

L2

Date : 06.03.12

Professeur : Philip

Nombre de pages : 7



UE Appareil Locomoteur

Ronéo n° : 03

Intitulé du cours : Histologie = Nouveaux mécanismes de régénération osseuse

Chef Ronéo : Sarah Iacono

Binôme : Agathe et Alison

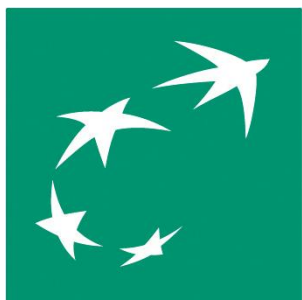
*Corporation des
Carabins Niçois*

UFR Médecine
28, av. de Valombrose
06107 Nice Cedex 2
www.carabinsnicois.com
vproneo@gmail.com

Il n'y a pas eu cours le 05.03.12.

Le cours portera sur des données toutes récentes, le top du top.

Il ne donnera pas ses diapos car elles ne lui appartiennent pas toutes, mais pour lui l'important ce sont les définitions et de comprendre le lien entre la clinique et la biologie. Cependant, on a pris des photos qu'on va (essayer de) mettre sur le forum. On n'aura pas de questions vicieuses comme en P1. Le but est que l'on comprenne le cours.



BNP PARIBAS

Nouveaux mécanismes de régénération osseuse

I. Introduction

On marche grâce à nos articulations, qui bougent grâce à nos muscles.

Les muscles se tendent et se détendent et sont accrochés sur la masse osseuse.

En permanence, on a des structures rigides : les **os**, qui vont être mobilisés par des structures élastiques : les **muscles**.

Cette jonction myo-tendineuse est le lien entre les fibres musculaires, la membrane basale et le tendon.

Le **tendon** s'insère sur l'os et notamment sur le **périoste** = capsule conjonctive autour de l'os.

→ Chaîne de continuité qui part de l'actine et la myosine jusqu'au périoste et qui agit pour tirer la masse osseuse.

Au niveau de la cellule on retrouvera :

- Des structures *rigides* : le cytosquelette entre la face interne de la membrane plasmique et la face externe du noyau.
- Des structures *souples* : membrane plasmique capable de s'accrocher grâce aux hémidesmosomes et aux intégrines, et donc de pouvoir tirer sur ces points d'accrochage.

On suit la chaîne : on part du muscle, on va sur l'os, on arrive sur les cellules osseuses accrochées à la MEC et donc sur les fibres de collagène. On a une continuité de la force exercée sur la face externe de la membrane de l'ostéocyte, puis sur la face interne de l'ostéocyte, qui se propage par le cytosquelette et arrive sur la face externe du noyau de l'ostéocyte.

On a donc une tension sur la face externe qui va induire une **modification de tension** au niveau des chromosomes qui va être capable d'activer certains gènes.

Lorsque l'on bouge, on tire sur nos ostéocytes ce qui les active. Mais ce n'est pas suffisant pour refaire de l'os.

Pour refaire de l'os, il faut marcher. Quand on marche, que l'on tape du talon, on induit des **microondes de choc** qui se propagent à l'intérieur des os, ce qui va causer des microtraumatismes voire même des nano-traumatismes.

On travaille toujours de la macroscopie jusqu'à l'intérieur du gène. Il faut des systèmes de commande qui vont passer :

- Soit par des voies biochimiques, c'est la **transduction du signal** : un facteur de croissance agit sur un récepteur qui agit en intra cytoplasmique en induisant des voies de transduction pour donner une réponse à partir de gènes.
- Soit par mécano-transduction : des modifications de forces de tension au niveau de la membrane vont agir via le cytosquelette et la membrane nucléaire sur les chromosomes, pour activer certains gènes.

Les micro / nano traumatismes touchent les fibres de collagènes qui sont reliées entre elles par des petits filaments transversaux. Lorsqu'on a ces ondes de choc, on a rupture de ces petites liaisons entre fibres de collagène.

Ces microtraumatismes induisent une **réponse inflammatoire**. La finalité de la réponse inflammatoire est la **cicatrisation**.

L'induction du remodelage osseux n'est pas aléatoire, il est piloté en permanence par l'activité physique.

