



Date : 09/03/2012
Professeur : Philipp
Nombre de pages : 4



UE LOCOMOTEUR

Ronéo n° : 10

Intitulé du cours : Réponse inflammatoire

Chef Ronéo : Sarah Iacono

Binôme : Camille Severac / Emilien Bertin

**Corporation des
Carabins Niçois**

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



BNP PARIBAS

Introduction

Le Pr. commence par Video sur le déplacement cellulaire. Permis grâce aux microfilaments et micro-tubules : lorsqu'un est en étirement, l'autre est comprimé, cela permet à la cellule de se déplacer sans déchirure. Extrapolable à l'ensemble du corps : rigide → os et souple → muscles.

Les os ont une structure faite de telle sorte qu'ils soient à la fois résistance et «mobiles» il encaisse les **ondes de choc** reçues lorsque l'on marche par exemple et la transmet ce qui va créer des micro-stimulations au niveau des ostéocytes (*problème des chaussures qui amortissent trop .. pas de stimulation et c'est aussi pour conserver cette onde de choc que les chevaux ont été ferrés*)

Si on fait une coupe de la matrice osseuse on se rend compte qu'elle a une **structure microporeuse**, les «trous» correspondant aux **canalicules** autour desquels on trouve des espaces dans lesquels circule le **milieu interstitiel** → déplacement des liquides entre canalicules, cellules et matrice osseuse → mouvements en **variation de pression**.

Ces fluides sont **chargés sur le plan électrique** (membrane des cellules chargée - et matrice composée de fibres de collagène recouverte par les cristaux (Ca⁺⁺) est chargée +) et peuvent donc agir grâce à cette polarité sur l'activation/désactivation membranaire. C'est le «**streaming potentials**» : en se déplaçant, les liquides vont entrainer des ions et vont créer une *différence de potentiel électrique locale*.

Lors d'un processus inflammatoire on a une vasodilatation → transfert de liquide du compartiment sanguin vers le compartiment tissulaire → induction d'une vasodilatation en intra-osséux (au niveau des espaces interstitiels). L'os étant inextensible on a une **augmentation de la pression** sur les cellules, qui elles sont extensibles, et auront une information liée à la **variation de tension au niveau membranaire** donc au niveau du **cytosquelette** donc au niveau de la **membrane nucléaire** donc au niveau des **chromosomes** donc au niveau des **gènes**.. !

Des recherches russes (*Cousiiiiiiiiine en force!*) ont montré que des **champs bio-électromagnétiques** jouent un rôle important pour **initier la croissance et assurer la régénération** (pas uniquement au niveau de l'os). Une compression sur un os produit un **courant électromagnétique** (par piézoélectricité). Cette **bioélectricité est ensuite amenée à tout le corps par le système nerveux**. Le processus responsable de ce courant est comparable à celui du mécanisme semi-conducteur d'un transistor. Une compression mécanique entraîne un courant électrique et inversement. La répartition des charges est différente entre la concavité (à dominante -) et la convexité (à dominante +) de la courbure du fémur, ainsi que dans la partie supérieure et inférieure.

À l'*état physiologique normal*, il y a **2000 à 3500 micro-déformations**. Si on ne stimule pas assez de déformations, la résorption l'emporte sur le renouvellement car on ne stimule pas assez l'ostéogenèse mais les ostéoclastes dégradent quand même l'os. Si on a une **activité supérieure à 4000 micro-déformations**, c'est l'inverse : **on stimule plus que ce qu'on ne détruit** → ostéof ormation dominante.

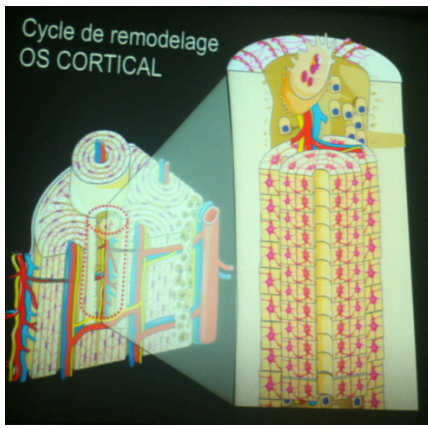
Micro-cracks



Il en existe 2 types : soit os **alvéolaire** soit dans l'**os compact**. Ce sont des **tensions que l'on va voir apparaître dans l'os qui vont déchirer les «bras» de collagène** → apparition de micro-fissures remettant en cause les composantes biomécaniques de l'os. Il va y avoir **induction** d'une **réponse inflammatoire** (ostéogenèse) pour les réparer.

