

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة أمحمد بوقرة بومرداس
Université M'hamed Bougara de Boumerdès



Faculté des Sciences

Département de Biologie

Mémoire de projet de fin d'étude en vue de l'obtention du Diplôme de
MASTER

Domaine : Science de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biologie des Populations et des Organismes

Thème :

*Évaluation de la composition phytochimique
de plantes médicinales utilisées dans le
traitement de l'ostéoporose*

Présenté par : M^{elle}. Rahil Feriel

M^{elle}. Abdelli Aziza

Soutenu 25 octobre devant le jury :

Mr ARAB K

Professeur

UMBB

Président

M^{me} MAAMRI S

Maître de conférences B

UMBB

Promotrice

M^{me} BENHABYLES N

Maître de conférences B

UMBB

Examinatrice

Année universitaire 2019/2020

Remerciement

Nous exprimons nos sincères remerciements à :

*Notre BON-DIEU, le tout puissant, de nous avoir donné la
volonté et la force de réaliser ce travail.*

*Nous étions ravies, éblouies et contentes de travailler avec
vous Mme*

*MAAMRI Sarra, tout le long de ce parcours scientifique.
Nous tenons à vous remercier du fond du cœur pour tous ce
que vous avez fait pour nous, votre confiance, votre aide, vos
conseils. Ce qui nous a marqué le plus en vous est votre
sérieux, votre curiosité scientifique, votre honnêteté et votre
compréhension.*

Aux membres de jury :

*Grand merci à vous Mr le professeur ARAB Karim d'avoir
accepté de présider le jury.*

*Nous tenons aussi à vous remercier très sincèrement Mme
BENHABYLES Nariman, de nous avoir fait l'honneur de
faire partie de notre jury et d'examiner notre travail.*



Dédicace

Tous les mots ne seraient exprimées la gratitude, L'amour, le respect,

La reconnaissance C'est tout simplement que : je dédie ce mémoire à :

*A ma tendre mère et mon cher père : vous présentez pour moi la source de la
tendresse étude sacrifice.*

*Rien au monde ne vaut les efforts fournit jour et nuit pour mon éducation et
mon bien-être. Ce travail est le fruit de vos sacrifices que vous avez consenti pour
mon éducation et ma formation le long de ses années.*

*A mes sœurs et frères : Karima et son marie Farid, wiame, badre et rabah: merci
pour votre soutien moral et matériel m'ont permis de réussir mes études.*

*A tous mes amis et surtout cher amie : bekkria Sarah, bougherbi Amel, Sekkat
Aicha, Yasmin Vazvaze, salami Hanane, Atmani Ryma, aucune dédicace ne
serait exprimer l'Amour, l'estime et le respect que j'ai pour vous.*

*A tous mes collègues de la promotion 2019/2020 et surtout ma binômes Feriel
Rahil: merci pour vos sacrifices que je n'oublierais jamais.*

A madame Maamri Sarah qui n'a pas cessé à nous encourager et nous conseiller.

A tous mes enseignants depuis mes premières études.

A tous ceux qui me sens chers et que j'ai omis de citer.

Aziza





Dédicace

A ma chère mère Hanissa

Et Mon père Djamel

Vous m'avez accueilli à bras ouverts dans votre famille. En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A mes adorables sœurs Ahlam et Sanaa, A mon frère Mohamed Riad,

A ma très chère tante Lynda

Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.

A tous les membres de ma famille, petits et grands Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection.

A tous mes amis et collègues de la promotion 2019/2020

et surtout ma binôme Abdeli Aziza.

A madame Maamri Sarah

Merci pour votre patience, gentillesse, encouragement, soutien et vos conseils.

A tous mes enseignants depuis mes premières études.

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer.

fERIEL



Tableau I : Résumé des origines iatrogènes de l'ostéoporose	31
Tableau II : les différents traitements commercialisés, leur mode d'action et leurs effets secondaires les plus fréquents.....	34
Tableau III : résultat de l'enquête ethnobotanique.....	41
Tableau IV: résumé des propriétés anti-ostéoporotiques des molécules naturel.....	49

Figure 1 : Taux d'incidence fracturaire chez les femmes pour 10000 années-personnes	04
Figure 2 : Classification des os selon la forme.....	07
Figure 3 : structure d'un os long.....	08
Figure 4 : Organisation architecturale du tissu osseux en os cortical (ou compact) et en os trabéculaire (ou spongieux).....	09
Figure 5 : Structure de l'os cortical	10
Figure 6 : Ostéoblaste. Électro micrographie d'un ostéoblaste (x8000).....	i
Figure 7 : Ostéoclastes Micrographie d'une côte de lapereau, Trichrome de Masson (T.M.) (X400).....	i
Figure 8 : Ostéocyte Electro micrographie d'un ostéocyte (x12000).....	i
Figure 9 : représente la résorption osseuse.....	17
Figure 10 : représente la formation osseuse.....	18
Figure 11 : Représentation d'un cycle de remodelage osseux.....	21
Figure 12 : Pathogenèse des fractures liées à l'ostéoporose.....	25
Figure13 : Micrographies de normal vs os ostéoporotique.....	25
Figure 14 : Physiopathologie de l'ostéoporose post-ménopausique.....	28
Figure 15 : Physiopathologie de l'ostéoporose liée au vieillissement.....	29
Figure16 : Mécanismes physiopathologiques de l'ostéoporose cortico- induite.....	31
Figure17 : les composes phytochimiques des plantes.....	47
Figure18 : Rôle des polyphénols dans la dynamique de l'homéostasie du tissu osseux.....	48

Akt: Protein Kinase B

ALP: Alkaline phosphatase

AP-1: Activator protein 1

APP: Amyloïd Precursor Protein

Axin2: Axis inhibition protein 2

Bcl-2: B-cell lymphoma 2

BMC: Bacterial Micro compartment

BMD: Bone mineral density

BMP-2: Bone morphogenetic protein-2

BMP-2/4: Bone morphogenetic protein-2/4

BMU: Basic Multicellular Unit

BSP: Bone Sialo protein

Cb α 1: Core binding factor α 1

C-Fos: Chromosome-Fos

C-Jun: Chromosomes-Jun

COL I: Collagen type I

COX-2: Cyclo-oxygénase ype-2

CREB: Response element-binding protein

C-Src: Chromosome-Src

CTX: Carboxy-terminal collagen crosslinks

DKK-1: Dickkopf-1

IGF-1: Insulin Growth Factor

Dkk1: Dickkopf-related protein 1

DMO: Densité minérale osseuse

EL: Eurycoma longifolia

ER: Estrogen receptor

ERK: Extracellular regulated-kinases

ERT: Estrogen replacement therapy

ER α : Estrogen receptor alpha

ER β : Estrogen receptor beta

Flk-1: Receptor tyrosine kinase type 1

FOXO3: Forkhead Box O3

FOXP3: Forkhead box P3

Fra-2: Fos-related antigen 2

FSH: Hormone folliculo-stimulante

Gadd45: Growth Arrest and DNA Damage

GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormone

HIF-1 α : Hypoxia inducible factor-1 α

HO-1: Heme oxygenase 1

IGFs: Insulin-like growth factors

IL: Interleukin

NOS: Nitricoxidesynthases

I κ -B α LPS: Ikappa-Balphalipo polysaccharide

JNK : Jun N-terminal kinase

LH : hormone lutéinisante

LPS : Lipopolysaccharides

MAP: microtubule-associated proteins

M-CSF: Macrophage colony stimulating factor

MDA : malondialdehyde

MEC : matrice extracellulaire

MMP-13 : Matrix metalloproteinase-13

MMP-9 : Matrix metalloproteinase-9

Liste des abréviations

MPKA: Mitogen-activated protein kinases

mRNA: Messenger ribonucleic acid

MSC: Mesenchymal stem cell

NFATc1:nuclear factor of activated T cells c1

NF- κ B: nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

NO: nitric oxide

OCN: protein-coding gene in the species Homo sapiens

OMS : Organisation mondiale de la santé

OPG: Osteoprotegerin

OPN: protein-coding gene in the species Homo sapiens

Osx: Osteoblast-specific transcription factor osterix

OVX: Ovariectomized

PGE2: prostaglandin E2

PI3K: phosphoinositide 3-kinase

PKA : protéine kinase A

PNC : protéines non collagéniques

PPAR- γ : Peroxisome proliferator-activated receptor gamma

PS1: Presenilil 1

PTH: Parathyroid hormone

PTHrp: Parathyroid Hormone-Related Protein Recepto

RANK: receptor activator of NF- κ B

RANKL: Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand

RER : réticulum endoplasmique rugueux

Runx2 : Runt-related transcription factor 2

SAMP6 : senescence accelerated mouse strain P6

SERM : les modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes

Liste des abréviations

SHBG: Sex Hormone Binding Globulin

SIRT1: silent information regulator 1

SMAD4 : Signaling effectors mothers against decapentaplegic protein 4

SNC: système nerveux centrale

TLR4: Toll Like Receptor 4

TNF α : Facteur de nécrose tumorale

TRAP : Tartrate-resistant acid phosphatase

VEGF: Vascular endothelial growth factor

VEGFR2 : vascular endothelial growth factor receptor-2

Wnt-signaling : Wingless-type signaling

Sommaire

Introduction	1
Chapitre I : Revues bibliographiques	
I. Pré-requis sur l'ostéoporose	3
I.1. Définition de l'ostéoporose.....	3
I.2. Epidémiologie.....	3
I.2.1. Incidence et prévalence de l'ostéoporose.....	3
I.2.2. Impact socio-économique de l'ostéoporose	5
I.3. Le tissu osseux	6
I.3.1. Fonctions de tissu osseux	6
I.3.1.1. Fonction mécanique.....	6
I.3.1.2. fonction métabolique	6
I.3.1.3. fonction hématopoïétique.....	7
I.3.2. Anatomie et structure du tissu osseux	7
I.3.2.1. Classification.....	7
I.3.2.2. Organisation du tissu osseux	7
a. Organisation architecturale	7
b. Organisation structurale	9
I.3.3. Composition du tissu osseux	10
I.3.3.1. La matrice osseuse	10
I.3.3.2. Les fibres de collagène	11
I.3.3.3. Les protéines non collagéniques	11
I.3.3.4. La fraction minérale	12
I.3.3.5. Les cellules osseuses	12
A. Les cellules ostéoprogénitrices	13
B. Les ostéoblastes	13
C. Les ostéocytes	14
D. Les ostéoclastes	15
I.4. Le remodelage osseux	15
I.4.1. Les grands types cellulaires impliqués dans le remodelage osseux	16
a. Les ostéoclastes et la résorption osseuse	16
b. Les ostéoblastes et la formation osseuse	17
c. Les ostéocytes	18
d. Les cellules bourdantes.....	19
e. Les lymphocytes	19
I.4.2. Le cycle du remodelage osseux	19
a) Phase d'activation	20
b) Phase de résorption	20
c) Phase d'inversion.....	20
d) Phase de reconstruction ou néo formation osseuse.....	20
I.4.3. Les facteurs régulant le remodelage osseux.....	21
I.5. Physiopathologie de l'ostéoporose.....	22
I.5.1. Physiopathologie de base.....	24

I.5.2. La classification de l'ostéoporose.....	27
a. Ostéoporoses primaires.....	27
b. Ostéoporoses secondaires.....	29
I.6. Traitement de l'ostéoporose.....	32
Chapitre II : Matériel et méthodes	
II.1. Enquête ethnobotanique.....	35
II.2. Screening phytochimique.....	35
II.3. Caractérisation des éléments minéraux des plantes par la Fluorescence X	38
Chapitre III : Discussion	
III.1. Enquête ethnobotanique	41
III.2. Constituants anti-ostéoporotiques extraits du métabolisme secondaire de plante...	46
Conclusion	58
Références bibliographiques	59
Annexes.....	i

INTRODUCTION

L'ostéoporose est une atteinte de la quantité et de la qualité osseuse, une maladie silencieuse dont le seul signe visible est la survenue d'une fracture dite fragilité. Ces fractures sont un véritable enjeu de santé publique puisqu'elles touchent chaque année 8.9 millions de personnes, et elles sont associées à une majoration de la mortalité dans les années qui suivent la fracture [1].

Cependant, l'ostéoporose reste insuffisamment traitée et souvent sous diagnostiquée par les médecins. Ainsi, une enquête de la fondation internationale de l'ostéoporose, menée dans 11 pays, a montré le déni du risque personnel par les femmes ménopausées, l'absence de dialogue sur l'ostéoporose avec leur médecin, et l'accès limité au diagnostic et au traitement avant la première fracture suite à un sous-diagnostic et un traitement insuffisant de la maladie [1]. Par ailleurs, le véritable coût socio-économique de cette affection est trop souvent négligé [2]. A titre d'exemple, les coûts directs de fractures ostéoporotiques dans l'union européenne durant l'année 2000 ont été estimés à 32 milliards d'euros [3]. Aux Etats Unis d'Amérique (USA), le coût des traitements anti-ostéoporotiques à l'horizon 2050 a été estimé à 131 Billions de Dollars [4].

En outre, il existe un réel engouement des patients pour l'utilisation de "produits naturels" comme thérapeutiques à de nombreuses maladies dont l'ostéoporose et les maladies apparentées. Cette habitude continue à être pratiquée, et au cours de ces dernières années sa popularité n'a fait qu'augmenter. (BELKHADIR (2012) (Kouadio, 2017) [5] [6].

Les pratiques de la médecine traditionnelle varient grandement d'un pays à l'autre et d'une région à l'autre. Elles sont influencées par des facteurs connus : la culture, l'histoire et les philosophies personnelles. Selon l'OMS, près de 80% des populations des pays en voie de développement de la région d'Afrique ont recours à la médecine traditionnelle [7].

La valorisation des ressources naturelles est une préoccupation qui devient de plus en plus importante dans de nombreux pays. Ainsi, depuis son assemblée générale, l'OMS recommande l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité des médicaments à base des plantes en vue de standardiser leur usage et les intégrer dans les systèmes de soins conventionnels [8].

L'approche ethnobotanique, contraction d'ethnologie et de botanique, est l'étude des relations entre les plantes et l'homme. Elle permet de recenser les remèdes anti-ostéoporose et de constituer une base de données des plantes médicinales afin de conserver un savoir ancestral qui s'appuie essentiellement sur une transmission orale [9].

En Algérie, le recours à la médecine traditionnelle est largement répandu, et plusieurs remèdes à base de plantes, utilisés individuellement ou en combinaison sont recommandés pour soigner l'os.

A la lumière de ces données, nous avons mené une enquête dans les différentes herboristeries de Boumerdès cette enquête définit les objectifs suivants :

L'objectif principal :

-Identifier les plantes médicinales utilisées dans le traitement traditionnel de l'os à Algérie.

Les objectifs secondaires:

- Préciser les types de plantes, parties utilisées, le mode de préparation et d'utilisation.

-déterminer la composition photochimique et minéralogique des plantes.

Synthèse BIBLIOGRAPHIQUE

I. Pré-requis sur l'ostéoporose**I.1. Définition de l'ostéoporose**

L'ostéoporose a été définie en 1993 comme une maladie diffuse du squelette caractérisée par une faible masse osseuse (ostéopénie) [10] et une altération de la microarchitecture du tissu osseuse, conduisant à une augmentation de la fragilité osseuse et du risque accru de fracture [11].

Le risque de fracture ostéoporotique est inversement proportionnel à la densité minérale osseuse (DMO) mesurée par ostéodensitométrie. Ainsi, pour une diminution d'un écart type de DMO, le risque de fracture osseuse est multiplié par deux [10].

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a proposé, en 1994, une définition plus Opérationnelle de l'ostéoporose basée sur le T-score [10] ; écart entre la densité osseuse mesurée et la densité osseuse théorique de l'adulte jeune de même sexe, au même site osseux :

- T-score supérieur à -1 : densité normale
- T-score inférieur ou égal -1 et supérieur à - 2.5: ostéopénie
- T-score et inférieur ou égal à -2,5 : ostéoporose (sévère considéré comme sévère en cas de fracture) [12].

I.2. Epidémiologie**I.2.1. Incidence et prévalence de l'ostéoporose**

L'incidence de l'ostéoporose ne cesse d'augmenter depuis une cinquantaine d'années du fait du vieillissement de la population. L'ostéoporose est un problème majeur de santé publique en raison de la morbidité et de la mortalité associées aux fractures ostéoporotiques, en particulier au niveau de la hanche et des vertèbres.

La population française en général, et la part de la population âgée de plus de 60 ans notamment, sont en augmentation. D'ici 2030, une personne sur trois aura 60 ans ou plus, comparé à une sur cinq en 2000 [13].

L'étude épidémiologique EPIDOS a mis en évidence que la diminution de la DMO était associée à l'augmentation de l'âge et qu'une DMO basse était un facteur de risque de fracture [14 ; 15]. En effet, une augmentation exponentielle de l'incidence des fractures avec l'âge a été rapportée dans plusieurs études françaises [16,17]

reflétant les tendances européennes et mondiales [18]. L'incidence des fractures de hanche est la plus élevée.

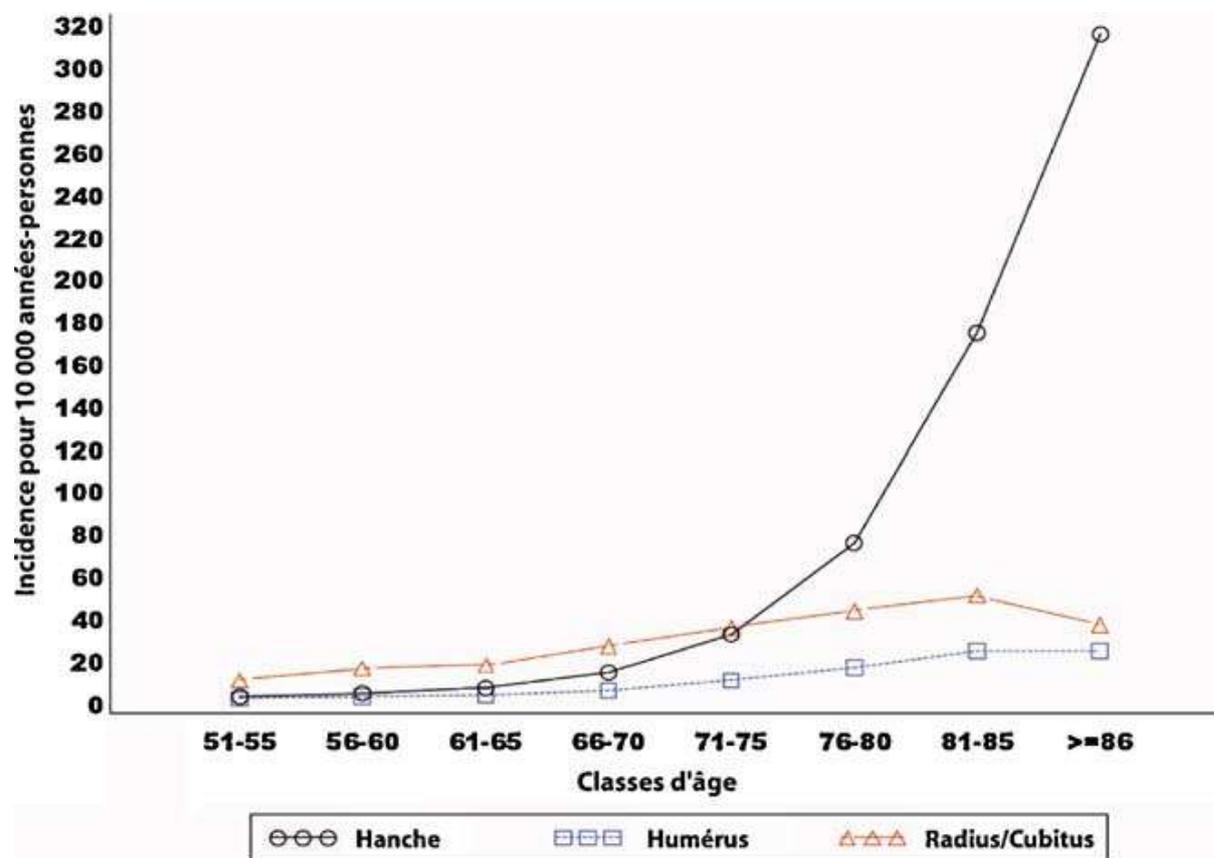


Figure 1 . Taux d'incidence fracturaire chez les femmes pour 10000 années-personnes [17].

Comme dans beaucoup d'autres pays, les données françaises montrent une disparité selon le sexe dans l'incidence des fractures ostéoporotiques, avec une incidence plus forte chez les femmes que chez les hommes [17]. Concernant la mortalité, un excès significatif est associé aux fractures de hanche en France [19] et la mortalité est plus importante chez les hommes que chez les femmes. La majorité des décès surviennent dans l'année qui suit la fracture, et principalement durant les six premiers mois [13].

Une étude épidémiologique, l'étude Instant, a mis en évidence une prévalence globale de l'ostéoporose diagnostiquée dans la population générale en France de 9,7% qui augmente de façon linéaire avec l'âge [16].

I.2.2 .Impact socio-économique de l'ostéoporose

Selon les spécialistes, l'ostéoporose et les fractures dont elle est la cause constituent un problème majeur de santé publique en raison de la morbidité, des incapacités, de la détérioration de la qualité de vie et de la mortalité qui en résultent.

De son cote, la professeur Fella Hanni du Service Rhumatologie du CHU Bab El Oued a évoqué les dernières recommandations internationales de la prise en charge de l'ostéoporose et leurs aspects pratiques en Algérie où la place de la supplémentation en calcium-vitamine D est préconisée pour la prévention des fractures ostéoporotiques chez les femmes ménopausées. [20].

Après avoir signé le consentement éclairé, les participants ont subi un examen clinique. Les données cliniques recueillies comprenaient l'âge, la taille et le poids. L'indice de masse corporelle (IMC) a ensuite été calculé en utilisant ces données anthropométriques comme le poids corporel en kilogrammes divisé par la taille en mètre carré. Les antécédents médicaux (p. Ex., Existence de maladies chroniques) et obstétriques (parité), l'âge à la ménopause, les médicaments actuels et le statut socioéconomique (niveau d'éducation et profession) ont également été obtenus par un chercheur expérimenté. Les participants ont également été invités à décrire leurs fractures antérieures, le cas échéant (nombre et site).

Le même jour, la densité minérale osseuse (DMO) au niveau du rachis lombaire L1-L4 et de la hanche totale, exprimée en grammes par centimètre carré, a été mesurée chez toutes les femmes participantes par absorptiométrie à rayons X à double énergie (DXA – QDR-2000 / W, Hologic Inc.). Un contrôle de qualité quotidien a été effectué par des mesures fantômes (DPA / QDR-1 anthropomorphic spine fantom). Au moment de l'étude, les mesures fantômes ont montré des résultats stables. La précision fantôme exprimée en pourcentage du coefficient de variation était de 3%. Les scores T du rachis lombaire et de la hanche totale ont été calculés à l'aide de la courbe de référence obtenue avec la cohorte française OFELY [28], préférée à la courbe de référence US NHANES en l'absence de courbe algérienne, et les deux ont précédemment donné des résultats comparables. [29]. Le système de classification de l'Organisation mondiale de la santé a été appliqué, définissant l'ostéoporose comme un score $T \leq -2,5$ et l'ostéopénie comme un score T compris entre $-2,5$ et -1 [21].

D' un autre coté des chercheurs européens ont trouvé un lien entre le fait d'être marié et de bien gagner sa vie et un risque moins important de certaines fractures au-delà de cinquante ans.

Une équipe de l'Université britannique de Southampton, ainsi que des chercheurs des Universités d'Oxford, de Bristol, et d'Aalborg et du Sud Danemark ont cherché à voir si le statut socio-économique, mesuré par le salaire et le statut marital, avait une incidence sur le risque de fracture de la hanche, du poignet ou de l'humérus chez les personnes de 50 ans et plus [22].

I.3. Le tissu osseux

Le tissu osseux, comme le cartilage, est un tissu conjonctif spécialisé ou squelettique, il comporte :

- une matrice extracellulaire (MEC) minéralisée qui confère au tissu osseux sa rigidité et sa solidité (substance fondamentale, des fibres)
- des cellules osseuses (cellules bourdantes, ostéoblastes, ostéocytes, ostéoclastes).
- parcouru par un très riche réseau vasculaire [23].

I.3.1. Fonctions de tissu osseux

Le tissu osseux, constituant le squelette, possède trois grandes fonctions [24].

I.3.1.1. Fonction mécanique

Donnant à l'os son rôle :

- de soutien du corps : il constitue la charpente du corps ;
- de protection des organes vitaux (SNC, cœur) ;
- dans la locomotion.

I.3.1.2. Fonction métabolique:

Libération et stockage des sels minéraux ainsi que le contrôle du métabolisme phosphocalcique (Régulation de la calcémie).

I.3.1.3. Fonction Hématopoïétique

Les os renferment dans leur espace médullaire de la moelle hématopoïétique dite hématogène dont les cellules souches sont à l'origine des trois lignées de globules du sang, ainsi que les cellules multipotentes [23].

