



SOCIÉTÉ DE  
RHUMATOLOGIE  
DE L'OUEST

# L'OSTEOCYTE

89èmes journées de la SRO  
05/06/07 Octobre 2023

*Raitif-Chrétien Anna-Louise*  
*Interne de Rhumatologie au CHU d'Angers*

# D'où vient l'ostéocyte ?

## Différenciation de l'ostéoblaste en ostéocyte :

L'ostéoblaste s'entoure de protéines matricielles

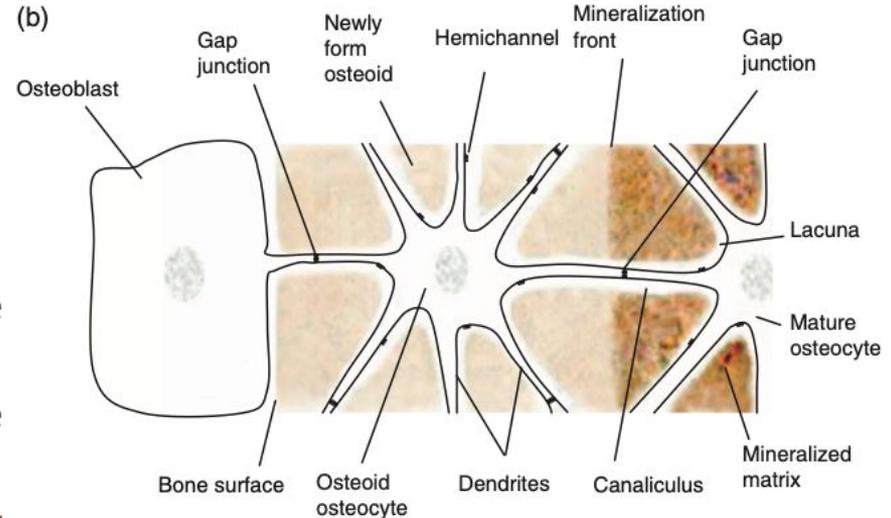
↳ progressive de la production de matrice osseuse.  
"Inactivation de l'ostéoblaste"

**Emmurement** du corps cellulaire au sein de la matrice osseuse, création d'une lacune appelée **ostéoplaste**

Aspect étoilé de la cellule : développement de **projections cytoplasmiques**

Ces projections traversent des canalicules permettant l'interaction avec les ostéocytes et autres cellules osseuses adjacents

→ **Formation d'un réseau lacuno-canaliculaire complexe**



# Devenir de l'ostéocyte

Cellule mature, résidente permanente du tissu osseux.

95% des cellules osseuses.

Demi-vie : 25 ans.

Mort cellulaire programmée par **apoptose**

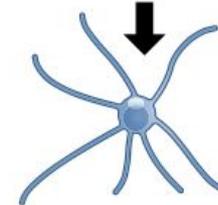
Durée de vie régulée par **des signaux chimiques / mécaniques**

**Résorption osseuse ostéoclastique** initiée par les ostéocytes voisins des ostéocytes apoptotiques relarguant des cytokines proostéoclastogéniques et proinflammatoires comme le RANKL

**Vieillessement:** ↘ de la densité des ostéocytes / ↗ du nombre de lacunes ostéocytaires vides

## A Pro-apoptotic factors

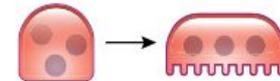
Sex steroid deficiency, reactive oxygen species, hypoxia, glucocorticoids, aging, TNF, TRAIL, cancer cells, unloading, connexin 43, microdamage, fatigue, inflammation



