.*, 2001) et du mode d'administration, continu ou intermittent (Swarthout *et al.*, 2002). Ainsi, cette hormone exerce un effet anabolique sur le tissu osseux *in vivo* lorsqu'elle est administrée de façon intermittente, avec une augmentation du nombre et de l'activité des ostéoblastes. En revanche, elle est catabolique lorsqu'elle est administrée de façon continue. Ces effets apparemment paradoxaux pourraient être expliqués notamment par l'élévation du ratio OPG / RANKL, limitant le couplage formation / résorption osseuse sous administration intermittente de PTH. Les effets de la PTH sont sous la dépendance de facteurs de transcription tels que les protéines de la famille CREB, les membres du complexe AP-1 et Runx2. Par ailleurs, la stimulation de Runx2 par la PTH pourrait être contrebalancée lors de l'élévation prolongée de cette dernière, par la dégradation de Runx2 par le protéasome (Tintut *et al.*, 1999).

Les effets de la PTH sur l'os peuvent également être indirects car la PTH induit la synthèse de nombreux facteurs locaux comme l'interleukine 6 ou les IGFs, et module l'activité du TGF  $\beta$  en stimulant son interaction avec son récepteur.

De plus, la PTH inhibe l'expression de SOST, le gène de la sclérostine, par les ostéocytes, ce qui constitue une autre voie de stimulation de la formation osseuse (Bellido *et al.*, 2005). Enfin, la PTH stimule la synthèse rénale du calcitriol à partir du 25(OH)D3 circulant, qui lui-même module le remodelage osseux.

#### – La vitamine D

La vitamine D active est le 1,25(OH)2D3 ou calcitriol. Elle joue un rôle essentiel en tant que régulateur de l'homéostasie phosphocalcique et de la minéralisation du squelette (Jones *et al.*, 1998), en stimulant l'absorption digestive du calcium et du phosphate. Mais elle a aussi des effets directs sur les cellules osseuses. La 1,25(OH)2D3 stimule ainsi l'expression de nombreux gènes par les ostéoblastes, tels que la phosphatase alcaline, l'ostéocalcine et le collagène de type I. Ces effets complexes peuvent varier selon l'état de différenciation de ces cellules (White *et al.*, 1998). L'activité de la 1,25(OH)2D3 implique deux mécanismes d'action : une action génomique à travers un récepteur spécifique (VDR), suivant la voie classique des hormones stéroïdiennes, assurant une régulation transcriptionnelle de l'expression de multiples gènes et une action non génomique, par le biais de protéines membranaires mettant en jeu l'ouverture des canaux calciques et/ou l'activation de voies de signalisation impliquant la PKC. Cette réponse non génomique permet une action rapide, en quelques minutes, de la 1,25(OH)2D3.

## 4.2 Les hormones sexuelles

En dehors du contrôle de l'homéostasie phosphocalcique, les œstrogènes sont les principaux régulateurs hormonaux du niveau de remodelage du tissu osseux indépendamment du sexe (Rickard *et al.*, 1999). La privation des œstrogènes à la ménopause induit une perte osseuse responsable de l'ostéoporose post-ménopausique dans près de 40 % de la population féminine. Il est clairement établi que ce sont les ostéoblastes (ou les pré-ostéoblastes) qui sont la cible des œstrogènes pour inhiber l'ostéoclastogénèse. Les œstrogènes inhibent la synthèse d'IL-6 et de RANKL par les cellules stromales et ostéoblastiques et sont de puissants inhibiteurs de la résorption ostéoclastique. Les résultats des études de leurs effets sur l'activité des ostéoblastes eux-mêmes sont en revanche discordants, montrant parfois un effet stimulant ou aucun effet sur la prolifération et la différenciation cellulaire (Spelsberg *et al.*, 1999).