- Dans le cas de grands sportifs de haut niveau ayant une activité physique démesurée, les microtraumatismes sont importants. Si c'est mal géré, on passe de réparation de microtraumatismes là pour renouveler l'os, à l'existence de fractures de fatigue ou de fracture à l'effort. On est en permanence dans un monde d'équilibre.
- Dans l'espace, on est en apesanteur, il n'y a plus ces ondes de choc. On entraîne les astronautes dans l'eau : quand on nage on n'a pas de force de contraintes → Les fibres musculaires bougent mais les tensions entre le muscle et le périoste sont moins fortes → Le risque premier des astronautes qui partent longtemps est **l'ostéoporose**. C'est pour cela qu'ils font du sport en cabine, pour reproduire ce qu'il se passe sur terre.

Plus on va essayer de respecter cette logique (pour les personnes en bonne santé), plus on a de chance de connaître la raison d'une fracture. Si c'est traumatique, il faut la traiter de manière spécifique.

Le problème c'est que beaucoup de personnes ont du mal à réparer leur os car le métabolisme osseux, le remodelage, la réparation osseuse ne vont pas marcher correctement.

D'où l'idée de développer des thérapeutiques de restimulation de la régénération osseuse pouvant passer par des voies biomécaniques, électriques ou par des thérapies cellulaires (réinjection de cellules souches mésenchymateuses si elles ne sont pas capables d'être mobilisées sur le site de la fracture).

II. Début des diapos :

Si on prend la structure brute de ce que l'on va devenir, **l'os est :**

- La **mémoire de forme de l'espèce**. Cette mémoire de forme implique une **mémoire des contraintes de forme**. Selon la forme de l'os, on aura en image miroir des contraintes liées à l'accrochage des tendons sur cet os. Je change de forme, je change de contraintes.
- La **mémoire génétique de l'espèce**. Si on veut avoir une forme, il faut avoir une mémoire qui va permettre de construire cette forme. C'est le génome qui le permet.
- La **mémoire de vie de l'espèce**. C'est une structure rigide, une carapace, produite à partir d'un même progéniteur (cellules souches mésenchymateuses), qui **va se protéger de l'extérieur** en créant cette armure de tissu osseux et qui va développer à l'intérieur le **tissu hématopoïétique** à la base de la vie, ainsi que les cellules qui vont conduire les éléments figurés du sang : les **cellules endothéliales** qui vont former les vaisseaux via la base myogénèse et angiogénèse.

Ces mêmes cellules souches vont donc donner de l'os, des vaisseaux, les globules rouges qui ont pour fonction de capter et distribuer l'oxygène extérieur, qui est la source et la condition de vie sur terre.

Si on n'a pas ces quatre paramètres, on ne peut pas vivre. Il faut nous protéger, avoir des formes spécifiques qui vont nous permettre de nous protéger, avoir un système d'oxygénation (GR, vaisseaux) et un système de renouvellement au cours du temps (développement des cellules souches et différenciation).

On a un schéma où il y a un bout d'os et un réseau vasculaire extrêmement important qui se développe autour de l'os.

A retenir que toute reconstruction osseuse, tout développement osseux (on a vu l'année dernière dans les canaux de Havers qu'il y a des vaisseaux de partout), autour de l'os, il y a une richesse vasculaire. Si on a une fracture chez une personne âgée ou une personne qui a des problèmes d'athérosclérose, **tout déficit de vascularisation va amener un défaut d'ossification**. Pas la peine d'injecter de cellules souches mésenchymateuses. **Il faut redévelopper un réseau vasculaire**.

L'os est un **capteur de contrainte**.

On prend un os brut, **par exemple** le crâne : à la surface du crâne on a des insertions de muscles, qui ont des jonctions myo-tendineuses qui vont tirer, via le périoste, l'ensemble de la base des cellules de l'os que sont les ostéocytes. L'os n'est pas structure totalement rigide. Il y a des microdéformations qui induisent des réactions jusqu'au niveau des gènes des ostéocytes.

Tous les os de la tête et du corps sont associés et mobilisés par un ensemble de muscles très importants.

Donc en permanence, tous les os et toutes les composantes du tissu osseux subissent des **variations de tensions** constantes et permanentes liés à l'exercice et à la gravité.

