

LA NOUVELLE ENDOCRINOLOGIE DE L'OS

par

G. KARSENTY*

La physiologie en tant que science a vécu deux périodes et possède actuellement deux identités : physiologie intégrative et physiologie moléculaire. La plus connue qui est aussi la plus récente est la physiologie moléculaire. Cette physiologie étudie par exemple la fonction, dans un type de cellules particulier, d'une protéine ou d'un groupe de protéines comme les facteurs de transcription, les récepteurs ou les canaux ioniques. La physiologie a progressé par la biologie moléculaire dont les succès ont clairement dépassé les attentes. Outre une meilleure compréhension des événements moléculaires ou cellulaires, la biologie moléculaire a ouvert la voie à des traitements nouveaux et efficaces pour des maladies dégénératives sévères.

Il a existé depuis le début une autre physiologie précédant la physiologie moléculaire et que cette dernière a reléguée depuis longtemps dans les archives de la biologie. C'est la physiologie de l'organisme entier, si bien décrite, mais seulement décrite par Claude Bernard et Walter Cannon qui ont formulé le concept d'homéostasie, et par L.J. Henderson qui a postulé qu'il existait une dépendance mutuelle entre les organes et les fonctions [1-4]. Ces concepts ont été forgés à une époque où il n'existait aucun des outils moléculaires et génétiques nécessaires pour les tester. Et pourtant, presque tout ce que Claude Bernard a décrit s'est révélé exact, par exemple, que serait la physiologie sans la notion d'homéostasie ? Et existe-t-il une seule fonction physiologique exprimée dans un organe qui ne soit pas influencée par aucun autre organe ? Ironie du sort, après avoir

* Columbia University, Département de Génétique et Développement, HHSC 701 W 168th Street, New York, NY 10032, Etats-Unis.

été à juste titre éclipsée par la physiologie moléculaire, la physiologie de l'organisme entier a connu un rajeunissement rendu possible par une des avancées les plus pointues de la biologie moléculaire, à savoir la capacité d'invalider un seul gène à la fois dans un seul type de cellule à la fois, et ce de façon inductible. De fait, les prémices sur lesquelles se fonde la physiologie de l'organisme entier, c'est-à-dire que tous ou presque tous les organes interagissent entre eux de façon non élucidée, doivent être testées chez un animal vivant chez lequel une seule molécule est supprimée dans un seul type de cellule et, de préférence, après la fin du développement embryonnaire. Aurions-nous été capables de découvrir la fonction endocrine des adipocytes ou des ostéoblastes sans la génétique murine ? Très probablement pas.

La physiologie de l'organisme entier, le sujet de cet article, n'est pas de survoler la biologie, elle a dépassé depuis longtemps cette phase descriptive. Elle a non seulement identifié de nouveaux signaux extracellulaires, mais elle utilise également l'arsenal le plus sophistiqué de la biologie moléculaire pour identifier les événements déclenchés dans les cellules cibles par ces signaux extracellulaires. C'est à ce point que les deux physiologies se rejoignent pour former à nouveau ce qu'elles auraient dû rester depuis le début : une discipline unique.

DÉPENDANCE FONCTIONNELLE ET PHYSIOLOGIE DE L'ORGANISME ENTIER

Que suppose le principe de dépendance fonctionnelle, qui est le principe primordial pour la physiologie de l'organisme entier comme pour nos travaux ? Premièrement, il sous-entend qu'il y a plus d'un seul organe impliqué pour chaque fonction physiologique. Cela est évidemment exact pour les fonctions ayant des implications « géographiques » multiples comme le contrôle de la pression artérielle ou du métabolisme glucidique, mais c'est également vrai, et c'est là que ce principe est si puissant, pour des fonctions apparemment confinées à un seul organe. Par exemple, l'érythropoïèse peut être considérée comme une fonction du rein autant que de la moelle osseuse [5]. De même, la physiologie osseuse est influencée par les gonades et les glandes parathyroïdes [6-8]. Une deuxième implication de ce principe est qu'il y a certainement de nombreux signaux extracellulaires qui sont importants dans la physiologie et qui restent à identifier. Le travail est alors particulièrement difficile car nous ne recherchons pas des molécules ou gènes nouveaux, le génome a été séquencé, mais plutôt de nouvelles fonctions de molécules bien connues. Existe-t-il quelque chose de plus difficile que de découvrir et accepter une identité totalement nouvelle pour une vieille connaissance ? Enfin, il est vrai pour les deux types de physiologie, et particulièrement pour la physiologie de l'organisme entier, que les fonctions physiologiques s'expriment de façon anormale et souvent trompeuse lors des maladies ou des effets indésirables des médicaments. Par conséquent, pour les physiologistes, le chemin vers des observations et des concepts originaux et novateurs passe par les observations de la médecine interne.

