

OSTEOGENESE

Ostéogénèse = ensemble des processus d'ossification, responsable de la formation et de la croissance initiale des pièces squelettiques osseuses ainsi que du renouvellement et du remodelage continu des tissus osseux chez l'adulte. Il existe 2 grands types d'ossification :

| Ossification primaire | Ossification secondaire |
|---|--|
| Mise en place d'un tissu osseux à partir d'un tissu non osseux <ul style="list-style-type: none"> – Cartilage (ossification endochondrale) – Tissu mésenchymateux (ossification périostique <u>et</u> ossification dermique) | Mise en place d'un tissu osseux à partir d'un tissu osseux pré-existant <u>préalablement dégradé, qui sera remodelé.</u> |

I. OSSIFICATION PRIMAIRE

1. Ossification endochondrale

Lors de la formation des os longs, l'ossification endochondrale assure la **croissance en longueur** de ces os au cours du **développement (enfance)**.

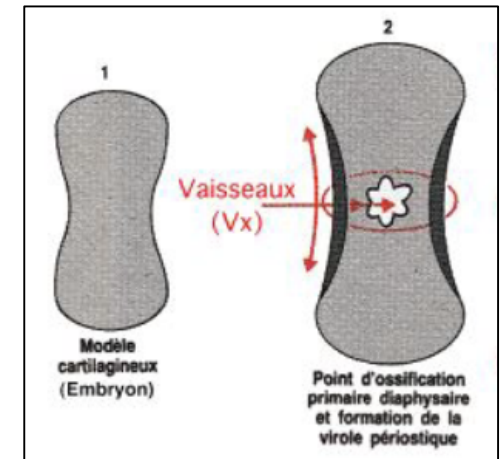
Au sein du **tissu mésenchymateux initial**, il y a une chondrogénèse (formation d'une **ébauche squelettique**) => **cartilage hyalin entouré de périchondre** (*morphologie proche de celle de la future pièce osseuse, mise à part la taille*)

Suite à la mise en place de ce tissu cartilagineux, il va y avoir une ossification qui va se faire **différemment en fonction des différents territoires de l'os**.

a. DIAPHYSE (centre primaire d'ossification)

① Début de l'ostéogénèse.

Au cours de la **vie fœtale** (entre 3^{ème} et 4^{ème} mois de gestation), mise en place d'un **centre primaire d'ossification** au sein de la partie diaphysaire du tissu cartilagineux préalablement constitué.



② Au niveau de ce centre primaire d'ossification, il va y avoir une

vascularisation, le cartilage va s'**hypertrophier** et les chondrocytes vont **sécréter différentes molécules** qui vont avoir un impact sur la mise en place de ce tissu osseux :

☼ On a demandé au prof si l'hypertrophie survenait avant ou après la vascularisation (il y a les 2 versions dans la diapo...) & si ces molécules étaient bien sécrétées uniquement par les chondrocytes hypertrophiques.

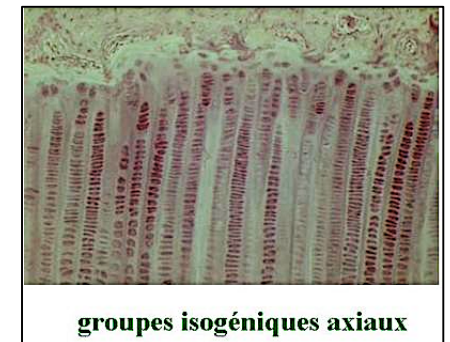
VEGF (facteur de croissance vasculaire) → accentue la **vascularisation** de l'ébauche cartilagineuse.

Phosphatase alcaline → Intervient dans les phénomènes de **minéralisation de la MEC**, en permettant la liaison de Pi avec le calcium => formation de **cristaux d'hydroxyapatite**.