On ne peut pas parler d'histologie de l'os, sans assimiler sur le plan histo-physiologique, une variation tensionnelle permanente. Même lorsque l'on est assis notre cou est sous tension, une partie est en flexion, une partie est sous tension. Lorsque l'on se lève, on change ces tensions. Une entorse vit car elle subit ces variations de tension en permanence.

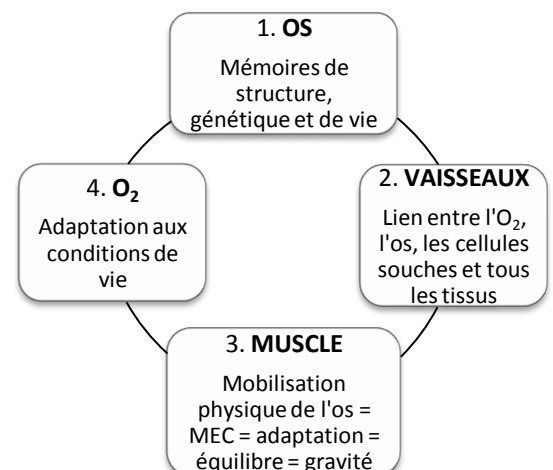
Les lois de la physiologie osseuse sont conditionnées par des constantes liées à la vie sur terre. Si on part 6 mois sur la Lune, on sera obligé de retrouver des constantes de vie voisines de celles de la vie sur Terre.

4 paramètres liés :

- **L'os** : mémoires de structure (gravité), génétique (notre espèce), de vie (centre des cellules souches).
- Les **vaisseaux** qui vont découler de ces cellules souches. Lien entre environnements intérieur et extérieur.
- Les **muscles** : lien entre les différents os, qui vont permettre de les mobiliser, de nous déplacer et donc de vivre. Il faut pouvoir s'adapter à l'environnement : si on veut se déplacer il faut pouvoir rester en équilibre (flexion / extension) par rapport à la gravitation.
- **L'O₂**, transporté par les **globules rouges**.

On est dans un système circulaire et infini, dans une structure qui va évoluer dans le temps en s'adaptant en permanence.

Lorsque l'on sera face à une pathologie osseuse, il y aura toujours un (ou plusieurs) de ces 4 facteurs qui sera impliqué.



Quelle va être une des conditions pour mobiliser des cellules souches mésenchymateuses et les faire proliférer ?

La structure de l'os implique des canaux de Havers, des fibres de collagène, des ostéoblastes.

Lorsque l'on a une fracture, on a la partie minérale cassée, des fibres de collagène rompues et des vaisseaux déchirés.

Si on a plus de vascularisation (thrombus ou hématome), il n'y a plus de circulation, il faut donc vite réoxygéner.

Il est physiologique de réparer et de régénérer de l'os, mais lorsque la cellule souche n'a plus d'O₂, ni de vaisseaux, elle meurt et il ne peut plus y avoir de régénération.

MAIS, l'hypoxie (absence ou perte d'oxygène) *va permettre la stimulation des cellules souches mésenchymateuses ou des progéniteurs.*

On répète : Pour réparer il faut d'abord faire des vaisseaux et donc stimuler les cellules souches. C'est le manque d'oxygène qui va induire la refabrication des vaisseaux et donc préparer les cellules souches. Ces cellules vont avoir des capteurs à oxygène et toute baisse d'oxygène va ré-induire une angiogénèse. C'est ce qui va permettre dans tous les processus de réparation tissulaire, dont l'os, de ré-induire une masse de radiation, qui va permettre de faire venir des cellules souches dans le tissu traumatisé.

L'intérieur de l'os possède un système de microcirculation des cellules souches. Si ce n'est pas suffisant, on en fait venir d'ailleurs par voie sanguine. Si je veux faire venir deux constantes, c'est que le traumatisme induit, in situ, un signal d'alarme qui va diffuser dans le sang pour aller avertir d'autres territoires de moelle osseuse, qui vont libérer des cellules souches, qui vont remonter ce gradient pour aller sur le lieu du traumatisme.

Encore une fois : on part in situ d'un traumatisme – absence de vascularisation – hypoxie – libération de chimiokines qui vont donner l'alerte. 1^{ère} urgence : les autres cellules du tissu ont besoin d'oxygène donc il faut rétablir la connexion vasculaire, via les cellules souches mésenchymateuses activées par l'hypoxie. On a reconnecté, on peut faire venir des cellules plus matures qui vont permettre la reconstruction du tissu osseux (ou autres tissus).