CARACTÉRISTIQUES SPÉCIFIQUES DE L'OS ET LEUR IMPACT SUR LA PHYSIOLOGIE

Pour comprendre comment le concept de dépendance fonctionnelle pourrait améliorer nos connaissances de la physiologie osseuse, il faut d'abord bien considérer les caractéristiques spécifiques du squelette et plus particulièrement de l'os vis-à-vis des organes avec lesquels le squelette est susceptible de présenter une interaction fonctionnelle.

L'os possède deux caractéristiques qui sont à la fois uniques et particulières. La première est que c'est le seul tissu de l'organisme qui contient un type de cellules, les ostéoclastes, dont la fonction est de détruire (ou résorber) le tissu hôte. En ce sens, l'ostéoclaste est totalement différent des lymphocytes et des macrophages qui sont présents pour éliminer les substances étrangères, pas pour attaquer nos propres tissus et organes. Cette destruction de l'os, qui se produit à des niveaux qui peuvent être considérés comme une réaction auto-immune physiologique, ne survient pas au hasard mais intervient dans deux fonctions physiologiques reliées : le modelage osseux pendant l'enfance et le remodelage osseux à l'âge adulte [9-12]. Dans ces deux fonctions, la résorption osseuse par les ostéoclastes est suivie d'une formation d'os de novo par les ostéoblastes pour assurer respectivement la croissance longitudinale pendant l'enfance et le renouvellement de l'os et le maintien de la masse osseuse à l'âge adulte [11, 13]. D'un point de vue évolutionniste, ces fonctions étaient, et restent pour l'une d'entre elles, d'une importance vitale parce que sans le modelage osseux il n'y aurait pas de croissance des vertèbres après la naissance, et que sans le remodelage osseux il n'y aurait pas eu de moyen de réparer les micro- et macro-lésions, c'est-à-dire les fractures, jusqu'au ^{xx}e siècle, lorsque la chirurgie orthopédique est devenue plus accessible. Pour effectuer leur tâche quotidienne, les ostéoclastes, comme tout autre type de cellules, ont besoin d'un flux d'énergie constant. Cela est également vrai pour les ostéoblastes qui sont responsables de la formation osseuse après un processus incluant la synthèse et la sécrétion de collagène, suivies de la minéralisation de la matrice extracellulaire de l'os. Par conséquent, le modelage et le remodelage osseux nécessitent un apport d'énergie constant aux cellules osseuses.

La seconde caractéristique particulière de l'os est qu'avec la peau et le muscle, c'est le tissu qui couvre la plus grande surface du corps des vertébrés. Cela est important car le modelage et le remodelage osseux ne se produisent pas sur un seul site, mais en des centaines d'emplacements à la fois chaque jour, et la dépense énergétique pour ces deux fonctions est donc proportionnelle à la surface couverte par les os. Cette vision du (re)modelage osseux, qui à ce point est purement théorique, suggère l'hypothèse qu'il existe une régulation coordonnée, de nature endocrinienne, de la formation osseuse et du métabolisme énergétique.

Existe-t-il des données cliniques étayant cette vision purement théorique de la physiologie osseuse ? En effet, il en existe et elles sont très solides. Par exemple, l'anorexie mentale de l'enfance entraîne un arrêt complet de la croissance du squelette qui est l'étape ultime du modelage osseux. De même, si l'on observe les patients anorexiques adultes, ces derniers développent une ostéoporose et les patients obèses ont souvent une masse osseuse élevée qui les protège de l'ostéoporose [14-19]. Quelle que soit la façon dont on considère ces observations, si on les prend au pied

de la lettre, elles indiquent qu'il existe une relation, significative, entre le contrôle de la masse osseuse et l'apport alimentaire. C'est même plus que cela. Une des caractéristiques les plus établies de la pathologie osseuse est que l'ostéoporose, une maladie de masse osseuse faible, apparaît après la ménopause [6-20]. Ceci révèle l'existence d'une régulation de la masse osseuse par les hormones sexuelles stéroïdiennes, une notion bien connue en biologie osseuse. On pourrait donc se demander : existe-t-il une boucle de rétrocontrôle, une régulation endocrinienne de la fertilité par l'os ou par les hormones produites par le tissu osseux ?

