

Innervation de l'os

Chantal Chenu

Le contrôle nerveux du métabolisme osseux est une question qui suscite un intérêt croissant. Cette hypothèse est soutenue par l'évidence histologique d'une riche innervation de l'os, et par un ensemble de données cliniques et expérimentales indiquant que la fonction des cellules osseuses est sous un contrôle neuronal. Les relations entre la nature des neurotransmetteurs sécrétés, l'expression de leurs récepteurs sur les cellules osseuses et les processus de formation et de résorption osseuse devront être établies pour mieux comprendre les mécanismes de contrôle du remodelage osseux par cette voie neuronale.

L'hypothèse selon laquelle le métabolisme osseux est contrôlé localement par le système nerveux a été proposée depuis de nombreuses années. L'os est en effet richement innervé et de multiples données expérimentales et observations cliniques indiquent une modulation nerveuse du remodelage osseux. Des travaux récents ont relancé l'intérêt pour ces relations neuro-ostéogéniques: ce sont d'une part la mise en évidence de nouveaux neuromédiateurs dans l'os et de leurs récepteurs sur les cellules osseuses et, d'autre part, la démonstration d'un contrôle de la masse osseuse par le système nerveux central (voir l'article de G. Karsenty, p. 1270 de ce numéro).

Origine et distribution des fibres nerveuses dans l'os

En raison de difficultés d'ordre technique, les connaissances précises sur le réseau nerveux de l'os ont été très longues à acquérir. Les marquages histologiques à l'argent ont tout

d'abord montré la présence dans l'os et dans le périoste de fibres nerveuses, myélinisées ou non, et leur relation avec l'arbre artériel et les capillaires sinusoides [1]. L'histochimie par fluorescence de la noradrénaline et la microscopie électronique ont permis d'obtenir une spécificité et une sensibilité plus grandes des marquages. Plus tard, l'immunodétection des neuropeptides et des marqueurs des terminaisons nerveuses comme la synaptophysine a mis en évidence la présence des fibres nerveuses fonctionnelles.

Il est actuellement clairement établi, grâce aux expériences de dénervation sélective par voie chimique ou chirurgicale, que les fibres nerveuses présentes dans le périoste et dans l'os sont d'origine à la fois sensitive et autonome (système sympathique). Les fibres efférentes sympathiques destinées à l'os prennent leur origine dans les ganglions sympathiques [2], tandis que les fibres afférentes sensibles sont issues des ganglions spinaux et trigéminaux (figure 1).