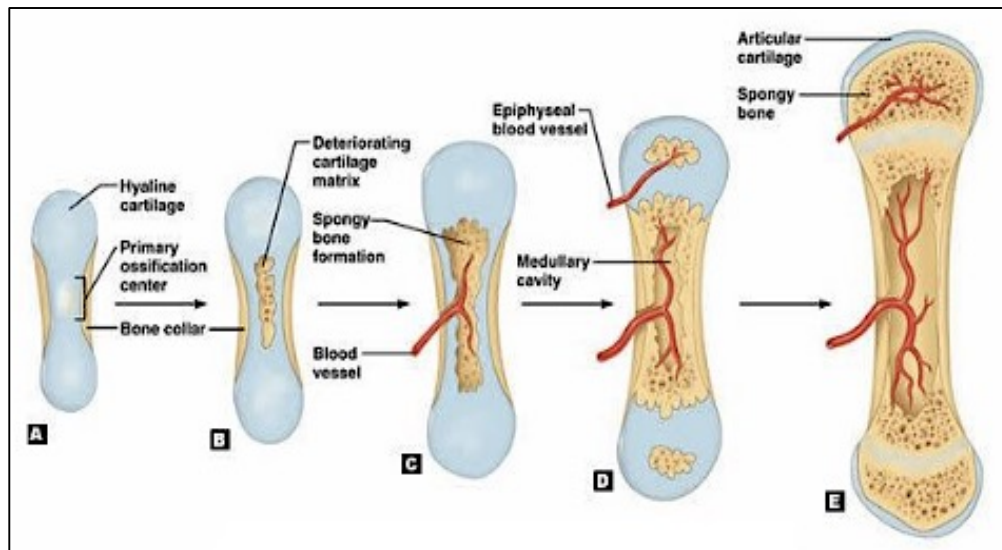
Collagène 10

Facteur paracrine IHH → Rôle important dans les processus d'ossification :

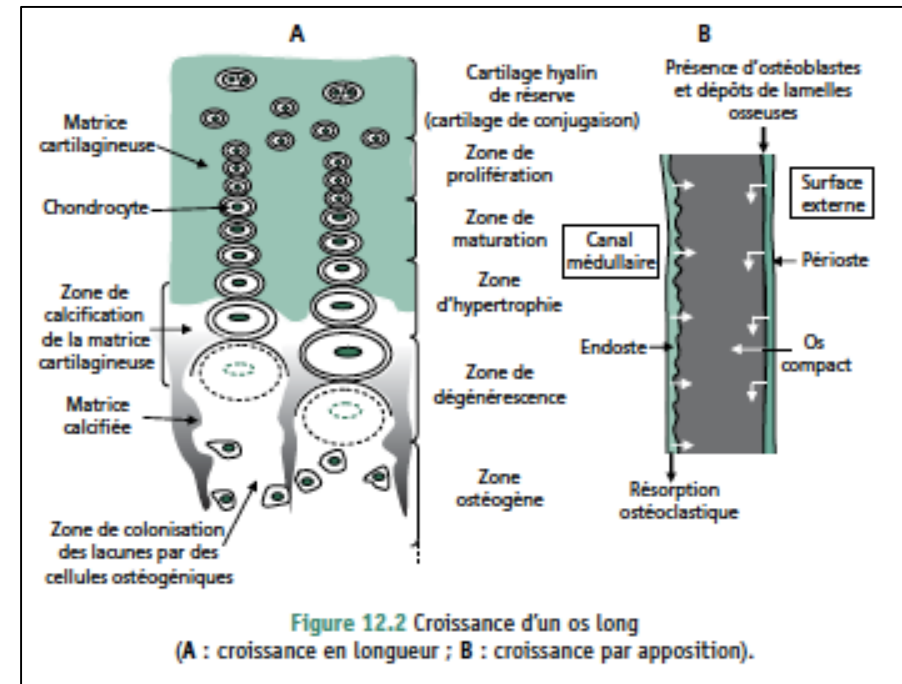
- **Active la prolifération des chondrocytes** (formation de colonnes de groupes isogéniques = empilement de chondrocytes => **cartilage de type sérié**).