À ce stade, l'hypothèse s'enrichit et inclut trois fonctions. L'hypothèse est maintenant que la régulation endocrinienne de la masse osseuse, du métabolisme énergétique et de la reproduction est coordonnée. Une telle hypothèse implique que l'apparition de l'os au cours de l'évolution a considérablement modifié la physiologie des vertébrés, au-delà du squelette et dans tout leur corps, en d'autres mots que la physiologie des vertébrés ne peut être étudiée que chez les vertébrés.

LIENS ENTRE L'AUGMENTATION DE LA MASSE OSSEUSE ET LE MÉTABOLISME ÉNERGÉTIQUE : LE POINT DE VUE DE L'ADIPOCYTE

Au moment où ce projet a été initié, la façon la plus sûre, sinon la plus rationnelle, de tester cette hypothèse en trois volets était de se demander si une hormone régulant le métabolisme énergétique et la reproduction agissait également sur l'augmentation de la masse osseuse, pour la bonne raison qu'il y avait beaucoup plus d'hormones parmi lesquelles choisir dans le monde de la reproduction et du métabolisme énergétique que dans l'os.

Parmi toutes les hormones connues régulant le métabolisme énergétique, la leptine était la meilleure candidate pour tester notre hypothèse, pour une raison qui est évidente, ainsi que pour une raison moins évidente mais tout aussi importante. Une raison évidente est que la leptine, une hormone produite par les adipocytes, régule l'appétit, les dépenses énergétiques et la fertilité et qu'elle le fait par signalisation dans le cerveau [21-27]. Une autre raison évidente est qu'il n'y a qu'un seul ligand (leptine), qu'un seul récepteur et qu'il existait des souris mutantes déficientes pour l'un comme pour l'autre [24, 28, 29]. La raison moins évidente mais tout aussi importante est que la leptine apparaît au cours de l'évolution avec les cellules osseuses, et non pas avec les adipocytes, l'appétit ou la reproduction. Elle apparaît beaucoup plus tard que ce type de cellule et ces fonctions [30, 31]. Si l'on considère que les gènes apparaissent au cours de l'évolution, comme ils le font pendant le développement, lorsqu'un organisme a besoin d'eux, pas après, cette observation permet alors de penser que la leptine pourrait tout à fait être un lien endocrinien entre le contrôle du (re)modelage osseux et du métabolisme énergétique. L'étude de cette hypothèse à l'aide de modèles de perte de fonction, dont la grande majorité étant spécifiques à la cellule, a confirmé que c'était le cas.

Dans la mesure où ces travaux ont été analysés très en détail dans une autre publication, nous présenterons ici seulement les observations les plus pertinentes de ces recherches. La leptine est un inhibiteur exceptionnellement puissant de la formation osseuse. Par conséquent, en accord avec la notion qu'il peut exister une

co-régulation du (re)modelage osseux et du métabolisme énergétique, elle agit dans le même sens sur l'apport alimentaire et la masse osseuse [24, 25, 27]. La raison pour laquelle on peut dire « exceptionnellement puissante » sans hésitation en parlant de la régulation par la leptine de l'augmentation de la masse osseuse est que des souris ou des humains déficients en leptine ou en son récepteur développent un phénotype de masse osseuse élevée, même en cas d'hypogonadisme, une maladie entraînant une augmentation de la résorption osseuse [24]. Ceci est un réel tour de force biologique ayant permis de penser dès le début que l'inhibition de la formation osseuse est une fonction majeure de la leptine. La régulation de la masse osseuse par la leptine se produit à un seuil de signalisation plus faible que celui nécessaire pour le contrôle du métabolisme énergétique et de la reproduction. De plus, l'existence d'une masse osseuse élevée chez un animal hypogonadique a apporté une confirmation définitive au fait que l'os est une cible majeure de la leptine. Ceci est cohérent avec le fait que la leptine semble apparaître au cours de l'évolution au moment où le (re)modelage osseux apparaît.