I.3.2. Anatomie et structure du tissu osseux

I.3.2.1. Classification

Le squelette humain est composé de 206 os se répartissant en quatre types selon la forme (**Figure 2**) : [25]

- les os longs (le tibia, le fémur)
- les os courts (les phalanges, les os du carpe)
- les os plats (le sternum, les omoplates)
- les os irréguliers (les vertèbres, le coccyx). [26]

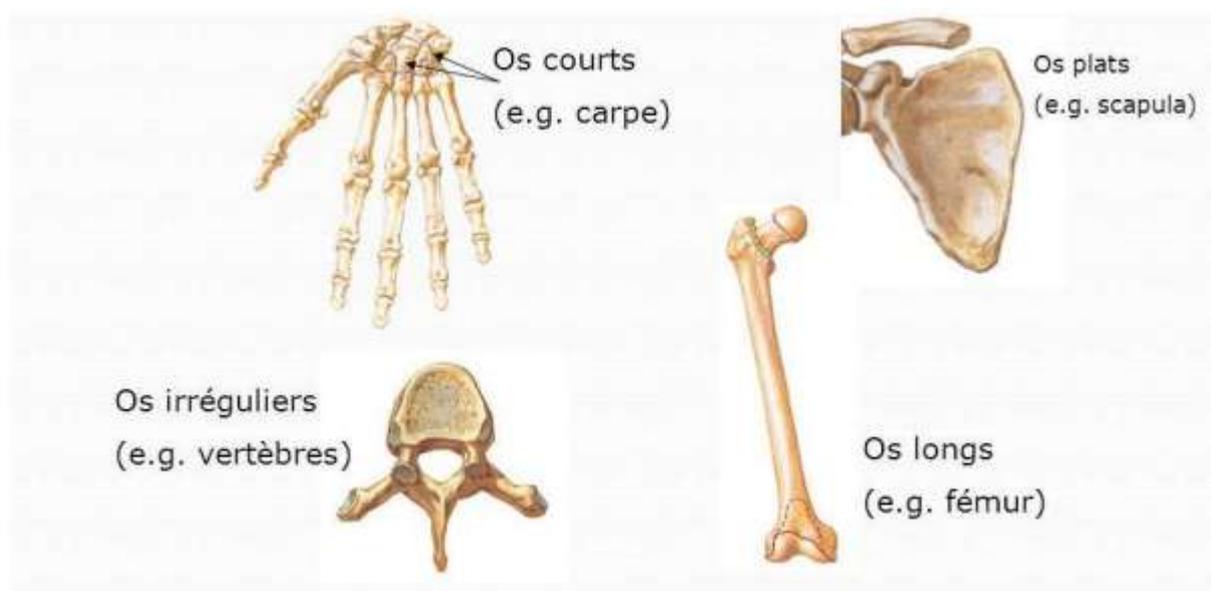


Figure 2. Classification des os selon la forme [27].

I.3.2.2. Organisation du tissu osseux

a. Organisation architecturale

Les os longs sont divisés en régions [28].

- La diaphyse : c'est la partie centrale de l'os, la plus grande, longue et cylindrique. Elle est creusée par un canal médullaire qui contient la moelle osseuse jaune [29].

- L'épiphyse : est constituée d'os spongieux. Elle dépend, pour sa formation, d'un noyau d'ossification spécifique, différent de celui de la diaphyse (corps de l'os long), dont elle est séparée par une zone de cartilage de croissance [30].
- La métaphyse : est la partie de l'os long située entre la diaphyse et le cartilage de conjugaison.
- Le cartilage de conjugaison, ou plaque cartilagineuse, est un disque mince de cartilage situé entre l'épiphyse et la métaphyse. Il permet à l'os de croître en longueur et disparaît vers l'âge de 20 ans [28].

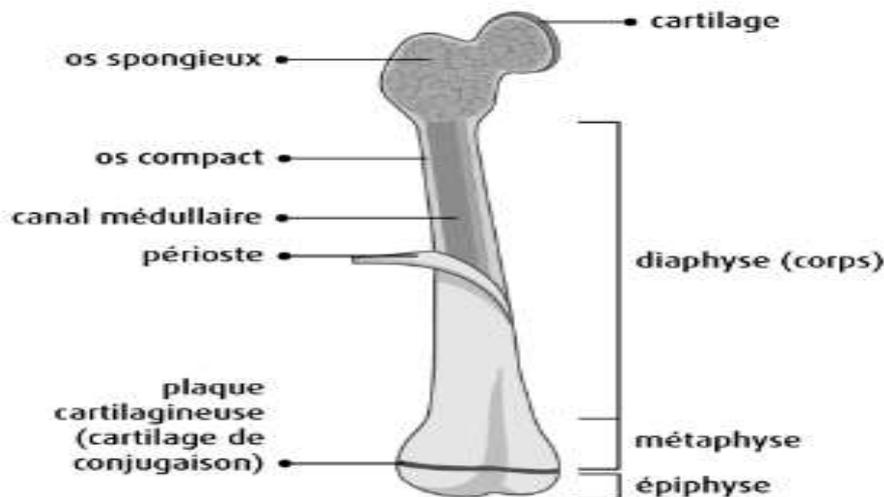


Figure 3. Structure d'un os long [28].

Les os sont classés anatomiquement en os cortical (ou compact ou haversien) et en os spongieux (ou trabéculaire). La masse squelettique d'un être humain adulte est constituée d'environ 80% d'os cortical et d'environ 20% d'os spongieux [13]. La densité du tissu osseux cortical humain est égale à 1,914 g/cm³ et celle du tissu osseux trabéculaire humain est égale à 1,874 g/cm³ [14]. L'os spongieux constitue les épiphyses (extrémité) et les métaphyses des os longs et l'intérieur des os plats et des os courts. Il est ainsi appelé en raison de sa structure en éponge, faite de trabécules osseuses (Fig. 4). L'architecture des trabécules est liée aux lignes de forces s'exerçant sur l'os. En effet, les cellules qui constituent l'os spongieux remanient en permanence les travées osseuses qui ont la capacité de percevoir les forces mécaniques de pression et de traction [28].



Figure 4. Organisation architecturale du tissu osseux en os cortical (ou compact) et en os trabéculaire (ou spongieux) [31].

b. Organisation structurale

L'os cortical constitue la diaphyse (la partie médiane) des os longs et l'enveloppe des os plats en leur conférant ainsi une fonction de protection. Il est principalement constitué par la juxtaposition d'ostéons (unité histophysiologique constituée par un canalicule vasculaire et de lamelles osseuses qui l'entourent) de 200 à 300 μm de diamètre. Chaque ostéon est traversé par un canal dit « de Havers » de 50 μm de diamètre. Les canaux de Havers sont reliés entre eux par des canaux transversaux dits « de Volkmann » (Fig. 5). Chez l'adulte, le tissu osseux est dit lamellaire, parce que la matrice osseuse est disposée en lamelles superposées. Dans chaque lamelle se trouvent les fibres de collagène qui sont arrangées de façon à assurer au tissu cortical une résistance mécanique optimale [21].

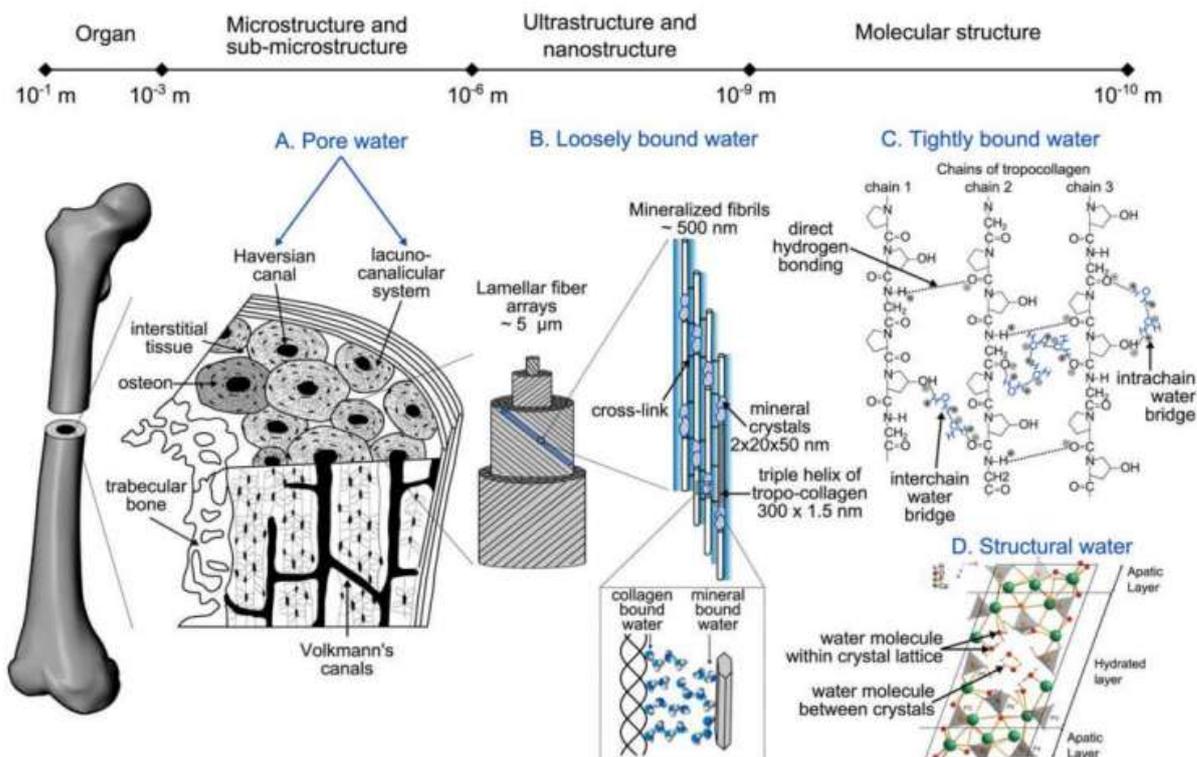


Figure 5. Structure de l'os cortical [21].

L'os cortical est organisé en ostéons parallèles. Les ostéons sont formés par des lamelles interstitielles. Chaque ostéon est traversé par un canal de Havers. Les canaux de Volkmann relient les canaux de Havers. L'os est organisé sous forme de lamelles de collagène, chaque molécule de collagène est organisée en triple hélice).

I.3.3. Composition du tissu osseux

Le tissu osseux est un tissu conjonctif spécialisé, Il comporte un ensemble de cellules et de matrice extracellulaire dans laquelle on trouve surtout des fibres de collagène de type I et une substance fondamentale minéralisée [33].

I.3.3.1. La matrice osseuse

Elle est très dure, non pliable et peut supporter du poids. Elle contient :

- D'une phase organique riche en fibres de collagène de type I et on trouve de protéines non collagéniques
- une phase minérale. L'os contient 98% du calcium de l'organisme, il représente un réservoir de calcium et joue un rôle primordial dans le métabolisme phosphocalcique [34].

I.3.3.2. Les fibres de collagène

Le constituant essentiel de l'ostéoïde est le collagène de type I qui représente un peu moins de 90 % des macromolécules de la matrice organique. Appelé aussi collagène fibrillaire, il est formé de l'assemblage de trois chaînes alpha de polypeptides. Les chaînes polypeptidiques synthétisées au niveau des ribosomes du réticulum endoplasmique rugueux (RER) de l'ostéoblaste. Elles subissent ensuite des hydroxylations et des glycosylations avant de s'associer en hélices de 3 pro-chaînes ALPHA. Ces fibrilles sont exocytées et s'accumulent d'abord en amas grossiers de fibres dans l'os embryonnaire fibreux. Par la suite, elles seront hydrolysées par les ostéoclastes pour être remplacées par des fibres plus régulières synthétisées par des ostéoblastes plus spécialisés. Ce processus conduit à la formation d'os lamellaire. Ce réseau fibreux caractéristique favorise la minéralisation par la fixation, sur les fibres de collagène, de cristaux d'hydroxyapatite qui confèrent sa dureté au tissu osseux. Le cytosquelette des ostéoblastes joue un rôle capital dans la disposition des fibrilles de collagène car il influence les sites et la vitesse d'assemblage des Fibrilles.

En outre, les ostéoblastes exercent une tension sur la matrice. Par exemple, dans l'os lamellaire, les fibrilles seront organisées en feuillets où elles sont parallèles entre elles mais perpendiculaires aux fibrilles des plans directement adjacents. C'est l'orientation des fibrilles de collagène qui confère à l'os la capacité de résister aux forces de tension. [32]

I.3.3.3. Les protéines non collagéniques (PNC)

Elles présentent 10% du tissu organique et 2% du poids total de l'os. Il y a plus de 200 types de PNC dans l'os. Cette phase noncollagéniques est composée de :

- protéoglycanes jouant un rôle dans l'organisation bi- et tridimensionnelle des molécules de collagène (Praillet et al. 1998) ;
- d'ostéopontine qui relie les HAs aux cellules osseuses, d'ostéonectine qui participe à la minéralisation par son affinité avec le collagène I et le calcium (Boskey et al. 1992) ;
- d'ostéocalcine qui joue aussi un rôle dans la minéralisation et le recrutement et la différenciation des ostéoclastes (Cohen 2006) ;
- sialoprotéine qui déclenche la formation de cristaux d'hydroxyapatite à la surface des fibres de collagène (Benmarouane 2005) ;

- thrombospondine permettant l'attache des cellules osseuses à la matrice via un récepteur membranaire de la famille des intégrines.

Il est rapporté que les PNCs permettent l'adhésion des ostéoclastes sur la travée osseuse, ce qui joue un rôle dans l'agencement des molécules de collagène lors de leur organisation secondaire et tertiaire et assure le contact et l'interface collagène/minéral. En particulier, il existe dans cette matrice des facteurs de croissance qui jouent un rôle fondamental dans la régulation du remodelage osseux. [34].

I.3.3.4.La fraction minérale

La minéralisation nécessite des concentrations adéquates en minéraux et l'existence de sites de nucléation localisés au niveau de zones particulières des fibres de collagène de type I, permettant la formation des cristaux d'hydroxyapatite. Ils sont formés de petites plaques hexagonales organisées en lamelles sur lesquelles se répartissent les ions OH⁻, Ca²⁺ et PO₄³⁻. La maille élémentaire du cristal a une dimension de 15-30Å x 50-100Å x 400-500Å.

Parmi les enzymes associées à la différenciation ostéoblastique, la phosphatase alcaline est responsable du clivage des liaisons organophosphates qui libère le phosphate inorganique dans le milieu. Elle participe vraisemblablement au processus de minéralisation. Elle est localisée dans la membrane plasmique des ostéoblastes et son site actif est accessible à partir de la surface extracellulaire. Cette enzyme est également libérée dans la circulation sanguine et l'augmentation de sa concentration sérique est un marqueur de l'activité ostéoblastique [31].

I.3.3.5.Les cellules osseuses

Il existe quatre principaux types de cellules osseuses :

- ◆ Les cellules ostéoprogénitrices ;
- ◆ Les ostéoblastes ;
- ◆ Les ostéocytes ;
- ◆ Les ostéoclastes.

A. Les cellules ostéoprogénitrices

Les cellules ostéoprogénitrices dérivent des cellules mésenchymateuses primitives et forment une population de cellules souches qui peuvent se différencier en cellules plus spécialisées formant l'os : les ostéoblastes et les ostéocytes. Dans l'os mature, où le taux de renouvellement est faible, les cellules ostéoprogénitrices apparaissent petites et fusiformes, ressemblant à des fibroblastes. Apparemment quiescentes, ces cellules recouvrent les surfaces osseuses. On les appelle également « resting osteoblasts » ou « endosteal lining cells » [58].

B. Les ostéoblastes

L'ostéoblaste actif est une cellule cuboïde, polyédrique ou vésiculeuse, polarisée, dont le noyau est excentré et dont le cytoplasme est rempli d'organites impliqués dans la synthèse et la sécrétion de macromolécules matricielles (figure 6 citée en annexe). Son grand axe n'est pas forcément perpendiculaire à la matrice en formation. Cependant, en fonction de l'activité de synthèse, de nombreux états cellulaires différents peuvent être observés [58].

L'ostéoblaste est limité par une membrane plasmique classique possédant toutefois quelques modifications structurelles associées à sa polarité cellulaire. En effet, la portion de membrane plasmique adjacente à l'os en développement se trouve hérissée d'un nombre important de processus cytoplasmiques qui peuvent s'étendre profondément entre les fibrilles de collagène de l'ostéoïde. Par contre, la portion de membrane plasmique située au pôle opposé de la cellule, c'est-à-dire celui qui n'est pas en contact avec l'os en formation, possède peu d'expansions. Ces cellules, juxtaposées dans l'endoste ou le périoste cellulaire, communiquent entre elles grâce à des jonctions communicantes, les jonctions GAP, constituées de sous-unités hexagonales. Chacune de ces jonctions crée un pore intercellulaire de 20 nm de diamètre permettant le passage d'ions et de petites molécules [58].

Le noyau se trouve généralement à une extrémité de la cellule et on peut y observer un ou plusieurs volumineux nucléoles ovoïdes ou ronds selon le plan de section. Il est limité par une double membrane nucléaire légèrement plissée ou parfois nettement dentelée et percée de nombreux pores nucléaires. Cette enveloppe nucléaire est en continuité avec celle du réticulum endoplasmique rugueux (RER) qui est sans nul doute l'élément cytoplasmique le plus abondant de l'ostéoblaste [58].

Le RER est constitué d'un nombre important de citernes parallèles dispersées dans tout le cytoplasme et contenant un matériel amorphe. La face externe de la paroi des citernes de RER est tapissée d'un nombre impressionnant de ribosomes. Un certain nombre de ribosomes flotte également librement dans le cytoplasme. Cette concentration très élevée en ribosomes, libres ou liés en polysomes, est responsable de l'intense basophilie du cytoplasme[58].

D'un côté du noyau, souvent au centre de la cellule, on distingue en microscopie électronique, une zone relativement bien définie, peu colorée, appelée vacuole juxta-nucléaire contenant l'appareil de Golgi. Celui-ci est typiquement constitué d'un nombre variable de sacs aplatis et fréquemment empilés limités par des membranes granulaires. On y observe de fines lignes correspondant aux triples hélices de pro-collagène qui s'associent entre elles avant la sécrétion. Associé à ces sacs, on peut observer un nombre variable de vésicules golgiennes, elles aussi limitées par une membrane lisse. Dispersées dans le cytoplasme, on observe également de nombreuses vésicules possédant un contenu de densité variable qui pourraient être des grains de polysaccharides [58].

Les mitochondries sont nombreuses et dispersées entre les citernes du RER. Elles possèdent une structure tout à fait typique, avec une double membrane limitant dont l'interne forme d'abondantes crêtes mitochondriales [58].

Durant la synthèse de la matrice, une large part des ostéoblastes meurent, d'autres retournent à un état de repos, principalement sur les surfaces osseuses, d'autres encore sont emprisonnés dans la matrice qu'ils ont synthétisée.

C. Les ostéocytes

Dans ce dernier cas, ils portent le nom d'ostéocytes et sont logés dans une lacune ménagée dans la matrice: l'ostéoblaste.

Les ostéocytes communiquent entre eux et avec les ostéoblastes par l'intermédiaire de très longs et très fins prolongements cellulaires abrités dans des canalicules creusés dans le tissu osseux [58].

Les substances nutritives qui proviennent du sang atteignent les ostéocytes en diffusant soit dans les canalicules autour des prolongements cellulaires, soit dans les

cellules elles-mêmes, passant de l'une à l'autre par des jonctions communicantes (GAP).

Puisque la diffusion est peu efficace, l'ostéocyte ne peut survivre que s'il se trouve à moins de 0,2 mm d'un vaisseau sanguin. Cette limitation explique la taille des travées de l'os spongieux et la structure de base de l'os compact : l'os haversien.

Bien que son activité métabolique soit moindre par rapport à l'ostéoblaste, l'ostéocyte conserve un important appareil de Golgi ainsi que quelques citernes de RER (figure 8 citée en annexe). Ceci suggère que les ostéocytes sont essentiels pour le renouvellement continu de la matrice organique de la zone périostéocytaire [58].

De plus, en microscopie électronique, on distingue, juste en périphérie de la lacune, un tissu osseux péri lacunaire, de faible densité contenant moins de fibres de collagène mais plus de matrice minérale amorphe que le tissu osseux normal.

Sous l'action de la parathormone et de la vitamine D, les ostéocytes résorbent cette matrice plus labile, au cours d'un processus appelé l'ostéolyse ostéocytaire. Inversement, sous l'influence de la calcitonine, il y aura stockage de calcium au niveau de cette même matrice péri lacunaire. Ces mécanismes assurent l'homéostasie du calcium dans le plasma [58].

D. Les ostéoclastes

Les ostéoclastes sont des cellules géantes, plurinucléées dérivant des monocytes sanguins. Ces cellules sont polarisées : les noyaux se trouvent à l'opposé de la surface osseuse tandis que la zone en contact avec la matrice osseuse développe des dendrites, ce qui d'une part augmente la surface de contact entre l'ostéoclaste et le tissu osseux et d'autre part confine les changements de pH à une zone bien précise: les lacunes de Howship (figure 7 citée en annexe). Ils réalisent l'ostéoclasie, c'est à dire la résorption du tissu osseux. Ils sécrètent en effet des acides organiques tels des citrates et des lactates qui assurent la dissolution des minéraux osseux ainsi que des hydrolases acides qui digèrent la matrice organique.[35]

I.4. Le remodelage osseux

L'os est un tissu vivant en constant renouvellement que l'on appelle remodelage. C'est le processus physiologique par lequel l'os ancien est remplacé par l'os nouveau [36]. Le remodelage osseux accomplit trois principales fonctions :

- Il permet tout d'abord à l'organisme de réguler l'équilibre minéral (homéostasie du calcium et du phosphate).
- Il constitue ensuite un mécanisme d'adaptation du squelette à son environnement mécanique, réduisant ainsi le risque de fracture.
- C'est enfin un mécanisme de renouvellement tissulaire et de réparation des dommages osseux, créés notamment lors des contraintes [36].

La première de ces fonctions est remplie à travers un remodelage qui ne dépend pas du site, dit « stochastique ». Pour rétablir l'équilibre minéral, la régulation mise en jeu est systémique et le tissu osseux dans son ensemble est sollicité jusqu'à ce que l'équilibre minéral soit restitué. Les deux autres fonctions exigent en revanche un remodelage site dépendant, c'est-à-dire, plus ciblé [36].

I.4.1. Les grands types cellulaires impliqués dans le remodelage osseux

a. Les ostéoclastes et la résorption osseuse

Les ostéoclastes sont uniques dans leur capacité à se résorber l'os dans des conditions physiologiques et pathologiques. Ils jouent un rôle critique dans la morphogenèse osseuse et le remodelage, et dans le développement et l'entretien squelettiques normaux tout au long de la vie. La fonction anormale des ostéoclastes est étroitement liée à diverses maladies. Perte fonctionnelle due à des anomalies de différenciation ou de réduction du nombre d'ostéoclastes qui conduit à une ostéosclérose / ostéopétrose osseuse. Une augmentation du nombre ou un état fonctionnel élevé induit l'ostéoporose osseuse. Il a été démontré que la destruction osseuse et l'hypercalcémie induite par les métastases, les tumeurs sont réalisées par des ostéoclastes activés par les cellules tumorales, et l'inhibition de la formation des ostéoclastes empêche la destruction osseuse et même des métastases osseuses [37].

De nombreux facteurs interviennent dans la différenciation des ostéoclastes en particulier la liaison du RANKL, produit par les ostéoblastes, avec le RANK qui s'exprime à la surface des ostéoclastes. Les ostéoblastes régulent la différenciation des ostéoclastes grâce à l'OPG. Celle-ci peut se lier au RANK et empêcher la liaison RANK-RANKL, donc la différenciation et l'activité ostéoclastique. Les ostéoclastes sont responsables de la résorption osseuse. Ils adhèrent à l'os grâce à des molécules spécifiques situées sur les membranes cytoplasmiques. Ces protéines d'adhésion sont

l'ostéopontine, la fibronectine, le collagène et la sialoprotéine de l'os. Chaque site de résorption constitue ce qu'on appelle une lacune de Howship.