Les œstrogènes agissent sur les ostéoblastes par le biais de deux récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$  dont la répartition est différente selon les sites, ER  $\alpha$  plutôt dans l'os cortical et ER  $\beta$  plutôt dans l'os trabéculaire (Bord *et al.*, 2001). Les effets génomiques des œstrogènes se font grâce à la liaison de ces récepteurs au niveau de séquences spécifiques ERE dans les séquences promotrices des gènes d'intérêt. Les récepteurs se lient également aux sites AP-1 avec une activation pour le récepteur  $\alpha$  et une répression pour le récepteur  $\beta$  (Paech *et al.*, 1997). Les œstrogènes, comme les autres stéroïdes, induisent des effets non génomiques en impliquant plusieurs voies de signalisation telles que l'augmentation du calcium intracellulaire, l'activation de l'AMPc et des MAPK (Rouayrenc *et al.*, 2000). Ces effets non génomiques interviendraient dans les effets stimulants potentiels des œstrogènes sur les ostéoblastes et l'inhibition de leur apoptose. L'importance dans la physiologie osseuse de ces effets non génomiques reste encore controversée.

Les androgènes ont également des effets sur le tissu osseux à travers des récepteurs spécifiques. La part de leurs effets directs, notamment anaboliques, reste encore mal appréciée, comparée à celle de leurs effets indirects par conversion œstrogénique sous la dépendance de l'aromatase largement exprimée par les ostéoblastes. La progestérone stimule également la formation osseuse, indépendamment des œstrogènes.

## 4.3 Les autres hormones

### – Les hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes agissent par le biais de récepteurs stéroïdiens qui s'hétérodimérisent avec les récepteurs de la vitamine D et de l'acide rétinoïque (Klaushofer *et al.*, 1995). Les cellules ostéoblastiques possèdent un ou plusieurs isoformes de ces récepteurs. *In vivo* l'administration d'hormones thyroïdiennes accélère la croissance osseuse et le modèle de souris transgénique sans cellules thyroïdiennes a une croissance osseuse réduite (Wallace *et al.*, 1994). Chez l'humain, l'hyperthyroïdie est responsable d'une perte osseuse par hyper-remodelage (Garnero *et al.*, 1994).

### – L'hormone de croissance (GH)

Elle est sécrétée par l'hypophyse et a des effets stimulateurs sur la croissance de nombreux organes (muscles, os, etc.). Les effets stimulateurs sur la formation osseuse induits par la GH peuvent être directs, par l'intermédiaire des récepteurs spécifiques présents au niveau des tissus, ou indirects, *via* la stimulation de la production d'IGF-I produite localement.

– *Les autres hormones hypophysaires*

Les hormones hypophysaires exercent des effets osseux indirects à travers le contrôle de la sécrétion des hormones périphériques sous leur dépendance. Elles peuvent également agir directement par le biais de récepteurs spécifiques exprimés par les cellules osseuses. Ainsi, la THS exercerait des effets protecteurs sur la masse osseuse par diminution de la formation ostéoclastique et la FSH serait en partie responsable de la perte osseuse liée à l'ostéoporose post-ménopausique. La place dans la physiologie de ces voies directes reste à définir (Abe *et al.*, 2003 ; Sun *et al.*, 2006).

## 5 Adaptation à la contrainte mécanique

Les contraintes mécaniques appliquées à l'os sont multiples : cisaillement lié à la circulation des fluides, étirement, compression. L'adaptation de la masse et de l'architecture du tissu osseux à ces contraintes impliquent une modulation du remodelage osseux répondant au concept de mécanostat (Frost, 1987). Selon ce concept, il existe, en fonction du niveau de contrainte appliqué à l'os, une fenêtre au sein de laquelle le tissu osseux est capable de s'adapter en augmentant l'activité de formation osseuse tout en réduisant de manière découplée la résorption. À l'inverse, dans les situations exagérées d'hypercontrainte comme dans celles à niveau de contrainte insuffisant, il se produit une perte osseuse par le fait d'une balance résorption / formation osseuse défavorable. Les mécanismes contrôlant ce mécanostat sont complexes, exigeant une « mécanotraduction » cellulaire, conversion d'une force biophysique en une réponse biologique cellulaire (Duncan & Turner, 1995). Ils mettent en jeu des structures cellulaires mécanoréceptrices comme le cytosquelette et les molécules impliquées dans l'adhérence des cellules à la matrice osseuse. Les ostéocytes, grâce à leur localisation intra-matricielle et au réseau de connexion qu'ils établissent avec les cellules de leur voisinage, semblent les meilleurs candidats pour être les maîtres d'œuvre de cette adaptation. Ils pourraient notamment exercer un contrôle négatif sur le niveau de formation grâce à l'expression d'une protéine spécifique, la sclérostine, dont l'expression est inhibée par les contraintes. Ainsi, son inhibition dans certaines circonstances de dommages matriciels ou de contraintes mécaniques pourrait alors stimuler la formation osseuse dans un processus d'adaptation local.