Apoptotic osteocyte

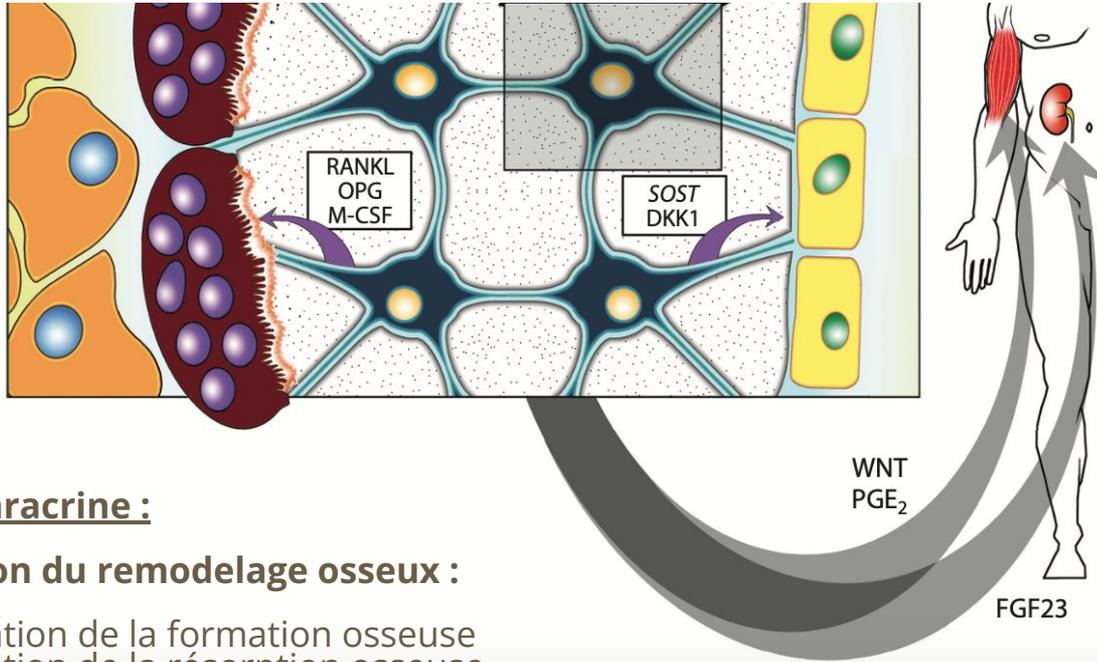


↑ RANKL, TNF, IL-6, AGEs, HMGB1, ROS



Osteoclastogenesis

# Rôles de l'ostéocyte



## Fonction paracrine :

### → Régulation du remodelage osseux :

- Régulation de la formation osseuse
- Régulation de la résorption osseuse

## Fonction endocrine:

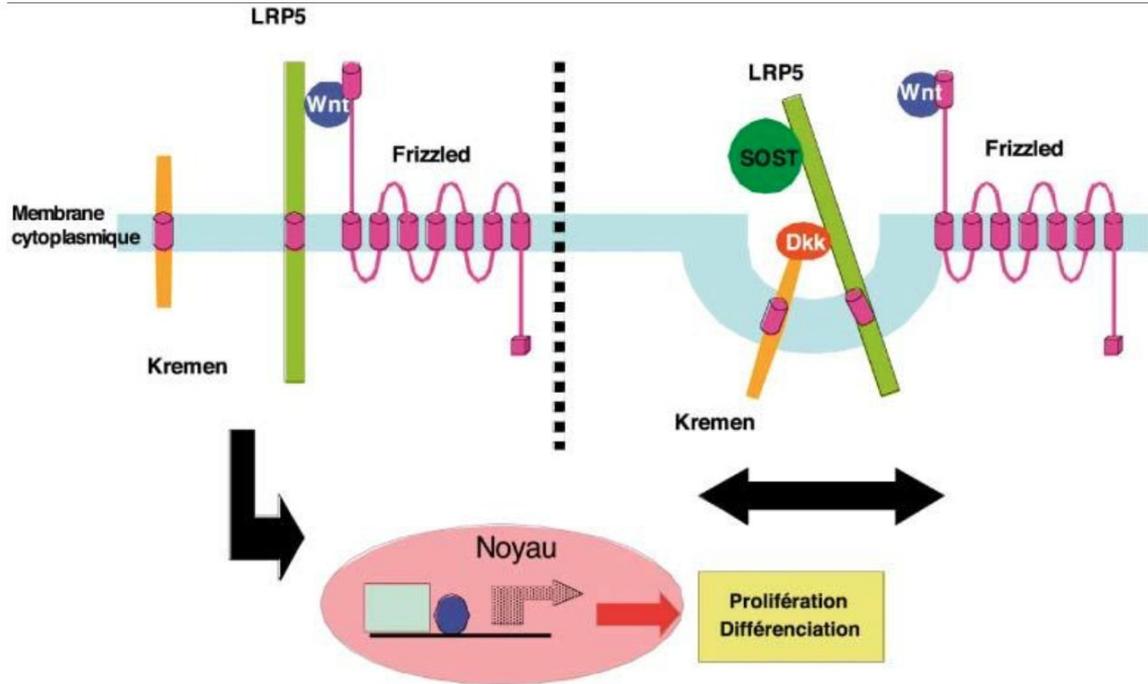
### → Régulation du métabolisme du phosphate :

Forte expression du Fgf23 qui régule l'homéostasie du phosphate au niveau du rein