La régulation par la leptine de l'augmentation de la masse osseuse se produit après sa signalisation dans le cerveau ; en d'autres termes, son étude a révélé pour la première fois l'existence d'un contrôle central de la masse osseuse. Deux médiateurs font le lien entre la signalisation cérébrale induite par la leptine et les cellules osseuses ; l'un est le système nerveux sympathique, qui exerce une signalisation via les récepteurs β_2 -adrénergiques ($\text{Adr}\beta_2$) exprimés dans les ostéoblastes pour inhiber leur prolifération [25-27]. Dans les ostéoblastes, le tonus sympathique met en jeu des composants de l'horloge biologique qui inhibent leur prolifération. Le tonus sympathique favorise également l'expression de *RankL* dans les ostéoblastes, un facteur de différenciation des ostéoclastes, il inhibe donc la formation osseuse et favorise la résorption osseuse. De ce fait, les bêtabloquants inhibant $\text{Adr}\beta_2$ peuvent guérir l'ostéoporose chez la souris, le rat et l'homme [32, 33]. Le second médiateur est CART (*cocaine and amphetamine related transcript*), un peptide présent dans le cerveau et la circulation générale, dont l'expression est régulée par la leptine et qui agit également sur les ostéoblastes, mais en inhibant l'expression de *RankL* et la résorption osseuse. Cette fonction de CART est assez importante puisque l'augmentation de la résorption osseuse observée chez des souris déficientes en voie de signalisation leptine est causée par son absence [25]. De façon remarquable, ni le tonus sympathique par l'intermédiaire des récepteurs $\text{Adr}\beta_2$, ni CART ne sont impliqués dans le contrôle de l'appétit, des dépenses énergétiques (chez des souris recevant une alimentation normale, l'absence de leptine a des conséquences désastreuses sur l'appétit et le poids) ou de la fertilité. Cette dernière observation signifie que si la corégulation du métabolisme osseux et énergétique repose sur les mêmes molécules, celles-ci doivent résider dans le cerveau.

RÉGULATION COORDONNÉE DE LA MASSE OSSEUSE ET DU MÉTABOLISME ÉNERGÉTIQUE : LE POINT DE VUE DU CERVEAU

Cet aspect de la physiologie osseuse est le plus surprenant car il constitue un exemple rare mais inquiétant de la façon dont la génétique peut induire en erreur les

biologistes. En tant que tel, c'est un rappel sérieux qu'en biologie aucune technique, aucune discipline n'est à l'abri de résultats trompeurs et ne peut donc être privilégiée par rapport à une autre.

De fait, l'induction de lésions des neurones hypothalamiques avec des substances chimiques, réalisée dans les années 1940 chez le rat, avait provoqué une hyperphagie (lorsque les animaux recevaient une alimentation normale) et une obésité, un phénotype assez similaire à celui observé chez les souris déficientes pour la voie de signalisation de la leptine [34, 35]. Cette expérimentation a été répétée de nombreuses fois depuis [23, 27, 36, 37]. En outre, la forme du récepteur à la leptine induisant la signalisation est fortement exprimée, mais pas exclusivement, dans les neurones des noyaux ventro-médians (NVM) et des noyaux arqués de l'hypothalamus, une structure cérébrale impliquée dans la régulation de nombreuses fonctions endocrines et homéostatiques [28, 38]. En se fondant sur ces observations, nous avons fait l'hypothèse, comme la plupart des chercheurs, qu'une signalisation *directe* par la leptine dans l'hypothalamus n'était pas nécessaire pour réguler une fonction donnée, dans notre cas la formation osseuse. Au début, chaque expérimentation réalisée semblait corroborer cette hypothèse. L'induction chimique de lésions des neurones des NVM a entraîné un phénotype de masse osseuse élevé similaire à celui observé chez des souris *ob/ob*, et lorsque l'induction de lésions a été réalisée chez des souris déficientes en leptine, une perfusion intracérébrovasculaire (ICV) de leptine n'a pas pu diminuer la masse osseuse [27]. Ces arguments étaient convaincants. Pourtant, ils n'étaient qu'à moitié exacts.

Deux ans après la publication de ces travaux, une autre équipe de chercheurs a réalisé la bonne expérience : elle a inactivé le récepteur de la leptine dans les NVM, dans les noyaux arqués et dans les deux types de neurones [39]. De façon surprenante, toutes ces souris mutantes présentaient une masse osseuse normale. Ce qui a été encore plus intrigant dans cette expérience est que l'appétit, le métabolisme énergétique et la prise de poids ont été normaux lorsque ces animaux mutants ont reçu une alimentation normale, toujours la même alimentation que celle avec laquelle les souris déficientes en signalisation par la leptine développent leurs phénotypes spectaculaires. Comment pourrait-on réconcilier ces ensembles de données apparemment contradictoires ?