## 6 Adaptation aux apports énergétiques

Le poids corporel est un des déterminants de la densité minérale osseuse et les deux composantes essentielles du poids corporel, la masse grasse et la masse maigre, contribuent à cette interrelation. Les effets de la masse grasse sur le squelette peuvent s'expliquer partiellement par l'augmentation de charge mécanique sur les os porteurs ainsi que la production d'œstrogènes par aromatisation des androgènes dans l'adipocyte notamment chez les femmes ménopausées. Par ailleurs, la relation entre la masse grasse et le squelette peut également dépendre des apports énergétiques et les effets directs sur le tissu osseux des facteurs impliqués dans la régulation de l'appétit, de la dépense énergétique et des stocks en masse grasse, ont donc suscité beaucoup d'intérêt.

Ainsi de nombreux neuropeptides impliqués dans la boucle de régulation de l'appétit et de la balance énergétique sous contrôle de la leptine, tels que le **neuropeptide Y (NPY)**, peptide orexigène sécrété par l'hypothalamus (Ducy *et al.*, 2000), l' **$\alpha$  melanocyte-stimulating hormone ( $\alpha$ -MSH)** autre facteur clé de la régulation de l'appétit et du poids, agissant *via* le récepteur des mélanocortines (MC-R) (Farooqi *et al.*, 2000), le *cocaine and amphetamine-regulated transcript (CART)* sont capables de moduler directement ou indirectement les cellules osseuses.

D'autres peptides à sécrétion périphérique, tels que les *Growth Hormone Secretagogues (GHS)*, dont fait partie la **ghréline**, ont des effets stimulants sur la formation osseuse (Wells & Houston, 2001). Leurs effets pourraient être à la fois centraux, à travers l'axe hypothalamo-hypophysaire, et périphériques, les ostéoblastes exprimant des récepteurs de GHS.

L'**insuline**, qui participe indirectement à la régulation de la prise alimentaire et de la dépense énergétique, est par ailleurs un facteur stimulant de la formation osseuse (Yamaguchi *et al.*, 1993). Le dysfonctionnement de sa sécrétion entraîne une suppression de la maturation terminale des ostéoblastes et une plus forte accumulation d'adipocytes dans la moelle osseuse (Botolin *et al.*, 2005) associée à l'apparition d'une ostéoporose.

Les taux d'**adiponectine**, protéine spécifique du tissu adipeux impliquée dans la régulation des métabolismes lipidique et glucidique, est également exprimée, ainsi que son récepteur, au niveau des cellules stromales (Berner *et al.*, 2004). Des données récentes rapportent un effet positif de l'adiponectine sur la masse osseuse, avec une diminution de la différenciation et de l'activité ostéoclastique et probablement aussi une stimulation de l'ostéoblastogénèse (Oshima *et al.*, 2005).

La **leptine**, enfin, apparaît maintenant comme l'un des médiateurs des effets protecteurs de la masse



grasse exercés sur le squelette. Cette protéine, principalement sécrétée par le tissu adipeux blanc et dont la concentration plasmatique est corrélée avec la masse grasse corporelle, est un marqueur représentatif du statut énergétique corporel (Spiegelman & Flier, 2001). Indépendamment de la boucle centrale de régulation de l'appétit, la leptine a montré sa capacité à agir sur la plupart des voies endocrines, au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire mais aussi des glandes périphériques (Henry *et al.*, 1999). Le fait que l'insuffisance en leptine mène à une multitude d'anomalies phénotypiques, en plus de l'obésité, démontre son rôle pléiotrope qui l'implique dans la régulation d'un grand nombre de processus incluant le métabolisme osseux.