- **Différenciation des cellules enchondrales en ostéoblastes** dans la région périphérique de la diaphyse, à l'origine d'une **ossification périostique** (formation d'une gaine osseuse autour du cartilage préalablement établi = collerette ou virole osseuse).
 - **Provoque la production**
 - par les chondrocytes non-hypertrophiés de **cartilage hyalin de réserve** et
 - par les cellules périchondrales de **PTHrp** (*parathyroid hormone related-peptide*) qui stimule la **prolifération des chondrocytes du cartilage sérié** et **inhibe leur évolution en chondrocytes hypertrophiques**.
- ☛ On a demandé au prof de réexpliquer le mécanisme d'action du PTHrp.
- ③ Les **chondrocytes hypertrophiques** vont être dans un **environnement progressivement minéralisé (minéralisation de la MEC)** => **diminution de l'apport en nutriments**. Les chondrocytes hypertrophiques vont entrer en **apoptose** => apparition de **lacunes** à leurs emplacements, **séparées par des travées de matrice cartilagineuse minéralisée**.



- ④ **Bourgeons conjonctivo-vasculaires (perfusion)**
- Pénètrent dans les **cavités** préalablement formées lors de l'apoptose.
 - Prolifération sous l'action du facteur **VEGF ++**
 - Constitués de **vaisseaux sanguins** (apport en **cellules hématopoïétiques**, dont des **cellules pro-ostéoclastiques**)
 - **CSM périchondrales** (apport de **cellules ostéogénitrices**) ++
- ⑤ Les cellules ostéogénitrices vont se transformer en **ostéoblastes** qui vont border les travées matricielles => sécrétion d'une **matrice ostéoïde**, qui va se minéraliser progressivement (**formation de l'os primaire endochondrale, de type réticulaire**).
- ⑥ Les ostéoclastes détruisent les **travées cartilagineuses subsistantes** => **Formation du canal médullaire** (partie centrale de la diaphyse) par **dégradation ostéoclastique**.



Ultérieurement, apparition de l'**OS LAMELLAIRE COMPACT** (formé **secondairement**), dû à un **remodelage** des structures osseuses précédentes => produit par une **action combinée des ostéoblastes et ostéoclastes**.

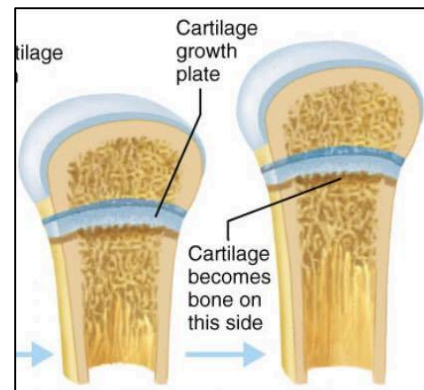
b. EPIPHYSES (centres secondaires d'ossification)

Apparition de centres secondaires d'ossification, **après la naissance** => hypertrophie chondrocytaire initiale puis différentes étapes d'ossification (semblables à celles observées dans la diaphyse) avec quelques différences :

- L'os réticulaire issu de l'ossification primaire va être **remodelé en os lamellaire spongieux (=os trabéculaire)**
- **Pas de canal médullaire ++**

Cartilage de conjugaison entre épiphyses et diaphyse => site de **croissance interstitielle** (qui permet l'**élongation** de l'os en formation).

