

Modélisation du remodelage osseux

Napo Bonfoh

Ecole Nationale d'Ingénieurs de Metz (ENIM)- Université Paul Verlaine de Metz,
Laboratoire de Fiabilité Mécanique (LFM), France, bonfoh@enim.fr

Massamaesso Bilasse

Ecole Nationale d'Ingénieurs de Metz (ENIM)- Université Paul Verlaine de Metz,
Laboratoire de Fiabilité Mécanique (LFM), France

Paul Lipinski

Ecole Nationale d'Ingénieurs de Metz (ENIM)- Université Paul Verlaine de Metz,
Laboratoire de Fiabilité Mécanique (LFM), France

Résumé

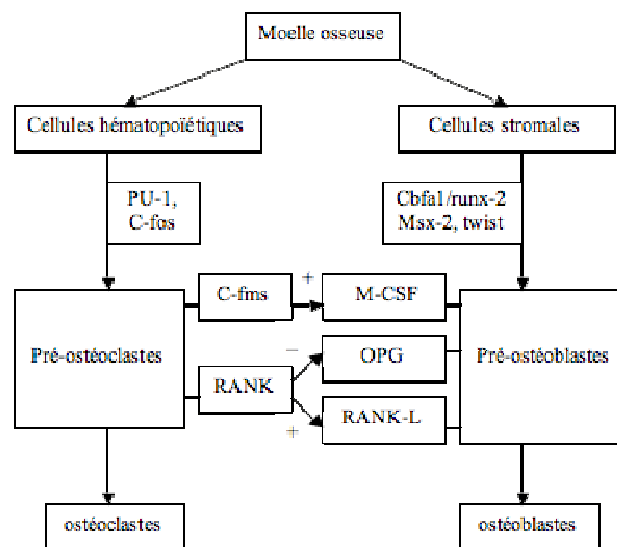
Les tissus osseux sont des constituants essentiels de l'appareil squelettique. Après la croissance jusqu'à l'âge adulte, quand bien même la masse osseuse semble constante, les tissus osseux ne sont pas pour autant figés. Au contraire, ce sont des matériaux vivants en perpétuel remaniement et capables de s'auto-réparer, d'adapter leur masse, leur forme et leurs propriétés à des modifications d'ordre biologique et mécanique dans leur environnement. La modélisation du remodelage osseux est d'actualité pour des applications médicales non seulement dans la guérison et la régénérescence osseuses suite aux fractures ou poses d'implants, mais aussi dans le traitement des maladies osseuses. Le remodelage est le résultat d'un processus biologique complexe entre les cellules responsables de la résorption, les ostéoclastes et les cellules responsables de l'apposition, les ostéoblastes. L'équilibre entre la destruction et la formation de l'os est régulé par un réseau complexe d'interactions entre ces cellules osseuses. La plupart des modèles ne rendent pas compte de cette compétition entre les ostéoclastes et les ostéoblastes dans leurs activités. Ainsi, le but de cette étude est d'analyser l'influence de ces interactions cellulaires sur le remodelage. A l'échelle macroscopique, le remodelage est contrôlé par des chargements mécaniques. A l'aide d'un stimulus énergétique, nous avons formulé des lois permettant de relier ce stimulus mécanique aux facteurs biologiques exprimés à l'échelle cellulaire. Ainsi, un stimulus mécanique élevé produira des facteurs biologiques conduisant à l'apposition, et inversement un stimulus faible fait exprimer des facteurs biologiques conduisant à la résorption. Ce modèle de remodelage appliqué aux sollicitations simples de traction et de flexion nous donne des résultats satisfaisants du comportement adaptatif des tissus osseux.

Abstract

Bone remodeling occurs in adult's skeleton to adapt its architecture to external loadings. This involves bone resorption by osteoclasts cells followed by formation of new bone by osteoblasts cells. During bone remodeling, osteoclasts and osteoblasts interact among themselves by expressing autocrine and paracrine factors that regulate cells' population. Therefore, changes in bone density at a discrete site of bone remodeling depend on the amount of each cell's population acting on the site. Most of the current models of bone remodeling do not consider cellular mechanisms. The aim of this paper is to construct a model that takes into account the opposite activity of osteoclasts and osteoblasts. Komarova et al. [1] proposed a system of differential equations that describes bone cells' interactions by using parameters characterizing autocrine and paracrine factors. Such equations allowed us to determine how the autocrine and paracrine factors vary in response to an external stimulus. Equations were treated under *Mathematica 6.0* software. Higher stimuli lead to an increase in bone density; lower stimuli lead to a decrease in bone density and stimuli near a reference value result in an equilibrium state. The model when applied to simple load cases such as tension and bending gives satisfactory results in accordance with bone adaptive behavior.