### → Interaction avec les cellules musculaires

# Régulation du remodelage osseux : formation osseuse

## Voie WNT-beta-caténine :



Rôle de l'ostéocyte dans la régulation de cette voie :

Sécrétion de molécules inhibant la formation osseuse : **DKK1 / SOST**

→ empêchent la fixation de WNT au corécepteur frizzled et LRP5/6

# Régulation du remodelage osseux: résorption osseuse

**Système OPG /RANKL /RANK** : Permet la différenciation du pré-ostéoclaste en ostéoclaste mature activé

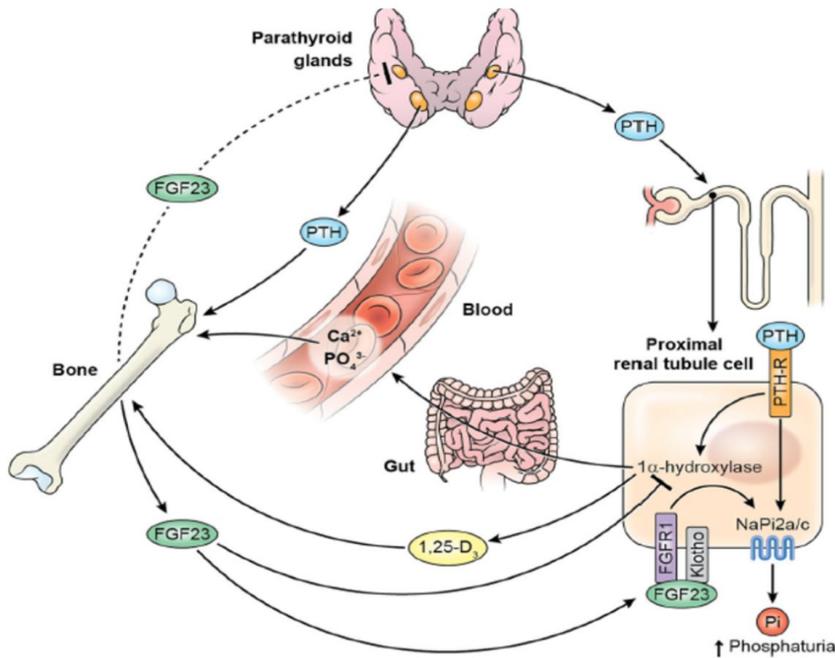
L'ostéocyte est l'un des **principal sécréteur de RANKL** : régulateur de la formation et de l'activité des ostéoclastes

Ils sécrètent également l'**ostéoprotégérine** qui empêche la liaison du RANKL à son RANK sur les ostéoclastes et inhibe donc l'ostéoclastogénèse

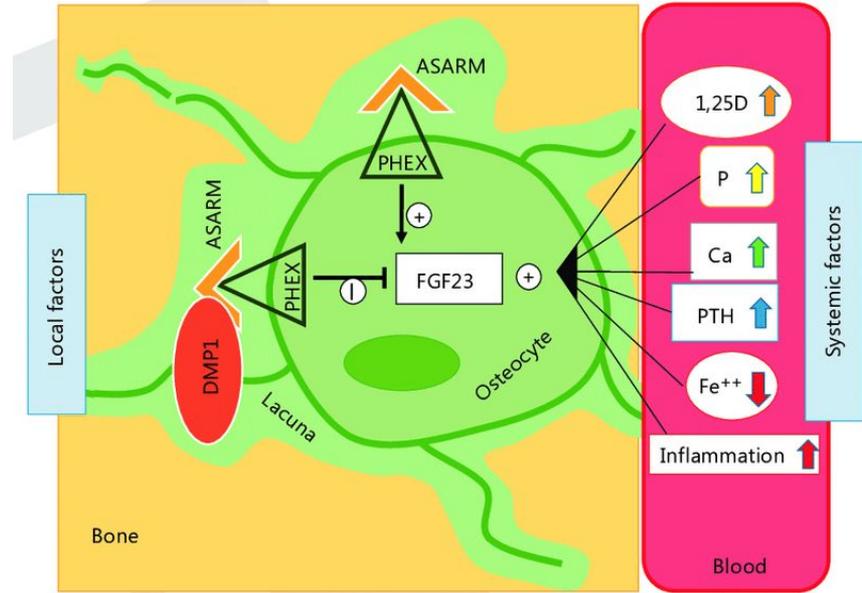
La production d'OPG est régulée par la voie WNT/béta caténine