Micro-fissure → variation de tension → cytosquelette réagit sur la membrane nucléaire → mécanotransduction → réponse des gènes activés → production de facteurs → ostéogéniques.

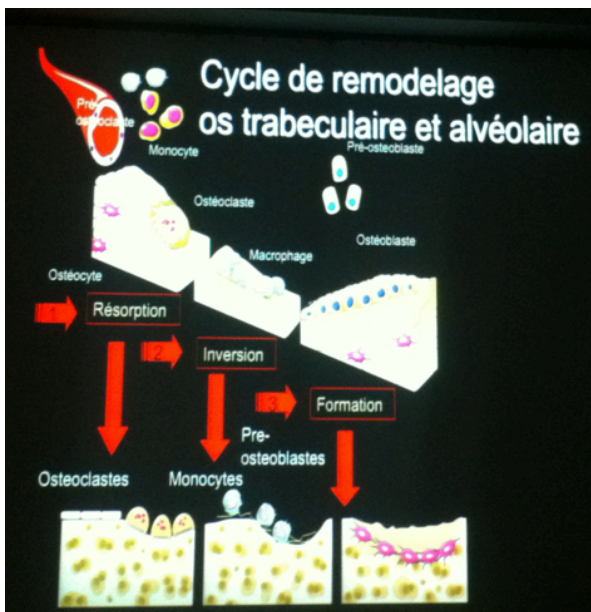
Les **ostéocytes** sont assimilés à des **capteurs de tension**, ils sont capables de répondre à une variation de l'environnement.



Rappel du remodelage osseux :

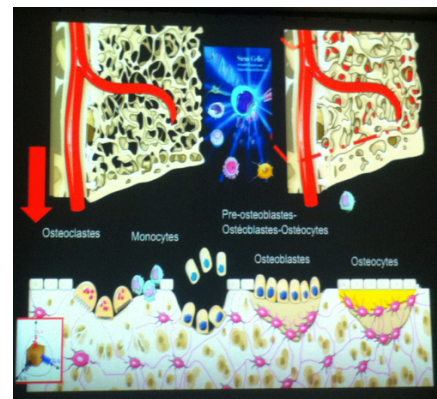
Os cortical : Les ostéoclastes à partir de progéniteurs partent de la voie sanguine creusent parallèlement à l'axe vertical un nouveau **canal** dans lequel un bourgeon vasculaire va suivre. D'autres ostéoclastes attaquent **perpendiculairement** pour former les **canaux de volkmann**. Du sang sort également soit des progéniteurs ostéoblastiques soit des cellules souches (CS) qui se transforme en ostéoblastes. On a une 1^{er} couche d'ostéoblastes recouvert par une 2^e couche etc .. Cela donne le **canal de Havers**.

• Remodelage trabéculaire :

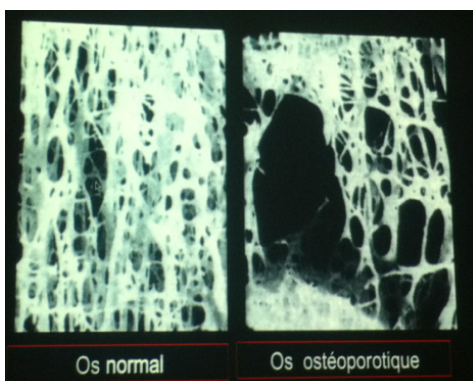


L'**ostéoclaste** joue le rôle de **robot**, l'os n'est pas composé d'ostéons mais de 2 ou 3 pseudo-lamelles avec des cellules bordantes à la surface. **1^{er} étape (Résorption)**: l'ostéoclaste rentre, **2^e (inversion)**: macrophage nettoient le foyer des débris collagéniques. **3^e étape (formation)**: progéniteurs ostéoblastiques dérivant de la CS viennent se déposer à la surface pour refaire de l'os.

Plusieurs couches d'ostéoblastes se mettent en place de cette façon puis une couche de **cellules bordante** à la fin.



L'ostéoporose :



Activité ostéoplasique supérieure à l'activité d'ostéogénèse. Un os ostéoporotique aura des **cloisons très fines** par rapport à un os normal.

Afin de traiter l'ostéoporose, on essaie actuellement de ré-induire l'ostéogénèse par des variations de tensions mais il faut encore que les facteurs hormonaux soient produits. Les micro-ondes de choc doivent permettre au réseau vasculaire de se développer et permettre l'ostéogénèse.

2 problèmes avec les os ostéoporotiques :

- Si l'on met une **pression trop importante**, l'os va se casser
- Les cavités sont trop importantes et mal définies, ce qui rend le **développement des îlots hématopoïétiques impossibles**.