1. INTRODUCTION

Les tissus osseux sont des constituants essentiels de l'appareil squelettique. Outre leur importance sur le plan mécanique, les tissus osseux constituent un réservoir métabolique des sels minéraux indispensables à l'homéostasie. Le squelette adulte se renouvelle en permanence de l'ordre de 10% par an dans des unités cellulaires de base où agissent les ostéoclastes et les ostéoblastes [2]. Ce processus de remodelage permet à l'os d'adapter sa masse osseuse et ses propriétés mécaniques aux sollicitations mécaniques, à la réparation des fractures et au maintien de l'équilibre calcique. Au cours du remodelage, l'os est détruit par les ostéoclastes et remplacé par de l'os nouveau par les ostéoblastes. Pour cela, les ostéoclastes et les ostéoblastes doivent se différencier et agir de façon concertée pour maintenir l'équilibre entre la destruction et la formation de l'os.



(+) : stimule la différenciation ostéoclastique ; (-) : inhibe la différenciation ostéoclastique

Figure 1 Schématisation de l'ostéoclastogénèse et de l'ostéoblastogénèse

Les ostéoclastes et les ostéoblastes sont issus de la moelle osseuse. Leur différenciation est contrôlée par des processus complexes où interviennent les facteurs de transcription présents dans leur environnement et des interactions cellule à cellule. Les précurseurs des ostéoclastes sont des cellules souches hématopoïétiques qui se différencient en pré-ostéoclastes en présence des facteurs de transcription «PU-1» et «c-fos». Les précurseurs ostéoblastiques sont des cellules souches mésenchymateuses du stroma médullaire. L'expression des facteurs de transcription tels que «cbfa1/runx-2» (core binding factor a1), «msx-2», «Dlx5» et «Twist» sont nécessaires à la différenciation de ces cellules en pré-ostéoblastes. La différenciation des pré-ostéoclastes en ostéoclastes est initiée puis reste sous le contrôle des pré-ostéoblastes par des interactions protéiniques. A ce stade, les pré-ostéoclastes expriment les protéines «C-fms» et «RANK» (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa). Réciproquement, les pré-ostéoblastes expriment les protéines récepteurs qui sont respectivement le «M-CSF» (Macrophage Colony Stimulating Factor) et «RANK-L» ou «OPG» (Ligand de RANK ou Ostéoprogétérine). La combinaison RANK/RANK-L stimule la différenciation ostéoclastique alors que la combinaison RANK/OPG l'inhibe, et donc c'est le rapport

quantitatif entre ces deux protéines antagonistes qui détermine le nombre d'ostéoclastes formés. Le principe peut être résumé suivant l'organigramme ci-dessous :

Les ostéoblastes secrètent de la matrice organique ou ostéoïde contenant du collagène du type I assurant l'élasticité de l'os, des protéines (fibronectine, ostéopontine, ostéonectine, ostéocalcine, sialoprotéine) et des protéoglycans. La cellule produit ainsi environ $2 \mu\text{m}^3$ par jour de matrice osseuse qui s'accumule couche après couche pour former une bande définitive de 10 à 15 μm . [3]. La minéralisation se fait dans un deuxième temps dans les 10 à 20 jours qui suivent le dépôt de la matrice ostéoïde.

Les ostéoclastes sont des cellules géantes multinucléées de 50 à 100 μm de diamètre avec de nombreux lysosomes contenant de grandes quantités de phosphatase acide destinée à dégrader la partie organique de l'os. Au cours de la résorption, l'ostéoclaste se déplace sur la surface osseuse créant ainsi une succession de lacunes. Ces lacunes mesurent en moyenne 70 μm de long, 30 μm de large et 30 μm de profondeur. On estime qu'il faut 100 à 1000 ostéoblastes pour combler la lacune résorbée par un seul ostéoclaste. La durée de vie d'un ostéoclaste est en moyenne de 15 jours, après il meurt par apoptose, c'est à dire une mort programmée.