On passe de la biologie à la mécanobiologie. On ne peut pas réfléchir à tous les processus de réparation, si on n'intègre pas cette notion de gravité et d'interaction entre les forces physiques et la matière vivante qui est souple par définition. On passe donc des lois de la chimie, en associant les lois de la physique. C'est la **mécanobiologie**, qui intègre les deux, qui fonctionnent en synergie.

On se retrouve avec notre squelette, à la surface un réseau vasculaire très développé (artériel et veineux), les insertions tendineuses qui vont tirer tout azimut et par définition **une fracture a pour conséquence immédiate, la rupture d'une partie de la trame osseuse et du système vasculaire normal de l'os** (définition capitale).

Ca peut être une fracture liée au ski, touchant un gros tronc et faisant un bel hématome ou une belle entorse, comme ça peut être micro fracture avec rupture uniquement des vaisseaux qui sont dans les canaux de Havers et ce sera localisé. Toute conséquence de rupture qui change la richesse vasculaire, aura une conséquence sur le plan vasculaire. On verra que ce sera un avantage.

D'un hématome, il sort du sang donc des globules rouges, des leucocytes et des plaquettes. Les plaquettes permettent l'arrêt du saignement en s'accrochant sur les fibres de collagène.

Tout saignement va induire un thrombus blanc puis un thrombus rouge.

Jusqu'à maintenant, on pensait que la finalité de l'hématome était l'arrêt du saignement, dans l'attente que le tissu cicatrise.

Quel est le lien entre l'hématome, la réparation, la cicatrisation et la régénération ? C'est la plaquette. On connaît actuellement plus de 150 facteurs de croissance présents dans les plaquettes.

A chaque fois qu'il y aura une activation plaquettaire, il y aura un relargage de ces facteurs de croissance dirigé vers une multitude de cellules.

Qu'es-ce qui va décider si ces facteurs vont agir ou pas ? C'est qu'on a des cellules en face qui possèdent ou pas des récepteurs, ce qui va permettre une grande diversité en fonction des tissus.

Au niveau de l'os, les plaquettes vont relarguer un facteur de croissance, TGFβ entre autres, certaines BMP, qui vont être capable de stimuler certaines cellules souches de l'os.

Le saignement va induire une activation de plaquettes et de certains progéniteurs qui arrivent par les vaisseaux.

Un saignement est un traumatisme, les cellules qui vont mourir du fait de ce traumatisme vont relarguer, avec les plaquettes qui sont arrivées, des facteurs chimiotactiques qui vont attirer les cellules souches, réparer les vaisseaux. Les cellules souches vont pouvoir se différencier grâce à ces facteurs plaquettaires dans les cellules du tissu traumatisé.

On va induire une réparation osseuse, à partir de la fin de la réponse inflammatoire dans sa composante « coagulation ». On est dans un passage de relais qui se fait en permanence d'un système dans un autre.

Il existe deux populations de leucocytes :

- Les **neutrophiles** : durée de vie de 3 jours. Ils phagocytent tous les débris cellulaires se trouvant au milieu.
- Les **monocytes** : ils peuvent arriver en grande quantité. Ils sont costauds et sont capables de sécréter des facteurs de croissance capable de participer au développement des vaisseaux.

La rupture des vaisseaux amène des plaquettes, des monocytes, des neutrophiles avec pour objectif de colmater la brèche, mais en même temps le relargage d'une multitude de facteurs de croissance qui vont permettre de reconstruire le réseau vasculaire, de faire venir des cellules souches et d'activer ces dernières en fonction du tissu pour induire la phase de réparation.

Exemple : On enlève les vaisseaux dans une tête fémorale ostéonécrosée, suite à une petite plaque d'athérome qui a bouché un vaisseau dans la tête fémorale → Il n'y a plus de sang → L'os meurt = infarctus intra-osseux.

La seule voie qu'on a c'est d'enlever la tête fémorale et en greffer une.

Quand on greffe un os, prélevé d'un donneur, on l'a préalablement congelé dans l'azote liquide. A la décongélation, il ne reste que la **trame minérale**, qui va servir de contrainte / de mémoire de forme.