L'étude de la distribution de ces fibres nerveuses dans l'os par immu-

ADRESSE

C. Chenu : Inserm U. 403, Hôpital Édouard-Herriot, Pavillon F, 69437 Lyon Cedex 03, France.

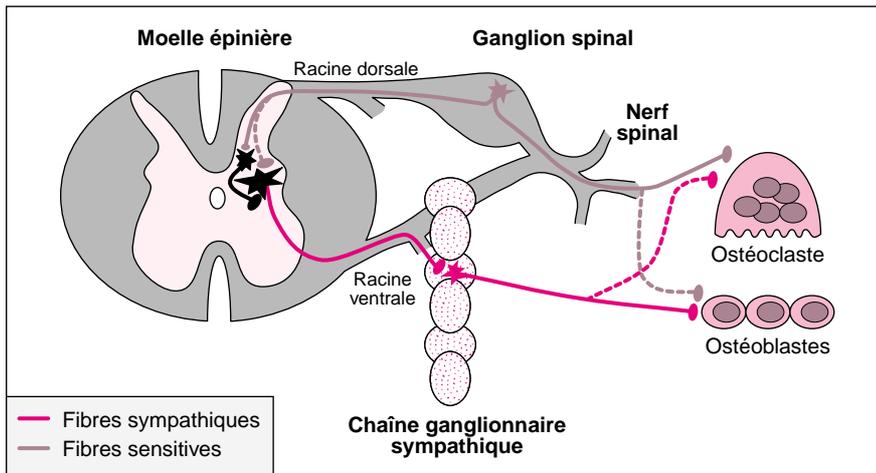


Figure 1. Origine des fibres nerveuses destinées à l'os. Le système nerveux autonome (système sympathique) utilise deux neurones entre le système nerveux central et l'os. Le corps cellulaire du neurone préganglionnaire est localisé dans la moelle épinière au niveau de la corne intermédiaire-latérale et son axone se projette sur les ganglions sympathiques. Le neurone postganglionnaire innerve quant à lui les cellules osseuses. Les fibres afférentes sensibles qui innervent les os des membres ont leurs corps cellulaires dans les ganglions spinaux. Ces fibres pénètrent dans la moelle épinière par la racine dorsale et établissent une synapse avec un interneurone, ou directement avec un neurone moteur du système sympathique. (-----) Représentation schématique du trajet d'une autre fibre nerveuse sympathique ou sensitive.

nocytochimie a démontré une innervation très dense de ce tissu. Le périoste des tibias, des mandibules et de la calotte crânienne est riche en fibres nerveuses [3, 4]. Certaines se terminent en varicosités à l'interface os-périoste, mais de petites branches de nerfs ou des fibres nerveuses isolées peuvent pénétrer dans l'os cortical par les canaux de Havers ou les canaux de Volkmann. Le tronc nerveux diaphysaire pénètre quant à lui dans le canal médullaire avec les vaisseaux nourriciers tandis que les nerfs de l'épiphyse passent par les canaux artériels et veineux. De petits nerfs sont aussi présents dans l'endoste à partir duquel plusieurs fibres pénètrent dans l'os cortical. Les fibres nerveuses sensibles et sympathiques sont surtout abondantes près de la plaque de croissance épiphysaire et dans la métaphyse des os longs, formant des réseaux parallèles très denses à proximité des vaisseaux sanguins adjacents aux travées osseuses. Certains de ces prolongements nerveux ont des terminaisons montrant des dilatations directement au contact des cellules hématopoïétiques et osseuses, mais

aucune vésicule synaptique n'a été observée dans ces structures [5] (figure 2).

Ontogenèse de l'innervation du squelette

L'implication du système nerveux dans le développement et la maturation du squelette est indiquée par des associations anatomiques dans la formation prénatale (fœtale) de ces deux types de tissus et par des observations expérimentales et cliniques. Un développement anormal des membres est en effet observé lors de la prise de la neurotoxine thalidomide pendant la grossesse, après une lésion du nerf sciatique chez l'enfant, ou chez des patients ayant des lésions de la moelle épinière. Les expériences de dénervation chez le rat ont généralement démontré que les os dénervés avaient une croissance diminuée [6].

L'étude de l'ontogenèse de l'innervation dans des os longs de rats en croissance a mis en évidence que les premières fibres nerveuses apparaissent au jour 15 de gestation dans le périoste de la diaphyse. L'innervation

ne devient fonctionnelle qu'au jour 19 de gestation lorsque des terminaisons nerveuses apparaissent, concomitantes de l'expression de neuropeptides identifiant les fibres sensibles tels que la substance P et le CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) [7]. Ces événements semblent coïncider avec le développement du périoste diaphysaire et le début de l'ostéogenèse dans la partie centrale des os longs. L'apport de nerfs sensitifs s'étend aux métaphyses (P6), puis aux épiphyses (P8), parallèlement à la progression de l'ossification endochondrale. L'innervation autonome se met en place après l'innervation sensitive; les fibres nerveuses sympathiques contenant le VIP (*vasoactive intestinal peptide*) et le neuropeptide Y (NPY) sont seulement détectées à la naissance dans le périoste, puis dans la diaphyse à P4. Elles s'étendent également à la métaphyse à P6-P8, puis à l'épiphyse à P10. Ces changements dans la distribution des fibres nerveuses au cours de la croissance de l'os et de son ossification sont en accord avec un rôle de l'innervation dans ces processus, les fibres sensibles semblant davantage impliquées. Dans un os adulte, métaboliquement moins actif, l'innervation est essentiellement localisée au niveau des zones actives de remodelage osseux.