Les activités des ostéoblastes et des ostéoclastes sont couplées dans le temps et dans l'espace au sein d'une unité fonctionnelle de remodelage appelée Basic Multicellular Unit (BMU). L'os est ainsi formé de millions de BMU actives à tout instant et progressant de manière asynchrone dans les tissus osseux, les ostéoclastes étant à l'avant et les ostéoblastes à l'arrière. Ceci représente 5 à 25% de la surface remodelée. Une BMU a pour dimensions 1 à 2 mm de long et 0.2 à 0.4 mm de large [2]. La profondeur de résorption est estimée à 60 μm [5]. La durée de vie d'une BMU va de 6 à 9 mois.

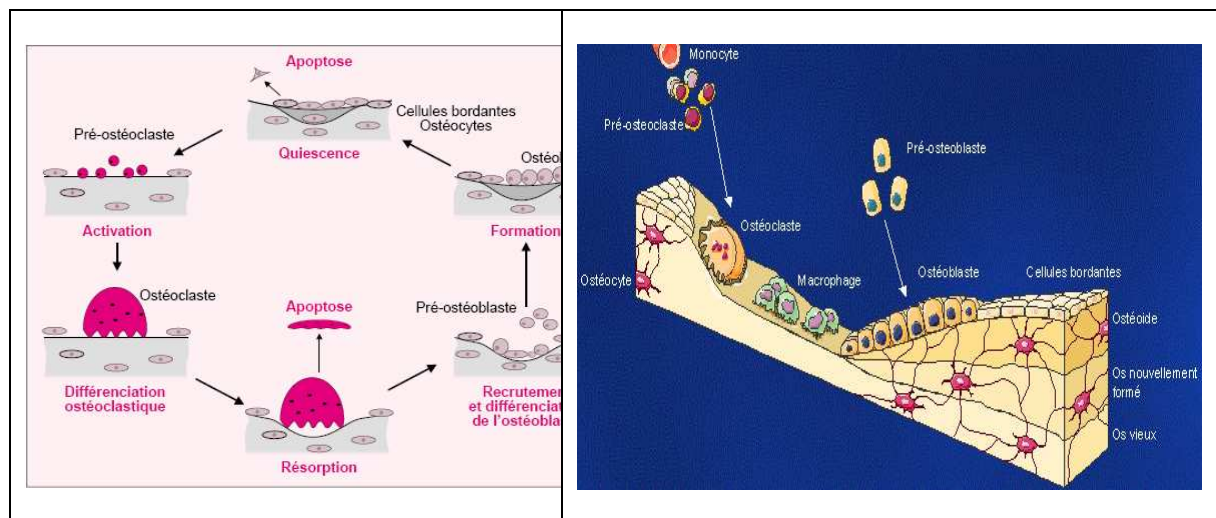


Figure 2. Cycle du remodelage osseux

L'os est une source (site de production) et une réserve (site de stockage) du calcium. Il participe à la régulation de la calcémie avec les reins et l'intestin. Ainsi, l'homéostasie qui implique le remodelage et l'équilibre entre l'activité des ostéoclastes et des ostéoblastes est régulée de façon très complexe impliquant des hormones (parathormone, calcitonine, œstrogène, vitamine D,...etc.) qui stimulent les

cellules osseuses dans l'expression des protéines d'interaction et dans la production des facteurs autocrines et paracrines.

Par exemple, si la concentration en calcium est faible, la parathormone stimule les pré-ostéoblastes à sécréter plus du RANK-L que d'OPG, et inversement lorsque la concentration du calcium est en excès, la calcitonine stimule les pré-ostéoblastes pour une plus grande production d'OPG. Les facteurs autocrines sont celles produites par une cellule pour réguler sa propre activité. Les facteurs paracrines sont celles produites par une cellule pour réguler l'activité d'une autre cellule. Ainsi, en dehors des protéines, quelques facteurs et leur effet sont regroupés dans le tableau ci-dessous :

	Autocrines	Paracrines
Facteurs produits par les ostéoclastes	TGF (-)	TGF, BMP, Mim-1 (+) PDGF(-)
Facteurs produits par les ostéoblastes	BMP, IGF, PDGF, FGF, TGF (+) TNF, PGE (-)	IL, TNF, PGE (+) TGF (-)

Tableau 1. Facteurs autocrines et paracrines

TGF: Transforming Growth Factor; BMP: Bone Morphogenetic Protein; PDGF: Platelet Derived Growth Factor; IGF: Insulin Growth Factor; FGF: Fibroblast Growth factor; TNF: Tumor Necrosis Factor ; IL: Interleukine; PGE: Prostaglandine; (+) : effet stimulateur ; (-) : effet inhibiteur.