Une façon possible de traiter ce paradoxe apparent serait de considérer qu'une seule approche technique, mais pas les deux, est la bonne. Dans ce cas, l'avantage doit être donné à la génétique parce qu'elle permet une délétion plus précise. Mais dans ce cas, nous revenons à la case départ, car nous ne savons pas par quelles voies de signalisation la leptine agit dans l'hypothalamus ou dans une autre région du cerveau pour réguler la masse osseuse, l'appétit et les dépenses énergétiques. Une autre méthode possible serait de considérer que les deux approches expérimentales étaient valides et d'analyser à nouveau ce qu'indiquent réellement les deux ensembles de données générés à 60 ans d'intervalle. Ce qu'ils indiquent, littéralement, n'est pas contradictoire mais complémentaire. Les expérimentations d'induction chimique des lésions indiquent que l'intégrité des neurones des noyaux ventro-médians et arqués est nécessaire pour la régulation par la leptine de la masse osseuse et du métabolisme énergétique. Elles n'ont jamais montré que la leptine doit se lier à ces neurones. D'autre part, les données génétiques montrent que la leptine n'a pas besoin de se lier aux NVM, aux noyaux arqués ou aux deux types de neurones pour effectuer ces fonctions. Par conséquent, ces deux résultats suggèrent une nouvelle hypothèse

fertile, qui est que la leptine pourrait exercer une signalisation à un autre endroit dans le cerveau pour réguler la synthèse et/ou la sécrétion de neuromédiateur(s) qui agiraient ensuite dans les neurones hypothalamiques pour effectuer les fonctions de la leptine. Cette hypothèse rend compte de façon rigoureuse des résultats des deux ensembles d'expérimentations. Rétrospectivement, et c'est ce qui est inquiétant, il se trouve que si l'induction chimique de lésions n'avait pas été réalisée, pour une fois, la génétique murine nous aurait induit en erreur.

Encore une fois, la recherche de ce ou ces nouveaux médiateurs a été fortement aidée par les observations cliniques. La sérotonine est un neurotransmetteur produit par les neurones du tronc cérébral et une hormone synthétisée par les cellules entérochromaffines du duodénum [40-42]. La sérotonine ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique ; par conséquent, chaque pool de sérotonine agit comme une entité totalement indépendante, possédant, ce qui est concevable, des fonctions différentes. Étant donné son rôle dans de nombreuses fonctions cognitives, la sérotonine cérébrale a été la cible de nombreuses recherches de développement pharmaceutique [43, 44]. Par exemple, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), une classe de médicaments empêchant la recapture de la sérotonine dans les neurones, sont largement utilisés pour traiter la dépression et d'autres troubles de l'humeur. Comme la plupart des médicaments, les ISRS ont des effets indésirables et deux d'entre eux suggèrent des fonctions physiologiques de la sérotonine. De fait, les ISRS peuvent provoquer une perte osseuse et une hyperphagie avec prise de poids [45-49]. Ce qu'indiquaient ces effets indésirables est que d'une certaine façon, la sérotonine cérébrale agit sur la formation osseuse et l'appétit, sinon sur d'autres aspects du métabolisme énergétique.

La clinique avait encore une fois raison. L'inactivation de Tph2, l'enzyme initiale nécessaire pour sa synthèse, a montré que la sérotonine cérébrale est un activateur puissant de la formation osseuse [41, 50]. Puisque la sérotonine ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique, cette expérimentation l'a identifiée comme le premier neuropeptide agissant sur la masse osseuse. La sérotonine cérébrale est également un activateur de l'appétit et un régulateur des dépenses énergétiques. Le guidage axonal et l'inactivation génétique cellule-spécifique ont montré que la sérotonine exerce une signalisation dans les neurones des NVM et des noyaux arqués via des récepteurs distincts, pour réguler la masse osseuse et l'appétit. La sérotonine favorise l'augmentation de masse osseuse en diminuant le tonus sympathique par signalisation dans les neurones du NVM et l'appétit en stimulant l'expression de *Pomc* et de *MC4R* dans les neurones du noyau arqué. Dans les deux types de noyaux hypothalamiques, la sérotonine exerce sa fonction en stimulant la fonction de trans-activation de CREB [41].