# Régulation du métabolisme du phosphate

L'ostéocyte va exprimer de manière importante lors de sa différenciation le **FGF 23**, élément central du métabolisme du phosphate:



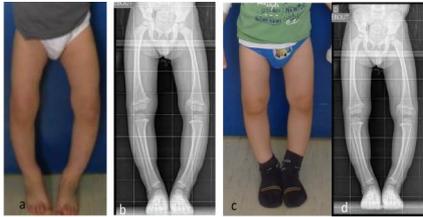
Le FGF 23 est lui même régulé par d'autres facteurs produits par les ostéocytes : L'endopeptidase neutre régulatrice du phosphate liée à l'X (**PHEX**); La **DMP1**; La phosphoglycoprotéine extracellulaire matricielle (**MEPE**).



# Dans quelles maladies est impliqué l'ostéocyte ?

Hypophosphatémie non liée à l'X

Hypophosphatémie liée à l'X



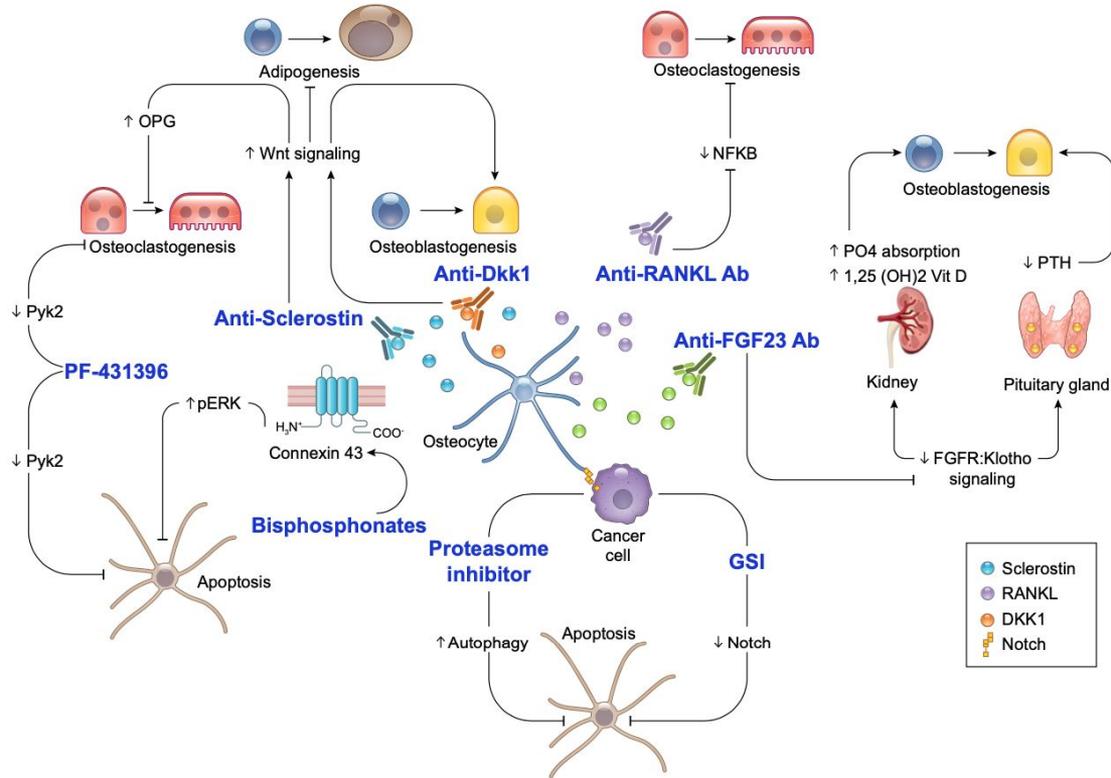
Sclérostéose / Mie de Van Buchem



Ostéoporose

Ostéodystrophie rénale / Tb minéraux et osseux de la maladie rénale chronique

# Voies thérapeutiques:

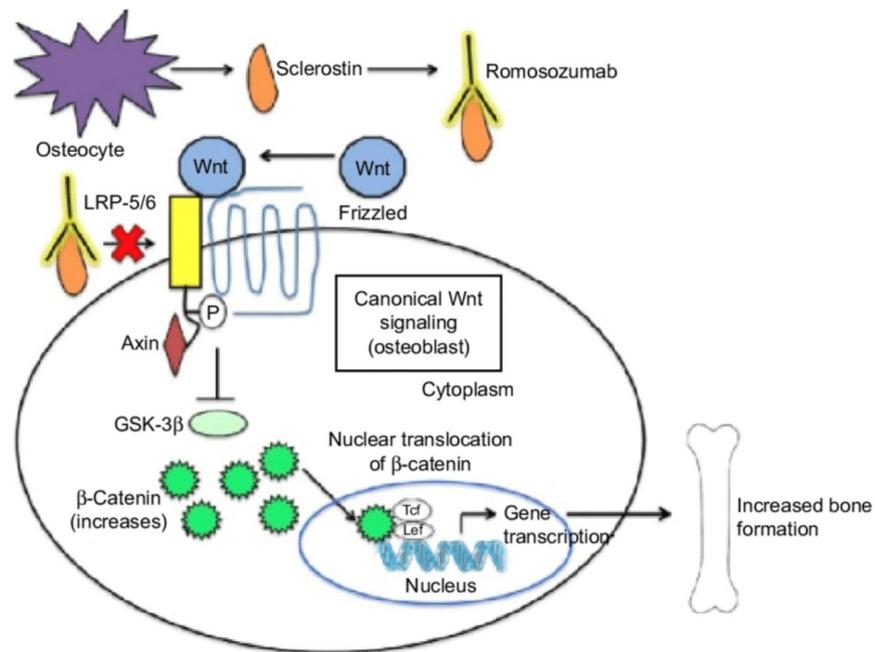


# Inhibiteur de SOST : ROMOSUZUMAB

**Anticorps monoclonal inhibiteur de la Sclérostine** en injection sous cutanée

ETUDE ARCH : Etude de supériorité du **romosozumab** par rapport à l'alendronate chez les patients présentant une faible densité minérale osseuse.

Le critère de jugement principal était **l'incidence de nouvelles fractures vertébrales à 24 mois** ainsi que de l'incidence cumulative des fractures cliniques (non vertébrales et vertébrales symptomatiques)



# Inhibiteur de SOST : ROMOSUZUMAB

**RESULTATS:** L'administration de romosozumab 1X /mois durant 12 mois, suivie d'un traitement de 12 mois à l'alendronate, a ↘ le risque de fractures vertébrales de 48 %, comparativement à l'alendronate seul, avec un nombre nécessaire à traiter de 18 personnes, ce qui correspond à une diminution du risque absolu de 5,7 %.

**Tableau II. Résultats principaux\***

Objectif	Groupe alendronate (n = 2047)	Groupe romosozumab (n = 2046)	RRI	IC 95 %	p