Le remodelage est donc le résultat d'un processus biologique complexe entre les cellules responsables de la résorption, les ostéoclastes et celles responsables de l'apposition, les ostéoblastes. L'équilibre entre la destruction et la formation de l'os est régulé par un réseau complexe d'interactions entre les cellules osseuses. Jusqu'alors, la plupart des modèles de remodelage établis par les auteurs ne prennent pas en compte cette compétition entre les ostéoclastes et les ostéoblastes dans leur activité. Le but de la présente étude est d'analyser l'influence de ces interactions cellulaires sur le processus remodelage osseux.

Nous présenterons d'abord les différents mécanismes cellulaires impliqués dans le remodelage osseux. A partir d'un modèle établi par Komarova et *al.* [1], nous proposerons une approche du remodelage prenant en compte les interactions cellulaires initiées par un stimulus et enfin ce modèle sera appliqué à des sollicitations mécaniques simples pour en évaluer les prédictions.

2. MODELISATION DU REMODELAGE OSSEUX

La biologie du remodelage osseux décrite dans les paragraphes précédents montre clairement l'implication des cellules sensorielles ainsi que les interactions entre les ostéoclastes et les ostéoblastes dans les BMU, d'où la nécessité de prendre en compte ces aspects dans la modélisation du remodelage.

2. 1. L'interaction cellulaire

Lorsqu'un signal mécanique consécutif aux sollicitations est reçu par les ostéocytes, le stimulus mécanique se traduit à l'échelle biologique par l'expression des facteurs autocrines et paracrines qui

régissent la formation et l'activité des ostéoclastes et des ostéoblastes. La dynamique des cellules au sein d'une BMU est décrite par un système d'équations différentielles initialement suggéré par Komarova et al.[1].

$$\frac{dx_i(t)}{dt} = \alpha_i x_i^{g_{ii}} x_i^{g_{ij}} - \beta_i x_i; \quad i=1,2; \quad x_1(0)=10; \quad x_2(0)=0; \tag{1}$$

Les ostéoclastes et les ostéoblastes sont désignés par $i=1$ et $i=2$ respectivement ; x_i représente le nombre total de cellules i . g_{ii} décrit l'effet des facteurs autocrines d'une cellule i (ostéoclastes ou ostéoblastes). De même, g_{ij} traduit l'effet des facteurs paracrines destinés à réguler la formation et l'activité des cellules j ($j \neq i$) ; selon le principe représenté par la figure 1.

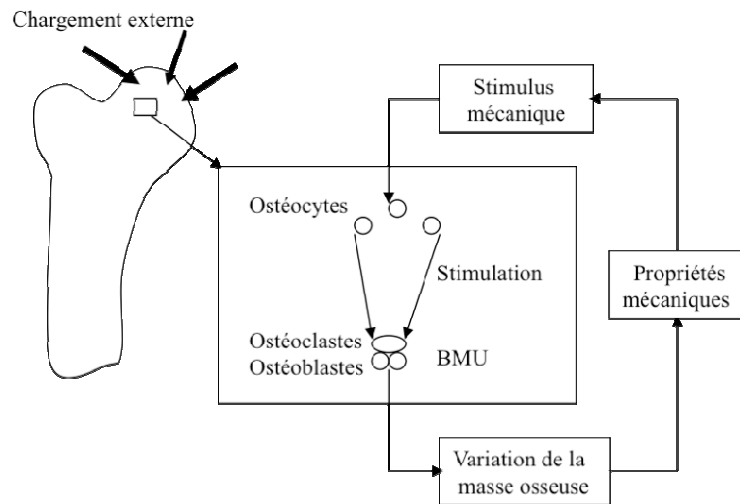


Figure 3. Schéma de principe du remodelage osseux

α_i et β_i représentent respectivement la vitesse de production et la vitesse de disparition d'une cellule i . Le remodelage dans une BMU est supposé s'initier par une population de 10 ostéoclastes, les ostéoblastes étant en cours de formation. A tout instant, il existe des ostéoclastes et des ostéoblastes moins différenciés au repos et donc incapables de résorber ou d'apposer de la masse osseuse. On note \bar{x}_i leurs nombres respectifs solutions des équations :

$$\frac{dx_i(t)}{dt} = 0 \tag{2}$$

Le nombre d'ostéoclastes et d'ostéoblastes actifs est alors:

$$y_i = \begin{cases} x_i - \bar{x}_i & \text{si } x_i > \bar{x}_i \\ 0 & \text{si } x_i \leq \bar{x}_i \end{cases} \tag{3}$$