De façon générale, les données expérimentales suggèrent fortement que la leptine puisse agir directement et indirectement sur l'os en modulant à la fois les activités ostéoblastiques et ostéoclastiques. Les résultats parfois contradictoires soutiennent l'hypothèse que les effets de la leptine sur l'os résultent de la balance entre deux voies d'action différentes : une voie centrale et inhibitrice agissant par le biais des noyaux hypothalamiques et du système  $\beta$ -adrénergique (Hamrick *et al.*, 2004; Eleftheriou *et al.*, 2004; Takeda *et al.*, 2002), et une voie périphérique et stimulatrice agissant directement par la liaison de la leptine à ses récepteurs spécifiques exprimés par les cellules ostéoblastiques (Thomas *et al.*, 1999; Takahashi *et al.*, 1997; Burguera *et al.*, 2001; Martin *et al.*, 2005).

En conclusion, les connaissances dans la physiologie osseuse ont largement progressé au cours de ces dix dernières années, notamment sur la compréhension des communications intercellulaires entre ostéoblastes, ostéoclastes et ostéocytes. Le tissu osseux apparaît enfin comme une structure intégrée dans son environnement avec des activités cellulaires sous la dépendance à la fois de sécrétions hormonales, des variations de contraintes mécaniques et d'apports énergétiques, de stimuli vasculaires et nerveux.

## Références

- Abe E., Mariani R.C., Yu W., Wu X.B., Ando T., Li Y., Iqbal J., Eldeiry L., Rajendren G., Blair H.C., Davies T.F., Zaidi M. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell*, 2003, 115, 151–62.
- Bellido T., Ali A.A., Gubrij I., Plotkin L.I., Fu Q., O'Brien C.A., Manolagas S.C., Jilka R.L. Chronic elevation of parathyroid hormone in mice reduces expression of sclerostin by osteocytes: a novel mechanism for hormonal control of osteoblastogenesis. *Endocrinology*, 2005, 146, 4577–83.
- Berner H.S., Lyngstadaas S.P., Spahr A., Monjo M., Thommesen L., Drevon C.A., Syversen U., Reseland J.E. Adiponectin and its receptors are expressed in bone-forming cells. *Bone*, 2004, 35, 842–9.
- Bord S., Horner A., Beavan S., Compston J. Estrogen receptors alpha and beta are differentially expressed in developing human bone. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86, 2309–14.
- Botolin S., Faugere M.C., Malluche H., Orth M., Meyer R., McCabe L.R. Increased bone adiposity and PPARgamma2 expression in type I diabetic mice. *Endocrinology*, 2005, 146, 3622–31.
- Boyden L.M., Mao J., Belsky J., Mitzner L., Farhi A., Mitnick M.A., Wu D., Insogna K., Lifton R.P. High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5. *N Engl J Med*, 2002, 346, 1513–21.
- Burguera B., Hofbauer L., Thomas T., Gori F., Lassam J., Laasko K., Evans G., Khosla S., Riggs B.L., Turner R.T. Leptin reduces ovariectomy-induced bone loss in rats. *Endocrinology*, 2001, 142, 3546–53.
- Canalis E., Economides A.N., Gazzerro E. Bone morphogenetic proteins, their antagonists, and the skeleton. *Endocr Rev*, 2003, 24, 218–35.
- Cheng S.L., Shao J.S., Charlton-Kachigian N., Loewy A.P., Towler D.A. MSX2 promotes osteogenesis and suppresses adipogenic differentiation of multipotent mesenchymal progenitors. *J Biol Chem*, 2003, 278, 45969–77.
- Ducy P., Zhang R., Geoffroy V., Ridall A.L., Karsenty G. Osf2/Cbfa1: a transcriptional activator of osteoblast differentiation. *Cell*, 1997, 89, 747–54.
- Ducy P., Amling M., Takeda S., Priemel M., Schilling A.F., Beil F.T., Shen J., Vinson C., Rueger J.M., Karsenty G. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell*, 2000, 100, 197–207.
- Duncan R.L., Turner C.H. Mechanotransduction and the functional response of bone to mechanical strain. *Calcif Tissue Int*, 1995, 57, 344–58.
- Eleftheriou F., Takeda S., Ebihara K., Magre J., Patano N., Kim C.A., Ogawa Y., Liu X., Ware S.M., Craigen W.J., Robert J.J., Vinson C., Nakao K., Capeau J., Karsenty G. Serum leptin level is a regulator of bone mass. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101, 3258–63.
- Enomoto H., Enomoto-Iwamoto M., Iwamoto M., Nomura S., Himeno M., Kitamura Y., Kishimoto T., Komori T. Cbfa1 is a positive regulatory factor in chondrocyte maturation. *J Biol Chem*, 2000, 275, 8695–702.
- Farooqi I.S., Yeo G.S., Keogh J.M., Aminian S., Jebb S.A., Butler G., Cheetham T., O'Rahilly S. Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency. *J Clin Invest*, 2000, 106, 271–9.
- Frost H.M. Bone “mass” and the “mechanostat”: a proposal. *Anat Rec*, 1987, 219, 9–19.
- Fujita T., Fukuyama R., Izumo N., Hirai T., Meguro T., Nakamura H., Koida M. Transactivation of core binding factor alpha1 as a basic mechanism to trigger parathyroid hormone-induced osteogenesis. *Jpn J Pharmacol*, 2001, 86, 405–16.
- Garnero P., Vassy V., Bertholin A., Riou J.P., Delmas P.D. Markers of bone turnover in hyperthyroidism and the