Il va y avoir une **vasculogénèse et une angiogénèse**, qui vont recoloniser la tête fémorale, qui vont progressivement amener une colonisation d'ostéoblastes à l'intérieur de cette matrice minérale, et qui va redévelopper sur ce plan, un os vivant qui va être remodelé en permanence.

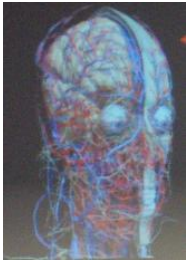
- La greffe osseuse est une greffe transitoire, qui va disparaître, qui est biodégradable, pour permettre une induction à partir des vaisseaux, des cellules souches et de l'ossification de l'individu, de reconstruire, à l'image, la tête fémorale greffée.

Pas de vaisseaux → Pas de régénération → Pas de réparation. Il faut trouver une astuce à chaque fois, pour réinduire cette mobilisation de l'angiogénèse.

Une bonne vascularisation est le préalable à toute reconstruction osseuse.

Les processus de consolidation osseuse vont être différents selon qu'ils se développent au sein de l'os cortical ou de l'os spongieux, car les contraintes de forme sont différentes dans la corticale d'un os et dans les alvéoles osseuses.

On retrouve, notre individu avec son crâne, son réseau vasculaire extrêmement développé en interne et en externe.



← Photo 1 : elle vient de l'atlas d'image réelle, venant d'un homme condamné à mort qui fut découpé tranche par tranche. Tout a été reconstitué en 3D couche par couche.

Photo 2 : On a injecté du latex à l'intérieur du réseau vasculaire, on a éliminé tous les autres tissus et on a la représentation du réseau vasculaire intra-cérébral qui est extrêmement important. Dans ce réseau, circulent les cellules souches qui ont pour but de réparer du tissu nerveux par exemple. →



Avec l'âge on a une décroissance exponentielle de la circulation et de la mobilisation de ces cellules souches, c'est pour cela que les réparations sont très mauvaises.

C'est ce qui a été prouvé il y a une dizaine d'années : Les patients qui ont des mobilisations spontanées des cellules souches, récupèrent à 100% de leur AVC. Celles qui n'en n'ont pas, pour des raisons biologiques (facteurs de croissance, facteurs de mobilisation absents) ont un handicap proportionnellement associé.

Ce fut le point de départ, il y a 10ans de remise en cause de toutes ces approches thérapeutiques au sujet des cellules souches. Ils pensaient qu'il fallait les faire proliférer in vitro, les réinjecter. Ils n'avaient jamais imaginé, qu'elles pouvaient être naturellement mobilisées à partir de la moelle osseuse. Il faut donc accompagner les processus physiologiques qui ont une logique. Si on comprend cette logique on sera des thérapeutes efficaces.

Donc en permanence dans le sang, circulent des **lymphocytes** (compartiment sanguin, tissulaire, lymphatique) et il a été démontré il y a 3-4 ans, qu'en parallèle circulent des **cellules souches** du compartiment sanguin, dans le compartiment tissulaire et dans le compartiment lymphatique. On a un **système d'auto-surveillance sur le plan de l'immunité** et un **système d'auto-surveillance des processus de dégradation** pour mettre en route le plus rapidement possible, si les dégâts sont importants, un processus de réparation et de régénération. C'est un système parallèle entre l'immunité et la réparation des tissus.

Tout traumatisme tissulaire induit une mobilisation de cellules souches. Ça a été démontré dans l'AVC, pratiquement démontré dans le cas de l'infarctus (petite augmentation des cellules souches dans le sang périphérique).

Pourquoi on a une grande différence ?

Les variations peuvent aller de 1 à 100% d'augmentation de cellules souches dans le sang circulant.

- Dans le cœur : de 1 à 2% maximum dans la circulation.
- Le réseau vasculaire du cerveau est le réseau le plus important de tous les organes qui existent. Donc rapporté à la masse vasculaire, on a plus de cellules souches mobilisées.

3^{ème} étape pour réparer et pour régénérer, il faut les cellules souches, et pour avoir les cellules souches il faut une autoroute = réseau vasculaire qui les amène.