La variation de la masse osseuse devient:

$$\frac{dm}{dt} = \frac{dm_{\text{osteoblaste}}}{dt} - \frac{dm_{\text{osteoclaste}}}{dt} \quad (4)$$

La masse m issue du remodelage est la différence entre la masse apposée par les ostéoblastes $m_{\text{ostéoblastes}}$ et celle résorbée par les ostéoclastes $m_{\text{ostéoclastes}}$. La relation (4) est re-écrite en terme d'évolution de la masse au sein de la BMU en pourcentage par rapport à la masse initiale en intégrant le nombre de cellules effectrices:

$$\frac{dm}{dt} = k_2 y_2 - k_1 y_1 \quad (5)$$

k_1 est l'activité normalisée de résorption ($k_1 = 0,24\% / \text{ostéoclaste} / \text{jour}$) et k_2 est l'activité normalisée de formation ($k_2 = 0,0017\% / \text{ostéoclaste} / \text{jour}$). Le rapport entre k_1 et k_2 est de l'ordre d'une centaine conformément à la dominance de l'activité de résorption sur l'activité d'apposition.

2.2. Le stimulus mécanique

Dans l'hypothèse d'un comportement élastique isotrope de l'os, le stimulus mécanique peut être formulé sous la forme :

$$\Delta\Psi(x) = \sum_{i=1}^n \mu_i f(x, x_i) \left[\frac{\omega(x_i)}{\rho} - K_0 \right] \quad (6)$$

$\omega(x_i) = \frac{1}{2} \underline{\underline{\sigma}}(x_i) : \underline{\underline{\varepsilon}}(x_i)$ est la densité volumique d'énergie de déformation perçue par l'ostéocyte i localisé à la position x_i , ($\underline{\underline{\sigma}}$, $\underline{\underline{\varepsilon}}$) les tenseurs des contraintes et des déformations et ρ la densité osseuse. $\frac{\omega(x_i)}{\rho}$ représente le signal reçu par l'ostéocyte i et K_0 le signal de référence. μ_i est un coefficient caractéristique de la sensibilité de l'ostéocyte i ; $\mu_i = 1$ pour une sensibilité normale maximale. Ce stimulus mécanique est la somme des signaux envoyés par tous les ostéocytes situés dans le domaine d'influence.

$$f(x, x_i) = \begin{cases} e^{-\frac{d(x, x_i)}{D}} & \text{si } d \leq D \\ 0 & \text{si } d > D \end{cases} \quad (7)$$

une fonction d'influence spatiale qui décroît avec la distance d entre l'ostéocyte en x_i et la position x du point de la BMU où est évalué le stimulus mécanique $\Delta\Psi$. Un ostéocyte ne peut envoyer un signal au delà de son rayon d'influence D . n est le nombre total d'ostéocytes dans la BMU. Signalons que d'autres types de stimulus peuvent également être envisagés: déformation, contrainte, etc...

2.3. Propriétés mécaniques

Le stimulus mécanique $\Delta\Psi$ se traduit à l'échelle biologique par des facteurs autocrines et paracrines représentés par les coefficients g_{ij} . On peut définir une loi d'évolution de ces coefficients en fonction

du stimulus $g_{ij} = h(\Delta\Psi)$. La masse ou la densité osseuse à tout instant du cycle de remodelage est alors obtenue par intégration de la relation (5), ρ_0 étant la densité initiale.

$$\rho(t) = \frac{\rho_0}{100} \int_0^t (k_2 y_2 - k_1 y_1) dt \tag{8}$$

Le module d'Young actuel est finalement déduit de la relation :

$$E^{Young} = \begin{cases} 2014 \rho^{2,5} & \text{pour } \rho \leq 1,2 \text{ g/cm}^3 \\ 1762 \rho^{3,2} & \text{pour } \rho > 1,2 \text{ g/cm}^3 \end{cases} \tag{9}$$