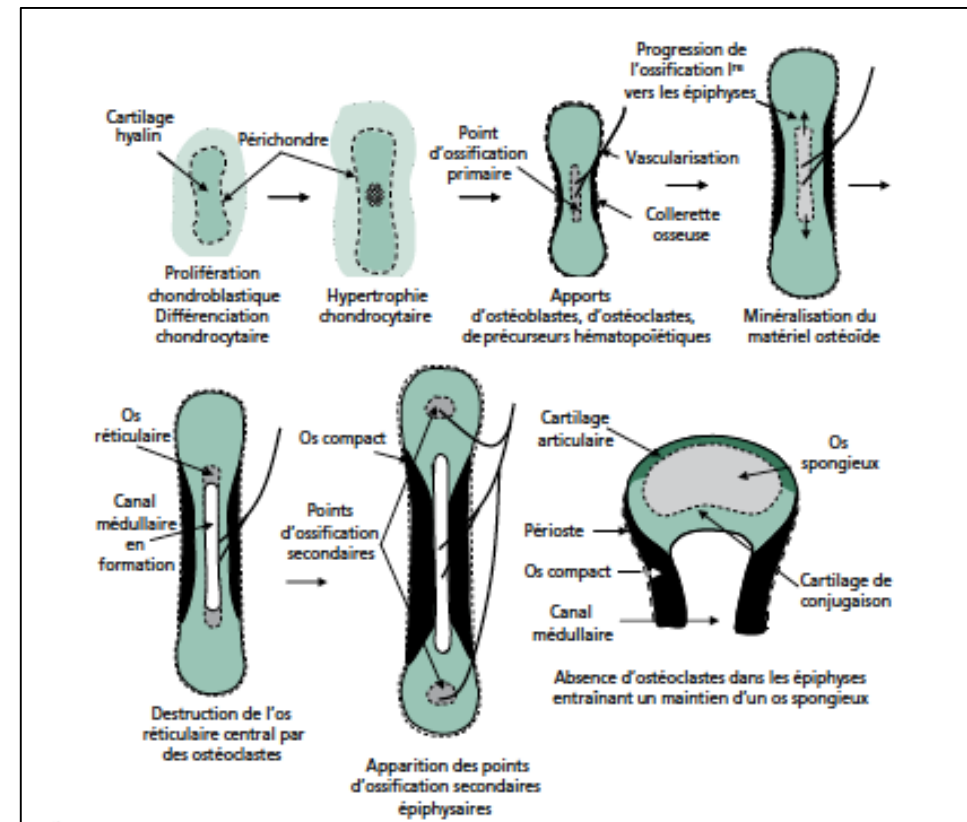
- Disparaît vers 17-18 ans chez la femme et 20-21 ans chez l'homme => **remplacé par du tissu osseux**.
- Seul du cartilage au niveau articulaire va persister (aux extrémités des épiphyses).



RÉSUMÉ OSSIFICATION ENDOCHONDRALE

- ① Cellules du **périchondre** => **ostéoblastes**
- ② Formation **virole osseuse périostique**
- ③ Chondrocytes deviennent **hypertrophiques** (MEC cartilagineuse se calcifie)

- ④ De chaque côté de la virole => les chondrocytes se multiplient (**groupes isogéniques axiaux, cartilage sérié**)
- ⑤ **Bourgeons conjonctivo-vasculaires** au niveau du centre primaire d'ossification (**apport de cellules monocytaires** => **chondroclastes** : destruction parois calcifiées des chondrocytes hypertrophiés + **apport de cellules ostéoprogénitrices** => **ostéoblastes** intervenant dans la formation du tissu osseux primaire). ++
- ⑥ Apparition **centres d'ossification épiphysaires (secondaires)**.



Ossification secondaire : transformation de l'os primaire (réticulaire) en os compact et spongieux.

Maintien d'une zone de cartilage de conjugaison -> croissance en longueur (jusqu'à la fin de la croissance vers 18 ans).