Incidence de nouvelles fractures vertébrales à 12 mois, n (%)	128 (6,3)	82 (4,0)	0,63	0,47-0,85	0,003
Incidence de nouvelles fractures vertébrales à 24 mois, n (%)	243 (11,9)	127 (6,2)	0,52	0,40-0,66	< 0,001
Incidence de fractures, n (%)					
Non vertébrales	217 (10,6)	178 (8,7)	0,81	0,66-0,99	0,04
Hanche	66 (3,2)	41 (2,0)	0,62	0,42-0,92	0,02
Clinique	266 (13,0)	198 (9,7)	0,73	0,61-0,88	< 0,001
Ostéoporotique	392 (19,1)	266 (13)	0,65	0,56-0,76	< 0,001
Changement de la valeur de la DMO à 36 mois par rapport à l'alendronate seul					
Colonne lombaire, %	8,5	14,9	N/A	N/A	N/A
Hanche, %	3,6	7,0	N/A	N/A	N/A
Col fémoral, %	2,7	5,9	N/A	N/A	N/A

*Abréviations : DMO : Densité minérale osseuse; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %; NA : non applicable; RRI : rapport de risque instantané*

*\*Adapté des figures 2 et 3 ainsi que du matériel supplémentaire de Saag et coll., avec autorisation<sup>1</sup>*

## CONCLUSION de l'étude:

↘ **significative de près de 50 %** du risque de nouvelles fractures vertébrales ainsi qu'une augmentation significative et rapide de la DMO ;  
Applicables aux femmes qui sont atteintes d'une ostéoporose très sévère non traitée

L'incidence d'**événements cardiovasculaires graves** était plus élevée dans le groupe qui recevait du romosozumab

HAS:

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE  
AVIS  
10 MARS 2021

Dernière mise à jour 06/2023

**romosozumab**  
**EVENITY 105 mg, solution injectable en stylo prérempli**

Première évaluation



Avis favorable au remboursement dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique sévère, uniquement chez les femmes d'âge < 75 ans avec un antécédent de fracture sévère et en l'absence d'antécédent de coronaropathie.