Les ostéoclastes produisent des ions hydrogènes (par une anhydrase carbonique) qui passent par une pompe à protons afin de dissoudre les minéraux. Des enzymes lysosomiales telles que les protéinases (la cathepsine K notamment) sont ensuite relarguées pour dégrader la matrice osseuse. [38]

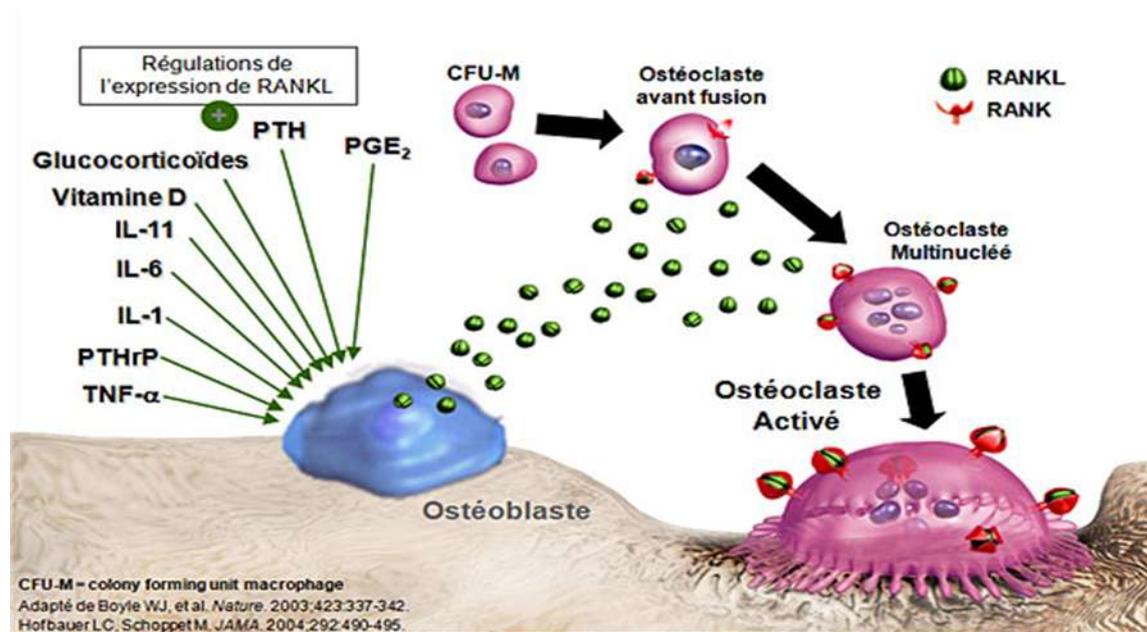


Figure 9. Représente la résorption osseuse [41].

b. Les ostéoblastes et la formation osseuse

Les ostéoblastes sont des cellules mésenchymateuses spécialisées qui synthétisent la matrice osseuse et coordonnent la minéralisation du squelette. Ces cellules fonctionnent en harmonie avec les ostéoclastes, qui résorbent l'os, dans un cycle continu qui se produit tout au long de la vie. La fonction unique des ostéoblastes nécessite des quantités substantielles de production d'énergie, en particulier pendant les états de formation et de remodelage osseux nouveaux. Au cours des 15 dernières années, des études ont montré que les ostéoblastes sécrètent des facteurs endocriniens qui intègrent les exigences métaboliques de la formation osseuse avec l'équilibre énergétique global via la régulation de la production d'insuline, le comportement alimentaire et le métabolisme des tissus adipeux [42].

Les ostéoblastes ont été découverts pour produire plusieurs hormones ayant des effets endocriniens sur le métabolisme. Celles-ci les facteurs endocriniens comprennent, mais ne sont pas limités à, l'ostéocalcine, la lipocaline et la sclérostine. Ils expriment à leur surface de nombreux récepteurs, notamment le récepteur à la Parathormone et à la PTHrP (Parathyroid hormone related peptide), qui vont augmenter le nombre d'ostéoblastes actifs, ainsi que leur survie au S1P (Sphingosine 1-phosphate), qui va augmenter la migration et la survie des ostéoblastes au calcitriol, qui stimule la différenciation des ostéoblastes au TNF α , qui va inhiber l'activité ostéoblastique [36].

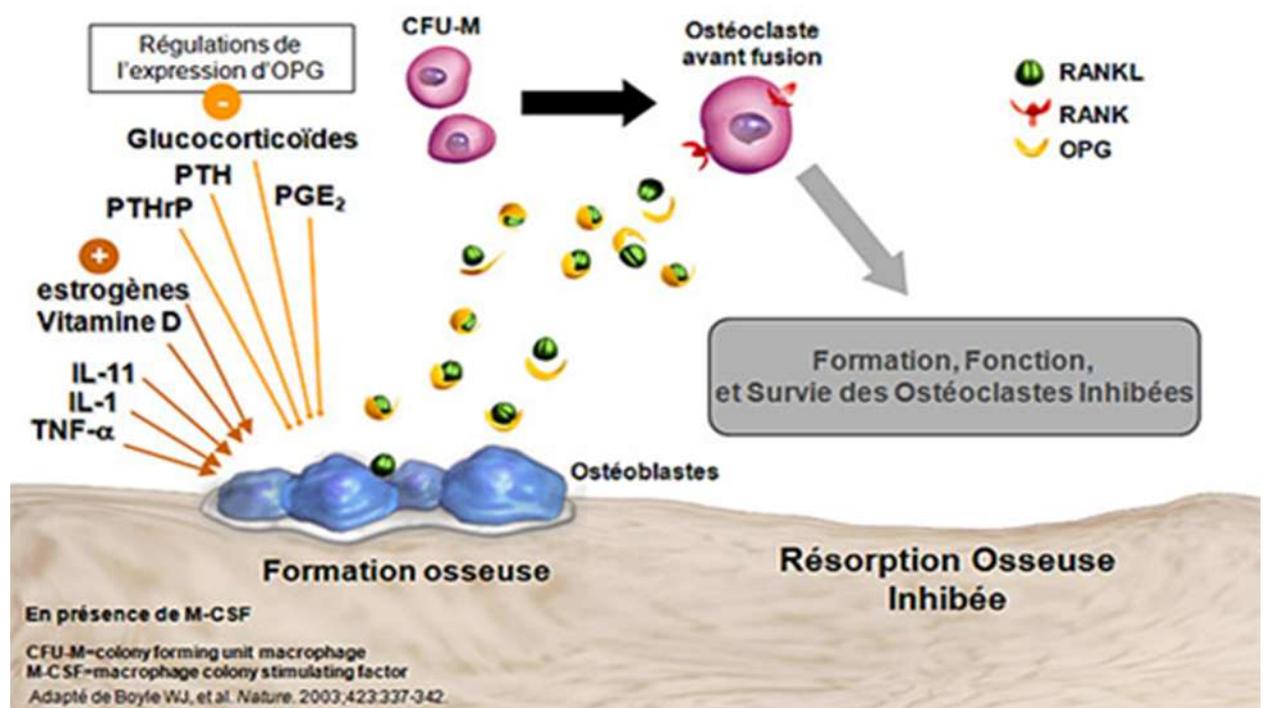


Figure 10. Représente la formation osseuse [41].

c. Les ostéocytes

Les ostéocytes sont d'anciens ostéoblastes figés dans la matrice osseuse suite au processus de formation, et jouant un rôle de coordinateur dans le remodelage osseux. Ils sont isolés les uns des autres, mais sont connectés via des extensions appelées filopodes. Ils interagissent entre eux, mais aussi avec les ostéoblastes et les ostéoclastes à la surface des os. Ce réseau connecté permet de détecter les contraintes mécaniques que l'os subit, ainsi que les micro-dommages qui s'accumulent suite à ces contraintes. Les ostéocytes sont également sensibles à d'autres éléments, notamment une déficience en œstrogène, ou certains traitements (type corticoïdes) qui peuvent

être à l'origine de leur mort cellulaire. Les ostéocytes sont notamment à l'origine de la sécrétion de TGF- β (Transforming Growth Factor) un facteur qui inhibe l'ostéoclastogenèse, la sclérostine, un inhibiteur de la formation osseuse et de RANK ligand, qui va favoriser la résorption osseuse [36].

d. Les cellules bordantes

Les cellules bordantes sont des ostéoblastes au repos, qui, en cas de besoin, sont capables des activer et de se redifférencier en ostéoblastes. Par opposition aux ostéoblastes, ce sont des cellules aplaties et possédant peu d'organites cellulaires. Par contre, comme les ostéoblastes, elles sont reliées entre elles, ainsi qu'avec les ostéocytes voisins, par des jonctions communicantes. Sous l'influence de différents activateurs (d'origine mécanique ou hormonale), ces cellules peuvent être réactivées. Les cellules bordantes élaborent alors des métalloprotéases qui dissolvent la fine couche de collagène à la surface de laquelle elles étaient déposées, elles se rétractent, mettant ainsi à nu les surfaces minéralisées et permettant aux ostéoclastes de venir se fixer et d'entamer le processus de résorption [36].

e. Les lymphocytes

Les Lymphocytes B et T, cellules impliquées dans la réponse du système immunitaire, sont également impliqués dans le processus de remodelage osseux, en produisant certaines cytokines pro inflammatoires, telles que l'IL-1, IL-6, Il-7 et TNF α . Ces cytokines peuvent induire une augmentation de la production de RANK-L, et ainsi activer la résorption osseuse. Les Lymphocytes T produisent également du RANK-L, alors que Lymphocytes B vont produire de l'OPG [36].

I.4.2. Le cycle du remodelage osseux

Le remodelage est le fruit d'une coopération étroite entre les ostéoclastes et les ostéoblastes au sein d'unités fonctionnelles de remodelage (BMU pour Basic Multi cellular Unit) [39].

Chez l'adulte, le nombre d'unités actives à un instant donné est d'environ 1 million. Le taux d'apparition de nouvelles BMU est plus important dans l'os trabéculaire que dans l'os cortical. Ainsi, l'os trabéculaire se renouvelle, chez l'humain, cinq à huit fois plus vite que l'os cortical. Une BMU naît en un point et à un moment donné. Elle se déplace sur la surface osseuse à une vitesse évaluée à 25 μm par jour et disparaît

une fois l'os remplacé. Cette structure nécessite ainsi un apport constant de cellules précurseurs ostéoclastique à l'avant du front de progression et ostéoblastique à l'arrière [39].

a) Phase d'activation

Il s'agit de la phase de recrutement des précurseurs mononuclées des ostéoclastes. Dans une BMU, le remodelage commence par une activation des cellules bordantes qui recouvrent les surfaces osseuses inactives. Ces cellules se rétractent et dégradent la couche collagéniques sous-jacente. C'est ce phénomène qui attire par chimiotactisme les prés ostéoclastes sur la zone osseuse ainsi exposée [39].

b) Phase de résorption

La résorption débute par l'adhérence de l'ostéoclaste sur la travée osseuse avec constitution d'une « poche » hermétique entre la membrane plissée et os. Dans cette zone délimitée, l'ostéoclaste relargue des ions H^+ grâce à une pompe à protons réduisant ainsi le pH. Il s'ensuit une dissolution de la phase minérale du tissu osseux. Arrive alors une phase de digestion de la matrice collagéniques grâce à de nombreuses enzymes lysosomales telles que la cathepsine K et les métalloprotéases matricielles libérées par exocytose. Une partie des produits de dégradation de la matrice sont internalisés par des phénomènes d'endocytose pour être ensuite métabolisés ou relargués par la partie basolatérale de la membrane. Peu à peu apparaît une lacune de résorption (ou lacune de Howship) [39].

c) Phase d'inversion

La phase d'inversion correspond au remplacement des ostéoclastes par des cellules mononuclées de type macrophagique qui lissent le fond de la cavité. La disparition des ostéoclastes correspond au signal inducteur de la reformation osseuse et se traduit par un comblement de la lacune avec notamment le dépôt de la ligne cémentant au fond de celle-ci [39].

d) Phase de reconstruction ou néo formation osseuse

C'est à ce moment que survient le recrutement des ostéoblastes dans la lacune, qu'ils comblent en apposant une nouvelle matrice organique, qui sera ensuite minéralisée. L'activité de formation au sein d'une BMU dépend davantage du nombre initial d'ostéoblastes que de l'activité propre de chaque cellule. La vitesse

d'apposition de la matrice osseuse est initialement élevée, puis diminue lorsque la lacune de résorption se comble. Vient enfin une phase de « quiescence » pendant laquelle la minéralisation secondaire de la matrice est finalisée. Cette étape correspond à une accumulation de minéraux dans la matrice indépendamment des cellules osseuses [39].

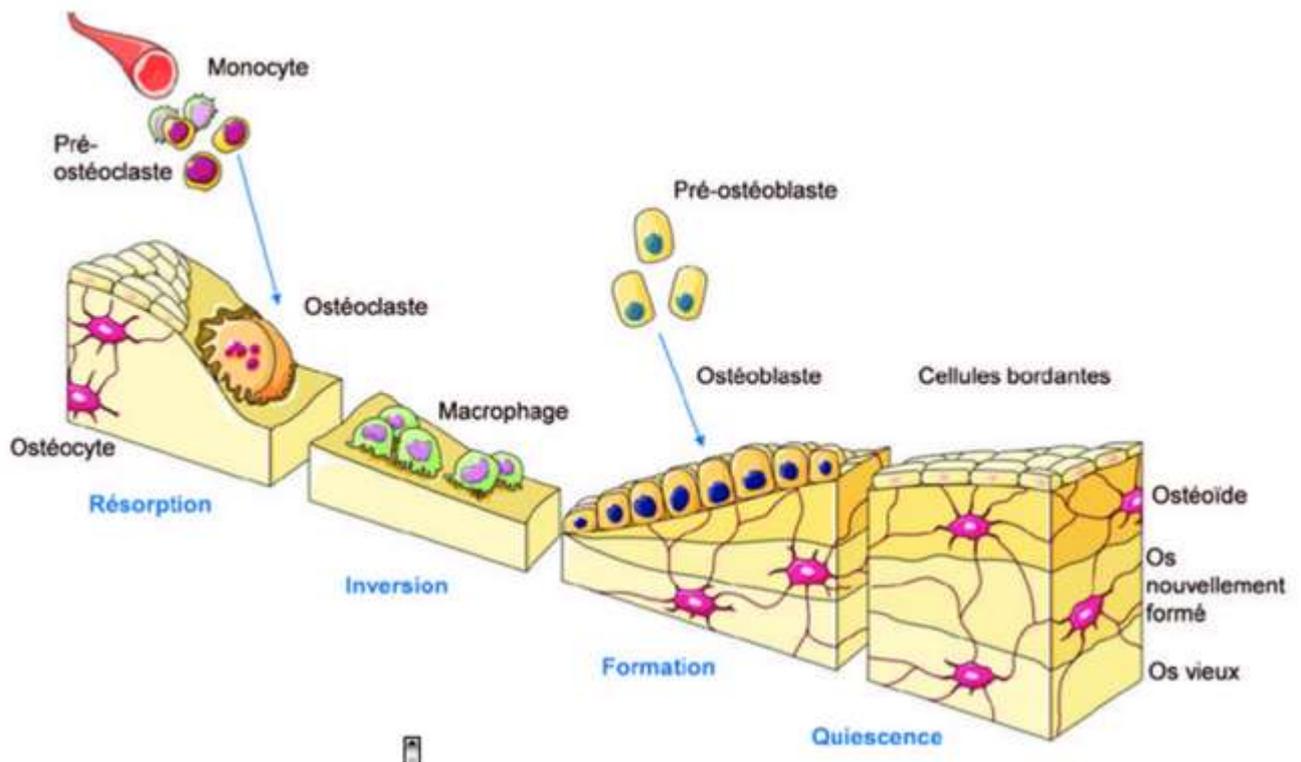


Figure 11. Représentation d'un cycle de remodelage osseux [39].

I.4.3. Les facteurs régulant le remodelage osseux

Les principaux paramètres qui régulent la masse et l'architecture osseuses à l'âge adulte sont en secteur trabéculaire : la capacité des ostéoblastes à combler pleinement les lacunes laissées par les ostéoclastes et la fréquence à laquelle ces unités de remodelage se forment. La plaque de croissance ne joue plus aucun rôle à ce stade car elle est fusionnée. En secteur cortical, l'apposition ostéoblastique périostée et la résorption ostéoclastique au niveau de l'endoste vont à la fois déterminer le diamètre externe de l'os et son épaisseur corticale, deux paramètres majeurs dans la détermination de la résistance mécanique d'un os. Le capital osseux maximum est atteint vers l'âge de 20 ans dans les deux sexes et resté à l'équilibre jusqu'à la ménopause chez la femme [40].

La compréhension des phénomènes de couplage entre l'activité de résorption et de formation osseuse a considérablement progressé depuis la découverte de la voie impliquant le récepteur RANK (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B) sur les ostéoclastes, pouvant être activés par son ligand RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B Ligand) produit par les ostéoblastes ou être inhibés par un autre ligand : OPG (ostéoprotégérine) [47, 48]. Ainsi, il existe une régulation locale à l'échelle d'une unité de remodelage (BMU : Basic Multicellular Unit) dont le signal provient des ostéoblastes pour recruter des ostéoclastes. De plus, la régulation de cette balance d'activation des ostéoclastes par RANKL ou de leur inhibition par OPG peut être directement utilisée à des fins thérapeutiques pour la prise en charge de l'ostéoporose, en fabricant des analogues d'OPG freinant ainsi l'activité de résorption osseuse. Un autre intérêt en clinique d'étudier cette voie RANK/ RANKL/OPG est que l'analyse de certains polymorphismes comme pour OPG peut expliquer des phénotypes ostéoporotiques [40].

Le contrôle du remodelage osseux s'effectue par l'action de facteurs locaux et systémiques qui agissent sur les cellules osseuses elles-mêmes ou sur leurs précurseurs [38].

I.5. Physiopathologie de l'ostéoporose

De la naissance jusqu'à l'âge de 20 ans environ, l'os grossit et emmagasine sa réserve de calcium. En même temps et en toutes circonstances, chaque unité osseuse subit des changements continus de dégradation et de restauration. Ces changements rapides et continus sont nécessaires pour contrôler le métabolisme du calcium et maintenir l'état sain de l'os. L'accumulation et la ventilation sont maintenues à une vitesse harmonisée, de sorte qu'il existe un bon équilibre entre les deux mécanismes qui sont maintenus dans un état dynamique. L'équilibre est affecté le plus souvent lorsque le mécanisme de dégradation remplace le processus de restauration et que les causes peuvent être le vieillissement, la nutrition, la désuétude, la carence en vitamine D (pas de lumière du soleil) et les maladies. Étant donné une bonne santé, une bonne nutrition et l'absence de maladies majeures, le vieillissement devient la cause la plus incontestable de perte osseuse [43].

À partir de 40 ans environ, il existe une perte osseuse minime dans les deux sexes, prédominant en secteur trabéculaire d'environ 3 % tous les 10 ans. À la

ménopause, la perte osseuse s'accélère en raison de la carence ostrogénique avec une perte osseuse initiale rapide de l'ordre de 2 % par an pendant une dizaine d'années. Chez 25 % des femmes, cette perte osseuse peut être encore plus importante, dépassant 2,5 % par an jusqu'à 5 % à 8 %. La perte osseuse est ensuite plus lente, égale dans les deux sexes, pour s'accélérer à nouveau après 75 ans. En moyenne, la perte osseuse trabéculaire chez la femme entre 20 et 80 ans est de 40 % et de 25 % chez l'homme [44].

– La carence ostrogénique joue, dans les deux sexes, un rôle déterminant dans les mécanismes de la perte osseuse liée au vieillissement. L'arrêt brutal à la ménopause de la sécrétion ostrogénique ovarienne est responsable, chez la femme, d'une accélération du remodelage osseux, notamment de la résorption, ayant pour conséquences l'amincissement des corticales et des travées osseuses, ainsi que la perforation des travées et la diminution de leurs connexions. Ces mécanismes expliquent la baisse de la DMO et l'altération de la microarchitecture corticale et trabéculaire [44].

– Chez l'homme, la diminution progressive et non brutale de la sécrétion androgénique testiculaire liée au vieillissement, ainsi qu'un moindre amincissement des corticales, expliquent la perte osseuse trabéculaire linéaire et une moindre altération de la microarchitecture osseuse. Cependant, la survenue d'un hypogonadisme entraîne une perte osseuse [44].

– L'hyperparathyroïdie secondaire correspond à l'augmentation réactionnelle de la sécrétion de parathormone en réponse à une hypocalcémie, souvent causée par une insuffisance en vitamine D par manque d'exposition solaire et diminution de la capacité de synthèse liée au vieillissement. Elle entraîne une augmentation du remodelage osseux qui se traduit par une perte osseuse corticale et trabéculaire. La correction de la carence en calcium et en vitamine D permet de prévenir ce phénomène [44].

– L'héritabilité de la variabilité du pic de masse osseuse est de l'ordre de 80 % et le risque de survenue d'une ostéoporose est élevé chez les descendants d'un sujet ostéoporotique [44].

– Une activité physique régulière, « en charge », augmente le gain de masse osseuse au cours de la croissance et contribue à préserver le capital osseux à l'âge adulte. À l'inverse, l'immobilisation ou l'alitement prolongé induisent une perte osseuse [44].

I.5. 1. Physiopathologie de base

La masse osseuse chez les personnes âgées est égale à la masse osseuse maximale atteinte vers 18-25 ans moins la quantité d'os perdue par la suite. Le pic de masse osseuse est déterminé en grande partie par des facteurs génétiques, avec des contributions de la nutrition, du statut endocrinien, de l'activité physique et de la santé pendant la croissance [45].

Le processus de remodelage osseux qui maintient un squelette sain peut être considéré comme un programme d'entretien préventif, en retirant continuellement les os plus âgés et en le remplaçant par de nouveaux os. La perte osseuse se produit lorsque cet équilibre est modifié, entraînant une ablation osseuse plus importante que le remplacement. Le déséquilibre se produit avec la ménopause et l'âge avancé. Avec le début de la ménopause, le taux de remodelage osseux augmente, amplifiant l'impact du déséquilibre du remodelage. La perte de tissu osseux entraîne une architecture squelettique désordonnée et une augmentation du risque de fracture [45].

La figure 14 montre les changements au sein de l'os spongieux à la suite de la perte osseuse. Les plaques osseuses trabéculaires individuelles sont perdues, laissant une structure architecturalement affaiblie avec une masse considérablement réduite. De plus en plus de preuves suggèrent que le remodelage osseux rapide (mesuré par les marqueurs biochimiques de la résorption ou de la formation osseuse) augmente la fragilité osseuse et le risque de fracture [45].

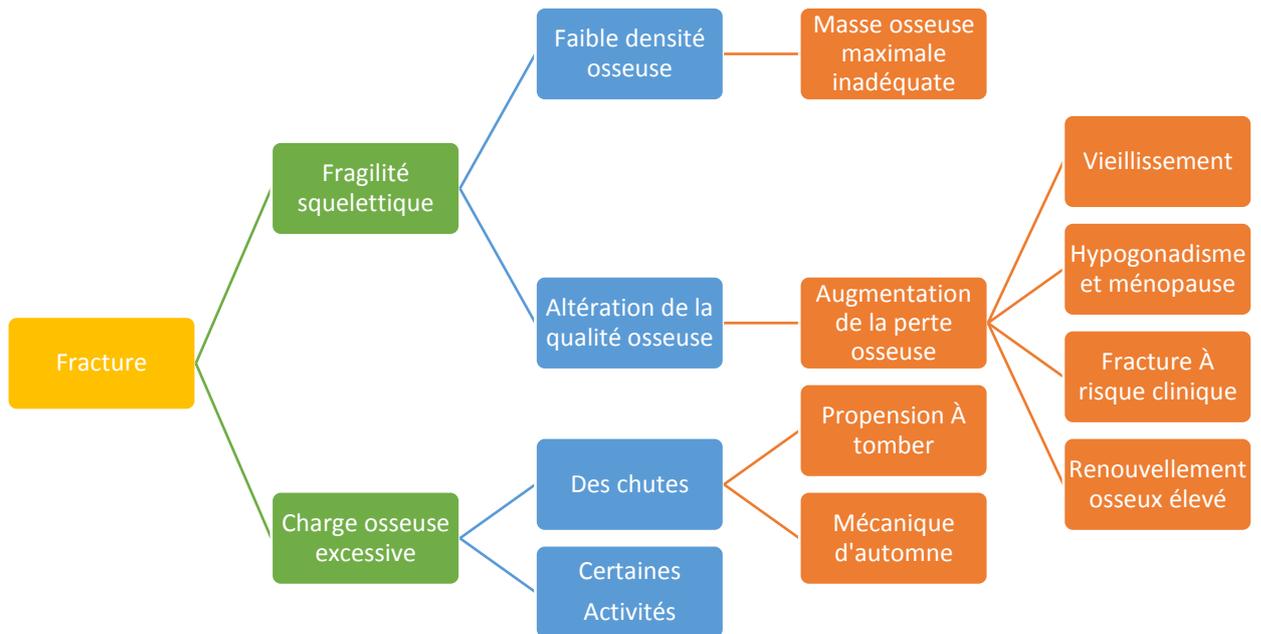
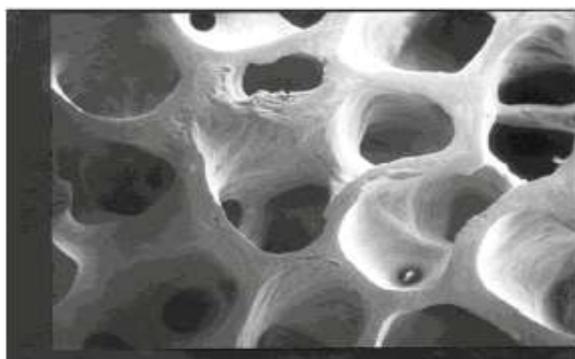
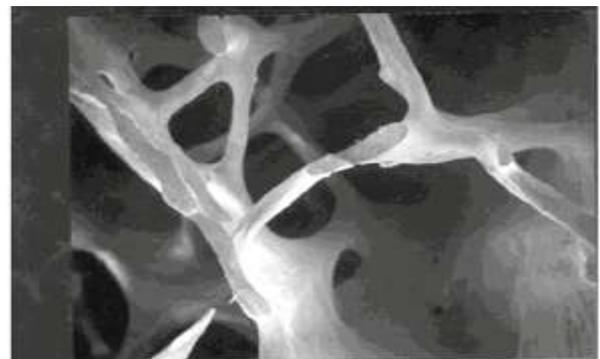


Figure 12 .Pathogenèse des fractures liées à l’ostéoporose [45].

La perte osseuse entraîne un risque accru de fracture qui est amplifié par d'autres déclin du fonctionnement associés au vieillissement. La figure 14 montre les facteurs associés à un risque accru de fractures liées à l'ostéoporose. Ceux-ci comprennent des facteurs généraux liés au vieillissement et à une carence en stéroïdes sexuels, ainsi que des facteurs de risque spécifiques, tels que l'utilisation de glucocorticoïdes, qui entraînent une diminution de la formation osseuse et de la perte osseuse, une qualité osseuse réduite et une perturbation de l'intégrité microarchitecturale. Les fractures se produisent lorsque l'os affaibli est surchargé, souvent par des chutes ou certaines activités de la vie quotidienne [45].