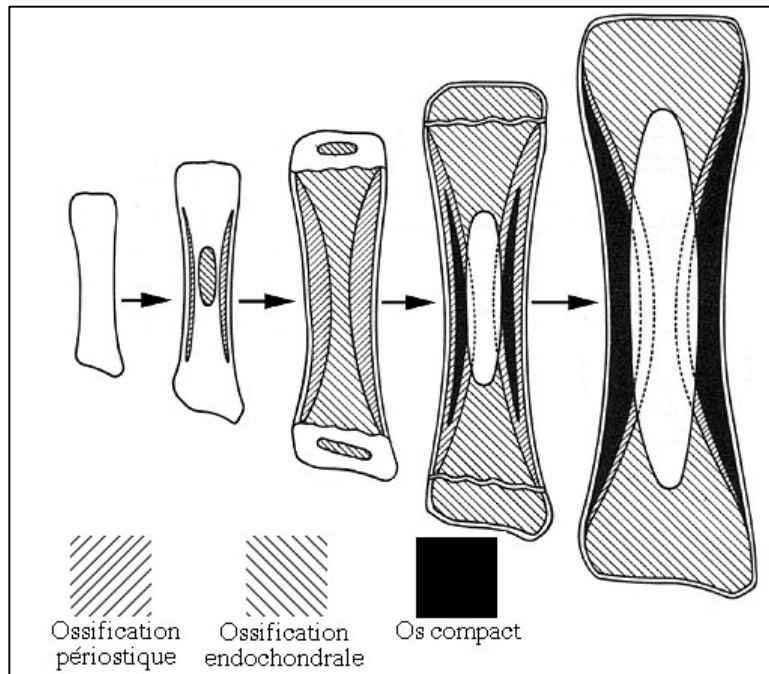
2. Ossification périostique

Croissance des os en **épaisseur (par apposition)**. ++

Cette ossification est due à la présence d'**ostéoblastes à la surface osseuse**, ils sécrètent et déposent une **matrice ostéoïde** (constituée d'éléments fibreux non orientés).

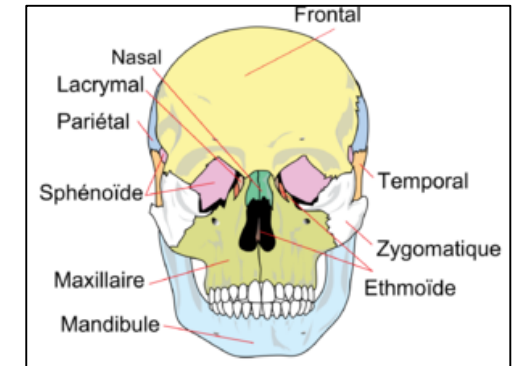
- **Après minéralisation**, ces éléments fibreux non orientés vont se disposer en **couches successives de lamelles d'os réticulaire**, déposées de **manière centripète ++** (cf schéma page 2)

2 types d'ossification concomitantes : périostique (de part et d'autre de la diaphyse) et endochondrale (partie centrale de la diaphyse + épiphyses) => **ces zones d'ossification (périostiques) vont converger et vont être modifier secondairement pour devenir de l'os compact** de part et d'autre de la diaphyse de cet os.



3. Ossification dermique (ou de membrane)

Réalisée **directement au sein du tissu mésenchymateux**, importante pour la **formation des os plats** (boîte crânienne, maxillaires, une partie des mandibules).



A l'origine, la majorité des os du crâne sont constitués de **tissus mésenchymateux, dérivé du feuillet neuro-ectodermique issu des crêtes neurales**.

Dans ce tissu mésenchymateux, on va retrouver des **cellules progénitrices** (formation d'agrégats) qui vont **proliférer et se transformer en ostéoblastes** suite à la **perfusion du tissu** => sécrétion **matrice ostéoïde** => les ostéoblastes deviennent des **ostéocytes emprisonnés dans la matrice qui s'est minéralisée**.

Ce **tissu osseux formé** est dans un premier temps de **type réticulaire** (os primaire).