Le fait que la sérotonine exerce sur la masse osseuse et le métabolisme énergétique des effets opposés à celui de la leptine a suggéré un modèle dans lequel la leptine inhiberait la formation osseuse et l'appétit en inhibant la synthèse et/ou la libération de sérotonine. Ce modèle a pu être testé in vivo. La neurophysiologie classique, les études d'expression, l'épistasie génétique et les expérimentations d'invalidation d'un gène dans un type de cellule spécifique ont démontré que la leptine peut effectivement se lier aux neurones sérotoninergiques et inhiber la synthèse et la libération de sérotonine par ces neurones. Si ce n'est pas le seul mécanisme par lequel elle régule la formation osseuse et l'appétit chez des souris recevant une alimentation normale, c'est le principal qui peut être démontré in vivo [41].

En somme, ce que semblent indiquer ces recherches est que la leptine est un ajout qui a été inventé pendant l'évolution, au moins en partie, pour inhiber la synthèse et la libération d'une molécule beaucoup plus ancienne, la sérotonine. De ce fait, la leptine pourrait réguler dans le même sens, c'est-à-dire coordonner, la régulation de la formation osseuse et de l'appétit (ou de l'apport énergétique). En conclusion, nous devons à nouveau souligner que ces recherches ont également mis en évidence à quel point les observations cliniques sont précieuses lorsqu'on étudie de nouvelles physiologies.

RÉGULATION COORDONNÉE DE LA MASSE OSSEUSE ET DU MÉTABOLISME ÉNERGÉTIQUE : UN DÉTOUR PAR L'INTESTIN

De façon évidente, la biologie n'est pas une science pour les logiciens, c'est une science pour les opportunistes. Certaines régulations ne semblent pas avoir de sens et d'autres sont découvertes par pur hasard, pourtant elles existent, doivent être identifiées, étudiées et, avec de la chance, expliquées à des fins thérapeutiques. La régulation de la masse osseuse par la sérotonine intestinale appartient à cette dernière catégorie. Ce volet de la nouvelle biologie osseuse étant traité dans un autre article publié dans l'édition 2011 des *Annual Reviews of Medicine*, nous n'allons pas aborder en détail tous ses aspects mais plutôt souligner ce qui la distingue de la régulation de la masse osseuse par la sérotonine cérébrale.

La mise en évidence du rôle important que joue la sérotonine produite dans le cerveau au cours du (re)modelage osseux et le fait que la sérotonine ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique ont conduit à se demander si la sérotonine produite par l'intestin exerçait une influence sur le (re)modelage osseux. En fait, c'est la raison pour laquelle ce projet a débuté. Ce n'est qu'ensuite que la mise en jeu de ce mécanisme a été observée de manière inattendue dans deux formes de dysplasies osseuses humaines.

Initialement, c'est à titre de contrôle de la spécificité dans l'étude du rôle de la sérotonine dans la physiologie osseuse que nous avons inactivé, de façon cellule-spécifique, Tph1, l'homologue de Tph2 dans l'intestin [44]. De façon totalement inattendue, cette expérience a révélé que la sérotonine intestinale a un effet sur la formation osseuse qui est exactement opposé à celui de la sérotonine cérébrale [41, 42, 50]. La sérotonine se lie sur les ostéoblastes à un récepteur distinct de celui qu'elle utilise dans les neurones du NVM de l'hypothalamus et, contrairement à son action dans le cerveau, elle inhibe l'activité du facteur de transcription CREB et, par conséquent, la prolifération des ostéoblastes. La sérotonine est donc un exemple rare, sinon unique, de molécule agissant sur la même fonction physiologique de façons opposées en fonction de son site de synthèse : la sérotonine cérébrale favorise l'augmentation de la masse osseuse tandis que la sérotonine intestinale inhibe la formation osseuse et donc l'augmentation de la masse osseuse. Les découvertes issues de ces recherches sont non seulement que chaque pool de sérotonine exerce des effets opposés sur CREB, mais aussi que CREB est un régulateur transcriptionnel majeur du (re)modelage osseux par son expression dans les ostéoblastes et les neurones hypothalamiques [42, 50]. Il y a eu plus de surprises encore : bien que

la sérotonine cérébrale ne représente que 5 % de la sérotonine totale, la suppression de la sérotonine des deux côtés de la barrière hémato-encéphalique a pour résultat un phénotype osseux identique à celui observé en l'absence de sérotonine cérébrale. Cette expérimentation illustre l'importance croissante du contrôle central de la masse osseuse.