Os normale



os ostéoporotique

Figure 13. Micrographies de normal vs os ostéoporotique, de Dempster et al. , Avec permission de la société American de la Recherche sur les os et les minéraux [46].

Les hommes développent moins de fractures ostéoporotiques que les femmes pour plusieurs raisons. Le pic de masse osseuse est plus important chez l'homme en raison d'une acquisition osseuse plus longue durant la phase pubertaire. Si l'on observe une diminution significative de la DMO en période péri- et post-ménopausique chez la femme, la perte osseuse ne semble significative chez l'homme qu'après 70 ans. Enfin, l'âge et les paramètres anthropométriques ayant un impact fort sur le risque d'ostéoporose et de fracture, l'ostéoporose est moins prévalent chez l'homme en raison de leur poids plus grand et d'une espérance de vie moindre [46].

Le vieillissement osseux chez l'homme se caractérise par une perte osseuse endostéale et par une apposition périostée. Ainsi, avec l'âge, on observe une augmentation légère du diamètre des os chez l'homme, qui se traduit par une résistance biomécanique accrue, compensant en partie la perte osseuse endostéale. Ceci se traduit par une meilleure résistance osseuse en cas de choc chez l'homme par rapport à la femme. Une partie du vieillissement osseux physiologique chez l'homme est liée à la diminution de production androgénique, (qui serait de 60 % plus basse à 80 ans qu'à 20 ans), se caractérisant par une diminution significative de testostérone libre, c'est-à-dire non liée à la SHBG (*Sex Hormone Binding Globulin*). Si les androgènes semblent jouer un rôle direct sur le phénotype osseux, l'aromatisation des androgènes en estrogènes explique une grande partie de l'action des androgènes sur l'os chez l'homme. Le rôle d'une expression déficiente du récepteur des estrogènes de type alpha a récemment été impliqué dans l'ostéoporose idiopathique chez l'homme [47].

En outre, la déminéralisation osseuse et le risque accru de fracture accompagnant le vieillissement sont en partie expliqués par la diminution de l'absorption du calcium et du métabolisme de la vitamine D et par une diminution de l'exposition solaire chez les sujets figés. Nous avons montré que la perte de DMO avec l'âge est aussi expliquée pour près de 40 % par l'augmentation liée à l'âge de production de parathormone (secondaire à un mauvais statut vitamino calcique mais aussi à la dégradation de la fonction rénale) et par la diminution de production d'IGF-1 (*Insuline Growth Factor*), qui est souvent assimilée comme un marqueur du statut nutritionnel et musculaire (activité physique) chez le sujet âgé [47].

I.5. 2. La classification de l'ostéoporose

L'ostéoporose peut être d'origine primaire ou secondaire. Les ostéoporoses primaires comprennent l'ostéoporose post-ménopausique et l'ostéoporose sénile, ce sont les plus fréquentes. Les ostéoporoses secondaires sont induites par certaines pathologies ou certains traitements médicamenteux, dans ce dernier cas on parle d'ostéoporose iatrogène [38].

a. Ostéoporoses primaires

- L'ostéoporose post-ménopausique ou de type 1

Également nommée ostéoporose trabéculaire, elle affecte le tissu spongieux et se caractérise par un amincissement des travées osseuses qui sont normalement minéralisées ainsi qu'une mauvaise connexion de ces travées osseuses. Elle apparaît chez la femme après la ménopause (50 à 65ans). Cette perte osseuse rapide à la ménopause est liée à la carence en œstrogènes, les taux circulants d'œstrogènes diminuant de plus de 90%. Cette carence entraîne une augmentation de la production de cytokines (IL-1, IL-6..) à l'origine d'une augmentation du nombre d'ostéoclastes actifs. L'augmentation de la résorption ostéoclastique n'étant pas compensé, la balance formation/résorption est déséquilibrée. Il y a une augmentation de la destruction de l'os spongieux au niveau des vertèbres, à l'origine d'un accroissement du risque de fracture et de tassements vertébraux [38].

La perte osseuse est associée à une modification de l'architecture trabéculaire, due à une perforation plus importante des travées osseuses. En effet, la carence ostrogénique empêchant l'apoptose des ostéoclastes, normalement induite par les estrogènes, la durée de vie des ostéoclastes est augmentée [38].

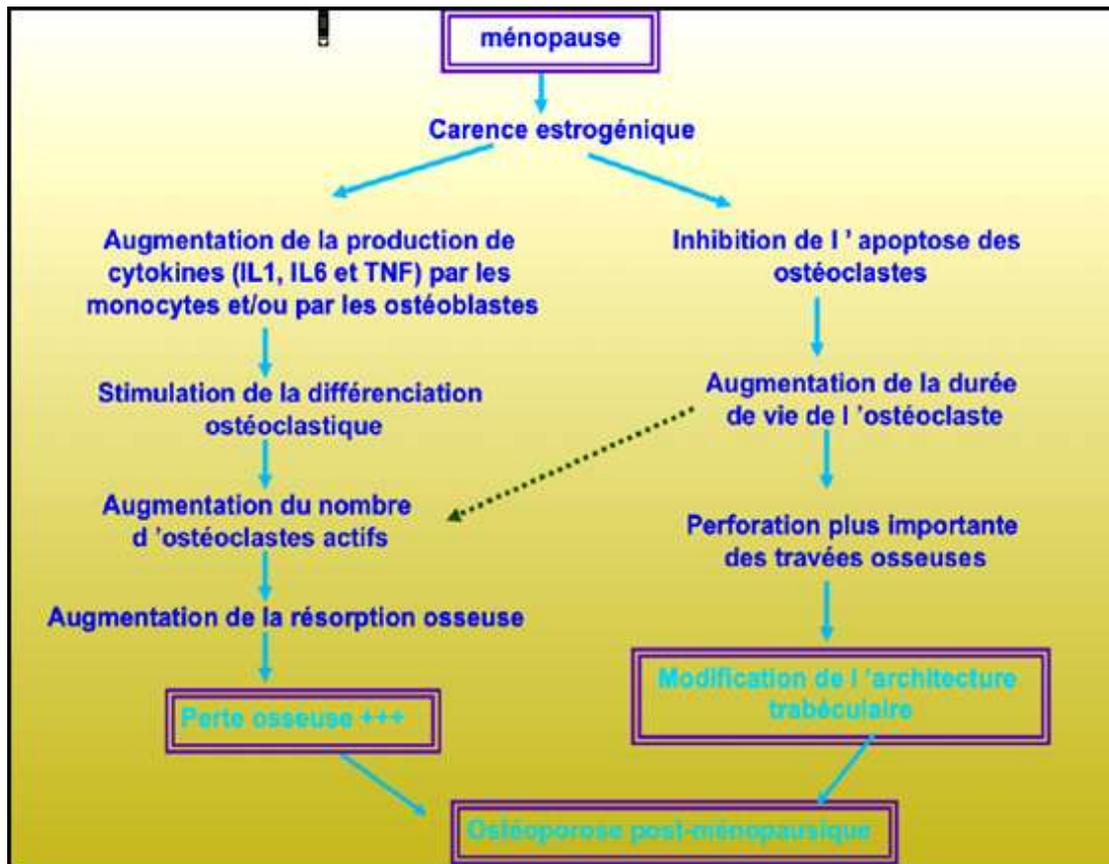


Figure 14. Physiopathologie de l'ostéoporose post-ménopausique [38].

- L'ostéoporose sénile ou de type 2

Elle correspond à un amincissement et une augmentation de la porosité et donc une augmentation de la fragilité des corticales osseuses, ce qui va provoquer des fractures des os longs, en particulier la fracture du col du fémur qui est très fréquente chez les personnes âgées au-delà de 65 ans. L'ostéoporose corticale affecte les deux sexes avec une prédominance féminine (trois femmes pour un homme) [38].

En vieillissant nous sommes confronté à une augmentation du remodelage osseux. Différents facteurs peuvent concourir à l'ostéoporose du sujet âgé :

- l'insuffisance vitaminique D et calcique est une des plus importantes. Les causes de l'insuffisance sont nombreuses et comprennent une carence d'apport nutritionnel, une carence d'exposition solaire responsable d'un défaut de synthèse de vitamine D ou bien un défaut d'hydroxylation par la 1α hydroxylase rénale de la vitamine D en raison de la dégradation de la fonction rénale qui accompagne le vieillissement. La 1,25 dihydroxyvitamine D étant l'élément principal de l'absorption intestinale du calcium, la baisse de son taux entraîne une diminution de l'absorption intestinale du

calcium. L'hypovitaminose D et l'hypocalcémie entraînent une réaction parathyroïdienne secondaire avec une augmentation de la sécrétion de PTH. Celle-ci augmente le nombre d'ostéoclastes et donc stimule la résorption osseuse [38].

- L'absence d'activité physique provoque une diminution de la production de facteurs de croissance, notamment l'IGF-1, entraînant une diminution de l'activité ostéoblastique ce qui potentialise d'autant plus la perte osseuse [38].

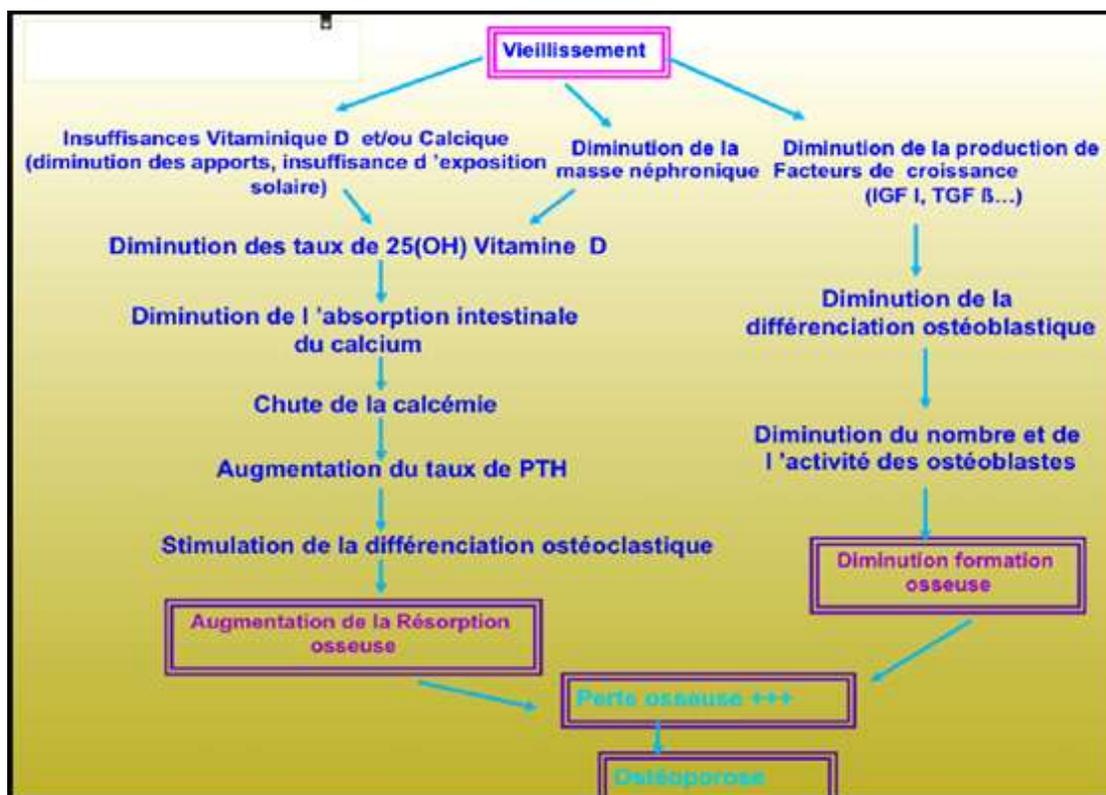


Figure 15. Physiopathologie de l'ostéoporose liée au vieillissement [38].

b. Ostéoporoses secondaires

Elles sont dues à des causes particulières, autres que celles de l'ostéoporose dite commune :

- Ostéoporoses d'origine endocrinienne :

Un certain nombre de maladies endocriniennes s'associent à une élévation du risque d'ostéoporose :

- hyperparathyroïdie primitive ;
- hypogonadisme ;

- hyperparathyroïdie ;
- maladie de Cushing (hypercorticisme spontané).
- Ostéoporoses iatrogènes :

L'ostéoporose cortisonique est la première cause d'ostéoporose secondaire, la première cause d'ostéoporose du sujet jeune et la première complication de la corticothérapie au long cours. Les corticoïdes agissent sur l'os à plusieurs niveaux, tous délétères. Premièrement, ils diminuent la formation osseuse par une action directe sur les ostéoblastes en induisant leur apoptose [36].

D'autre part, ils stimulent aussi la résorption osseuse par différents mécanismes. Les corticoïdes vont modifier le rapport entre l'ostéoprotégérine ostéoformatrice et le RANKL, puissant stimulateur de la formation et de l'activation de l'ostéoclaste, en faveur du RANKL. Ils stimulent également la résorption osseuse en diminuant la production gonadique de l'hormone lutéinisante (LH), de l'hormone folliculo-stimulante (FSH), de testostérone et d'estrogènes [36].

Ils diminuent la force et l'endurance musculaire, atteinte musculaire qui pourra aussi diminuer la formation osseuse et favoriser la résorption.

Enfin, les corticoïdes contribuent à l'ostéoporose en créant une hypocalcémie par une diminution de l'absorption intestinale du calcium et une augmentation de son excrétion rénale [36].

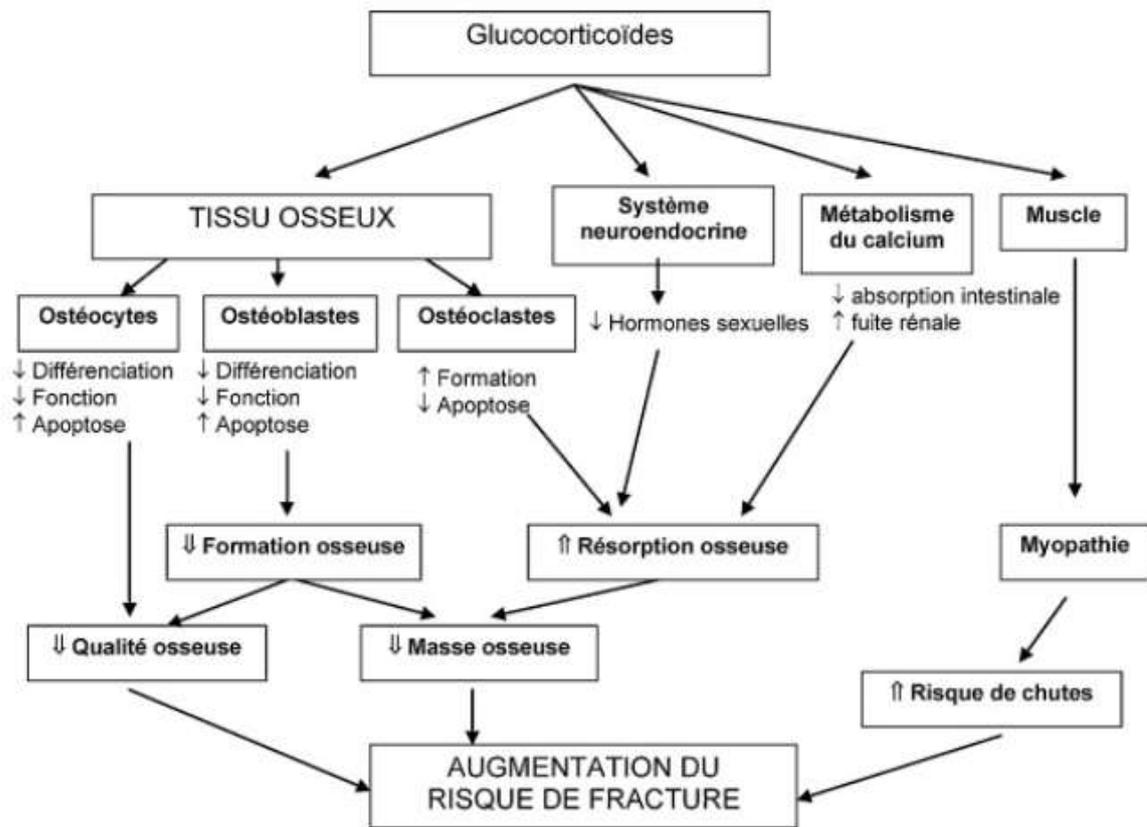


Figure 16. Mécanismes physiopathologiques de l’ostéoporose cortico-induite [38].

Tableau I. Résumé des origines iatrogènes de l’ostéoporose [38].

Médicament	Action osseuse
<p>Antiépileptiques(Phénobarbital)</p> <p>Lithium</p>	<p>Augmentation du catabolisme de la vitamine D</p> <p>Diminution de l’absorption du calcium => hypocalcémie modérée</p> <p>Augmentation de la sécrétion de PTH => hypercalcémie</p> <p>Un traitement au long cours entraine par hyperparathyroïdie une augmentation du remodelage osseux</p>
<p>Héparine</p>	<p>Par effet direct sur le développement et l’activité des ostéoclastes,</p> <p>les traitements prolongés par héparine peuvent aboutir à une ostéoporosehéparinique</p>

Hormones thyroïdiennes (L-thyroxine)	Diminution de la masse osseuse en cas de surdosage, par accélération du catabolisme
Traitements cytotoxiques	Effet direct sur le métabolisme osseux Action sur les tissus gonadiques
Analogues de la GnRH	Hypogonadisme par castration chimique

I.6. Traitement de l'ostéoporose

Le traitement médicamenteux de l'ostéoporose vise à corriger la fragilité osseuse liée à ce trouble afin de réduire le risque de fracture. Il s'envisage différemment selon la cause de l'ostéoporose et est basé sur l'évaluation individuelle du risque de fracture, qui prend en compte non seulement la DMO mesurée par ostéodensitométrie, mais également la présence des autres facteurs de risque de fracture [48].

Cependant, ce traitement ne doit jamais faire négliger la prévention des chutes (correction de l'acuité visuelle, traitement de troubles neuromusculaires ou orthopédiques, action sur l'environnement domestique du patient, précautions particulières avec les traitements pouvant altérer la vigilance tels que les somnifères ou les tranquillisants...) [48].

De plus, la recherche et la correction d'un déficit en calcium et/ou en vitamine D est un préalable indispensable à la mise en route d'un traitement anti-ostéoporotique [48].

Jusqu'aux dernières années, le traitement de l'ostéoporose se basait sur les agents anti-cataboliques inhibiteurs de la résorption osseuse, en l'occurrence le traitement hormonal substitutif (THS), les modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERM) ou les bisphosphonates. Les agents ostéoformateurs, capables de stimuler l'anabolisme osseux, d'augmenter la densité minérale osseuse, avec un profil d'évolution de la DMO lombaire très différent des agents anti-ostéoclastique, et de prévenir les fractures vertébrales et périphériques font également partie de l'arsenal thérapeutique. Ils sont représentés par la parathormone et le ranélate de strontium. Dernièrement, en comprenant la physiologie du tissu osseux et du remodelage osseux, de nouveaux inhibiteurs de la résorption osseuse ont été développés : le denosumab et l'odanacatib. Le denosumab est un anticorps anti RANKL. Pour rappel, le RANK L (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand) est une protéine liée à la

membrane cellulaire. Elle est synthétisée par les ostéoblastes, les lymphocytes, les cellules synoviales et les chondrocytes. Elle joue un rôle majeur dans l'ostéoclastogenèse en agissant sur la différenciation et l'activation des ostéoclastes après liaison avec RANK. Elle est inhibée par l'ostéoprotégérine. L'Odanacati est un inhibiteur de la cathepsine. La cathepsine est une cystéine protéase exprimée dans les ostéoclastes qui participe à la dégradation de la matrice osseuse. Elle n'est pas spécifique des ostéoclastes, mais est exprimée également dans le cœur, les poumons et le foie. D'autres cibles thérapeutiques potentielles sont encore en cours de recherche telles que la pompe anticorps anti sclerostine et anticorps anti Dkk1 (Dickkopf-related protein 1) [48].

Le tableau II résume les différents traitements commercialisés, leur mode d'action et leurs effets secondaires les plus fréquents [48].

Cependant, ces traitements présentent plusieurs inconvénients en termes d'effets secondaires, d'observance et de coûts élevés. Les traitements non médicamenteux de l'ostéoporose constituent une part importante de la prise en charge de la maladie. Les exercices physiques, les mesures de réadaptation visant à la prévention des chutes ou de la perte osseuse, pour à terme, diminuer le risque de fracture sont les plus classiques [48].

L'utilisation des plantes médicinales dans ostéoporose post ménopausique est très répandue, elles agiraient sur la densité minérale osseuse (DMO) sans avoir les effets secondaires des traitements conventionnels. [48] Ce sujet est controversé dans le chapitre III.

Tableau II. Les différents traitements anti-ostéoporotiques, leur mode d'action et leurs effets secondaires les plus fréquents [48].

Traitement	Composé	Mode d'istraction	Mode d'action	Effets secondaire
Hormones Traitement hormonal substitutif	Œstrogène Œstrogène + progestérone	Comprimé, patch, gel	diminution de la résorption osseuse	crise cardiaque, accident vasculaire cérébral, cancer du sein et de l'endomètre
Les bisphosphonates Fosamax Actonel Boniva Reclast / Zometa Aredia	Alendronate Risédronate Ibandronate Acide Zolendronique Pamidronate	Comprimé Comprimé Comprimé Injection Injection	diminution de la résorption osseuse	Troubles gastro-intestinaux, ostéonécrose, toxicité rénale, la fibrillation auriculaire
Les modulateurs sélectifs des récepteurs aux oestrogènes Evista	Raloxifène	Comprimé	diminution de la résorption osseuse	bouffées de chaleur, crampes dans les jambes
Agent anabolisant osseux Le tériparatide	Forsteo Proteos	Injection Sachets	stimule-le recrutement et l'activité des ostéoblastes, sans augmenter significativement la résorption augmente la formation osseuse et diminue la résorption, avec pour conséquence un gain de masse osseuse	Les plus fréquents : les nausées, diarrhées, céphalées, dermatites et eczéma rare: « DRESS syndrome » (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)
Anticorps Le denosumab (Prolia)	Anti-RANKL monoclonal anticorps	Injection	diminution de la résorption osseuse	diminution de l'immunité, augmentation des infections urinaires et respiratoires, cataracte, constipation, eczéma, cancer.

MATERIEL & METHODES

II. Matériel et méthodes

Ce travail a pour objectif de réaliser une caractérisation phytochimique de plantes médicinales utilisées dans le traitement de l'ostéoporose. Une enquête ethnobotanique à propos des plantes médicinales utilisées dans le traitement traditionnel de cette maladie a été effectuée en amont de cette étude. Malheureusement on n'a pas fait la pratique à cause de COVID-19 qui touche le monde entier.

II.1. Enquête ethnobotanique

Afin de recenser les plantes utilisées par la population dans les différents quartiers une enquête ethnobotanique doit être effectuée auprès des informants, à l'aide d'un questionnaire.

Le formulaire du questionnaire de l'enquête se divise en deux parties permettant de récolter des informations portant sur l'informant, sur les plantes dites anti-ostéoporose utilisées par cette population.

- L'informant : région, âge, sexe, niveau d'étude, situation familiale, niveau socioéconomique et le milieu de vie.

- L'information sur les plantes anti-ostéoporose :

- Nom des plantes : nom vernaculaire ;
- Parties utilisées : tiges, racines, feuilles, grains, partie aérienne, ... ;
- Mode de préparation : décoction, macération, infusion, poudre, cru... ;
- Mode d'utilisation : infusion, inhalation, application externe... ;
- Période de collecte : été, automne, hiver, printemps, toute l'année... ;
- Type de plantes : spontanée, cultivée, importée, introduite ... ;
- Durée du traitement ;
- Efficacité des plantes d'après les herboristes questionnés ;
- Origine de l'information : lecture, expérience des autres ;

II.2. Screening phytochimique

Les tests phytochimique réalisées sur les plantes cités sont pour objectif de rechercher les différents groupes de composés secondaire (stérols, polyterpènes, alcaloïdes, tannins,

polyphénols, flavonoïdes et saponines...etc) existantes dans ces plantes, ils sont effectués soit sur la poudre de la plante ; soit sur leurs infusés ou décoctés [50,51]

- Préparation des infusés à 5% ,20%

On ajoute à 5g ,20g de poudre 100 ml d'eau bouillante, on laisse infuser pendant 15min. Après 15min on filtre à travers un papier filtre dans une fiole couverte, le filtrat obtenu ajusté avec l'eau distillé jusqu'à 100ml et conservé dans un flacon propre et couvert à une température de 4°C.

-Préparation des décoctés à 1% ,10%

On ajoute à 1g, 10g de poudre 100ml d'eau distillé bouillante, on laisse sur une plaque chauffante à une température légère bouiller pendant 15 min, on filtre à travers un papier filtre dans une fiole couverte, le filtrat obtenu ajusté avec l'eau distillé jusqu'à 100ml et conservé dans un flacon propre et couvert à une température de 4°C.

-Caractérisation des composées phénoliques

- Caractérisation des tannins

- **Tannins totaux**

Dans un tube à essai on mélange 5ml d'infusé à 5% avec 1ml de FeCl_3 (1%) en présence de tannins totaux une coloration verdâtre, noirâtre est observée.