Neuromédiateurs identifiés dans l'os et action sur les cellules osseuses

Le tissu osseux est riche en neuropeptides et en neuromédiateurs (Tableau 1). Les neuropeptides sont synthétisés dans le corps cellulaire des neurones de la racine dorsale ou des ganglions sympathiques et transportés jusqu'aux terminaisons nerveuses, mais ceux-ci peuvent aussi être produits par des cellules non neuronales comme les cellules osseuses. Les principaux neuropeptides détectés dans l'os sont le VIP et les PACAP (*pituitary adenylate cyclase activating peptides*) qui lui sont apparentés, le NPY, le CGRP et la substance P [8, 9]. La présence dans le tissu osseux de fibres nerveuses contenant ces neuropeptides a été établie, et une dénervation peut affecter leur expression locale [8, 9]. Des récepteurs fonctionnels pour le VIP, à l'origine d'une augmentation

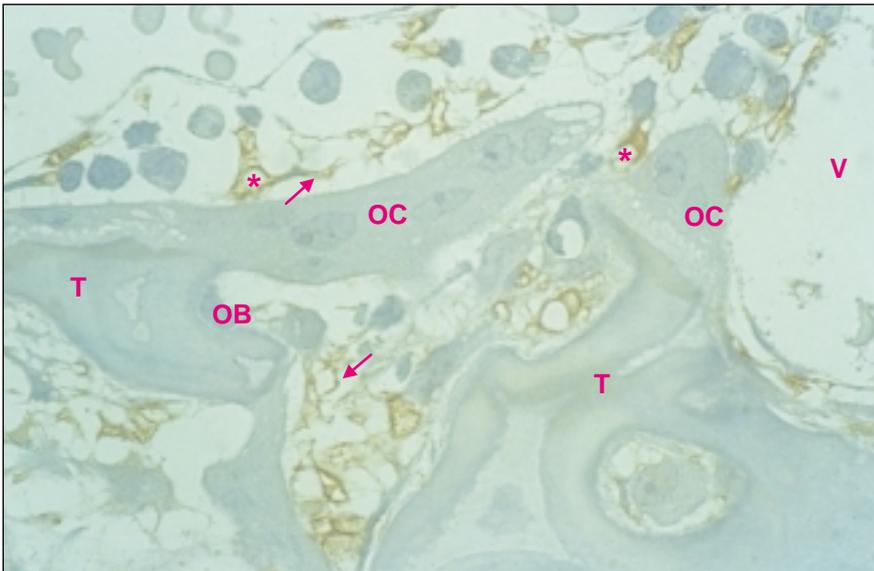


Figure 2. Localisation des fibres nerveuses dans la métaphyse de fémur de rat nouveau-né. De nombreux prolongements nerveux, mis en évidence par leur immunomarquage des neurofilaments 200, sont observés à proximité des vaisseaux sanguins (V), adjacents aux travées osseuses (T). Certains de ces prolongements comportent des dilatations (*) directement au contact des cellules osseuses, ostéoblastes (OB) et ostéoclastes (OC) ($\times 1000$).

de l'AMPc lorsqu'ils sont stimulés, ont été mis en évidence dans les cellules ostéoblastiques en culture [10], et l'activation du récepteur VIP-2 conduit à un accroissement de l'activité et de l'expression de la phosphatase alcaline ainsi que de la minéralisation de colonies ostéoblastiques *in vitro*. Les effets du VIP sur la résorption osseuse sont complexes. *In vitro*, il stimule la résorption osseuse en cultures organotypiques d'os fronto-