- effects of treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 78, 955–9.
- Gong Y., Slee B., Fukai N., Rawadi G., Roman-Roman S., Reginato M., Wang H., Cundy T., Glorieux F.H., Lev D., Zacharin M., Oexle K., Marcelino J., Suwairi W., Heeger S., et coll. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell*, 2001, 107, 513–23.
- Hamrick M.W., Pennington C., Newton D., Xie D., Isaacs C. Leptin deficiency produces contrasting phenotypes in bones of the limb and spine. *Bone*, 2004, 34, 376–83.
- Harada S., Rodan G.A. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature*, 2003, 423, 349–55.
- Henry B.A., Goding J.W., Alexander W.S., Tilbrook A.J., Canny B.J., Dunshea F., Rao A., Mansell A., Clarke I.J. Central administration of leptin to ovariectomized ewes inhibits food intake without affecting the secretion of hormones from the pituitary gland: evidence for a dissociation of effects on appetite and neuroendocrine function. *Endocrinology*, 1999, 140, 1175–82.
- Hoffmann H.M., Catron K.M., van Wijnen A.J., McCabe L.R., Lian J.B., Stein G.S., Stein J.L. Transcriptional control of the tissue-specific, developmentally regulated osteocalcin gene, requires a binding motif for the Msx family of homeodomain proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994, 91, 12887–91.
- Hoshi K., Komori T., Ozawa H. Morphological characterization of skeletal cells in Cbfa1-deficient mice. *Bone*, 1999, 25, 639–51.
- Ichida F., Nishimura R., Hata K., Matsubara T., Ikeda F., Hisada K., Yatani H., Cao X., Komori T., Yamaguchi A., Yoneda T. Reciprocal roles of MSX2 in regulation of osteoblast and adipocyte differentiation. *J Biol Chem*, 2004, 279, 34015–22.
- Jones G., Strugnell S.A., DeLuca H.F. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev*, 1998, 78, 1193–231.
- Klaushofer K., Varga F., Glantschnig H., Fratzl-Zelman N., Czerwenka E., Leis H.J., Koller K., Peterlik M. The regulatory role of thyroid hormones in bone cell growth and differentiation. *J Nutr*, 1995, 125(Suppl), 1996–2003.
- Kobayashi H., Gao Y., Ueta C., Yamaguchi A., Komori T. Multilineage differentiation of Cbfa1-deficient calvarial cells in vitro. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 273, 630–6.
- Komori T., Yagi H., Nomura S., Yamaguchi A., Sasaki K., Deguchi K., Shimizu Y., Bronson R.T., Gao Y.H., Inada M., Sato M., Okamoto R., Kitamura Y., Yoshiki S., Kishimoto T. Targeted disruption of Cbfa1 results in a complete lack of bone formation owing to maturational arrest of osteoblasts. *Cell*, 1997, 89, 755–64.
- Li X., Zhang Y., Kang H., Liu W., Liu P., Zhang J., Harris S.E., Wu D. Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling. *J Biol Chem*, 2005, 280, 19883–7.
- Mannstadt M., Juppner H., Gardella T.J. Receptors for PTH and PTHrP: their biological importance and functional properties. *Am J Physiol*, 1999, 277, 665–75.