- **Tannins galliques**

Dans un bicher on agite 5ml d'infusé à 20% avec 2g d'acétate de sodium, puis on ajoute quelques gouttes (3 à 4gouttes) de FeCl_3 (1%) en présence de tannins galliques une coloration bleu foncée est observée.

- **Tannins catéchiques**

On mélange dans un tube à essai 5ml d'infusé à 5% avec 1ml Hcl concentré, après 15min d'ébullition, une précipité rouge s'apparaisse indique la présence des tannins catéchiques.

-Caractérisation des flavonoïdes

- **Caractérisation des flavonones, flavones et flavonoïdes libres**

La réaction à la cyanidine permet de révéler la présence de flavonoïdes libres (flavones et dihydro flavonols).A 5ml d'infusé à 5% préparé précédemment ajouter 5ml d'une solution de Hcl concentré à 50% dans l'éthanol (alcool chlorhydriques). Ensuite, on ajoute 1ml d'alcool

iso-amylique et quelques copeaux de magnésium, l'apparition d'une coloration rose orange (flavones) ou rose violacée (flavonones) révèle la présence de flavonoïdes libres.

- **Caractérisation des anthocyanes**

A 5ml d'infusé à 20% on ajoute quelques gouttes (3 à 4gouttes) d'ammoniac, en présence des anthocyanes une coloration bleu verdâtre est observée.

- **Caractérisation des leucoanthocyanes**

2 g de la poudre végétale sont introduits dans 20 ml d'un mélange de propanol /acide chlorhydrique. La préparation est placée dans un bain-marie pendant quelques minutes. Une coloration rouge se développe en présence des leucanthocyanes

- Caractérisation des dérivées anthracéniques

- **Les anthracéniques libres**

Un extrait chloroformique est préparé à partir de 1g de poudre d'échantillon dans 10ml de CHCl_3 , suivi d'un chauffage pendant 3 minutes au bain-marie. La solution est filtrée à chaud. Le résidu de la poudre épuisée par CHCl_3 servira à mettre en évidence les formes hétérosidiques (O-hétérosides et C-hétérosides).

Les anthracéniques libres sont mis en évidence en ajoutant 1 ml NaOH 50% (0,5 eau distille +0,5NaOH 1M) à 1ml d'extrait chloroformique, après une agitation une coloration rouge s'apparaisse affirme la présence des anthracéniques libres.

- **Les O-hétérosides**

Ils sont caractérisés par l'ajout au résidu de la poudre épuisée par CHCl_3 précédemment 10ml d'eau plus 1ml de HCl concentré, chauffer l'ensemble pendant 15min au bain-marie, puis refroidir sous courant d'eau froide et filtrer. A 5ml du filtrat sont ajoutés 5ml de CHCl_3 , après agitation soutirer la phase organique. 1ml de solution NH_4OH diluée est ajouté à la phase organique, l'apparition de la coloration rouge plus ou moins intense indique la présence des O-hétérosides

- **Les C-hétérosides**

Ils sont caractérisés par l'ajout de 10ml d'eau et 1ml de solution FeCl_3 à 10% à la phase aqueuse obtenue précédemment avec les O-hétérosides, le mélange est chauffé 30min au bain-marie et refroidi sous courant d'eau. La phase organique est séparée, 5ml de CHCl_3 et 1ml de

NH₄OH diluée sont ajoutés, l'apparition de la coloration rouge plus ou moins intense indique la présence des C-hétérosides.

- Caractérisation des caumarines

Dans un tube à essai on mit 1g de poudre humidifier avec quelques gouttes d'eau distillé, on couvre le tube avec papier filtre mouillé par une solution diluée de Na OH, ce tube placé dans un bain d'H₂O pendant 3min, le papier filtre est enlevé et examiné sous lampe UV 365nm, en présence des caumarines une fluorescence jaune sous lampe UV est observée

- Caractérisation des alcaloïdes

Le mélange de 5 ml d'infusée ,2ml de HCl et 1ml du réactif de Dragendroff donne un précipité rouge ou orange.

- Caractérisation des stérols

Un extrait est d'abord réalisé à partir d'une macération pendant 24heures de 1g de poudre de l'échantillon dans 20ml d'éther .l'extrait obtenu servira en plus de la caractérisation des stérols à la caractérisation des caroténoïdes et des coumarines.

Les stérols sont mis en évidence par l'ajout de 1ml de CHCl₃ au résidu de 10ml du macéré évaporé. La solution obtenue est partagée dans deux tubes à essai, l'un des deux tubes contient 1 à 2ml de H₂SO₄ concentré au fond, l'autre servira de témoin. La formation d'un anneau rouge brunâtre ou violet à la zone de contact des deux liquides, révèle leur présence.

- Caractérisation des sucres

- **Caractérisation des composés réducteurs**

20 gouttes de réactif de Fehling sont ajoutée a un 1 ml d'infusée à 10% et 2 ml d'eau distillé .Un réaction positive est caractérisée par l'apparition d'un précipité de couleur rouge brique.

II.3. Caractérisation des éléments minéraux des plantes parla Fluorescence X

Lorsqu'il s'agit de connaître la composition chimique élémentaire d'une substance, on peut avoir recours à la spectrométrie de fluorescence X. C' est une méthode non destructive, qui exploite la fluorescence des éléments dans le domaine des rayons X, pour obtenir les renseignements quantitatifs sur la composition du matériau. Compte tenu de sa rapidité, sa simplicité de mise en œuvre, sa faculté de doser plusieurs éléments sur la même préparation et la grande universalité des éléments dosables, Dans le cas des matériaux homogènes cette

technique est fiable, mais lorsqu'il s'agit du cas contraire, plusieurs analyses sont nécessaires pour un même échantillon suivies d'une analyse statistique.

- Principe de la méthode

Un échantillon irradié par un faisceau de rayon X peut émettre lui même des rayons secondaires de fluorescence dont la longueur d'onde est caractéristique des éléments constitutifs de l'échantillon. Un cristal analyseur avec collimateur peut séparer les différentes longueur d'ondes de ces rayons X de fluorescence et les envoie sur le détecteur de radiations pour certaines valeurs angulaires, un pic est obtenu et leur position peut déterminer la nature des éléments présents tandis que les intensités de ces pics permettront de mesurer de façon précise les concentrations d'analyse quantitative. La composition chimique de nos plantes est effectuée par la spectrométrie de fluorescence X, l'appareil utilisé est de marque Princeton Gamme Technology.

- Procédure experimental

Un rayonnement X excite l'échantillon à analyser. Les éléments présents dans cet échantillon vont émettre leurs raies caractéristiques. Ces raies sont converties en impulsions électriques et le préamplificateur transforme les charges collectées par le détecteur en impulsions de tension. Le Convertisseur Analogique Numérique les convertit sous forme de spectres. Le multi-canal analyseur (MCA) classe les impulsions suivant leur énergie dans les différents canaux. La méthode d'analyse par fluorescence-X permet de doser plusieurs éléments dans un même échantillon. La spectrométrie de fluorescence-X à réflexion totale est basée sur l'utilisation d'un rayonnement X primaire en incidence et sur l'analyse du rayonnement X dit fluorescence émis par les atomes au cours de leur retour à l'état fondamental. L'analyse des rayonnements X secondaires caractéristiques émis par l'échantillon renseigne sur la composition de cet échantillon. L'énergie des rayonnements caractéristiques renseigne sur la nature des éléments contenus dans l'échantillon. L'intensité mesurée, pour une énergie donnée, est reliée à la concentration de l'élément concerné. Avant l'analyse des échantillons, on procède au réglage de la géométrie de la chaîne en faisant le test de performance puis à l'étalonnage en énergie et sensibilité du système de mesure dans le but de la détection et de dosage. La détection s'obtient sur le terminal de visualisation et de stockage tandis que le dosage pour la méthode TXRF fait un appel du logiciel AXIL QXAS 3.6 [53]

CHAPITRE III : DISCUSSION

Le mot phytothérapie provient de deux mots grecs qui signifient essentiellement « soigner avec les plantes » [53]. C'est un Traitement ou prévention des maladies par l'usage de certaines parties de plantes médicinales telles que les racines, les tiges ou les feuilles. Elle fait partie des médecines parallèles ou des médecines douces [54].

La phytothérapie propose des remèdes naturels bien acceptés par l'organisme. Elle connaît de nos jours un renouveau exceptionnel dans le monde entier. De plus, les effets secondaires induits par les médicaments inquiètent les utilisateurs, qui se tournent vers des soins moins agressifs pour l'organisme [55].

Ainsi, avec la mode du « naturel » ou du « bio », la phytothérapie est de plus en plus utilisée et nous pouvons affirmer qu'elle devrait figurer en bonne place dans l'arsenal thérapeutique de tous les jours, sans que cela soit considéré comme une pratique marginale ou dépassée puisqu'elle est utilisée dans les cas de : arthrose, rhumatismes, ménopause, syndrome prémenstruel, insomnie, hypertension, cholestérol, infections urinaires, stress, anxiété, constipation, diarrhée, indigestion, acné, eczéma, chute de cheveux, etc...[56].

Les plantes médicinales regroupent toutes les plantes dont l'un de leurs organes contient une ou des substances chimiques qui sont destinées à produire une activité pharmacologique [57].

Les différentes parties de la même plante médicinale peuvent présenter des constituants chimiques très différents et qui n'ont pas la même action thérapeutique. Généralement, en médecine traditionnelle, la partie qui contient le plus de principes actifs est la plus employée.[58] Cette conscience de l'utilisation des plantes médicinales est le résultat de nombreuses années de luttes contre des maladies grâce aux quelles l'homme a appris à consommer des drogues dans les écorces, les graines, les fruits et d'autres parties des plantes ; la science a inclus dans la pharmacothérapie moderne une gamme de médicaments d'origine végétale connus par les civilisations anciennes et utilisés tout au long des millénaires.[57]

Selon l'OMS, environ 80 % de la population mondiale dépend essentiellement de la médecine traditionnelle et l'utilisation d'extraits végétaux associée principalement au traitement traditionnel. [58], [59] Dont 70% de nos médicaments sont produits à partir des plantes, déjà environ 170 000 molécules bioactives ont été identifiées à partir de plantes.[60]

En effet, l'action des plantes médicinales viennent de leurs métabolites primaires et secondaires, et sans doute, de la synergie entre les différents composés présents.[61]

III.1.Enquête ethnobotanique

Le Tableau III regroupe l'ensemble des plantes médicinales cité par les herboristes questionnés dans la ville de Boumerdès, ainsi que la partie utilisée, le mode de préparation, et le mode d'utilisation.

Le Tableau III. Résultat de l'enquête ethnobotanique.

La famille	Non scientifique	Non vernaculaire	Partie utilisée	Mode de préparation.
Pedaliaceae	<i>Sesamum indicum.</i>	السمسم	Les grains.	<p>huile de sésame :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Broyez les graines de sésame dans un moulin électrique jusqu'à ce qu'elles soient comme une poudre. Mettez la poudre de sésame dans un bol, puis ajoutez-y une cuillerée d'eau. -Frottez vigoureusement la poudre de sésame avec une cuillerée d'eau, puis ajoutez l'eau petit à petit, et continuez à frotter jusqu'à ce que l'huile apparaisse, puis vous devez arrêter d'ajouter l'eau, tout en continuant de frotter et de presser le sésame, pour obtenir la quantité d'huile désirée. -Filtrez l'huile de toutes les impuretés. Remplissez l'huile dans le flacon de conservateur. -Le sésame peut également être ajouté aux régimes
Ranunculaceae	<i>Nigella sativa.</i>	الحبة السوداء	- graines mûre	<ul style="list-style-type: none"> -Broyez finement les graines de nigelle séchées. Faites chauffer une tasse d'eau et ajoutez-y une cuillère à soupe de graines noires moulues. -Vous pouvez ajouter de la sauge à l'eau bouillante pour améliorer le goût. -Couvrez la tasse pendant cinq minutes, puis égouttez-la.Vous pouvez ajouter du miel naturel pour l'adoucir à votre guise, puis la boire.
Poaceae	<i>Setaria italica.</i>	الحن	- Graines.	<ul style="list-style-type: none"> -Ajoutez 2 cuillères à soupe de graines de millet moulues, ou comme on l'appelle, dans une boîte de yaourt. mélangé bien le mélange et mangez après cela. -Vous pouvez également ajouter des grains de millet à une tasse de lait et le boire directement pour obtenir plus d'avantages.

La famille	Non scientifique	Non vernaculaire	Partie utilisée	Mode de préparation.
Fabaceae	<i>Trigonella foenum-graecum</i> L.	الحبة	-Les Graines -Les feuilles -sommets fleuries (parties aériennes)	- Laver et tremper les graines d'halba (fenugrec) pendant 30 minutes - Moudre les graines d'halba - Mélanger les graines moulues avec du miel pour obtenir une pâte onctueuse Tisane froide de fenugrec - Laissez macérer le mélange graines pulvérisées de fenugrec – eau froide durant 3 heures - Filtrez ce mélange.
Lauraceae	<i>Cinnamomum verum</i> .	القرفة	Ecorce séché (cortex)	-Mettez l'eau et la cannelle dans une casserole sur le feu et laissez bouillir le mélange pendant cinq minutes. -Laisser bouillir infuser encore dix minutes. -Ajouter le sucre ou l'édulcorant et remuer, puis servir chaud.
Apiaceae	<i>Petroselinum crispum</i>	البقدونس	Les feuilles	-Chauffez l'eau à ébullition puis ajoutez cette eau bouillante aux feuilles ou graines de persil - Laissez infuser une dizaine de minutes (afin d'obtenir une dose efficace en substances actives) - Filtrez éventuellement
Zingiberaceae	<i>Curcuma longa</i> l (<i>Haridra</i>).	الكرم	Rhizome	-Mélangez une cuillère à café de curcuma avec deux cuillères à soupe de jus de citron, et diluez-le dans une tasse d'eau tiède et peut être sucré avec un peu de miel ou de sucre comme vous le souhaitez. -Vous pouvez également faire bouillir deux tasses d'eau dans un bol et mettre une cuillère à café de curcuma, un quart de cuillère à café de gingembre en poudre et un quart de cuillère à café de cannelle moulue et cuire le mélange pendant 15 minutes, puis filtrer et boire chaud ou froid avec un édulcorant.

La famille	Non scientifique	Non vernaculaire	Partie utilisée	Mode de préparation.
Zingiberaceae	<i>Zingiber officinale</i> <i>Zingiber roscoe</i> Willd	الزنجبيل	Rhizo	Tisane de gingembre -Chauffez l'eau à ébullition puis ajoutez cette eau bouillante aux racines séchées de gingembre. Rajoutez éventuellement avec les racines de gingembre 1 bâton de cannelle et 4 graines de cardamome. - Laissez infuser une dizaine de minutes (afin d'obtenir une dose efficace en substances actives). Remarque: si vous utilisez du gingembre frais, laissez infuser plutôt 15 minutes que 10. - Filtrez éventuellement
Theaceae	<i>Camellia sinensis.</i>	الشاي الاخضر	Feuille	tisane de thé vert : -Les feuilles de thé vert sont placées dans une théière appropriée. -De l'eau bouillie est versée sur les feuilles de thé. -Laisser le mélange pendant un certain temps jusqu'à ce qu'il se mélange bien à l'eau. -Versez le thé prêt à l'emploi dans des tasses de service.
Oleaceae	<i>Olea europaea</i>	الزيتون	-Racine -Fruits brut	-Prenez de petites doses d'huile d'olive par voie orale. Ajouter un peu d'huile d'olive dans certains aliments
Poaceae	<i>Avena sativa.</i>	الشوفان	les parties aériennes	3 Cuillères à soupe d'avoine 6 amandes Une banane mûre 1 cuillère à soupe de miel 1 tasse d'eau -Ajouter tous les ingrédients dans un mixeur et bien mélanger. -Consommez le mélange au moins trois fois par semaine.
Fabaceae	<i>Glycine max.</i>	فول الصويا	-Racine -Grain	<i>les protéines de soja :</i> -Pour 50 g de protéines de soja, préparer dans une casserole 250 ml d'eau bouillante. - Une fois l'eau portée à ébullition, y intégrer les protéines de soja et couvrir la casserole. - Pour les protéines « fines », couper immédiatement le feu et laisser gonfler pendant 20 minutes. - Pour les protéines « grosses », poursuivre la cuisson à feu faible et à couvert pendant 5 minutes, couper le feu puis laisser gonfler pendant 20 minutes. - Rajouter enfin une cuillère à soupe de tamari (sauce soja) ainsi qu'une cuillère à café de paprika, afin de donner à la préparation un petit goût de viande.
Apiaceae	<i>Cuminum</i> <i>minum</i>	الكومن	La graine en poudre.	Les graines de cumin se préparent en infusion d'une demi-cuillère à café rase de poudre pour 150 ml d'eau bouillante durant 10 à 15 minutes. Boire 3 tasses par jour.

La famille	Non scientifique	Non vernaculaire	Partie utilisée	Mode de préparation.
Dioscoreaceae	<i>Dioscorea villosa</i> .	البطاط البري	-Rhizome -le tubercule	-Décoction 5 minutes, suivie d'une infusion 10 minutes, à raison d'1 c. à c. par tasse. -Filtrez.
Fabaceae	<i>Medicago sativa</i> .	البرسيم الحجازي	-Parties aériennes. - graines séchées . - feuilles.	-Décoction 2 minutes à raison d'1 c. à c. par tasse, laissez encore infuser 10 minutes. -Filtrez. -ou Elle se prend sous forme d'infusion de ses parties aériennes et de feuilles séchées, à raison de 1 à 2 cuillerées à café par bol d'eau chaude, pendant 3 semaines ou sous forme de gélules
Equisetaceae	<i>Equisetum Arvense</i> .	عشبة ذنب الخيل	partie aérienne	-plongez 40 g de plante dans un litre d'eau. - laissez tremper toute une nuit (8 heures environ). - faites bouillir pendant un quart d'heure. - hors du feu laissez infuser 20 minutes. -filtrez. -rajoutez un litre d'eau supplémentaire. -laissez refroidir. -Consommez cette préparation pendant un mois à raison de trois tasses par jour.
Grossulariaceae	<i>Ribes uva-crispa</i>	عنب الثعلب	-fruits (qui servent à faire du jus). - les feuilles	-En mangeant dix grains de cassis frais, trois fois par jour. -ou prenez une cuillère à soupe de groseillier à maquereau ou dix grains frais trois fois par jour jusqu'à ce que complètement guéri. -Ou On lave les groseilles à l'eau froide et à l'aide d'une fourchette, on enlève les fruits de la grappe. Dans une grande casserole, on fait chauffer l'eau et le sucre jusqu'à ébullition. -On ajoute les fruits au mélange et on les laisse cuire 3 minutes. Puis on tamise le tout avec un tamis à la main jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de pépins. Et on met la préparation au frigo pour 3 heures. Avant d'installer la sorbetière, on monte les deux blancs en neige et on les incorpore à la préparation froide. On installe ensuite la sorbetière -vitesse mini- et on verse le mélange. Enfin, on laisse turbiner pendant 30 minutes et on réserve au congélateur. Ce sorbet ressemble à la texture d'une crème glacée et est très fondant.
Arecaceae	<i>Phoenix dactylifera</i>	التمر	Fruit	-Ouvrez les sept pilules de dattes après les avoir bien lavées avec de l'eau propre. -puis débarrassez-vous du noyau qui se trouve à l'intérieur de chaque grain de dattes. Ensuite, l'«amour Rashad» est bourré dans la date après avoir jeté la graine et l'amour de Rashad devient sa place. -ces sept pilules sont mangées tous les jours tôt le matin et Avec l'estomac vide.
Rutaceae	Citrus	الليمون	-les feuilles -l'écorce du fruit	-Broyez la coquille d'œuf et faites tremper la poudre dans du jus de citron pendant 24 heures. -Après cela, filtrez le liquide et buvez-le -Répétez ce processus quotidiennement.

La famille	Non scientifique	Non vernaculaire	Partie utilisée	Mode de préparation.
Lamiaceae	<i>Thymus</i>	الزهتر	Feuill	- Infuser de 1 g à 2 g de plante séchée dans 150 ml d'eau bouillante durant 10 minutes. -Boire plusieurs tasses par jour, au besoin.
Urticaceae	<i>Urti caditica.</i>	القراص	-les feuilles -les racines	tisane de racines : -faire bouillir pendant dix minutes 1,5 g de racines en poudre dans de l'eau froide. -Laisser infuser dix minutes et filtrer. En infusion de feuilles : - faire bouillir 3 cuillères à soupe de feuilles séchées dans 500 ml d'eau. - Boire plusieurs tasses par jour de cette préparation.
Lamiaceae	<i>Salvia officinalis</i>	مریمیة	Feuille	tisane de sauge : -faites bouillir une pincée de feuilles de sauge dans un peu d'eau (pour obtenir une tasse). -laissez bouillir trois minutes montre en main. -Consommez cette tisane en prenant une ou deux tasses par jour.
Linaceae	<i>Linum usitatissimum.</i>	الكتان	la graine	L'huile de lin : -Broyez les graines de lin dans un robot culinaire jusqu'à ce qu'elles ressemblent à une poudre. -Mettez la poudre de lin dans un bocal en verre propre et stérile. -Ajouter l'huile d'olive à la poudre de lin et bien mélanger. - Conservez le mélange dans un endroit sombre pendant au moins sept jours, en veillant à le remuer tous les jours. - Égouttez le mélange du reste de la poudre de graines de lin accumulée au fond du bocal en verre. - Il est recommandé de conserver l'huile de lin dans un flacon sombre et opaque pour éviter l'oxydation, et il est également préférable de la conserver dans un endroit frais, et vous pouvez la consommer dans les six à huit semaines après ouverture.

III.2. Constituants antiostéoporotiques extraits du métabolisme**Secondaire de plante**

Les métabolites secondaires sont des molécules organiques complexes synthétisées par les plantes autotrophes [156]. Ce sont caractérisés généralement par de faible concentration dans les tissus végétaux [157]. Aussi n'exercent pas de fonction directe au niveau des activités fondamentales de la plante [158].

Les métabolites secondaires peuvent être divisés en 5 classes (figure 19) dont les polyphénols représentent la plus grandes classes [159]. Ces composés organiques ayant des propriétés antioxydantes qui ont des effets bénéfiques sur la santé humaine. En effet, ils présentent un intérêt pour la prévention et le traitement de certaines maladies : cancers, les maladies inflammatoires, cardiovasculaires...etc.

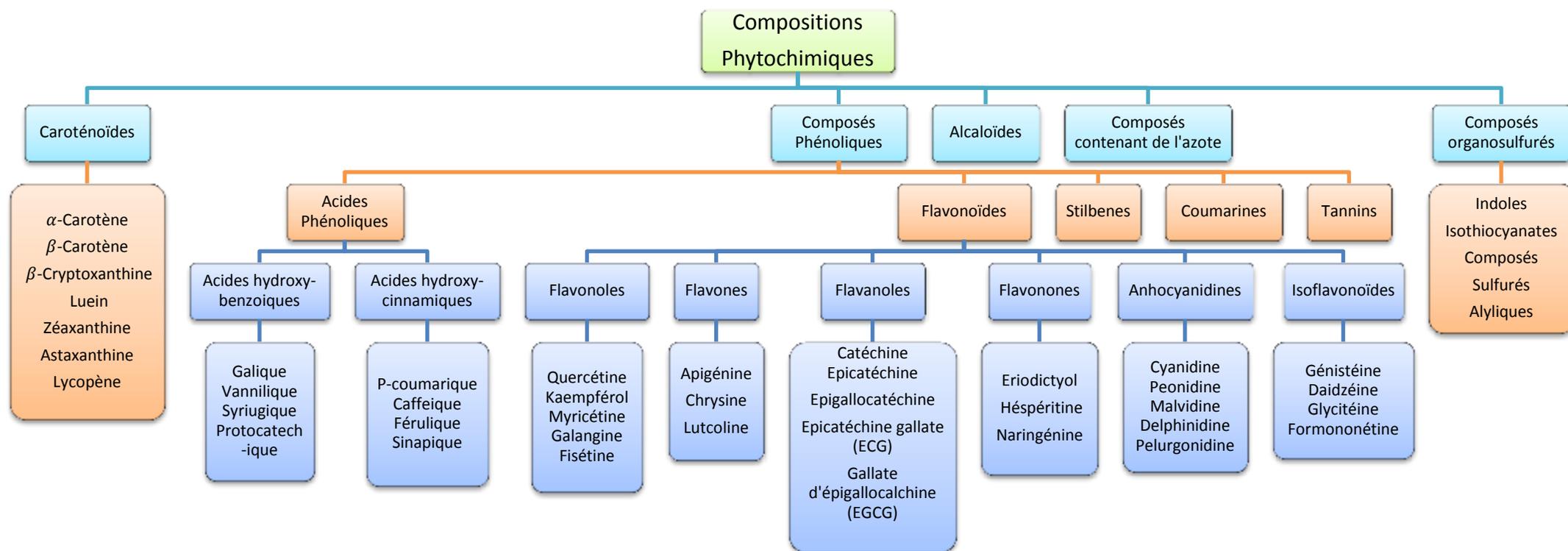


Figure 17. Les composés phytochimiques des plantes [160].