Risque principal : tassement / écrasement

• Synthèse étape par étape :

- 1) **Ostéotension** = induction mini-cracks (risque de rupture)
- 2) **Minicracks** = induction de méchanotransduction + trauma tissulaire = création emprente matricielle
- 3) **Lésion vasculaire** intra matricielle = production **thrombus** matricielle = réservoir de facteurs de croissance = mobilisation cellules souches
- 4) **Lésion vasculaire** intra matricielle = production **œdème inflammatoire** (mais pas d'amplification de l'inflammation donc réponse rapide!) = méchanotransduction
- 5) **Modifications de la dynamique des fluides** intra-canalaires = méchanotransduction = stimulation **ostéogénèse** = stimulation **angiogénèse**

À chaque mini-cracks on a une «micro-réponse» inflammatoire avec création d'un micro-trhombus (facteur de croissance, plaquette) ce qui va attirer les CS (immédiatement s'il n'y a pas atteint des vaisseaux ou à distance si ces derniers sont lésés).

3 hypothèses sur ce phénomène de remodelage permanent de l'os :

1^{er} hypothèse : L'hypothèse «élastique» :

L'activité mécanique normale est telle qu'on la vu jusqu'à maintenant. Mais s'il y a **modification de l'élasticité** de la matrice → induction par les micro-filament de certains gènes qui vont activer l'ostéocyte (production de facteurs ostéogéniques)

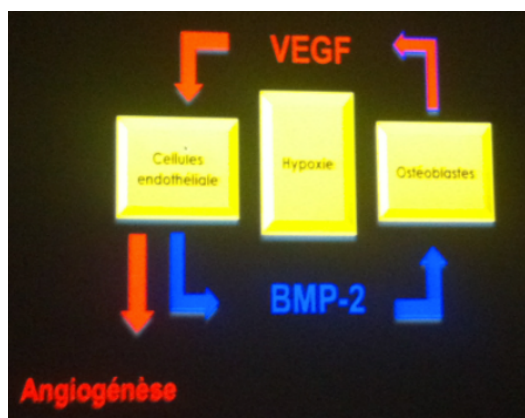
2^e hypothèse : L'hypothèse «d'endommagement» :

Ce sont les **défauts** (micro-cracks) **accumulés** dans le tissu qui sont responsables du mécanisme de remodelage. Lorsque les lésions sont trop importantes, les ostéocytes en stress induisent la mort cellulaire → modification des tensions. Seule une mort cellulaire programmée permet la régulation de ce processus avec le relargage de facteurs ostéogéniques dans les fluides de l'os.

3^e hypothèse : La théorie de la «poro-élasticité» :

L'os (cortical et spongieux) contient : une phase solide poreuse dont les porosités sont complètement remplies par un fluide. Toute **modification mécanique** va avoir une conséquence **au niveau des pressions des fluides** → modification des tensions → activation des ostéocytes. **Il faut considérer le comportement mécanique de la structure solide mais aussi les interactions entre cette structure et les fluides qu'elle contient.**

Lors d'un processus d'hypoxie (micro-fracture avec atteinte des vaisseaux) :



Lorsqu'on est en **hypoxie** les ostéoblastes produisent du **VEGF** qui agit sur les progéniteurs des cellules endothéliales pour amener de nouveaux vaisseaux. Elles produisent également du **BMP2**, un des facteurs clés dans l'ossification, qui va agir sur les ostéoblastes en les transformant en ostéocytes qui vont produire une matrice minéralisée.

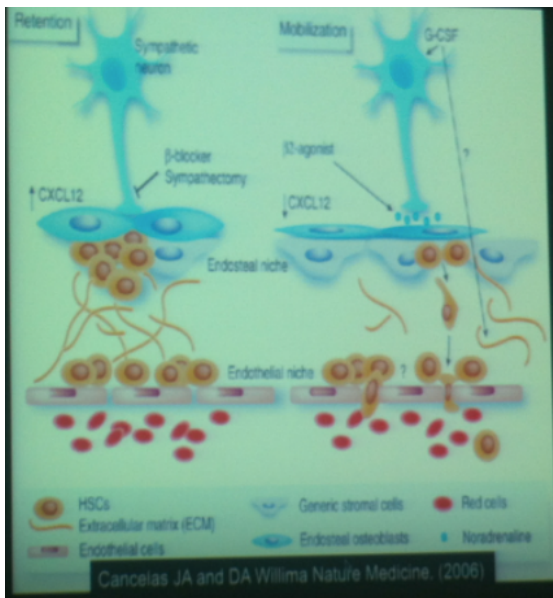
Activité angiogénique et ostéogénique sont indissociables, il y a une balance physiologique entre les deux .