- Marcus R. Skeletal effects of growth hormone and IGF-I in adults. *Endocrine Rev*, 1997, 7, 53–5.
- Martin A., de Vittoris R., David V., Moraes R., Begeot M., Lafage-Proust M.H., Alexandre C., Vico L., Thomas T. Leptin modulates both resorption and formation while preventing disuse-induced bone loss in tail-suspended female rats. *Endocrinology*, 2005, 146, 3652–9.
- Nakashima K., Zhou X., Kunkel G., Zhang Z., Deng J.M., Behringer R.R., de Crombrughe B. The novel zinc finger-containing transcription factor osterix is required for osteoblast differentiation and bone formation. *Cell*, 2002, 108, 17–29.
- Oshima K., Nampei A., Matsuda M., Iwaki M., Fukuhara A., Hashimoto J., Yoshikawa H., Shimomura I. Adiponectin increases bone mass by suppressing osteoclast and activating osteoblast. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 331, 520–526.
- Owen T.A., Aronow M., Shalhoub V., Barone L.M., Wilming L., Tassinari M.S., Kennedy M.B., Pockwinse S., Lian J.B., Stein G.S. Progressive development of the rat osteoblast phenotype in vitro: reciprocal relationships in expression of genes associated with osteoblast proliferation and differentiation during formation of the bone extracellular matrix. *J Cell Physiol*, 1990, 143, 420–30.
- Paech K., Webb P., Kuiper G.G., Nilsson S., Gustafsson J., Kushner P.J., Scanlan T.S. Differential ligand activation of estrogen receptors ERalpha and ERbeta at AP1 sites. *Science*, 1997, 277, 1508–10.
- Panganiban G., Rubenstein J.L.R. Developmental function of the Distal-less/Dlx homeobox genes. *Development*, 2002, 129, 4371–86.
- Pfeilschifter J., Wolf O., Naumann A., Minne H.W., Mundy G.R., Ziegler R. Chemotactic response of osteoblastlike cells to transforming growth factor beta. *J Bone Miner Res*, 1990, 5, 825–30.
- Rickard D.J., Subramaniam M., Spelsberg T.C. Molecular and cellular mechanisms of estrogen action on the skeleton. *J Cell Biochem*, 1999, 33, 123–32.
- Rodan S.B., Wesolowski G., Yoon K., Rodan G.A.R. Opposing effects of FGF and pertussis toxin on alkaline phosphatase, osteopontin osteocalcin and type I collagen mRNA levels in ROS 17/2.8 cells. *J Biol Chem*, 1989, 264, 19934–41.
- Rouayrenc J.F., Vignon F., Bringer J., Pujol P. Non-genomic steroid effects: estrogen action revisited. *Ann Endocrinol*, 2000, 61, 517–523.
- Ryoo H.M., Hoffmann H.M., Beumer T., Frenkel B., Towler D.A., Stein G.S., Stein J.L., van Wijnen A.J., Lian J.B. Stage-specific expression of Dlx-5 during osteoblast differentiation: involvement in regulation of osteocalcin gene expression. *Mol Endocrinol*, 1997, 11, 1681–94.
- Ryoo H.M., Lee M.H., Kim Y.J. Critical molecular switches involved in BMP-2-induced osteogenic differentiation of mesenchymal cells. *Gene*, 2006, 366, 51–7.
- Shirakabe K., Terasawa K., Miyama K., Shibuya H., Nishida E. Regulation of the activity of the transcription factor Runx2 by two homeobox proteins, Msx2 and Dlx5. *Genes Cells*, 2001, 6, 851–6.