3. APPLICATIONS

Le stimulus reçu au sein de la BMU se traduit en facteurs autocrines et paracrines. Pour des raisons simplificatrices, on néglige les facteurs autocrines, c'est-à-dire l'influence d'une cellule sur elle-même par rapport à l'effet sur une cellule différente. Nous avons estimé l'évolution des facteurs paracrines en fonction du stimulus de façon à stabiliser l'apposition au delà d'un certain seuil du stimulus. En effet, un stimulus aussi élevé ne peut provoquer une apposition ou une résorption infinie:

$$\begin{cases} g_{12} = a_1 + b_1 e^{-\gamma_1 \Delta\Psi} \\ g_{21} = a_2 + b_2 e^{-\gamma_2 |\Delta\Psi|} \end{cases} \tag{10}$$

(a_1, a_2, b_1, b_2) sont des constantes, (γ_1, γ_2) des coefficients régulant la production des effets d'une cellule sur autre de nature différente.

α_1	β_1	k_1	a_1	b_1	γ_1	K_0
3 cellules/jour	0,2 cellules/jour	0,24%	1,6	-0,49	16,67 g/jour	0,002 J/g
α_2	β_2	k_2	a_2	b_1	γ_2	$\rho_{cortical}$
4 cellules/jour	0,02 cellules/jour	0,0017%	-1,6	0,6	33,37 g/jour	1,94 g/cm ³

Tableau 2

Les courbes de la figure 4 montrent que le stimulus quelle que soit sa valeur a un effet stimulateur des ostéoclastes sur les ostéoblastes ($g_{12} > 0$) et un effet inhibiteur des ostéoblastes sur les ostéoclastes ($g_{21} < 0$).