Les cellules vont pouvoir survivre un moment en hypoxie, il n'y aura nécrose que si l'hypoxie persiste et passer en anoxie.

Schéma ++

Exemple d'une fracture de la tête fémorale : mise en place d'une prothèse ou greffe d'os. On remplace la tête du fémur par une autre qui avait été congelée → il ne reste que la matrice osseuse, les cellules et vaisseaux sont morts. On greffe l'architecture minérale, «un des grands mystères de la nature d'une grande beauté» dixit Philip c'est que cet os va être revascularisé et recolonisé par des CS circulantes. Même mécanisme que l'ossification endochondrale.

Autre article important selon le Pr sur : «L'électricité déclenche la transformation des cellules souches». Des cherche ont induit des variations de tension (création de flux ionique = courant électrique) sur des CS humaines, ils sont parvenus à les différencier en adipocytes. C'est la même chose pour l'os : **les variations de tension vont permettre de différencier les CS en lignée requise**. C'est un des mécanismes qui semble être mis en jeu durant le développement embryonnaire.



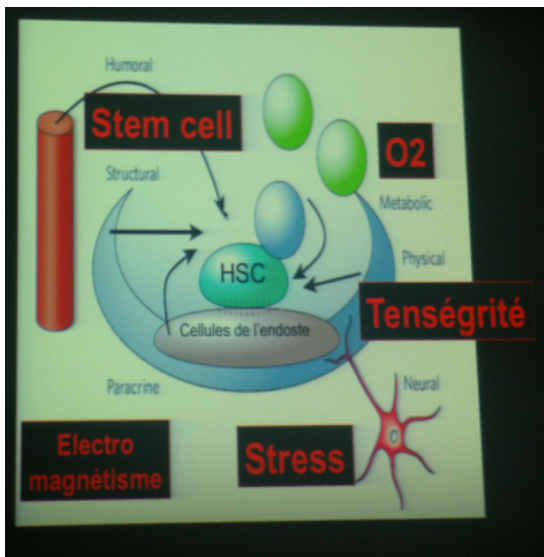
On se trouve dans la moelle osseuse, on a des cellules endothéliales, des globules rouges, des CS et des neurones sympathiques connectés. On introduit de la noradrénaline → on stimule la cellule, on la stresse → agit au niveau de l'endoste → mobilisation de cellules souches de l'endoste dans le système vasculaire.

Il y a donc **plusieurs possibilités de mobilisation des CS** :

- **G-CSF** : cellules utilisées pour les greffes de moelle : injection de G-CSF au patient → **libération des CS de la moelle osseuse** → passage dans le sang puis récupération pour pouvoir les réinjecter.
- **Les chémokines** : facteur que l'on trouve dans les **plaquettes**, il passe dans le **sang**, arrive au niveau de la **moelle osseuse**, libère les CS qui repassent dans le sang et retournent où les plaquettes les ont libérées.
- **Le stress** : libération d'adrénaline qui libère les CS.

L'os n'est pas individualisé, mais relié, comme le système immunitaire, au système cérébral («l'influence de l'esprit sur le corps»..)

Synthèse :



- **1^{er} voie** : Lorsque l'on a besoin des CS, on envoie des facteurs dans la moelle, par l'intermédiaire du sang, qui agissent sur les récepteurs et molécules d'adhésions afin de libérer les cellules.

- **2^e voie** : Métabolisme : l'hypoxie est un des facteurs d'induction de la libération des CS

- **3^e voie** : Les tensions des tissus

- **4^e voie** : Le stress (très important dans la réponse inflammatoire : anticipation en amont des étapes en aval) à prendre en compte ++, si un patient est stressé, il va mal cicatriser.

- **5^e voie** : L'électromagnétisme : variation des flux ioniques / électriques

Chacune de ses voies seront plus ou moins rapides

Petite citation (pour finir en beauté..) :

«La restructuration mécanique de la cellule et du cytosquelette indique apparemment quoi faire à la cellule..»
Pr. D. Ingberg

C'est l'environnement qui donne les ordres au noyau afin que l'homéostasie soit maintenue.

Le Pr. Parle du problème des prothèses de hanches qui sont attaquées par les ostéocytes et polynucléaires → état de stress oxydatif → relargage des radicaux libres qui introduisent les processus d'ostéoréduction à la surface de la prothèse qui part alors en éclat. Afin d'éviter cela, on change la forme de la prothèse de quelques millimètres afin de changer la trajectoire des ondes de choc.

Voilà pour ce cours :)