pariétal de souris et inhibe l'activité de résorption osseuse d'ostéoclastes de lapin par des mécanismes indirects sous le contrôle des cellules stromales. Les récepteurs pour VIP-1 et PACAP sont cependant présents sur les ostéoclastes et le VIP peut directement inhiber de façon transitoire leur activité de résorption. Le VIP et les PACAP sont également à l'origine d'une diminution de la formation des ostéoclastes par inhibition de l'expression de RankL et par stimulation de celle de l'ostéoprotégérine, des modulateurs majeurs de la différenciation des ostéoclastes (voir l'article de R. Baron, p. 1260 de ce numéro) (*m/s* 2000, n° 10, p. 1133). Les cellules ostéoblastiques expriment des récepteurs pour le CGRP et celui-ci stimule la formation osseuse *in vitro* et *in vivo*, via une augmentation de l'AMPc. Le CGRP inhibe la résorption osseuse par une réduction du recrutement, de la motilité et de l'activité des ostéoclastes. La substance P stimule la résorption osseuse *via* le récepteur de la neurokinine-1 (NK1-R), largement exprimé par les ostéoclastes, qui est à l'origine d'une augmentation de la concentration intracellulaire de calcium [11]. D'autres neuropeptides sont présents dans l'os : la neurokinine-A, les opioïdes de type proenképhaline et le

pariétal de souris et inhibe l'activité de résorption osseuse d'ostéoclastes de lapin par des mécanismes indirects sous le contrôle des cellules stromales. Les récepteurs pour VIP-1 et PACAP sont cependant présents sur les ostéoclastes et le VIP peut directement inhiber de façon transitoire leur activité de résorption. Le VIP et les PACAP sont également à l'origine d'une diminution de la formation des ostéoclastes par inhibition de l'expression de RankL et par stimulation de celle de l'ostéoprotégérine, des modulateurs majeurs de la différenciation des ostéoclastes (voir l'article de R. Baron, p. 1260 de ce numéro) (*m/s* 2000, n° 10, p. 1133). Les cellules ostéoblastiques expriment des récepteurs pour le CGRP et celui-ci stimule la formation osseuse *in vitro* et *in vivo*, via une augmentation de l'AMPc. Le CGRP inhibe la résorption osseuse par une réduction du recrutement, de la motilité et de l'activité des ostéoclastes. La substance P stimule la résorption osseuse *via* le récepteur de la neurokinine-1 (NK1-R), largement exprimé par les ostéoclastes, qui est à l'origine d'une augmentation de la concentration intracellulaire de calcium [11]. D'autres neuropeptides sont présents dans l'os : la neurokinine-A, les opioïdes de type proenképhaline et le

Tableau I. Principaux neuromédiateurs identifiés dans l'os.

	Récepteurs (R)		Transporteurs (T)
	Ostéoblastes	Ostéoclastes	Ostéoblastes
Neurotransmetteurs			
Acides aminés			
Glutamate	NMDAR, GluR1b	NMDAR	GLAST
Amines			
Sérotonine (5-HT)	5-HTR _{1A,1D,2A,2B}	?	5-HTT
Dopamine	?	?	Ostéopénie (extinction génique du transporteur)
Noradrénaline	α 1-R, β 2-R	?	
ATP	P2X, P2Y	P2X, P2Y	
Neuropeptides			
VIP/PACAP27/38	VIP-1R, VIP-2R	VIP-1R, PACAP-R	
CGRP	CGRP-R	Calcitonine-R	
NPY	NPY-R	?	
Substance P/Neurokinine A	NK1-R	NK1-R	
Proenképhaline (met-enképhaline)	Opioid-R	?	
CNP	GC-B, NPR-C	?	

peptide natriurétique de type C (CNP). Celui-ci augmente la production de GMPc dans les cellules ostéoblastiques et dans les chondrocytes qui expriment les deux récepteurs de ce neuropeptide, dont les extinctions géniques entraînent des anomalies de l'ossification endochondrale [12].

Plusieurs neuromédiateurs classiques ainsi que leurs récepteurs et leurs transporteurs ont été identifiés dans le tissu osseux. La noradrénaline et les enzymes impliquées dans la synthèse des catécholamines ont été mises en évidence dans l'os. La noradrénaline est un puissant mitogène des cellules ostéoblastiques *via* les récepteurs adrénergiques de sous-type $\alpha 1$ couplés aux protéines Gi. Le glutamate est présent dans les ostéoblastes et dans les terminaisons nerveuses au contact des cellules osseuses, qui expriment des récepteurs du glutamate ainsi que son transporteur GLAST. Le blocage des récepteurs du glutamate de type NMDA dans les ostéoclastes entraîne une inhibition de la résorption osseuse *in vitro*, liée à des altérations de la réorganisation du cytosquelette [13]. Des récepteurs et des transporteurs de la sérotonine sont aussi exprimés par les ostéoblastes, et plusieurs récepteurs de l'ATP ont été mis en évidence dans les cellules osseuses.