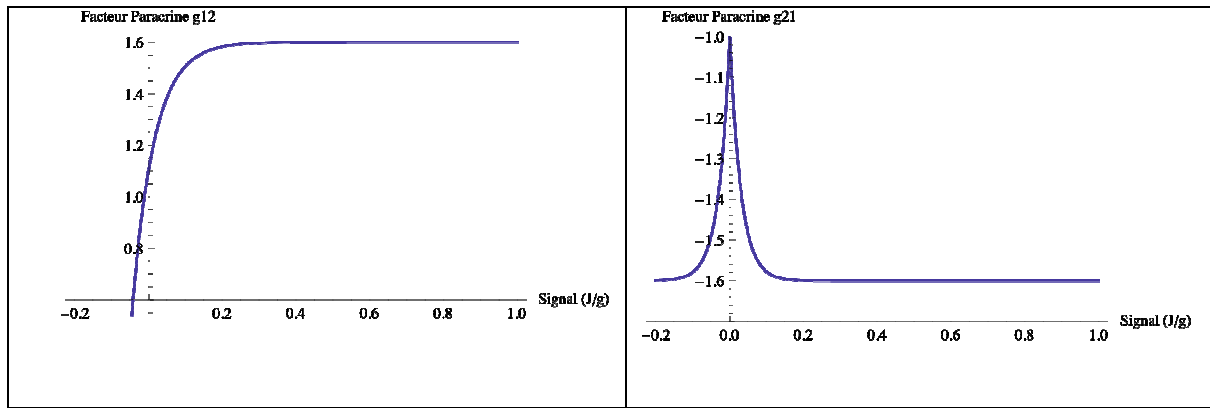


Figure 4. Facteurs paracrines en fonction du signal dans la BMU

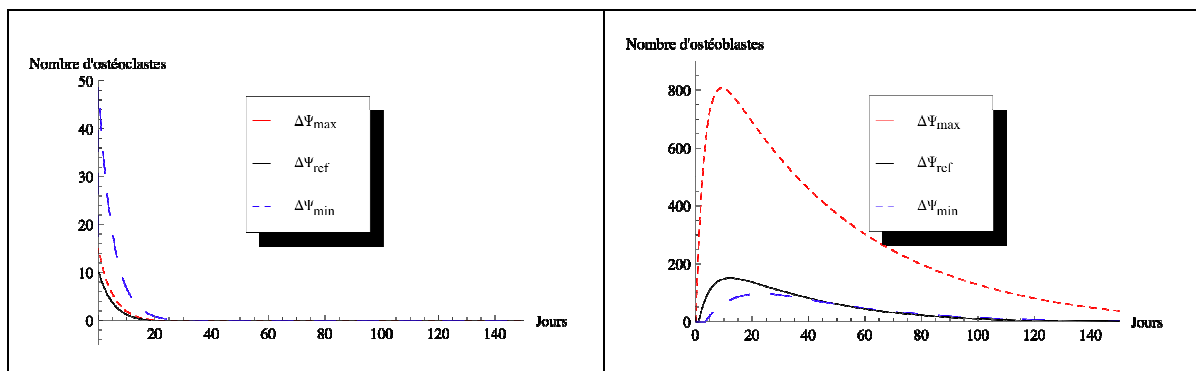


Figure 5. Evolution du nombre de cellules au cours d'un cycle de remodelage

Ainsi, pour un stimulus élevé, l'effet stimulateur des ostéoclastes sur les ostéoblastes est important de même que l'effet inhibiteur des ostéoblastes sur les ostéoclastes. En conséquence, il y aura plus d'ostéoblastes que d'ostéoclastes. Inversement, pour un stimulus faible, l'effet stimulateur des ostéoclastes sur les ostéoblastes est faible et donc il y aura moins d'ostéoblastes formés. A partir de $\Delta\Psi \approx 0,3 J/g$, les courbes se saturent montrant qu'au delà de ce stimulus, les facteurs exprimés demeurent globalement invariants.

Les courbes de la figures 5 décrivent l'influence d'un signal mécanique sur l'activité cellulaire. Trois valeurs extrêmes ont été considérées: un signal minimal $\Delta\Psi_{\min} = -0.0537 J/g$, un signal seuil correspondant au signal de référence $\Delta\Psi_{ref} = 0 J/g$ et un signal maximal $\Delta\Psi_{\max} = 1.04 J/g$. Les courbes traduisent l'évolution du nombre des cellules durant un cycle de remodelage de 150 jours [1].

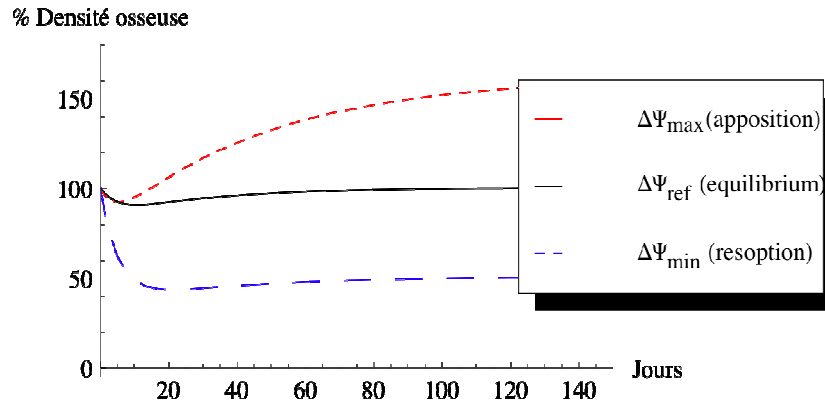


Figure 6. Evolution de la densité osseuse pendant un cycle de remodelage

Le nombre de cellules actives dans une BMU augmentent jusqu'à une valeur maximale puis décroît progressivement jusqu'à la fin du cycle où toutes les cellules meurent. Durant une première phase, la densité osseuse décroît du fait de l'activité prépondérante des ostéoclastes. Puis au cours d'une seconde phase l'activité des ostéoblastes l'emporte sur les premières ; la densité croît. La valeur de la densité à l'issue du cycle du nombre de chaque cellules. Ce nombre étant relié à la valeur du signal reçu dans la BMU.

Les résultats du modèle ont été aussi analysés pour un spécimen osseux soumis à diverses sollicitations telles qu'une traction uni-axiale et une flexion simple. L'échantillon osseux est considéré comme un matériau poreux élastique avec une porosité variable avec l'état de déformation.