Comme cela a été le cas pour la régulation de l'augmentation de la masse osseuse par la leptine, quoique plus rapidement, le fait que la sérotonine intestinale soit une hormone inhibant la formation osseuse a été vérifié chez l'homme dans de nombreuses études. Pour résumer et souligner comment l'étude de la physiologie peut potentiellement modifier le traitement des maladies dégénératives humaines, ce que ces observations sous-entendent est que l'inhibition de l'activité de Tph1 dans les cellules entérochromaffines du duodénum pourrait devenir un traitement anabolique de l'ostéoporose [51].

BIBLIOGRAPHIE

1. BERNARD C. An introduction to the study of experimental medicine. Paris, Flammarion, 1865.
2. CANNON W. Organization for physiological homeostasis. *Physiol Rev*, 1929, 9 : 399-431.
3. CANNON W. The wisdom of the body. New York, Norton, 1932.
4. HENDERSON L. The fitness of the environment : An inquiry into the biological significance of the properties of matter. New York, The Macmillan Company, 1913.
5. NAETS JP. The role of the kidney in the production of the erythropoietic factor. *Blood*, 1960, 16 : 1770-1776.
6. KHOSLA S, MELTON LJ 3rd, ATKINSON EJ, O'FALLON WM. Relationship of serum sex steroid levels to longitudinal changes in bone density in young versus elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86 : 3555-3561.
7. NAKAMURA T, IMAI Y, MATSUMOTO T et al. Estrogen prevents bone loss via estrogen receptor alpha and induction of Fas ligand in osteoclasts. *Cell* 2007, 130 : 811-823.
8. RIGGS BL, O'FALLON WM, MUHS J et al. Long-term effects of calcium supplementation on serum parathyroid hormone level, bone turnover, and bone loss in elderly women. *J Bone Miner Res*, 1998, 13 : 168-174.
9. CONFAVREUX CB, LEVINE RL, KARSENTY G. A paradigm of integrative physiology, the crosstalk between bone and energy metabolisms. *Mol Cell Endocrinol*, 2009, 310 : 21-29.
10. Karsenty G. Convergence between bone and energy homeostases : leptin regulation of bone mass. *Cell Metab*, 2006, 4 : 341-348.
11. RODAN GA, MARTIN TJ. Therapeutic approaches to bone diseases. *Science*, 2000, 289 : 1508-1514.
12. TEITELBAUM SL. Osteoclasts, integrins, and osteoporosis. *J Bone Miner Metab*, 2000, 18 : 344-349.
13. HARADA S, RODAN GA. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature*, 2003, 423 : 349-355.
14. REID IR. Relationships among body mass, its components, and bone. *Bone*, 2002, 31 : 547-555.
15. RIGOTTI NA, NUSSBAUM SR, HERZOG DB, NEER RM. Osteoporosis in women with anorexia nervosa. *N Engl J Med*, 1984, 311 : 1601-1606.
16. ROSEN CJ, BOUXSEIN ML. Mechanisms of disease : is osteoporosis the obesity of bone? *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2006, 2 : 35-43.
17. WOLFERT A, MEHLER PS. Osteoporosis : prevention and treatment in anorexia nervosa. *Eat Weight Disord*, 2002, 7 : 72-81.
18. ZHAO LJ, LIU YJ, LIU PY et al. Relationship of obesity with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92 : 1640-1646.