Avis défavorable au remboursement chez les femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique d'âge ≥ 75 ans ou < 75 ans avec un antécédent de coronaropathie.

La Commission rappelle que ce traitement est contre indiqué chez les patientes avec un antécédent d'IdM et d'AVC et souligne l'importance d'une évaluation des facteurs de risque cardiovasculaires avant l'instauration du traitement (notamment hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme, insuffisance rénale sévère...). En cas de doute, un avis cardiologique doit être envisagé.

Conformément au RCP d'EVENITY (romosozumab), la Commission rappelle également que :

- l'arrêt du traitement doit être suivi d'un relai par bisphosphonates,
- la prescription est réservée aux médecins spécialisés dans la prise en charge de l'ostéoporose.

# TAKE HOME MESSAGE

Ostéoblaste **emmuré** dans la matrice osseuse avec une **morphologie étoilée** au service de ses fonctions

Cellule au coeur de la **signalisation cellulaire**, qui réagit en fonction des **contraintes mécaniques** et des stimuli chimiques exercés sur le tissu osseux

Régule le métabolisme du phosphate par la sécrétion de **FGF 23** et le métabolisme osseux par le biais de la **sclérostine** et du **RANKL** notamment

**Cible** de nouvelles voies thérapeutiques

# Sources :

**The Osteocyte as A Signaling Cell** DELGADO-CALLE AND BELLIDO, 2022, *Physiol Rev* 102: 379–410 August 2, 2021; Published by the American Physiological Society. <https://doi.org/10.1152/physrev.00043.2020>

**The Osteocyte: New Insights** Alexander G. Robling and Lynda F. Bonewald Indiana Center for Musculoskeletal Health, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana 46202, USA; email: [lbnewal@iu.edu](mailto:lbnewal@iu.edu) *Annu. Rev. Physiol.* 2020. 82:485–506 *The Annual Review of Physiology* is online at [physiol.annualreviews.org](http://physiol.annualreviews.org) <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021119-034332> Copyright © 2020 by Annual Reviews. All rights reserved

**Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis** Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T et coll. *N Engl J Med* 2017;365:1417-27 / © A.P.E.S. **Évaluation critique de la documentation : Romosozumab ou alendronate pour la prévention des fractures chez les femmes atteintes d'ostéoporose : étude ARCH** Marie-Lou Deschamps\*, Pharm.D., M.Sc., Chloé Trudeau, Pharm.D., M.Sc., Philippe Labross, Pharm.D., M.Sc., Patrick Nguyen, B.Pharm., M.Sc.

**The Mechanosensory Role of Osteocytes and Implications for Bone Health and Disease States** Jung Un Ally Choi\*, Amanda W. Kijas, Jan Lauko and Alan E. Rowan\* Australian Institute for Bioengineering and Nanotechnology, The University of Queensland, Brisbane, QLD, Australia REVIEW published: 21 February 2022 doi: 10.3389/fcell.2021.770143

**Osteocyte Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling Is Required for Normal Bone Homeostasis** Ina Kramer,<sup>1</sup> Christine Halleux,<sup>1</sup> Hansjoerg Keller,<sup>1</sup> Marco Pegurri,<sup>1</sup> Jonathan H. Gooi,<sup>1</sup> Patricia Brander Weber,<sup>2</sup> Jian Q. Feng,<sup>3</sup> Lynda F. Bonewald,<sup>4</sup> and Michaela Kneissel<sup>1\*</sup> MOLECULAR AND CELLULAR BIOLOGY, June 2010, p. 3071–3085 Vol. 30, No. 12 0270-7306/10/\$12.00 doi:10.1128/MCB.01428-09 Copyright © 2010, American Society for Microbiology

**Physiopathologie de l'ostéodystrophie rénale** ☆ Fabrice Mac Way a, b, Myriam Lessard a, c, Marie-Hélène Lafage-Proust aINSERM U1059, Université de Lyon, F-42023 ; CHU, F-42055, Saint-Etienne cedex 2, France bNéphrologie, Hôtel-Dieu de Québec, G1R 2J6 Québec, Canada Néphrologie, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Ouest Montréal, H4J 1C5 Québec, Canada



SOCIÉTÉ DE  
RHUMATOLOGIE  
DE L'OUEST

---

---

**MERCI  
POUR VOTRE  
ATTENTION**

---

---

**CHU**

**ANGERS**

CENTRE HOSPITALIER  
UNIVERSITAIRE