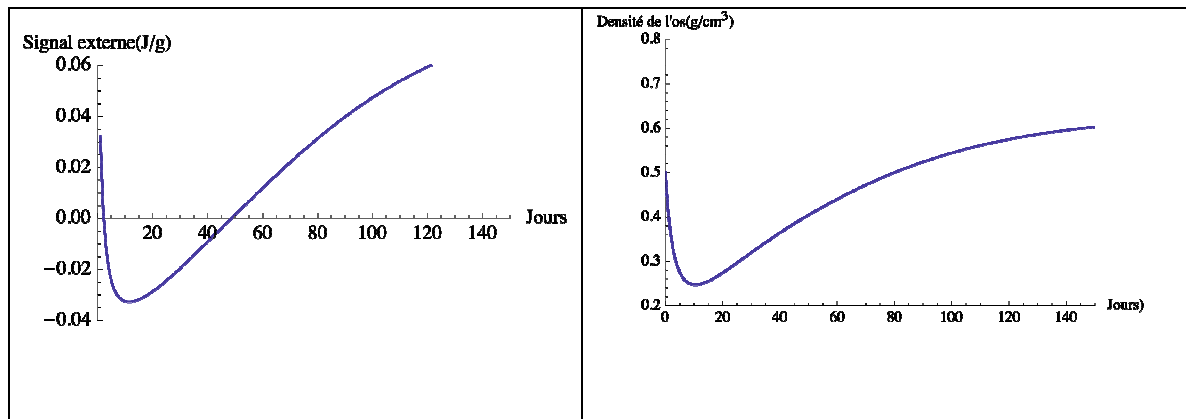


Figure 7. Signal mécanique et densité osseuse dans un essai de traction uniaxiale $E = 0,04\%$

Les figures 7 présentent la variation du signal et de la densité d'un os trabéculaire soumis à une déformation uniaxiale de 0,4%. Une chute de la valeur du signal conduit à une résorption alors qu'une forte valeur du signal mécanique induit une apposition : l'os adapte sa densité et ses propriétés aux variations du stimulus extérieur.

4. CONCLUSION

La présente étude propose une modélisation du remodelage osseux à travers l'activité antagoniste des ostéoclastes et des ostéoblastes. Cette étude a permis de remonter à l'échelle cellulaire pour appréhender les processus biologiques intervenant dans le remodelage. Il ressort qu'à l'échelle cellulaire, le remodelage est contrôlé par des facteurs biologiques exprimés par les ostéoclastes et les ostéoblastes auto-régulant ou inter-régulant leur activité.

A l'échelle macroscopique, le remodelage étant contrôlé par des chargements mécaniques, à l'aide d'un stimulus énergétique. Nous avons formulé des lois scalaires reliant ce stimulus mécanique aux facteurs biologiques exprimés à l'échelle cellulaire. Ainsi, un stimulus élevé fait produire des facteurs biologiques conduisant à l'apposition et inversement un stimulus faible fait exprimer des facteurs biologiques conduisant à la résorption. Ce modèle de remodelage appliqué aux sollicitations simples de traction et de flexion a donné des résultats concordant avec le comportement adaptatif des tissus osseux.

La prise en compte de l'anisotropie du comportement des tissus osseux exige la formulation d'un stimulus tensoriel et dans ce cadre, on pourrait envisager une loi tensorielle entre ce stimulus mécanique et les facteurs biologiques. Enfin, la modélisation du remodelage à l'échelle de l'os passe par la prise en compte de l'activité asynchrone des sites de remodelage.

5. REFERENCES

- 1 KOMAROVA S.V., SMITH R.J., DIXON S.J., SIMS S.M., and WAHL L.M. Mathematical model predicts a critical role for osteoclast autocrine regulation in the control of bone remodeling, 33:206-15, Bone (2003).
- 2 COURET I. Biologie du remodelage osseux. Médecine Nucléaire - Imagerie Fonctionnelle et Métabolique. vol. 28-n° 2, (2004).
- 3 FROST H.M. Skeletal structural adaptations to mechanical usage: 2. Redefining Wolff's law: the remodeling problem. Anat. Rec.; 226: 414-22, (1990).
- 4 YASUDA H., SHIMA N., NAKAGAWA N., YAMAGUCHI K., KINOSAKI M., MOCHIZUKI S., TOMAYASU A., YANO K., GOTO M., MURAKAMI A. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and identical to TRANCE/RANKL. Proc. Natl. Acad. Sci.; 95:3597, USA (1997).
- 5 BARON R. L'ostéoclaste et les mécanismes moléculaires de la résorption osseuse. Médecine/Sciences, 17:1260-9, (2001).