Rôle de l'innervation dans la physiologie et la pathologie osseuses

L'hypothèse d'un contrôle de l'activité des cellules osseuses par le système nerveux est suggérée par une innervation dense au contact direct des cellules osseuses dans la métaphyse et dans l'épiphyse [5, 14]. L'utilisation de modèles expérimentaux de sympathectomies chimiques et chirurgicales a mis en évidence que, dans l'os dépourvu d'innervation sympathique, la formation osseuse et la minéralisation étaient diminuées par réduction de l'activité ostéoblastique, alors que la résorption était généralement augmentée malgré certains résultats contradictoires [15, 16]. La sympathectomie exercerait en fait peu d'effet sur la résorption de l'os endochondral,

alors qu'elle entraîne une résorption de l'os membranaire* [17]. Un effet sur le métabolisme osseux a aussi été attribué aux fibres nerveuses sensibles contenant du CGRP et de la substance P. La densité de ces fibres augmente aux sites d'ostéogenèse après fracture et plusieurs études ont démontré une diminution de la résorption osseuse après leur traitement par la capsaïcine, un neurotoxique spécifique des fibres afférentes sensibles de petit diamètre. A l'exception des actions directes des neuromédiateurs sur les cellules osseuses, les effets de l'innervation sur le métabolisme osseux peuvent être sous le contrôle des systèmes immunitaires et hématopoïétiques. La localisation périvasculaire prédominante des fibres nerveuses suggère un effet des neuromédiateurs sur la circulation sanguine. Un rôle du système nerveux sympathique et sensitif dans le contrôle du flux sanguin osseux et de la perméabilité vasculaire a été suggéré. Cependant, les effets des neuropeptides sur la dilatation des vaisseaux dans l'os ne semblent pas majeurs. Une influence directe du système nerveux sur le système immunitaire a été démontrée dans les organes lymphoïdes et des contacts de type synaptique ont été observés entre les fibres nerveuses et les cellules immunitaires. Des données contradictoires ont cependant été obtenues concernant la modulation neuronale des fonctions des cellules immunitaires et hématopoïétiques dans la moelle osseuse. Les fibres sensibles afférentes, responsables de la nociception, de la mécanoréception et de la proprioception, pourraient quant à elles jouer un rôle dans la réponse de l'os au stress local et aux contraintes.

L'expression par les ostéoblastes et par les ostéoclastes de molécules de guidage des axones, qui jouent un rôle important dans le développement du système nerveux, suggère que les cellules osseuses pourraient gouverner leur propre innervation en maintenant de façon dynamique les neurones sympathiques et sensoriels aux endroits où une modulation locale du métabolisme osseux doit survenir. Des neurotrophines de type NGF (*nerve growth factor*) et BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*), la sémaphorine III et les nétrines 1 et 2 sont exprimées par les cellules osseuses. Par ailleurs, une augmentation de l'innervation et

de l'expression de neurotrophines a été mise en évidence dans les calcs après fracture [18].

Les observations cliniques indiquant une modulation nerveuse du remodelage osseux sont nombreuses. Chez des patients paraplégiques et tétraplégiques, ou après un accident vasculaire cérébral, une perte osseuse et des fractures surviennent du côté paralysé, et ceci n'est probablement pas dû uniquement à l'immobilisation qu'entraînent ces infirmités. Une augmentation de l'ostéoclastogénèse a été observée dans des cultures de moelle osseuse de patients ayant une section de la moelle épinière. L'algoneurodystrophie est un syndrome touchant essentiellement les articulations des membres, caractérisé par une perte osseuse locale associée à des troubles neurovasculaires encore mal expliqués. Au cours de ce syndrome, une neurotransmission sympathique altérée et une augmentation de la perfusion du thalamus du côté contralatéral au membre atteint ont été mises en évidence [19]. De nombreux arguments cliniques suggèrent également une modulation neuronale des réponses inflammatoires et de la propagation des atteintes articulaires chez des patients atteints d'arthrose et de polyarthrite rhumatoïde. Une augmentation de la densité des fibres nerveuses sensibles et autonomes a été démontrée dans les articulations arthrosiques, et des relations entre cytokines et neurotransmetteurs ont été mises en évidence dans la physiopathologie des processus inflammatoires.