Les preuves accumulées à partir d'enquêtes in vivo et in vitro suggèrent une fonction significative des composés naturels surtout les polyphénols dans la prévention et la gestion des maladies dysmétaboliques multifactorielles telles que l'ostéoporose (figure20). Ces effets ont été signalés comme étant médiés par plusieurs mécanismes, y compris : la diminution de la perte osseuse en augmentant la prolifération, la régulation de métabolisme osseux en réduisant la production de ROS et en améliorant la capacité antioxydante et l'activité des ostéoblastes, via le récepteur des œstrogènes, ou en exerçant directement des effets sur les ostéoblastes et les ostéoclastes par le biais de modulation des cytokines et ou leurs voies de régulation, telles que MAPK, NF-κB, Wnt / β-caténine et la voie RANKL / RANK / OPG. (Tableau V). En outre, Il a été prouvé que les composés phytochimiques comprenant principalement des flavonoïdes ont des effets bénéfiques sur la santé des articulations en réduisant l'inflammation dans les modèles animaux d'arthrite et en favorisant la réticulation du collagène [161].

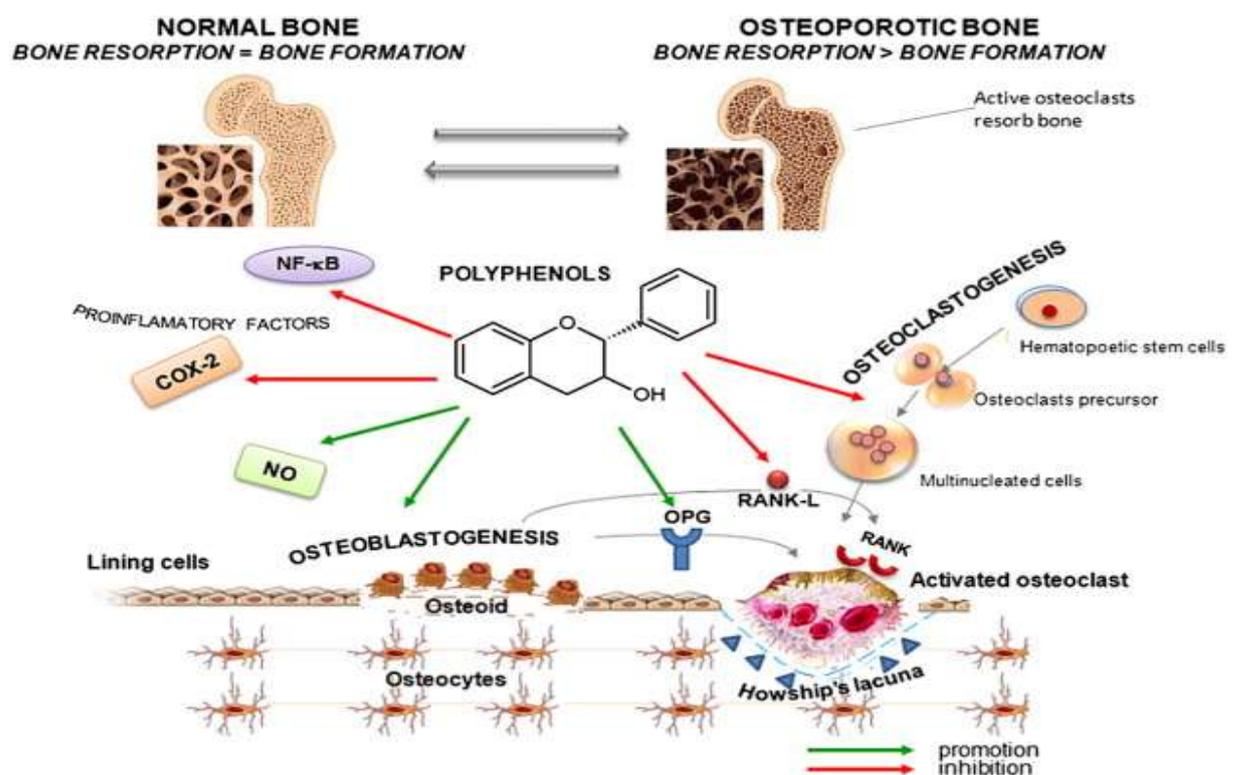


Figure 18. Rôle des polyphénols dans la dynamique de l'homéostasie du tissu osseux [161].

Les polyphénols favorisent la formation osseuse en stimulant l'ostéoblastogenèse, la production d'OPG (ostéoprotégerin) et la production de NO (nitricoxide). En outre, son mécanisme de formation osseuse repose sur l'inhibition de

l'ostéoclastogenèse et la diminution de l'activité des ostéoclastes (blocage de la production de RANKL : Receptor Activator for Nuclear factor κ B ligand) et la diminution de la production des facteurs pro-inflammatoires (COX-2 : cyclooxygenase ... etc.)

Tableau IV. Résumé des propriétés anti-ostéoporotiques des molécules naturel.

Classe chimique	Phytoconstituants	Mécanisme d'action	Références
Acide phénolique	Acide Salvianique A	prévenir la perte osseuse due à l'administration à long terme de prednisone chez le rat; protéger l'os contre une altération de la moelle osseuse induite par les glucocorticoïdes en stimulant l'ostéogenèse et en réduisant l'adipogenèse dans les cellules stromales de la moelle osseuse.	[64]
Acide phénolique	Acide Salvianolique B	prévenir la perte osseuse spongieuse induite par les glucocorticoïdes et diminuer l'adipogenèse; stimuler la différenciation des cellules stromales de la moelle osseuse en ostéoblastes et augmenter les activités des ostéoblastes; diminuer la différenciation adipogénique associée induite par les glucocorticoïdes en régulant l'expression de l'ARNm de PPAR- γ , Runx2, Dickkopf-1 et β -caténine dans le MSC Régule à la hausse l'expression de Runx2, OPN, activité ALP Augmente l'expression de BMP, augmente la masse osseuse et les diamètres. Inhibe la surproduction de NO et PGE2, INOS, COX-2, MMP-13 et ADAMTS-5 bloque la phosphorylation induite par l'IL-1 β de la signalisation NF- κ B Augmente l'activité ALP post-fracture	[65.66.67.68.69]
Acide phénolique	Acide vanillique	Augmente la DMO et la BMC.	[70]
Alcaloïdes	Harmine	prévenir la perte osseuse chez les souris modèles ovariectomisées pour l'ostéoporose; inhibent la formation d'ostéoclastes et la résorption osseuse via une régulation négative de c-Fos et de NFATc1 induite par RANKL.	[71]
Alcaloïdes	Coptisine	inhibent la phosphorylation de NF- κ B induite par RANKL dans les précurseurs d'ostéoclastes; supprimer la formation, la différenciation et la résorption osseuse des ostéoclastes grâce à la régulation de l'expression des gènes RANKL et OPG dans les cellules ostéoblastiques	[72]
Alcaloïdes	Palmatine	inhiber la formation d'ostéoclastes et la résorption osseuse dans le système de co-culture avec des cellules de moelle osseuse de souris (BMC) et des ostéoblastes; induire une perturbation de la formation de l'anneau d'actine dans les ostéoclastes matures avec un impact sur la viabilité cellulaire	[73]

Classe chimique	Phytoconstituants	Mécanisme d'action	Références
Alcaloïdes	Berbérine	prévenir la perte osseuse dans le modèle d'ostéoporose sénile SAMP6 et les rats ovariectomisés; inhiber la formation et la différenciation des ostéoclastes; promouvoir la différenciation des ostéoblastes grâce à l'activation de Runx2 par p38 MAPK.	[74.75]
Anthraquinone	Rubiadin; La 2-hydroxy-1-méthoxy-anthraquinone; 1,3,8-trihydroxy-2-méthoxy-anthraquinone	diminuer la résorption osseuse, le nombre d'ostéoclastes multinucléés et l'activité TRAP et cathepsine K de l'ostéoclaste; induire l'apoptose des ostéoclastes en améliorant le rapport OPG et RANKL dans les ostéoblastes, en interférant avec la voie du signal JNK et NF- κ B et en réduisant l'expression du récepteur de la calcitonine et de l'anhydrase carbonique / II dans les ostéoclastes.	[76]
Coumarines	Psoralène	promouvoir la différenciation des ostéoblastes par une régulation positive des expressions du marqueur spécifique des ostéoblastes par l'activation de la signalisation BMP	[77]
Coumarines	Osthole	prévenir la perte osseuse et améliorer la microarchitecture osseuse, les paramètres histomorphométriques et les propriétés biomécaniques chez les rats OVX; stimuler la prolifération et la différenciation des ostéoblastes grâce à la signalisation β -caténine / BMP.	[78]
diterpénoidnapthoquinone	Tanshinone IIA	inhibent la différenciation des ostéoclastes et la résorption osseuse en perturbant l'anneau d'actine en inhibant l'expression de c-Fos et de NFATc1.	[79.80]
Diterpénolide	Kirenol	Augmente le rapport OPG / RANKL Augmente les niveaux ALP, ColA1, OPN.	[81]
Flavonoïde	Formononétine	Augmente l'expression de FOXP3, augmente les propriétés mécaniques de l'os. Augmente l'expression de VEGF, VEGFR-2 / flk-1 ALP, OCN, OPN et Col I	[82.83]
Flavonoïde	Génistéine	Restaure le volume osseux Diminue la différenciation ostéoclastique induite par RANKL Donne un effet œstrogénique sur les os. Il module la lymphopoïèse B dans la moelle osseuse et inhibe la dégradation osseuse sans effet œstrogénique dans l'utérus	[84.85.86]

Classe chimique	Phytoconstituants	Mécanisme d'action	Références
Flavonoïde	UgoninK	Augmente la prolifération des ostéoblastes MC3T3-E1 Augmente les niveaux de BSP, OCN	[87.88]
Flavonoïde	Poncirin	Augmente la densité minérale osseuse, augmente l'OC sérique, la production de protéines Runx2, l'expression de l'ARNm d'OC et d'OPG, l'activité ALP	[89]
Flavonoïdes	Icariin	<p>-Inhibe la perte osseuse dans le fémur distal et le tibia du modèle rat et des femmes ménopausées.</p> <p>-Diminue l'activité de la phosphatase acide résistante au tartrate des ostéoclastes, diminue la taille de la formation d'ostéoclastes induits par les lipopolysaccharides, prévient la résorption osseuse induite par les lipopolysaccharides et l'expression de l'interleukine-6 et du facteur de TNFα.</p> <p>- Inhibe la synthèse de cyclooxygénase-2, l'expression du facteur inductible d'hypoxie induite par les lipopolysaccharides-1α et l'activation médiée par les lipopolysaccharides de la kinase N-terminale p38 et Jun impliquée dans la différenciation des ostéoclastes.</p> <p>-Réduit les kinases régulées extracellulaires 1/2 et l'activation induite par les lipopolysaccharides.</p> <p>-Réduit les gènes spécifiques des ostéoclastes: phosphatase acide tartrate-résistante, métalloprotéinase-9 matricielle, cathepsine K et activateur du récepteur du ligand du facteur nucléaire-kappa-B.</p> <p>-Bloque la voie de signalisation cAMP / PKA / CREB Augmente les niveaux intracellulaires d'AMPC et les voies PKA et CREB Augmente les niveaux de CTX et d'OC et diminue les niveaux d'IL-6 Diminue les niveaux de p38 et de JNK phosphorylés, les niveaux de β-caténine, les niveaux de MMP-13 Inhibe la voie NF-kappaB</p> <p>-Inhibe la résorption osseuse, en déclenchant la formation osseuse et en bloquant l'excrétion urinaire de calcium</p>	[90.91.92.93.94.95.96.97.98.99].
Flavonoïdes	Daidzein	Prévenir la perte osseuse chez les rats ovariectomisés et les rats orchidectomisés; inhibent la différenciation ostéoclastique et la résorption osseuse en augmentant l'activité des ostéoblastes matures via ER β , en régulant la production de RUNX 2 / Cbf α 1 et en stimulant la sécrétion d'ostéoprotégérine.	[101.102]

Classe chimique	Phytoconstituants	Mécanisme d'action	Références
Flavonoïdes	Kaempferol	Augmenter l'activité ALP dans les ostéoblastes MG-63 humains en culture par la voie ERK et ER; prévenir les dommages cellulaires induits par l'antimycine A dans la dissipation du potentiel de la membrane mitochondriale, l'inactivation IV complexe, la production de ROS par l'activation de PI3K (phosphoinositide 3-kinase), Akt (protéine kinase B), CREB (protéine de liaison à l'élément de réponse à l'AMPc) dans MC3T3- E1. Augmente la BMP-2, RUNX-2, l'osterix et le collagène Inhibe la phosphorylation de la kinase p38, ERK 1/2 et JNK MAP et l'expression de NFATc1 et c-Fos, améliore l'expression de Sox9, Runx2, OCN, collagène de type I et collagène de type X Upregule l'expression d'iNOS et de Cox-2, inhibe la voie NF-κB	[103.104.105.106]
Flavonoïdes	Quercétine	Inverser la qualité biomécanique diminuée et la microarchitecture altérée des fémurs chez les rats diabétiques en améliorant la capacité antioxydante; inhibent la différenciation ostéoclastique et la résorption osseuse en induisant l'apoptose et en impliquant NF- κ B et AP-1.	[107.108]
Flavonoïdes	Naringin	protéger contre l'ostéoporose induite par l'acide rétinolique et améliorer la qualité osseuse chez le rat; perturber la formation des ostéoclastes et la résorption osseuse en inhibant la signalisation NF- κ B et ERK médiée par RANK ; Augmente l'activité ALP et le niveau d'OCN ;Réduit la synthèse de PGE2 , NO, IL-6 et TNF-α induire l'expression de la protéine morphogénétique osseuse-2 via les voies PI3K, Akt, c-Fos / c-Jun et AP-1 dans les ostéoblastes; prévenir le dysfonctionnement induit par le peroxyde d'hydrogène dans les cellules ostéoblastiques MC3T3-E1.	[109.110.111.112.113]
Flavonoïdes	Hespéridine	protéger la perte osseuse chez les rats OVX, améliorer la DMO et la charge fémorale chez les rats intacts	[114]
Flavonoïdes	Linarin	protéger les ostéoblastes contre les dysfonctionnements ostéoblastiques induits par le peroxyde d'hydrogène, exercer des actions anti-résorptives via la réduction des RANKL et des dommages oxydatifs	[115]
Flavonoïdes	Bavachalcone	inhibent l'ostéoclastogénèse en interférant avec les voies de signalisation ERK et Akt et l'induction de c-Fos et NFATc1.	[116]

Classe chimique	Phytoconstituants	Mécanisme d'action	Références
Flavonoïdes	Rutine	inhibent la perte osseuse trabéculaire induite par l'ovariectomie chez le rat en ralentissant la résorption et en augmentant l'activité ostéoblastique. Améliore l'épaisseur moyenne de l'os trabéculaire Augmente l'activité ALP et les niveaux de vitamine D	[117.118]
Flavonoïdes	(+) - Catéchine	améliorer la survie cellulaire, l'activité de la phosphatase alcaline, diminuer la production de cytokines de résorption osseuse (TNF- α et IL-6) et l'apoptose dans les ostéoblastes.	[119]
Flavonoïdes	Nobiletin	prévenir la perte osseuse chez les rats ovariectomisés; supprimer la formation et la résorption osseuse des ostéoclastes induits par l'interleukine-1; supprimer l'expression de la cyclooxygénase-2, la transcription dépendante de NF- κ B et la production de prostaglandine E dans les ostéoblastes.	[120]
Flavonoïdes	Lutéoline	augmenter la densité minérale osseuse et la teneur minérale osseuse des os trabéculaires et corticaux dans le fémur des rats OVX; inhibent la différenciation des cellules mononucléées de la moelle osseuse et des cellules RAW 264.7 en ostéoclastes et l'activité de résorption osseuse des ostéoclastes.	[121]
Flavonoïdes	Baicalein	inhiber la différenciation et l'activité de résorption osseuse des ostéoclastes en inhibant l'activation induite par RANKL des molécules de signalisation (Akt, ERK / MAP kinase et NF- κ B) et l'expression de l'ARNm des gènes associés aux ostéoclastes TRAP, matrice métalloprotéinase 9 et c-Src, c -Fos, Fra-2 et NFATc1.	[122]
Flavonoïdes	Baicalin	promouvoir la différenciation ostéoblastique via la signalisation Wnt / β -caténine et améliorer l'expression de l'ARNm de l'ostéoprotégérine	[123]
Flavonoïdes	Xanthohumol	réguler à la hausse l'activité ALP et l'expression des gènes marqueurs ostéogéniques par activation de RUNX2 via des mécanismes liés à la voie de signalisation p38 MAPK et ERK	[124]
Flavonoïdes	Ikariside A	➤ Présente des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires dans les cellules précurseurs de macrophages de la moelle osseuse stimulées par les lipopolysaccharides et dans les cellules RAW264.7. ➤ Inhibe l'activation du facteur nucléaire kappa-amplificateur de la chaîne légère des cellules B activées, la kinase N-terminale Jun, l'activateur du récepteur de la protéine kinase B de la voie du ligand du facteur nucléaire κ B dans les ostéoclastes et leur activité de résorption.	[125.126.127]
Flavonoïdes	Genistein	➤ Inhibe l'ostéoclastogénèse. ➤ Inhibe la signalisation des kinases régulées extracellulaires et de la protéine kinase B et l'induction du chromosome-Fos et du facteur nucléaire des cellules T activées c1 lors de la différenciation.	[128.129.130]

Classe chimique	Phytoconstituants	Mécanisme d'action	Références
Flavonoïdes	Psoralidin, Isobavachin	➤ Antioxydant puissant.	[131.132]
Flavonoïdes	Bavachin Corylin	➤ Stimule la prolifération ostéoblastique.	[133.134]
	Bakuchiol	<ul style="list-style-type: none"> ➤ A une forte affinité de liaison pour ERα. ➤ Ne montre aucune activité utéroproliférative significative. ➤ Stimule l'activité œstrogénique in vitro. ➤ Réduit la perte osseuse postménopausique en augmentant la phosphatase alcaline, les concentrations de calcium, la concentration sérique d'œstrogènes et la densité minérale osseuse. 	[135.136][137.138] [139.140][141][142.143.144][145] [146.147.148.149.150][151.152.153]
	Tocotrienol	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Reconnu pour ses propriétés antioxydantes, anti-oxydantes, anti-inflammatoires et anti-ostéoporotiques. ➤ Supprime l'expression des cytokines pro-inflammatoires. ➤ Efficace pour conserver la structure osseuse trabéculaire dans le modèle de perte osseuse induite par la nicotine. ➤ Réduction de la surface à marquage unique et augmentation de la surface à double marquage chez les rats ovariectomisés. ➤ Augmente la densité minérale osseuse au niveau du fémur et des vertèbres des rats dans le modèle de déficit en testostérone et le modèle de perte osseuse glucocorticoïde. 	
	Eurycomalactone	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Restaure le taux de calcium osseux au fémur et à la vertèbre des rats orchidectomisés et ovariectomisés. ➤ Améliore la résistance biomécanique du fémur chez les rats mâles normaux. 	
	Eurycomanol	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Restaure le taux de calcium osseux au fémur et à la vertèbre des rats orchidectomisés et ovariectomisés. ➤ Améliore la résistance biomécanique du fémur chez les rats mâles normaux. 	
	Eurycomanone	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Restaure le taux de calcium osseux au fémur et à la vertèbre des rats orchidectomisés et ovariectomisés. ➤ Améliore la résistance biomécanique du fémur chez les rats mâles normaux. 	
	Ascorbic acid	➤ Augmente le taux de testostérone dans le sang	
	Anthocyanin	➤ Inhibe la globuline liant les hormones sexuelles.	

Classe chimique	Phytoconstituants	Mécanisme d'action	Références
	Beta-carotene	➤ Augmente le taux de testostérone dans le sang.	
	Flavonoids phenolic compounds	➤ Capteurs de radicaux libres antioxydants et anti-radicaux libres dans des conditions telles que l'ostéoporose et les rhumatismes, liées au vieillissement et au stress oxydatif. ➤ Agents anti-inflammatoires.	
Glucoside stéroïdien	Ophiopogonine D	Augmente la prolifération des cellules MC3T3-E1 Diminue l'activité TRAP Diminue la génération de ROS	[154]
Glycoside phénylpropanoïde	Échinacoside	Augmente le ratio OPG / RANKL.	[155]
Isoflavone	Néobavaisoflavone	Inhibe l'apoptose des ostéoblastes Augmente l'expression de Bcl-2.	[156]
Lignan	Honokiol	augmenter la croissance cellulaire, l'activité de la phosphatase alcaline, la synthèse du collagène, la minéralisation, la teneur en glutathion et la libération d'ostéoprotégérine dans l'ostéoblaste; diminuer la production de TNF- α , IL-6 et RANKL en présence d'antimycine A; stimuler l'ostéoblastogenèse en supprimant l' activation de NF- κ B.	[157.158]
Lignan	Isotaxiresinol	améliorer le contenu minéral osseux, la densité minérale osseuse et les indices de solidité osseuse chez les rats témoins OVX; augmente légèrement la formation osseuse et inhibe considérablement la résorption osseuse	[159]
Lignan	Magnolol	provoquer une augmentation significative de la croissance cellulaire, de l'activité de la phosphatase alcaline, de la synthèse du collagène, de la minéralisation et de la teneur en glutathion des ostéoblastes; diminuer la production de facteurs induisant la différenciation des ostéoclastes tels que RANKL, TNF- α et IL-6 en présence d'antimycine A	[160]
phénols	Curculigoside	inhiber la perte osseuse chez les souris ovariectomisées; favoriser la prolifération et la différenciation des ostéoblastes; prévenir le dysfonctionnement induit par le peroxyde d'hydrogène et les dommages oxydatifs dans les ostéoblastes calvariaux; inhibent la formation, la différenciation et la résorption osseuse des ostéoclastes.	[161.162]

Classe chimique	Phytoconstituants	Mécanisme d'action	Références
Phytoestrogène	Puerarin	Augmente la structure osseuse trabéculaire du fémur Implique la voie ERK1 / 2 et p38-MAPK	[163]
Polyphénol	Resvératrol	prévenir l'ostéoporose induite par la cyclosporine A; inhiber la différenciation et l'activité de résorption osseuse des ostéoclastes par inhibition de la production de ROS; promouvoir la formation d'ostéoblastes par induction de la protéine morphogénétique osseuse-2 par l'activation du récepteur d'œstrogène dépendant de la kinase Src; promouvoir l'ostéogénèse des cellules souches mésenchymateuses humaines en régulant à la hausse l'expression du gène RUNX2 via l'axe SIRT1 / FOXO3A. Diminue les taux sériques d'ALP et d'OC Augmente l'expression protéique de SIRT1 Bloque l'expression de TNF- α , IL-1 β , IL-6 et IL-18, l'oxyde nitrique synthase, le facteur nucléaire (NF) - κ B et réduit la caspase-3 / 9 activité Bloque la voie de signalisation TLR4 Diminue les taux sériques et synoviaux d'IL-1 β , IL-10, IL-6, TNF- α , MMP-13 et ostéocalcine	[164.165.166.167.168]
Polyphénol	Curcumine	améliorer la microarchitecture osseuse et la densité minérale chez les souris transgéniques APP / PS1; améliorer la résistance osseuse et le marqueur biochimique dans le modèle de rat mature ovariectomisé; inhibent la perte osseuse induite par l'OVX en réduisant l'ostéoclastogénèse en augmentant l'activité antioxydante et en altérant la signalisation RANKL.	[169.170]
Polyphénol	Polyphénols de thé (y compris épigallocatechine-3-gallate, épigallocatechine épi-catéchine épicatechine-3-gallate)	atténuer la perte osseuse trabéculaire et corticale en augmentant la formation osseuse tout en supprimant la résorption osseuse en raison de sa capacité antioxydante; inhibent la formation et la différenciation des ostéoclastes via l'inhibition des métalloprotéinases matricielles.	[112.111]
Polyphéno 1	Tanshinol	Augmente FoxO3a et Gadd45a, diminue la voie de signalisation canonique Wnt (β -caténine et Axin2)	[110]
saponine	Asperosaponine VI	induire la maturation et la différenciation des ostéoblastes, ainsi que la formation osseuse en augmentant la synthèse de BMP-2 et en activant les voies p38 et ERK1 / 2	[113]
sesquiterp ene	Zerumbone	abolissent l'activation de NF- κ B induite par RANKL , inhibent l'ostéoclastogénèse et suppriment la perte osseuse induite par le cancer du sein humain chez les souris nudeathymiques	[154]

Classe chimique	Phytoconstituants	Mécanisme d'action	Références
Sesquiterpène	Costunolide	stimuler la croissance et la différenciation des cellules ostéoblastiques MC3T3-E1, qui peuvent être associées aux voies de signalisation ER, PI3K, PKC et MAPK Augmente les voies VEGF / HO-1 Diminue l'activité de la luciférase et l'expression de Runx2	[171]
Stilbène	Kobophénol A	Augmente l'activité ALP Augmente le niveau de Bcl-2 Diminue l'expression de Bax	[118]
Tanshinones	Tanshinones	➤ Réduit la formation d'ostéoclastes multinucléés multinucléés résistants au tartrate et à la phosphatase acide	[123]
tétraterpène	Lycopène	réduire le stress oxydatif et les niveaux de marqueurs du remodelage osseux chez les femmes ménopausées; stimuler la prolifération et l'activité phosphatase alcaline des ostéoblastes; inhibent la formation d'ostéoclastes et l'activité de résorption osseuse.	[172.173]
Triterpène	Alisol-B	prévenir la perte osseuse chez la souris; inhiber l'ostéoclastogenèse en inhibant la phosphorylation de JNK et l'expression de NFATc1 et c-Fos; supprime l'hypercalcémie induite par le 2-méthylène-19-nor- (20S) -1 α , 25 (OH) ₂ D ₃ résultant de l'inhibition de l'ostéoclastogenèse	[174]
Triterpène	Acide maslinique	supprime l'ostéoclastogenèse et prévient la perte osseuse induite par l'ovariectomie en régulant la voie de signalisation NF- κ B et MAPK médiée par RANKL	[175]
triterpène	7-oxo-désacétoxygédunine limonoïde	inhibent l'ostéoclastogenèse induite par RANKL en supprimant l'activation des voies NF- κ B et MAPK	[176]

CONCLUSION

Conclusion :

Au terme de ces travaux, il en ressort que malgré le développement socio-économique et de meilleurs services médicaux pour les patients, L'Algérie utilise encore largement les herbes pour traiter de nombreuses maladies, dont l'ostéoporose. L'approche ethnobotanique a révélé 20 plantes recensées et présumées auraient des propriétés anti-ostéoporotiques.