19. ZIPFEL S, SEIBEL MJ, LOWE B et al. Osteoporosis in eating disorders : a follow-up study of patients with anorexia and bulimia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, *86* : 5227-5233.
20. REID IR, LUCAS J, WATTIE D et al. Effects of a beta-blocker on bone turnover in normal postmenopausal women : a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, *90* : 5212-5216.
21. AHIMA RS, SAPER CB, FLIER JS, ELMQUIST JK. Leptin regulation of neuroendocrine systems. *Front Neuroendocrinol*, 2000, *21* : 263-307.
22. AUWERX J, STAELS B. Leptin. *Lancet*, 1998, *351* : 737-742.
23. CLEMENT K, VAISSE C, LAHLOU N et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*, 1998, *392* : 398-401.
24. 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.
25. ELEFTERIOU F, TAKEDA S, EBIHARA K et al. Serum leptin level is a regulator of bone mass. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, *101* : 3258-3263.
26. SPIEGELMAN BM, FLIER JS. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell*, 2001, *104* : 531-543.
27. TAKEDA S, ELEFTERIOU F, LEVASSEUR R et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell*, 2002, *111* : 305-317.
28. TARTAGLIA LA, DEMBSKI M, WENG X et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell*, 1995, *83* : 1263-1271.
29. ZHANG Y, PROENCA R, MAFFEI M et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 1994, *372* : 425-432.
30. DOYON C, DROUIN G, TRUDEAU VL, MOON TW. Molecular evolution of leptin. *Gen Comp Endocrinol*, 2001, *124* : 188-198.
31. HUISING MO, GEVEN EJ, KRUISWIJK CP et al. Increased leptin expression in common Carp (*Cyprinus carpio*) after food intake but not after fasting or feeding to satiation. *Endocrinology*, 2006, *147* : 5786-5797.
32. FRIEZ L, PERE G, BREUILLARD P, MEIGNAN S. Comparaison du traitement par la griseofulvine, les betabloquants et la calcitonine dans 55 cas d'algoneurodystrophie post-traumatique. *Rev Rhum Mal Osteoartic*, 1982, *49* : 857-860.
33. KURVERS HA. Reflex sympathetic dystrophy : facts and hypotheses. *Vasc Med*, 1998, *3* : 207-214.
34. DEBONS AF, SILVER L, CRONKITE EP et al. Localization of gold in mouse brain in relation to gold thioglucose obesity. *Am J Physiol*, 1962, *202* : 743-750.
35. OLNEY JW. Brain lesions, obesity, and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. *Science*, 1969, *164* : 719-721.
36. HUSZAR D, LYNCH CA, FAIRCHILD-HUNTRESS V et al. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell*, 1997, *88* : 131-141.
37. VAISSE C, CLEMENT K, GUY-GRAND B, FROGUEL P. A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity. *Nat Genet*, 1998, *20* : 113-114.
38. ELMQUIST JK. Anatomic basis of leptin action in the hypothalamus. *Front Horm Res*, 2000, *26* : 21-41.
39. BALTHASAR N, COPPARI R, McMINN J et al. Leptin receptor signaling in POMC neurons is required for normal body weight homeostasis. *Neuron*, 2004, *42* : 983-991.
40. MANN JJ, MCBRIDE PA, BROWN RP et al. Relationship between central and peripheral serotonin indexes in depressed and suicidal psychiatric inpatients. *Arch Gen Psychiatry*, 1992, *49* : 442-446.
41. YADAV VK, OURY F, SUDA N et al. A serotonin-dependent mechanism explains the leptin regulation of bone mass, appetite, and energy expenditure. *Cell*, 2009, *138* : 976-989.
42. YADAV VK, RYU JH, SUDA N et al. Lrp5 controls bone formation by inhibiting serotonin synthesis in the duodenum. *Cell*, 2008, *135* : 825-837.
43. GERSHON MD, TACK J. The serotonin signaling system : from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology*, 2007, *132* : 397-414.
44. WALTHER DJ, PETER JU, BASHAMMAKH S et al. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. *Science*, 2003, *299* : 76.
45. HANEY EM, CHAN BK, DIEM SJ et al. Association of low bone mineral density with selective serotonin reuptake inhibitor use by older men. *Arch Intern Med*, 2007, *167* : 1246-1251.

46. KAYE W, GENDALL K, STROBER M. Serotonin neuronal function and selective serotonin reuptake inhibitor treatment in anorexia and bulimia nervosa. *Biol Psychiatry*, 1998, *44* : 825-838.
47. LAEKEMAN G, ZWAENEPOEL L, REYNTENS J et al. Osteoporosis after combined use of a neuroleptic and antidepressants. *Pharm World Sci*, 2008, *30* : 613-616.
48. RICHARDS JB, PAPAIOANNOU A, ADACHI JD et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Intern Med*, 2007, *167* : 188-194.
49. ZIERE G, DIELEMAN JP, VAN DER CAMMEN TJ et al. Selective serotonin reuptake inhibiting antidepressants are associated with an increased risk of nonvertebral fractures. *J Clin Psychopharmacol*, 2008, *28* : 411-417.
50. OURY F, YADAV VK, WANG Y et al. CREB mediates brain serotonin regulation of bone mass through its expression in ventromedial hypothalamic neurons. *Genes Dev*, 2010, *24* : 2330-2342.
51. YADAV VK, BALAJI S, SURESH PS et al. Pharmacological inhibition of gut-derived serotonin synthesis is a potential bone anabolic treatment for osteoporosis. *Nat Med*, 2010, *16* : 308-312.