- Spelsberg T.C., Subramaniam M., Riggs B.L., Khosla S. The actions and interactions of sex steroids and growth factors/cytokines on the skeleton. *Mol Endocrinol*, 1999, 13, 819–28.
- Spiegelman B.M., Flier J.S. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell*, 2001, 104, 531–43.
- Stein G.S., Lian J.B. Molecular mechanisms mediating proliferation/differentiation interrelationships during progressive development of the osteoblast phenotype. *Update Endocrin Rev*, 1995, 4, 290–7.
- Sun L., Peng Y., Sharrow A.C., Iqbal J., Zhang Z., Papachristou D.J., Zaidi S., Zhu L.L., Yaroslavskiy B.B., Zhou H., Zallone A., Sairam M.R., Kumar T.R., Bo W., Braun J., Cardoso-Landa L., Schaffler M.B., Moonga B.S., Blair H.C., Zaidi M. FSH directly regulates bone mass. *Cell*, 2006, 125, 247–60.
- Swarthout J.T., D'Alonzo R.C., Selvamurugan N., Partridge N.C. Parathyroid hormone-dependent signaling pathways regulating genes in bone cells. *Gene*, 2002, 282, 1–17.
- Takahashi Y., Okimura Y., Mizuno I., Iida K., Takahashi T., Kaji H., Abe H., Chihara K. Leptin induces mitogen-activated protein kinase-dependent proliferation of C3H10T1/2 cells. *J Biol Chem*, 1997, 272, 12897–900.
- Takeda S., Eleftheriou F., Levasseur R., Liu X., Zhao L., Parker K.L., Armstrong D., Ducy P., Karsenty G. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell*, 2002, 111, 305–17.
- Thomas T., Gori F., Khosla S., Jensen M.D., Burguera B., Riggs B.L. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology*, 1999, 140, 1630–8.
- Tintut Y., Parhami F., Le V., Karsenty G., Demer L.L. Inhibition of osteoblast-specific transcription factor Cbfa1 by the cAMP pathway in osteoblastic cells. Ubiquitin/proteasome-dependent regulation. *J Biol Chem*, 1999, 274, 28875–9.
- Wallace H., McLaren K., Al-Shawi R., Bishop J.O. Consequences of thyroid hormone deficiency induced by the specific ablation of thyroid follicle cells in adult transgenic mice. *J Endocrinol*, 1994, 143, 107–20.
- Wells T., Houston P.A. Skeletal growth acceleration with growth hormone secretagogues in transgenic growth retarded rats : pattern-dependent effects and mechanisms of desensitization. *J Neuroendocrinol*, 2001, 13, 496–504.
- White C., Gardiner E., Eisman J. Tissue specific and vitamin D responsive gene expression in bone. *Mol Biol Rep*, 1998, 25, 45–61.
- Winkler D.G., Sutherland M.K., Geoghegan J.C., Yu C., Hayes T., Skonier J.E., Shpektor D., Jonas M., Kovacevich B.R., Staehling-Hampton K., Appleby M., Brunkow M.E., Latham J.A. Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist. *EMBO J*, 2003, 22, 6267–76.
- Yamaguchi A., Komori T., Suda T. Regulation of osteoblast differentiation mediated by bone morphogenetic proteins, hedgehogs, and Cbfa1. *Endocr Rev*, 2000, 21, 393–411.
- Yamaguchi A., Ishizuya T., Kintou N., Wada Y., Katagiri T., Wozney J.M., Rosen V., Yoshiki S. Effects of BMP-2, BMP-4, and BMP-6 on osteoblastic differentiation of bone marrow-derived stromal cell lines, ST2 and MC3T3-G2/PA6. *Biochem. Biophys Res Commun*, 1996, 220, 366–71.
- Yamaguchi M., Kishi S., Hoshi T. Effect of insulin administration on bone formation is impaired in rats with skeletal unloading. *Biol Pharm Bull*, 1993, 16, 1179–81.
- Yang X., Karsenty G. ATF4, the osteoblast accumulation of which is determined post-translationally, can induce osteoblast-specific gene expression in non-osteoblastic cells. *J Biol Chem*, 2004, 279, 47109–14.
- Yang X., Schinke T., Karsenty G. An Osteoblast-Specific Transcription Factor Required for Osteogenesis In Vivo But Transcribed from a Ubiquitous Gene. *J Bone Miner Res*, 2002, 17, 156.