L'innervation sensorielle de ces tissus est impliquée dans plusieurs maladies articulaires et osseuses. Les articulations sont innervées par des fibres nerveuses nociceptives qui libèrent de la substance P et du glutamate, molécules associées à la survenue et à la persistance de la douleur au cours de l'arthrose des articulations. Les ostéoclastes participent à la genèse et à l'entretien de la douleur liée à des localisations tumorales osseuses. Celle-ci pourrait être entretenue par l'activité d'une population de neurones sensoriels innervant l'os qui exprime des canaux ioniques sensibles au pH, exposés au micro-environnement acide des ostéoclastes, ou par l'activation des nocicepteurs excités par des

* Pour une explication des différences entre os endochondral et membranaire, voir l'article de P. Ducy, p. 1242 de ce numéro.

facteurs de croissance libérés durant la résorption ou sécrétés par les cellules tumorales. Le traitement par l'ostéoprotégérine, un récepteur soluble de la famille des TNF (*tumor necrosis factor*) qui inhibe la résorption osseuse en neutralisant RankL, réduit la douleur osseuse et diminue les modifications neurochimiques qui lui sont associées dans la moelle épinière [20].

Mise en évidence d'une modulation centrale du remodelage osseux

Des résultats expérimentaux récents établissent l'existence d'un contrôle direct de la formation osseuse par l'axe hypothalamique. Ducy *et al.* ont démontré que des souris dont le gène de la leptine a été invalidé ont une formation osseuse accrue, conduisant à une masse osseuse plus importante [21]. Chez ces animaux, la perfusion intraventriculaire de leptine est suffisante pour entraîner une diminution de la masse osseuse par inhibition de la fonction ostéoblastique, sans qu'il y ait d'augmentation des taux de leptine dans le sang périphérique, suggérant un contrôle central de la masse osseuse (voir l'article de G. Karsenty, p. 1270 de ce numéro). Si l'ensemble de toutes ces données cliniques et expérimentales suggère que le squelette est soumis à une régulation nerveuse, le rôle des différents systèmes nerveux périphériques dans la régulation du métabolisme osseux et la nature des neuromédiateurs impliqués restent cependant à déterminer. La manipulation de la voie neuronale de signalisation dans l'os pourrait présenter un impact thérapeutique majeur dans le traitement de maladies associées à des modifications du remodelage osseux, comme l'ostéoporose ■

Remerciements

Je remercie Marie-Hélène Lafage (Laboratoire de biologie du tissu osseux, Saint-Étienne, France) et Luc Malaval (Inserm U. 403, Lyon, France) pour leur lecture critique du manuscrit.