Il ne faut pas paniquer avec toutes les molécules qu'on va nous présenter, mais il faut surtout comprendre la philosophie. L'aspect thérapeutique doit être coordonné avec l'aspect physiologique, sinon c'est la cata. Si on a mal géré la réponse inflammatoire, on peut bloquer la réparation.

Si la réponse inflammatoire est trop importante, elle perdure et devient chronique. Dans ce cas, les leucocytes : lymphocytes, monocytes (la plus belle et la pire des cellules), neutrophiles, seront en permanence mobilisés. Monocytes et neutrophiles créent des stress oxydatifs → Relargage de radicaux libres → Destruction de tissus. Les lymphocytes peuvent induire des réactions auto-immunes ou immunitaires.

Exemple : Les sportifs de haut niveau qui ont des microtraumatismes au niveau musculaire. Les monocytes accèdent pour nettoyer la cellule musculaire lésée à l'intérieur de la capsule conjonctive, la membrane basale.

Si le traumatisme est trop important, le monocyte est activé et attire les polynucléaires par chimiotactisme et à ce moment là, on a destruction de la fibre par les radicaux libres → Perte de performance, perte de masse musculaire.

Si la réponse inflammatoire est bien contrôlée on répare à l'identique. Si elle s'amplifie qu'elle est mal contrôlée sur un plan thérapeutique, on aggrave la situation. La réponse inflammatoire a été conçue pour remettre un système déséquilibré, perturbé à l'identique. Dès qu'on a une dérive, on a des effets controlatéraux, des effets secondaires.

Au niveau de l'os, ils travaillent sur l'induction de microondes de choc, qui vont induire dans la réponse inflammatoire, juste ce qu'il faut pour induire la sécrétion et l'induction de cellules souches, mais pas trop pour ne pas induire un phénomène de tornades : des polynucléaires qui viennent amener des dégâts tissulaires qui amènent l'appel de nouveaux polynucléaires et on autodétruit le système comme dans un abcès où on détruit le tissu. Si on veut des techniques de réparation osseuse, il faut des techniques capables de remimer (bio mimétisme) ce que la nature fait spontanément, juste réparer, induire un processus de réparation. Dès qu'on sort de l'équilibre, on induit un processus pathologique. Attention lorsque l'on traite les patients de ne pas passer d'un système autocontrôlé à un système qui ne l'est plus. Lorsque l'on va avoir une intervention au niveau dentaire ou au niveau osseux, il faut anticiper avec les facteurs qui vont être anti-inflammatoires, pour que lorsque la réponse inflammatoire démarre, on la limite au minimum de son efficacité, pour ne pas avoir les effets controlatéraux.

Petit rappel : on reprend l'os de la mâchoire. L'os cortical est constitué par les ostéons, autour desquels se sont développées de manière centriques les lamelles osseuses, centrées par les réseaux vasculaire, lymphatique et des fibres nerveuses amyéliniques.

Ce système présente un réseau vasculaire intra osseux connecté avec le réseau vasculaire sous périoste, maintenant (du verbe maintenir) l'ensemble de la masse osseuse en permanence, sur le plan vasculaire

On agrandit au niveau du périoste où on retrouve les trois structures : en haut on retrouve l'os, dans la zone intermédiaire (en bleue) on a les cellules souches mésenchymateuse (capables de proliférer et de se différencier en os ou en fibroblastes), lorsqu'on s'éloigne, on trouve la couche fibreuse puis les adipocytes.

Jusqu'à maintenant c'était la seule source de cellules mésenchymateuses qu'on connaissait.

Quand on a une fracture de la corticale d'un os, c'est cette cellule (vraiment désolée il montre sur le schéma =§) qui va être induite. On n'a pas besoin de réseau vasculaire, car elle est sur place. Si la fracture est importante, et qu'il y a un espace entre les deux, il faudra combler cet espace. On fera alors appel aux cellules souches mésenchymateuses qui vont se transformer en chondroblastes et chondrocytes pour boucher la brèche, dans l'attente que les cellules mésenchymateuses du périoste fasse un pont osseux extérieur, en se transformant en ostéoblastes puis ostéocytes, dans l'attente que la masse cartilagineuse soit progressivement remplacée en masse osseuse.