En fait, les plantes médicinales se caractérisent généralement par leur teneur en plusieurs composés actifs aux modes d'action différents. On dit que leurs effets anti-ostéoporotiques sont le résultat d'effets additifs ou synergiques. Par conséquent, les plantes médicinales anti-ostéoporotiques peuvent apporter un large éventail de réponses aux problèmes complexes de l'ostéoporose et offrir des perspectives thérapeutiques pour une meilleure prise en charge.

Afin de compléter ce travail et d'identifier les composés actifs à partir d'extraits à activité anti-ostéoporotique et de clarifier leur mécanisme d'action, nous envisageons:

- l'établissement d'un l'herbier et les spécimens des plantes répertoriées.
- Mener des recherches phytochimiques approfondies, y compris la purification, l'identification et la caractérisation des composés actifs.
- Clarifier leurs mécanismes d'action potentiels des plantes citées à différents niveaux.

Enfin, conformément aux recommandations de l'Organisation mondiale de la santé, la vérification de l'utilisation des plantes médicinales comme traitements traditionnels des maladies doit être menée en évaluant son efficacité, sa sécurité et la standardisation de son utilisation.

REFERENCE
BIBLIOGRAPHIE

1. Delmas PD, Rizzoli R, Cooper C, Reginster Y Treatment of patients with postmenopausal osteoporosis is worthwhile. The position of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1-5.
2. Cooper C, Cole, ZA, Holroyd CR et al Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2011; 22: 1277-1288.
3. O. Johnell & J. A. Kanis An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. (2006) *Osteoporos Int* 17:1726–1733.
4. Banu J, Varela E, Fernandes G. Alternative therapies for the prevention and treatment of osteoporosis. *Nutr Rev.* 2012 Jan; 70(1):22-40.
5. BELKHADIR, I. H. (2012). Ostéoporose postme nauposique et plantes médicinales (Doctoral dissertation).
6. Kouadio Aubin KOUASSI, K. Y., & KONE, M. W. (2017). Enquête ethnobotanique et évaluation de la composition minérale de plantes médicinales utilisées dans le Centre de la Côte d'Ivoire dans le traitement de l'ostéoporose et des maladies apparentées. *Afrique Science*, 13(1), 197-208.
7. Guedje, N. M., Tadjouteu, F., & Dongmo, R. F. (2013). Médecine Traditionnelle Africaine (MTR) et Phytomédicaments: Defis et Strategies de Developpement. *Health Sciences and Disease*, 13(3).
8. Kouadio Aubin KOUASSI, K. Y., & KONE, M. W. (2017). Enquête ethnobotanique et évaluation de la composition minérale de plantes médicinales utilisées dans le Centre de la Côte d'Ivoire dans le traitement de l'ostéoporose et des maladies apparentées. *Afrique Science*, 13(1), 197-208.
9. Riggs, B. L., & Melton Iii, L. J. (1995). The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. *Bone*, 17(5), S505-S511.
10. de Vernejoul, M. C. (2008). *Traité des maladies métaboliques osseuses de l'adulte*. Flammarion médecine-sciences.
11. Meunier, P. J. (2005). Introduction: les défis épidémiologiques et thérapeutiques de l'ostéoporose.
12. Meunier, P. J. (2005). Introduction: les défis épidémiologiques et thérapeutiques de l'ostéoporose.

13. Curran, D., Maravic, M., Kiefer, P., Tochon, V., & Fardellone, P. (2010). Épidémiologie des fractures liées à l'ostéoporose en France: revue de la littérature. *Revue du rhumatisme*, 77(6), 579-585.
14. Schott, A. M., Cormier, C., Hans, D., Favier, F., Hausherr, E., Dargent-Molina, P., ...& Meunier, P. J. (1998). How hip and whole-body bone mineral density predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *Osteoporosis International*, 8(3), 247-254.
15. Robbins, J. A., Schott, A. M., Garnero, P., Delmas, P. D., Hans, D., & Meunier, P. J. (2005). Risk factors for hip fracture in women with high BMD: EPIDOS study. *Osteoporosis international*, 16(2), 149-154.
16. Lespessailles, É., Cotté, F. E., Roux, C., Fardellone, P., Mercier, F., & Gaudin, A. F. (2009). Prevalence and features of osteoporosis in the French general population: the Instant study. *Joint Bone Spine*, 76(4), 394-400.
17. Maravic, M., Le Bihan, C., Landais, P., & Fardellone, P. (2005). Incidence and cost of osteoporotic fractures in France during 2001. A methodological approach by the national hospital data base. *Osteoporosis international*, 16(12), 1475-1480.
18. Nieves, J. W., Bilezikian, J. P., Lane, J. M., Einhorn, T. A., Wang, Y., Steinbuch, M., & Cosman, F. (2010). Fragility fractures of the hip and femur: incidence and patient characteristics. *Osteoporosis international*, 21(3), 399-408.
19. Empana, J. P., Dargent-Molina, P., Bréart, G., & EPIDOS Group. (2004). Effect of hip fracture on mortality in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(5), 685-690.
20. EL MOUDJAHID - QUOTIDIEN NATIONAL D'INFORMATION Edité par EPE-SPA EL MOUDJAHID - 20, Rue de la Liberté Alger – Algérie article page 1 PUBLIE LE : 15-04-2017 | 0:00
21. Groupe scientifique de l'OMS, «Prévention et prise en charge de l'ostéoporose» ; dans Tech. Rep.921, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse, 2003.
22. RTBF TENDANCE avec AFP Publié le mercredi 18 juillet 2018 à 07h00
23. Médecine Service d'Histologie & Embryologie. Année universitaire : 2019/2020. 1ère année de médecine. - Dr Seddiki-Bougrassa D. & Dr Messala N. -. 1. TISSU OSSEUX..
24. Cours n°2 Les os et le tissu osseux - Cours-Examens.org

25. afblum.be/bioafb/struos/struos.htm#:~:text=Le%20squelette%20humain%20est%20compos%C3%A9,omoplate%20ou%20les%20os%20cr%C3%A2niens.
26. chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP1/POLY.Chp.5.2.3.html.
27. Nussbaum, S. S. (2010). The effects of 'Brain Gym 'as a general education intervention: Improving academic performance and behaviors. Northcentral University.
28. Hérisson, C. (2005). Os, activité physique et ostéoporose (No. 54). Elsevier Masson.
29. Folliard, T. (2016). La bible Larousse des huiles essentielles. Larousse.
30. Mailhes, D. Utilisation de greffes allogéniques selon un protocole spécifique.
31. Toppets, V., Pastoret, V., De Behr, V., Antoine, N., Dessy, C., & Gabriel, A. (2004). Morphology, growth and modelling of bone tissue. In *Annales de Médecine Vétérinaire* (Vol. 148, No. 1, pp. 1-13). *Annales Medecine Veterinaire*.
32. Université ammaartheliji de laghouat faculté de médecine Dr .S.YAGOUBI .
33. Gérontol, C. A. (2012). P1-03 Pathologie et risques infectieux.
34. Pegrum, J., Crisp, T., Padhiar, N., & Flynn, J. (2012). The pathophysiology, diagnosis, and management of stress fractures in postmenopausal women. *The Physician and Sports medicine*, 40(3), 32-42.
35. Toppets, V., Pastoret, V., De Behr, V., Antoine, N., Dessy, C., & Gabriel, A. (2004). Morphology, growth and modelling of bone tissue. In *Annales de Médecine Vétérinaire* (Vol. 148, No. 1, pp. 1-13). *Annales Medecine Veterinaire*.
36. DES FEMMES, Q. E. L. A. (2017). THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE.
37. Li, Z., Kong, K., & Qi, W. (2006). Osteoclast and its roles in calcium metabolism and bone development and remodeling. *Biochemical and biophysical research communications*, 343(2), 345-350.
38. Prise en charge et prévention de l'ostéoporose en 2015 : quel rôle pour le pharmacien d'officine ? Julie Delprat , 14 Dec 2015 77 719331
39. Einstein, A., B. Podolsky, and N. Rosen, 1935, "Can quantum-mechanical description of physical reality be considered complete?," *Phys. Rev.* 47, 777-780.
40. Levasseur, R., Sabatier, J. P., & Marcelli, C. (2004). Physiopathologie de l'ostéoporose. *La Revue de médecine interne*, 25, S531-S537.

41. Li, Z., Kong, K., & Qi, W. (2006). Osteoclast and its roles in calcium metabolism and bone development and remodeling. *Biochemical and biophysical research communications*, 343(2), 345-350.
42. Dirckx, N., Moorer, M. C., Clemens, T. L., & Riddle, R. C. (2019). The role of osteoblasts in energy homeostasis. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(11), 651-665.
43. Juliet E Compston, Michael R McClung, William D Leslie. *Osteoporosis*. 2019. Department of Medicine, Cambridge Biomedical. Campus, Cambridge, UK
44. Item 56 : Ostéoporose. COFER, Collège Français des Enseignants en Rhumatologie. 2010-2011. Université Médicale Virtuelle Francophone
45. Cosman, F., de Beur, S. J., Le Boff, M. S., Lewiecki, E. M., Tanner, B., Randall, S., & Lindsay, R. (2014). Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis international*, 25(10), 2359-2381.
46. Dempster, D. W., Shane, E., Horbert, W., & Lindsay, R. (1986). A simple method for correlative light and scanning electron microscopy of human iliac crest bone biopsies: qualitative observations in normal and osteoporotic subjects. *Journal of Bone and Mineral Research*, 1(1), 15-21.
47. Blain, H. (2004). L'ostéoporose masculine: épidémiologie, physiopathologie, diagnostic, prévention et traitement. *La revue de médecine interne*, 25, S552-S559.
48. Hmamouchi Belkhadir, I. (2013). Ostéoporose postme nauposique et plantes médicinales.
49. Sutter, T. (2018). Etude des relations os/muscle et projet de courbes de référence de la densité minérale osseuse et de la composition corporelle chez l'homme jeune: étude multicentrique française (Doctoral dissertation).
50. Jean, B. (2009). *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales* (4e éd.). Lavoisier.
51. Bekro Y-A, Mamyrbekova J, Boua BB, Bi FT, Ehile EE. Etude ethnobotanique et screening phytochimique de *Caesalpinia benthamiana* (Baill.) Herend. et Zarucchi (Caesalpinaceae). *Sciences & Nature*. 2007;4:217-25.
52. Ravelo, D. C. (2007). Détection et caractérisation par rayons X des éléments traces dans les fruits et légumes (Doctoral dissertation, INSA de Lyon).
53. ROLAND J.C.. *Des plantes et des hommes*. Vuibert ed, Paris, 2002, 166p.

54. Fintelmann, V., Weiss, R. F., & Boghossian, M. (2004). Manuel pratique de phytothérapie. Vigot.
55. Iserin, P., Moulard, F., Rachel, R., Biaujeaud, M., Ringuet, J., Bloch, J., ... & Restellini, J. P. (2001). La rousse: encyclopédie des plantes médicinales; identification. préparation, soins, 2, 155-291.
56. BOUACHERINE, B., & Razika, H. (2017). Biodiversité et valeur des plantes médicinales dans la phytothérapie: Cas de la région de BEN SROUR (M'sila) (Doctoral dissertation, Université de m'sila).
57. Abayomi, S. (2010). Plantes médicinales et médecine traditionnelle d'Afrique. KARTHALA Editions.
58. Gurib-Fakim, A. (2006). Medicinal plants: traditions of yesterday and drugs of tomorrow. *Molecular aspects of Medicine*, 27(1), 1-93.
59. Hosseinzadeh, S., Jafarikukhdan, A., Hosseini, A., & Armand, R. (2015). The application of medicinal plants in traditional and modern medicine: a review of *Thymus vulgaris*. *International Journal of Clinical Medicine*, 6(09), 635.
60. Chaabi, M. (2008). Étude phytochimique et biologique d'espèces végétales africaines: *Euphorbia stenoclada* Baill.(Euphorbiaceae), *Anogeissus leiocarpus* Guill. & Perr. (Combretaceae), *Limoniastrum feei* (Girard) Batt.(Plumbaginaceae) (Doctoral dissertation, Strasbourg 1).
61. Reguieg, L. (2011). Using medicinal plants in Algeria. *Am J Food Nutr*, 1(3), 126-127.
62. Boudjouref, M. (2018). Etude de l'activité antioxydante et antimicrobienne d'extraits d'*Artemisia campestris* L (Doctoral dissertation).
63. Hu, Y., Chen, J., Hu, G., Yu, J., Zhu, X., Lin, Y., ... & Yuan, J. (2015). Statistical research on the bioactivity of new marine natural products discovered during the 28 years from 1985 to 2012. *Marine drugs*, 13(1), 202-221.
64. Bouregaa, T. (2018). Essais d'amélioration du taux de germination des semences de *ferula lutea* (poiret) M.: composition chimique et activité antimicrobienne de l'huile essentielle (Doctoral dissertation).
65. Hennebelle, T., Sahpaz, S., & Bailleul, F. (2004). Polyphénols végétaux, sources, utilisations et potentiel dans la lutte contre le stress oxydatif. *Phytothérapie*, 2(1), 3-6.

66. Liu, R. H. (2004). Potential synergy of phytochemicals in cancer prevention: mechanism of action. *The Journal of nutrition*, 134(12), 3479S-3485S.
67. Đudarić, L., Fužinac-Smojver, A., Muhvić, D., & Giacometti, J. (2015). The role of polyphenols on bone metabolism in osteoporosis. *Food Research International*, 77, 290-298.
68. Cui, L., Liu, Y. Y., Wu, T., Ai, C. M., & Chen, H. Q. (2009). Osteogenic effects of D (+) β -3, 4-dihydroxyphenyl lactic acid (salvianic acid A, SAA) on osteoblasts and bone marrow stromal cells of intact and prednisone-treated rats. *Acta Pharmacologica Sinica*, 30(3), 321-332.
69. Cui, L., Li, T., Liu, Y., Zhou, L., Li, P., Xu, B., ... & Jee, W. S. (2012). Salvianolic acid B prevents bone loss in prednisone-treated rats through stimulation of osteogenesis and bone marrow angiogenesis. *PloS one*, 7(4), e34647.
70. Cui, L., Li, T., Liu, Y., Zhou, L., Li, P., Xu, B., ... & Jee, W. S. (2012). Salvianolic acid B prevents bone loss in prednisone-treated rats through stimulation of osteogenesis and bone marrow angiogenesis. *PloS one*, 7(4), e34647.
71. Li, S., & Wang, J. (2017). Salvianolic acid B prevents steroid-induced osteonecrosis of the femoral head via PPAR γ expression in rats. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 13(2), 651-656.
72. Lou, Y., Wang, C., Zheng, W., Tang, Q., Chen, Y., Zhang, X., ... & Wang, J. (2017). Salvianolic acid B inhibits IL-1 β -induced inflammatory cytokine production in human osteoarthritis chondrocytes and has a protective effect in a mouse osteoarthritis model. *International Immunopharmacology*, 46, 31-37.
73. He, X., & Shen, Q. (2014). Salvianolic acid B promotes bone formation by increasing activity of alkaline phosphatase in a rat tibia fracture model: a pilot study. *BMC complementary and alternative medicine*, 14(1), 1-8.
74. Li, F., Yang, X., Yang, Y., Guo, C., Zhang, C., Yang, Z., & Li, P. (2013). Antiosteoporotic activity of echinacoside in ovariectomized rats. *Phytomedicine*, 20(6), 549-557.
75. Yonezawa, T., Hasegawa, S. I., Asai, M., Ninomiya, T., Sasaki, T., Cha, B. Y., ... & Woo, J. T. (2011). Harmine, a β -carboline alkaloid, inhibits osteoclast differentiation and bone resorption in vitro and in vivo. *European journal of pharmacology*, 650(2-3), 511-518.

76. Lee, J. W., Iwahashi, A., Hasegawa, S. I., Yonezawa, T., Jeon, W. B., Cha, B. Y., ...& Woo, J. T. (2012). Coptisine inhibits RANKL-induced NF- κ B phosphorylation in osteoclast precursors and suppresses function through the regulation of RANKL and OPG gene expression in osteoblastic cells. *Journal of natural medicines*, 66(1), 8-16.
77. Lee, J. W., Mase, N., Yonezawa, T., Seo, H. J., Jeon, W. B., Cha, B. Y., ...& Woo, J. T. (2010). Palmatine attenuates osteoclast differentiation and function through inhibition of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand expression in osteoblast cells. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 33(10), 1733-1739.
78. Li, H., Miyahara, T., Tezuka, Y., Le Tran, Q., Seto, H., & Kadota, S. (2003). Effect of berberine on bone mineral density in SAMP6 as a senile osteoporosis model. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 26(1), 110-111.
79. Lee, H. W., Suh, J. H., Kim, H. N., Kim, A. Y., Park, S. Y., Shin, C. S., ... & Kim, J. B. (2008). Berberine promotes osteoblast differentiation by Runx2 activation with p38 MAPK. *Journal of Bone and Mineral Research*, 23(8), 1227-1237.
80. Ang, E. S., Yang, X., Chen, H., Liu, Q., Zheng, M. H., & Xu, J. (2011). Naringin abrogates osteoclastogenesis and bone resorption via the inhibition of RANKL-induced NF- κ B and ERK activation. *FEBS letters*, 585(17), 2755-2762.
81. Xin, D., Wang, H., Yang, J., Su, Y. F., Fan, G. W., Wang, Y. F., ... & Gao, X. M. (2010). Phytoestrogens from *Psoralea corylifolia* reveal estrogen receptor-subtype selectivity. *Phytomedicine*, 17(2), 126-131.
82. Kettler, D. B. (2001). Can manipulation of the ratios of essential fatty acids slow the rapid rate of postmenopausal bone loss?. *Alternative Medicine Review*, 6(1), 61-61.
83. Chae, H. J., Chae, S. W., Yun, D. H., Keum, K. S., Yoo, S. K., & Kim, H. R. (2004). Prevention of bone loss in ovariectomized rats: the effect of *Salvia miltiorrhiza* extracts. *Immunopharmacology and immunotoxicology*, 26(1), 135-144.
84. Kwak, H. B., Yang, D., Ha, H., Lee, J. H., Kim, H. N., Woo, E. R., ...& Lee, Z. H. (2006). Tanshinone IIA inhibits osteoclast differentiation through down-regulation of c-Fos and NFATc1. *Experimental & molecular medicine*, 38(3), 256-264.
85. Kim, I. R., Kim, S. E., Baek, H. S., Kim, B. J., Kim, C. H., Chung, I. K., ... & Shin, S. H. (2016). The role of kaempferol-induced autophagy on differentiation and mineralization of osteoblastic MC3T3-E1 cells. *BMC complementary and alternative medicine*, 16(1), 1-10.

86. Mansoori, M. N., Tyagi, A. M., Shukla, P., Srivastava, K., Dev, K., Chillara, R., ...& Singh, D. (2016). Methoxyisoflavones formononetin and isoformononetin inhibit the differentiation of Th17 cells and B-cell lymphopoiesis to promote osteogenesis in estrogen-deficient bone loss conditions. *Menopause*, 23(5), 565-576.
87. Huh, J. E., Kwon, N. H., Baek, Y. H., Lee, J. D., Choi, D. Y., Jingushi, S., ... & Park, D. S. (2009). Formononetin promotes early fracture healing through stimulating angiogenesis by up-regulating VEGFR-2/Flk-1 in a rat fracture model. *International immunopharmacology*, 9(12), 1357-1365.
88. Yamaguchi, M., & Levy, R. M. (2017). Combination of alendronate and genistein synergistically suppresses osteoclastic differentiation of RAW267. 4 cells in vitro. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 14(2), 1769-1774.
89. Potter, S. M., Baum, J. A., Teng, H., Stillman, R. J., Shay, N. F., & Erdman Jr, J. W. (1998). Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. *The American journal of clinical nutrition*, 68(6), 1375S-1379S.
90. Zhang, Y., Zeng, X., Zhang, L., & Zheng, X. (2007). Stimulatory effect of puerarin on bone formation through activation of PI3K/Akt pathway in rat calvaria osteoblasts. *Planta medica*, 73(04), 341-347.
91. Lee, C. H., Huang, Y. L., Liao, J. F., & Chiou, W. F. (2011). Ugonin K promotes osteoblastic differentiation and mineralization by activation of p38 MAPK-and ERK-mediated expression of Runx2 and osterix. *European journal of pharmacology*, 668(3), 383-389.
92. Huang, Q., Gao, B., Wang, L., Zhang, H. Y., Li, X. J., Shi, J., ... & Liu, J. (2015). Ophiopogonin D: A new herbal agent against osteoporosis. *Bone*, 74, 18-28.
93. Lin, J., Zhu, J., Wang, Y., Zhang, N., Gober, H. J., Qiu, X., ...& Wang, L. (2017). Chinese single herbs and active ingredients for postmenopausal osteoporosis: from preclinical evidence to action mechanism. *Bioscience Trends*, 11(5), 496-506.
94. Shi, W., Gao, Y., Wang, Y., Zhou, J., Wei, Z., Ma, X., ... & Chen, K. (2017). The flavonol glycoside icariin promotes bone formation in growing rats by activating the cAMP signaling pathway in primary cilia of osteoblasts. *Journal of Biological Chemistry*, 292(51), 20883-20896.

95. Gao, K., Wang, S., & Wang, Q. (2017). Effect of icariin on serum bone turnover markers expressions and histology changes in mouse osteoarthritis model. *Zhongguo xiu fu chong jian wai ke za zhi= Zhongguo xiufu chongjian waike zazhi= Chinese journal of reparative and reconstructive surgery*, 31(8), 963-969.
96. Zeng, L., Wang, W., Rong, X. F., Zhong, Y., Jia, P., Zhou, G. Q., & Li, R. H. (2014). Chondroprotective effects and multi-target mechanisms of Icariin in IL-1 beta-induced human SW 1353 chondrosarcoma cells and a rat osteoarthritis model. *International immunopharmacology*, 18(1), 175-181.
97. Wei, Y., Jia, J., Jin, X., Tong, W., & Tian, H. (2018). Resveratrol ameliorates inflammatory damage and protects against osteoarthritis in a rat model of osteoarthritis. *Molecular Medicine Reports*, 17(1), 1493-1498.
98. Mok, S. K., Chen, W. F., Lai, W. P., Leung, P. C., Wang, X. L., Yao, X. S., & Wong, M. S. (2010). Icariin protects against bone loss induced by oestrogen deficiency and activates oestrogen receptor-dependent osteoblastic functions in UMR 106 cells. *British journal of pharmacology*, 159(4), 939-949.
99. Choi, H. J., Park, Y. R., Nepal, M., Choi, B. Y., Cho, N. P., Choi, S. H., ... & Soh, Y. (2010). Inhibition of osteoclastogenic differentiation by Ikarisoside A in RAW 264.7 cells via JNK and NF- κ B signaling pathways. *European Journal of Pharmacology*, 636(1-3), 28-35.
100. Potter, S. M., Baum, J. A., Teng, H., Stillman, R. J., Shay, N. F., & Erdman Jr, J. W. (1998). Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. *The American journal of clinical nutrition*, 68(6), 1375S-1379S.
101. Bitto, A., Burnett, B. P., Polito, F., Levy, R. M., Marini, H., Stefano, V. D., ... & Squadrito, F. (2009). Genistein aglycone reverses glucocorticoid-induced osteoporosis and increases bone breaking strength in rats: a comparative study with alendronate. *British Journal of Pharmacology*, 156(8), 1287-1295.
102. Atteritano, M., Mazzaferro, S., Frisina, A., Cannata, M. L., Bitto, A., D'anna, R., ... & Buemi, M. (2009). Genistein effects on quantitative ultrasound parameters and bone mineral density in osteopenic postmenopausal women. *Osteoporosis international*, 20(11), 1947-1954.
103. Filipović, B., Šošić-Jurjević, B., Ajdžanović, V., Brkić, D., Manojlović-Stojanoski, M., Milošević, V., & Sekulić, M. (2010). Daidzein administration positively affects thyr cells bone structure in orchidectomized middle-aged rats. *Osteoporosis international*, 21(9), 1609-1616.