RÉFÉRENCES

1. Calvo W, Forteza-Vila J. On the development of bone marrow innervation in newborn rats as studied with silver impregnation and electron microscopy. *Am J Anat* 1969; 126: 355-72.
2. Ducan CP, Shim S. The autonomic nerve supply of bone. *J Bone Joint Surg* 1977; 59-B: 323-30.
3. Hill EL, Elde R. Distribution of CGRP, VIP-, DBH-, SP-, and NPY-immunoreactive nerves in the periosteum of the rat. *Cell Tissue Res* 1991; 264: 469-80.
4. Hohmann EL, Elde R, Rysavy J, Einzig S, Gebhard R. Innervation of periosteum and bone by sympathetic vasoactive intestinal peptide-containing nerve fibers. *Science* 1986; 232: 869-71.
5. Serre CM, Farlay D, Delmas PD, Chenu C. Evidence for a dense and intimate innervation of the bone tissue, including glutamate-containing fibers. *Bone* 1999; 25: 623-9.
6. Edoff K, Hellman J, Persliden J, Hildebrand C. The developmental skeletal growth in the rat foot is reduced after denervation. *Anat Embryol* 1997; 195: 531-8.
7. Sisask G, Bjurholm A, Ahmed M, Kreicbergs A. Ontogeny of sensory nerves in the developing skeleton. *Anat Rec* 1995; 243: 234-40.
8. Lerner UH. Kinins and neuropeptides. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, eds. *Principles of bone biology*. New York: Academic Press, 1996: 581-96.
9. Kontinen Y, Imai S, Suda A. Neuropeptides and the puzzle of bone remodeling. *Acta Orthop Scand* 1996; 67: 632-9.
10. Bjurholm A, Kreicbergs A, Schultzberg M, Lerner UH. Neuroendocrine regulation of cyclic AMP formation in osteoblastic cell lines (UMR-106-01, ROS 17/2.8, MC3T3-E1, and SAOS-2) and primary bone cells. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 1011-9.
11. Goto T, Yamaza T, Kido MA, Tanaka T. Light- and electron-microscopic study of the distribution of axons containing substance P and the localization of neurokinin-1 receptor in bone. *Cell Tissue Res* 1998; 293: 87-93.
12. Yasoda A, Ogawa Y, Suda M, *et al.* Natriuretic peptide regulation of endochondral ossification. *J Biol Chem* 1998; 273: 11695-700.
13. Chenu C, Serre CM, Raynal C, Burt-Pichat B, Delmas PD. Glutamate receptors are expressed by bone cells and are involved in bone resorption. *Bone* 1998; 22: 295-9.
14. Hara-Hirio F, Amizuka N, Ozawa H. Immunohistochemical and ultrastructural localization of CGRP-positive nerve fibers at the epiphyseal trabecules facing the growth plate of rat femurs. *Bone* 1996; 18: 29-39.
15. Hill EL, Turner R, Elde R. Effects of neonatal sympathectomy and capsaicin treatment on bone remodeling in rats. *Neuroscience* 1991; 44: 747-55.
16. Cherruau M, Facchinetti P, Baroukh B, Saffar JL. Chemical sympathectomy impairs bone resorption in rats: a role for the sympathetic system on bone metabolism. *Bone* 1999; 25: 545-51.
17. Sherman BE, Chole RA. Sympathectomy, which induces membranous bone remodeling, has no effect on endochondral

long bone remodeling *in vivo*. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1354-60.

18. Hukkanen M, Kontinen YT, Santavirta S, *et al.* Rapid proliferation of calcitonin gene-related peptide-immunoreactive nerves during healing of rat tibial fracture suggests neural involvement in bone growth and remodelling. *Neuroscience* 1993; 54: 969-79.

19. Fukumoto M, Ushida T, Zinchuk VS, Yamamoto H, Yoshida S. Contralateral thalamic perfusion in patients with reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Lancet* 1999; 354: 1790-1.

20. Honore P, Luger NM, Sabino MC, *et al.* Osteoprotegerin blocks bone cancer-induced skeletal pain and pain-related neurochemical reorganization of the spinal cord. *Nat Med* 2000; 6: 521-8.

21. Ducy P, Amling M, Takeda S, *et al.* Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2000; 100: 197-207.

Summary

Innervation of bone

The presence of nerves in relation to the skeleton has been known for many years. More recently, immunoreactivity for nerve markers and neuropeptides has been studied in bone and those studies have shown evidence for a dense and intimate innervation of this tissue. Both sympathetic and sensory nerve fibers are present in bone, and experimental and clinical studies indicate that innervation is important for bone growth, ossification, repair and remodeling. A number of recent studies have contributed to the renewed interest and development of this field of research. First with the identification in bone of new neuromediators, in particular glutamate and serotonin, which have receptors on bone cells and affect their function; second with the demonstration, using surgical and chemical sensory and sympathectomy denervation models, that these two neuronal systems control bone cell metabolism; third with the establishment of the existence of a bone mass regulation by the central nervous system. The manipulation of the neuronal pathway in bone may therefore present a major therapeutic impact for treatment of pathologies associated with modifications of bone remodeling, such as osteoporosis.

TIRÉS À PART

C. Chenu.