Les cellules mésenchymateuses présentes dans les niches des alvéoles ne peuvent se déplacer qu'à partir du moment où on a un réseau vasculaire.



Le concept de tenségrité c'est comment définir et envisager la dynamique globale de la matrice osseuse ?

- On bouge, on a des mouvements de flexion et d'extension. C'est ce qui est constitué par la masse musculaire.
- On a des éléments rigides. C'est ce qui est constitué par les os.

C'est ce qui est représenté par l'image. Si on prend des barres de bois, reliées par des filaments élastiques, on peut déplacer en permanence nos éléments rigides, qui vont tirer sur certains éléments pour les mettre en extension et sur d'autres pour les mettre en flexion.

Cette structure est en permanence modulable et est capable de revenir à l'identique.

On a une sorte de squelette : les fragments rigides, quand ils sont tous soumis à des éléments souples, on peut déplacer n'importe quel élément rigide.

Quand je vais tirer sur un élément, les deux éléments élastiques vont être en tension et à l'autre bout je serais en flexion. On va être dans un système d'adaptation permanente entre des éléments rigides et des éléments élastiques soit en flexion, soit en extension. L'objectif est de tenir en équilibre lorsque l'on se lève. Il faut s'adapter, et pour s'adapter il faut ce système mixte.

Dans le cas d'un cube d'os, 3 constantes vont agir sur ce cube.

- La MEC, les **fibres de collagène** : structures *rigide* ou souple.
- Autour on a les **cristaux d'hydroxyapatite** : peu élastiques.
- Les **cellules** : une membrane qui s'accroche sur la MEC, dont la membrane va être *élastique*.

Donc les cellules représentent la composante élastique et les fibres représentent la composante rigide. Entre les deux, on a les échanges en termes de tension via les hémidesmosomes et les molécules de liaison.

Quand notre masse osseuse est soumise à une tension (micro / nano tension), c'est l'hémidesmosome qui va propager cette tension au niveau de la membrane et qui va agir au travers du cytosquelette donc au travers de la membrane nucléaire et donc au travers de ses gènes.

On va se retrouver dans cette masse osseuse avec le réseau des ostéocytes (network). Ce réseau va impliquer tous les ostéocytes, va être relié aux cellules bordantes qui sont à la surface et sont des précurseurs voire des progéniteurs osseux, et relié aussi aux ostéoclastes.

En pratique, on a une unité qui va associer des éléments rigides (MEC, fibres de collagène), reliée à un ensemble de millions de cellules interconnectées les unes aux autres qui vont constituer un ensemble élastique, souple.

Il ne reste plus qu'à faire bouger l'ensemble pour faire répondre la cellule. C'est le *microenvironnement intensionnel* (?) qui va agir sur les noyaux. Puis on a la réponse des noyaux pour s'adapter au microenvironnement intensionnel. C'est ce qu'il se passe en permanence et qui va être un des facteurs du remodelage permanent de l'os.

➔ Tension – Adaptation – Régulation.

Le remodelage c'est quelque chose de physiologique, qui ne pourra se passer qu'en permanence, à partir du moment où l'on est en gravitation, en mouvement et que notre système d'ostéocytes / d'ostéoblastes est parfaitement régulé, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de pathologies induites, hormonale ou autre.

On ne peut pas réfléchir sur la réparation, la régénération de l'os, d'une fracture, si on ne prend pas l'individu dans sa globalité. Un tissu osseux se répare localement en interdépendance avec l'ensemble de l'organisme.

Si on a des troubles hormonaux, les conséquences, seront des réponses inadaptées in situ, au niveau moléculaire.

Il souhaite qu'on comprenne l'importance, lorsque l'on interrogera nos patients, de l'histoire de leur maladie. Il faut rechercher toute anomalie dans l'homéostasie qui peut-être responsable d'un défaut.

Exemple d'une secrétaire qui a mis plus d'un an à cicatriser après une fracture de l'épaule. On arrive à un moment donné dans la recherche d'éléments suspects et dans des techniques alternatives pour restimuler l'os.

C'est pour ça que les approches avec les microondes de choc sont très importantes, car on va reproduire l'induction systématique par la marche, de l'ossification lors du remodelage. On sera capable de ré-induire de l'os dans des territoires où il n'y en a plus. Actuellement, ils sont en phase d'essais cliniques.