104. Choi, E. M. (2011). Kaempferol protects MC3T3-E1 cells through antioxidant effect and regulation of mitochondrial function. *Food and Chemical Toxicology*, 49(8), 1800-1805.
105. Kim, I. R., Kim, S. E., Baek, H. S., Kim, B. J., Kim, C. H., Chung, I. K., ... & Shin, S. H. (2016). The role of kaempferol-induced autophagy on differentiation and mineralization of osteoblastic MC3T3-E1 cells. *BMC complementary and alternative medicine*, 16(1), 1-10.
106. Zhuang, Z., Ye, G., & Huang, B. (2017). Kaempferol alleviates the interleukin-1 β -induced inflammation in rat osteoarthritis chondrocytes via suppression of NF- κ B. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 23, 3925.
107. Nepal, M., Li, L., Cho, H. K., Park, J. K., & Soh, Y. (2013). Kaempferol induces chondrogenesis in ATDC5 cells through activation of ERK/BMP-2 signaling pathway. *Food and chemical toxicology*, 62, 238-245.
108. Liang, W., Luo, Z., Ge, S., Li, M., Du, J., Yang, M., ...& Luo, Z. (2011). Oral administration of quercetin inhibits bone loss in rat model of diabetic osteopenia. *European journal of pharmacology*, 670(1), 317-324.
109. Inoue, J., Choi, J. M., Yoshidomi, T., Yashiro, T., & Sato, R. (2010). Quercetin enhances VDR activity, leading to stimulation of its target gene expression in Caco-2 cells. *Journal of nutritional science and vitaminology*, 56(5), 326-330.
110. Dai, K. R., Yan, S. G., Yan, W. Q., Chen, D. Q., & Xu, Z. W. (2009). Effects of naringin on the proliferation and osteogenic differentiation of human bone mesenchymal stem cell. *European Journal of Pharmacology*, 607(1-3), 1-5.
111. Ang, E. S., Yang, X., Chen, H., Liu, Q., Zheng, M. H., & Xu, J. (2011). Naringin abrogates osteoclastogenesis and bone resorption via the inhibition of RANKL-induced NF- κ B and ERK activation. *FEBS letters*, 585(17), 2755-2762.
112. Ang, E. S., Yang, X., Chen, H., Liu, Q., Zheng, M. H., & Xu, J. (2011). Naringin abrogates osteoclastogenesis and bone resorption via the inhibition of RANKL-induced NF- κ B and ERK activation. *FEBS letters*, 585(17), 2755-2762.
113. Wu, J. B., Fong, Y. C., Tsai, H. Y., Chen, Y. F., Tsuzuki, M., & Tang, C. H. (2008). Naringin-induced bone morphogenetic protein-2 expression via PI3K, Akt, c-Fos/c-Jun and AP-1 pathway in osteoblasts. *European journal of pharmacology*, 588(2-3), 333-341.

114. Xu, Q., Zhang, Z. F., & Sun, W. X. (2017). Effect of naringin on monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis pain in rats. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 23, 3746.
115. Horcajada, M. N., Habauzit, V., Trzeciakiewicz, A., Morand, C., Gil-Izquierdo, A., Mardon, J., ...& Offord, E. (2008). Hesperidin inhibits ovariectomized-induced osteopenia and shows differential effects on bone mass and strength in young and adult intact rats. *Journal of Applied Physiology*, 104(3), 648-654.
116. Kim, Y. H., Lee, Y. S., & Choi, E. M. (2011). Linarin isolated from *Buddleja officinalis* prevents hydrogen peroxide-induced dysfunction in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Cellular Immunology*, 268(2), 112-116.
117. Park, C. K., Lee, Y., Chang, E. J., Lee, M. H., Yoon, J. H., Ryu, J. H., & Kim, H. H. (2008). Bavachalcone inhibits osteoclast differentiation through suppression of NFATc1 induction by RANKL. *Biochemical Pharmacology*, 75(11), 2175-2182.
118. Horcajada-Molteni, M. N., Crespy, V., Coxam, V., Davicco, M. J., Rémésy, C., & Barlet, J. P. (2000). Rutin inhibits ovariectomy-induced osteopenia in rats. *Journal of Bone and Mineral Research*, 15(11), 2251-2258.
119. Kim, B. Y., Yoon, H. Y., Yun, S. I., Woo, E. R., Song, N. K., Kim, H. G., ... & Chung, Y. S. (2011). In vitro and in vivo inhibition of glucocorticoid-induced osteoporosis by the hexane extract of *Poncirus trifoliata*. *Phytotherapy Research*, 25(7), 1000-1010.
120. Deyhim, F., Mandadi, K., Patil, B. S., & Faraji, B. (2008). Grapefruit pulp increases antioxidant status and improves bone quality in orchidectomized rats. *Nutrition*, 24(10), 1039-1044.
121. Kim, T. H., Jung, J. W., Ha, B. G., Hong, J. M., Park, E. K., Kim, H. J., & Kim, S. Y. (2011). The effects of luteolin on osteoclast differentiation, function in vitro and ovariectomy-induced bone loss. *The Journal of nutritional biochemistry*, 22(1), 8-15.
122. Kim, M. H., Ryu, S. Y., Bae, M. A., Choi, J. S., Min, Y. K., & Kim, S. H. (2008). Baicalein inhibits osteoclast differentiation and induces mature osteoclast apoptosis. *Food and Chemical Toxicology*, 46(11), 3375-3382
123. Guo, A. J., Choi, R. C., Cheung, A. W., Chen, V. P., Xu, S. L., Dong, T. T., ... & Tsim, K. W. (2011). Baicalin, a flavone, induces the differentiation of cultured osteoblasts action the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Journal of Biological Chemistry*, 286(32), 27882-27893.

124. Jeong, H. M., Han, E. H., Jin, Y. H., Choi, Y. H., Lee, K. Y., & Jeong, H. G. (2011). Xanthohumol from the hop plant stimulates osteoblast differentiation by RUNX2 activation. *Biochemical and biophysical research communications*, 409(1), 82-89.
125. Augustine, M., & Horwitz, M. J. (2013). Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein analogs as therapies for osteoporosis. *Current osteoporosis reports*, 11(4), 400-406. 13
126. Zhang, L. L., Xu, W., Xu, Y. L., Chen, X., Huang, M., & Lu, J. J. (2017). Therapeutic potential of *Rhizoma Alismatis*: a review on ethnomedicinal application, phytochemistry, pharmacology, and toxicology. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1401(1), 90-101. 20
127. Liu, X. L., Li, J. H., Yang, Y. F., & Zhu, J. Y. (2017). Floral development of *Gymnospermium microrrhynchum* (berberidaceae) and its systematic significance in the nandinoideae. *Flora*, 228, 10-16. 27
128. Sofi, S. N., Shakeel-u-Rehman, Qazi, P. H., Lone, S. H., Bhat, H. M., & Bhat, K. A. (2014). Isolation, identification, and simultaneous quantification of five major flavonoids in *Epimedium elatum* by high performance liquid chromatography. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 37(8), 1104-1113. 30
129. Hsieh, T. P., Sheu, S. Y., Sun, J. S., Chen, M. H., & Liu, M. H. (2010). Icariin isolated from *Epimedium pubescens* regulates osteoblasts anabolism through BMP-2, SMAD4, and Cbfa1 expression. *Phytomedicine*, 17(6), 414-423. 31
130. Zhai, Y., Li, Y., Wang, Y., Cui, J., Feng, K., Kong, X., & Chen, L. (2017). Psoralidin, a prenylated coumestan, as a novel anti-osteoporosis candidate to enhance bone formation of osteoblasts and decrease bone resorption of osteoclasts. *European Journal of Pharmacology*, 801, 62-71. 41
131. Chopra, B., Dhingra, A. K., & Dhar, K. L. (2013). *Psoralea corylifolia* L.(Buguchi)—folklore to modern evidence. *Fitoterapia*, 90, 44-56. 42
132. Li, F., Li, Q., Huang, X., Wang, Y., Ge, C., Qi, Y., ...& Sun, H. (2017). Psoralen stimulates osteoblast proliferation through the activation of nuclear factor- κ B-mitogen-activated protein kinase signaling. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 14(3), 2385-2391. 45

133. Zhao, L., Fang, X., Marshall, M. R., & Chung, S. (2016). Regulation of obesity and metabolic complications by gamma and delta tocotrienols. *Molecules*, 21(3), 344-354.
134. Shen, C. L., Klein, A., Chin, K. Y., Mo, H., Tsai, P., Yang, R. S., ... & Ima-Nirwana, S. (2017). Tocotrienols for bone health: a translational approach. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1401(1), 150-165.
135. Soelaiman, I. N., Ming, W., Abu Bakar, R., Hashnan, N. A., Mohd Ali, H., Mohamed, N., ... & Shuid, A. N. (2012). Palm tocotrienol supplementation enhanced bone formation in oestrogen-deficient rats. *International journal of endocrinology*, 2012, 67.
136. Norazlina, M., Ima-Nirwana, S., Gapor, M. T., & Khalid, B. A. K. (2000). Palm vitamin E is comparable to α -tocopherol in maintaining bone mineral density in ovariectomised female rats. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*, 108(04), 305-310.
137. Ima-Nirwana, S., Kiftiah, A., Zainal, A. G., Norazlina, M., Gapor, M. T., & Khalid, B. A. K. (2000). Palm vitamin E prevents osteoporosis in orchidectomized growing male rats. *Natural Product Sciences*, 6(4), 155-160.
138. Ima, S. N., & Fakhrurazi, H. (2002). Palm vitamin E protects bone against dexamethasone-induced osteoporosis in male rats. *The Medical journal of Malaysia*, 57(2), 136-144.
139. Chin, K. Y., Gengatharan, D., Mohd Nasru, F. S., Khairussam, R. A., Ern, S. L. H., Aminuddin, S. A. W., & Ima-Nirwana, S. (2016). The effects of annatto tocotrienol on bone biomechanical strength and bone calcium content in an animal model of osteoporosis due to testosterone deficiency. *Nutrients*, 8(12), 808.
140. Mohamad, N. V., Ima-Nirwana, S., & Chin, K. Y. (2018). Effect of tocotrienol from *Bixa orellana* (annatto) on bone microstructure, calcium content, and biomechanical strength in a model of male osteoporosis induced by buserelin. *Drug Design, Development and Therapy*, 12, 555.
141. Mohamad, N. V., Soelaiman, I. N., & Chin, K. Y. (2018). Effects of tocotrienol from *bixa orellana* (annatto) on bone histomorphometry in a male osteoporosis model induced by buserelin. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 103, 453-462.
142. Chin, K. Y., & Ima-Nirwana, S. (2014). Effects of annatto-derived tocotrienol supplementation on osteoporosis induced by testosterone deficiency in rats. *Clinical interventions in aging*, 9, 1247.

143. Guralp, O. (2014). Effects of vitamin E on bone remodeling in perimenopausal women: mini review. *Maturitas*, 79(4), 476-480.
144. Faisal, G. G., Zakaria, S. M., Najmuldeen, G. F., & Al-Ani, I. M. (2016). Antifungal activity of *Eurycoma longifolia* jack (tongkat ali) root extract. *Journal of International Dental and Medical Research*, 9(1), 70.
145. Chin, K. Y., & Ima-Nirwana, S. (2012). Sex steroids and bone health status in men. *International journal of endocrinology*, 2012.
146. Mohamad, N. V., Soelaiman, I. N., & Chin, K. Y. (2016). A concise review of testosterone and bone health. *Clinical interventions in aging*, 11, 1317.
147. Fathilah, S. N., Mohamed, N., Muhammad, N., Mohamed, I. N., Soelaiman, I. N., & Shuid, A. N. (2013). *Labisia pumila* regulates bone-related genes expressions in postmenopausal osteoporosis model. *BMC complementary and alternative medicine*, 13(1), 217.
148. Effendy, N. M., & Shuid, A. N. (2014). Time and dose-dependent effects of *Labisia pumila* on bone oxidative status of postmenopausal osteoporosis rat model. *Nutrients*, 6(8), 3288-3302.
149. Chen, S., Wang, Y., Yang, Y., Xiang, T., Liu, J., Zhou, H., & Wu, X. (2017). Psoralen inhibited apoptosis of osteoporotic osteoblasts by modulating IRE1-ASK1-JNK pathway. *BioMed research international*, 2017.
150. Choi, E. M. (2011). Honokiol isolated from *Magnolia officinalis* stimulates osteoblast function and inhibits the release of bone-resorbing mediators. *International immunopharmacology*, 11(10), 1541-1545.
151. Choi, E. M. (2011). Honokiol protects osteoblastic MC3T3-E1 cells against antimycin A-induced cytotoxicity. *Inflammation Research*, 60(11), 1005.
152. Yin, J., Tezuka, Y., Shi, L., Nobukawa, M., Nobukawa, T., & Kadota, S. (2006). In vivo anti-osteoporotic activity of isotaxiresinol, a lignan from wood of *Taxus yunnanensis*. *Phytomedicine*, 13(1-2), 37-42.
153. Choi, E. M. (2012). Magnolol protects osteoblastic MC3T3-E1 cells against antimycin A-induced cytotoxicity through activation of mitochondrial function. *Inflammation*, 35(3), 1204-1212.

154. Jiao, L., Cao, D. P., Qin, L. P., Han, T., Zhang, Q. Y., Zhu, Z., & Yan, F. (2009). Antiosteoporotic activity of phenolic compounds from *Curculigo orchioides*. *Phytomedicine*, 16(9), 874-881.
155. Wang, Y., Zhao, L., Wang, Y., Xu, J., Nie, Y., Guo, Y., ...& Zhang, Q. (2012). Curculigoside isolated from *Curculigo orchioides* prevents hydrogen peroxide-induced dysfunction and oxidative damage in calvarial osteoblasts. *Acta Biochim Biophys Sin*, 44(5), 431-441.
156. Yang, X., Yang, Y., Zhou, S., Gong, X., Dai, Q., Zhang, P., & Jiang, L. (2017). Puerarin stimulates osteogenic differentiation and bone formation through the ERK1/2 and p38-MAPK signaling pathways. *Current molecular medicine*, 17(7), 488-496.
157. Wei, Y., Jia, J., Jin, X., Tong, W., & Tian, H. (2018). Resveratrol ameliorates inflammatory damage and protects against osteoarthritis in a rat model of osteoarthritis. *Molecular Medicine Reports*, 17(1), 1493-1498.
158. Yang, X., Yang, Y., Zhou, S., Gong, X., Dai, Q., Zhang, P., & Jiang, L. (2017). Puerarin stimulates osteogenic differentiation and bone formation through the ERK1/2 and p38-MAPK signaling pathways. *Current molecular medicine*, 17(7), 488-496.
159. Kwak, J. H., Lee, S. R., Park, H. J., Byun, H. E., Sohn, E. H., Kim, B. O., ...& Pyo, S. (2013). Kobophenol A enhances proliferation of human osteoblast-like cells with activation of the p38 pathway. *International Immunopharmacology*, 17(3), 704-713.
160. Song, L. H., Pan, W., Yu, Y. H., Quarles, L. D., Zhou, H. H., & Xiao, Z. S. (2006). Resveratrol prevents CsA inhibition of proliferation and osteoblastic differentiation of mouse bone marrow-derived mesenchymal stem cells through an ER/NO/cGMP pathway. *Toxicology in vitro*, 20(6), 915-922.
161. Tseng, P. C., Hou, S. M., Chen, R. J., Peng, H. W., Hsieh, C. F., Kuo, M. L., & Yen, M. L. (2011). Resveratrol promotes osteogenesis of human mesenchymal stem cells by upregulating RUNX2 gene expression via the SIRT1/FOXO3A axis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 26(10), 2552-2563.
162. Yang, M. W., Wang, T. H., Yan, P. P., Chu, L. W., Yu, J., Gao, Z. D., ... & Guo, B. L. (2011). Curcumin improves bone microarchitecture and enhances mineral density in APP/PS1 transgenic mice. *Phytomedicine*, 18(2-3), 205-213.

163. Kim, W. K., Ke, K., Sul, O. J., Kim, H. J., Kim, S. H., Lee, M. H., ... & Choi, H. S. (2011). Curcumin protects against ovariectomy-induced bone loss and decreases osteoclastogenesis. *Journal of Cellular Biochemistry*, 112(11), 3159-3166.
164. Kamon, M., Zhao, R., & Sakamoto, K. (2010). Green tea polyphenol (–)-epigallocatechin gallate suppressed the differentiation of murine osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Cell Biology International*, 34(1), 109-116.
165. Shen, C. L., Wang, P., Guerrieri, J., Yeh, J. K., & Wang, J. S. (2008). Protective effect of green tea polyphenols on bone loss in middle-aged female rats. *Osteoporosis International*, 19(7), 979-990.
166. Yonezawa, T., Hasegawa, S. I., Asai, M., Ninomiya, T., Sasaki, T., Cha, B. Y., ...& Woo, J. T. (2011). Harmine, a β -carboline alkaloid, inhibits osteoclast differentiation and bone resorption in vitro and in vivo. *European journal of pharmacology*, 650(2-3), 511-518.
167. Sung, B., Murakami, A., Oyajobi, B. O., & Aggarwal, B. B. (2009). Zerumbone abolishes RANKL-induced NF- κ B activation, inhibits osteoclastogenesis, and suppresses human breast cancer–induced bone loss in athymic nude mice. *Cancer Research*, 69(4), 1477-1484.
168. Lee, Y. S., & Choi, E. M. (2011). Costunolide stimulates the function of osteoblastic MC3T3-E1 cells. *International immunopharmacology*, 11(6), 712-718.
169. Bitto, A., Polito, F., Burnett, B., Levy, R., Di Stefano, V., Armbruster, M. A., ...& Squadrito, F. (2009). Protective effect of genistein aglycone on the development of osteonecrosis of the femoral head and secondary osteoporosis induced by methylprednisolone in rats. *Journal of Endocrinology*, 201(3), 321.
170. Sahni, S., Hannan, M. T., Blumberg, J., Cupples, L. A., Kiel, D. P., & Tucker, K. L. (2009). Protective effect of total carotenoid and lycopene intake on the risk of hip fracture: a 17-year follow-up from the Framingham Osteoporosis Study. *Journal of Bone and Mineral Research*, 24(6), 1086-1094.
171. Mackinnon, E. S., Rao, A. V., Josse, R. G., & Rao, L. G. (2011). Supplementation with the antioxidant lycopene significantly decreases oxidative stress parameters and the bone resorption marker N-telopeptide of type I collagen in postmenopausal women. *Osteoporosis International*, 22(4), 1091-1101.

172. Lee, J. W., Kobayashi, Y., Nakamichi, Y., Udagawa, N., Takahashi, N., Im, N. K., ... & Woo, J. T. (2010). Alisol-B, a novel phyto-steroid, suppresses the RANKL-induced osteoclast formation and prevents bone loss in mice. *Biochemical pharmacology*, 80(3), 352-361.
173. Li, C., Yang, Z., Li, Z., Ma, Y., Zhang, L., Zheng, C., ... & Tang, J. (2011). Maslinic acid suppresses osteoclastogenesis and prevents ovariectomy-induced bone loss by regulating RANKL-mediated NF- κ B and MAPK signaling pathways. *Journal of Bone and Mineral Research*, 26(3), 644-656.
174. Wisutthiwong, C., Buranaruk, C., Pudhom, K., & Palaga, T. (2011). The plant limonoid 7-oxo-deacetoxygedunin inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis by suppressing activation of the NF- κ B and MAPK pathways. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 415(2), 361-366.
175. Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose. Juillet 2006. www.has-sante.fr
Haute Autorité de santé.
176. Alexandre, C., Baudoin, C., Bréart, G., Constants, T., Cormier, C., Delmas, P., ... & Thomasset, M. (1996). *Ostéoporose: stratégies de prévention et de traitement*.

ANNEXES

.Annexe 1

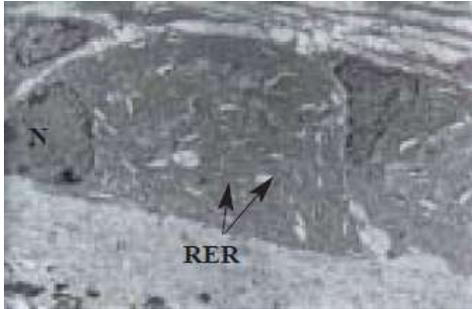


Figure 6: Ostéoblaste. Electromicrographie d'un ostéoblaste (x8000)

N: noyau excentré; RER: réticulum endoplasmique rugueux très abondant, signe d'une synthèse protéique intense. [73]

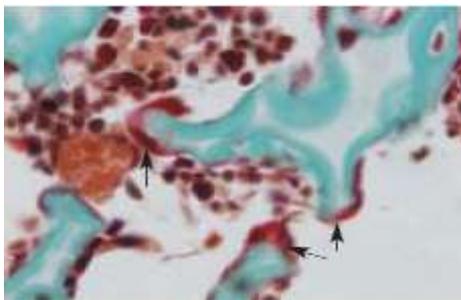


Figure 7: Ostéoclastes Micrographie d'une côte de lapereau, Trichrome de Masson (T.M.) (X400).

Ostéoclaste (→) : cellule géante plurinucléée au cytoplasme acidophile, souvent située sur des spicules osseux. [73]

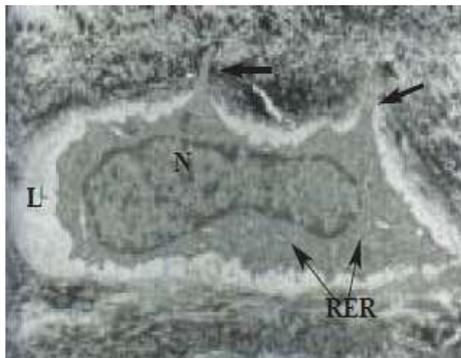


Figure 8: Ostéocyte Electromicrographie d'un ostéocyte (x12000)

N: noyau; RER: réticulum endoplasmique rugueux réduit, signe d'une faible activité de synthèse ; L : logette entourant l'ostéocyte = lieu de l'ostéolyse ostéocytaire ; →: prolongements cytoplasmiques disposés dans des canalicules creusés dans l'os. [73]

ملخص

هشاشة العظام مشكلة صحية خطيرة تؤثر على كبار السن في جميع أنحاء العالم. يصعب اكتشاف الأعراض المبكرة لهذا المرض. بسبب فقدان العظام التدريجي، مما يجعل المرضى في النهاية عرضة للكسور. يجب الوقاية من هشاشة العظام لأن الكسور المصاحبة للهشاشة تؤدي إلى ارتفاع معدلات الإصابات والوفيات وتكاليف الرعاية الصحية. تحتوي العديد من النباتات المستخدمة في طب الأعشاب على مركبات نشطة بيولوجيًا لها تأثيرات وقائية للهيكل العظمي. تستكشف هذه الذاكرة الدراسات العرقية في بومرداس، الجزائر، بشأن النباتات العشبية المضادة لهشاشة العظام. الدراسات الدوائية للمكونات العشبية النشطة، آليات العمل. تشير البحوث الأدبية إلى أن عددًا قليلًا جدًا من النباتات العشبية قد خضعت لتجارب سريرية بشرية لتقييم آثارها الدوائية على العظام حتى الآن. لذلك، يجب إجراء المزيد من الأبحاث المكثفة على هذه النباتات للتحقق من خصائصها المضادة لهشاشة العظام حتى تتمكن من استكمال الأدوية التقليدية المتاحة حاليًا في مكافحة هشاشة العظام.

الكلمات الرئيسية: إعادة تشكيل العظام . العلاجات التكميلية . الأدوية العشبية . بانية العظم . ناقض العظم

Résumé

L'ostéoporose est un problème de santé grave affectant les personnes âgées du monde entier. Les premiers symptômes de cette maladie sont à peine détectables. Il provoque une perte osseuse progressive, ce qui rend finalement les patients vulnérables aux fractures. L'ostéoporose doit être évitée car les fractures de fragilité associées entraînent une morbidité, une mortalité et des coûts de santé élevés. De nombreuses plantes utilisées en phytothérapie contiennent des composés bioactifs possédant des effets protecteurs sur le squelette. Cette mémoire explore les études ethnobotaniques à Boumerdès, en Algérie, concernant les plantes à base de plantes anti-ostéoporotiques; Etudes pharmacologiques des principes actifs végétaux, mécanismes d'action. La littérature montre que très peu de plantes à base de plantes ont subi des essais cliniques humains pour évaluer leurs effets pharmacologiques sur l'os à ce jour. Par conséquent, des recherches plus intensives devraient être menées sur ces plantes pour valider leurs propriétés anti-ostéoporotiques afin qu'elles puissent compléter les médicaments conventionnels actuellement disponibles dans la lutte contre l'ostéoporose.

Mots clés: remodelage osseux ; thérapies complémentaires ; phytothérapie ; ostéoblaste ; ostéoclaste

Abstract

Osteoporosis is a serious health problem affecting elderly people worldwide. The early symptoms of this disease are hardly detectable. It causes progressive bone loss, which ultimately renders the patients susceptible to fractures. Osteoporosis must be prevented because the associated fragility fractures result in high morbidity, mortality, and healthcare costs. Many plants used in herbal medicine contain bioactive compounds possessing skeletal protective effects. This memory explores the Ethnobotanical studies in Boumerdes, Algeria, concerning the anti-osteoporotic herbal plants; Pharmacological studies of herbal active constituents, mechanisms of action. The literature shows that very few herbal plants have undergone human clinical trials to evaluate their pharmacological effects on bone to date. Therefore, more intensive research should be performed on these plants to validate their anti-osteoporotic properties so that they can complement the currently available conventional drugs in the battle against osteoporosis.

Keywords: bone remodelling; complementary therapies; herbal medicine; osteoblast; osteoclast.