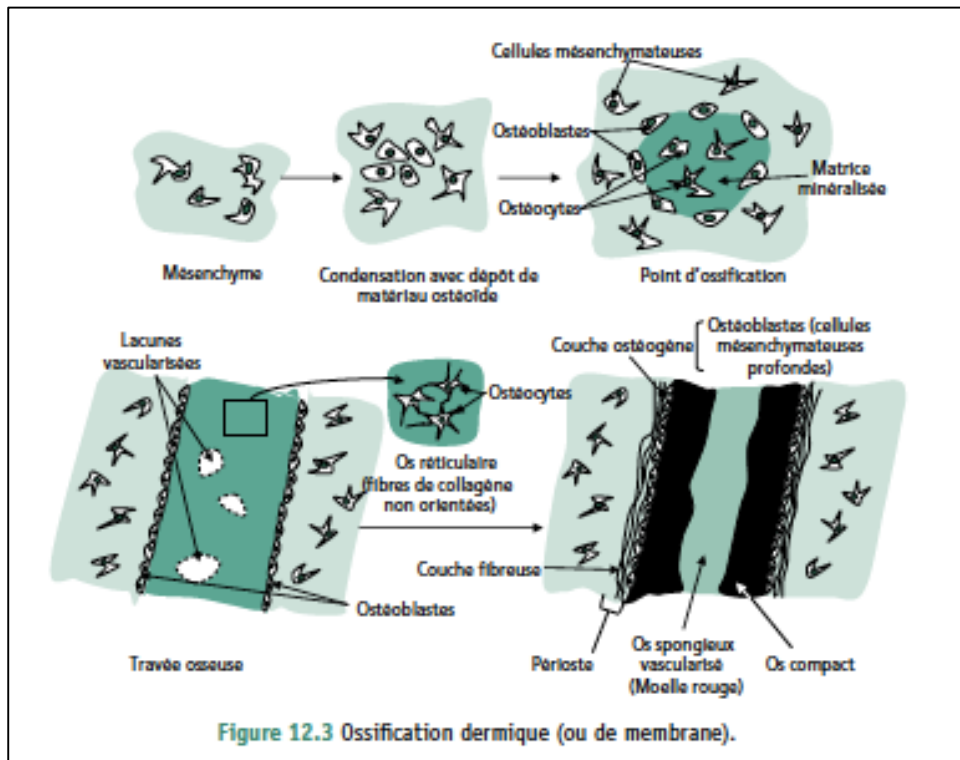
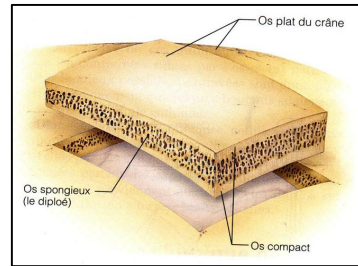
A sa périphérie, il y a une **zone de contact avec le mésenchyme environnant** => formation d'un **tissu périostique** avec présence de **lamelles osseuses**.

Ces lamelles vont être **remodelées** et modifiées par la mise en jeu des **ostéoblastes et ostéoclastes** lors de l'**ossification secondaire** comme c'est le cas lors de l'ossification endochondrale.

☛ Nous avons demandé au prof de faire un récap sur l'ossification des os plats.

OS RESULTANT DE L'OSSIFICATION DERMIQUE (Os plat)

- **Partie centrale = diploé** => os lamellaire **spongieux (trabéculaire)** = avec présence d'espaces entre les travées osseuses contenant des **CSM à l'origine du tissu médullaire hématopoïétique**. ++
- **2 tables** d'os lamellaire **compact** qui vont enserrer la diploé.
- Périphérie à la surface de l'os => **périoste, siège d'une activité ostéogénique** => assure une **croissance par apposition**, lors de cette ossification dermique.



II. OSSIFICATION SECONDAIRE

Lors de l'ostéogénèse, les structures osseuses élaborées initialement sont de **type réticulaire**.

Cet os réticulaire va être dégradé puis remplacé par du **tissu de type lamellaire (trabéculaire/spongieux ou compact)**. ++

L'ossification secondaire consiste en une ossification à **partir des tissus osseux préexistants, réalisée tout au cours de la vie** ++

Ainsi, le tissu osseux est dans un **ETAT DYNAMIQUE**, avec un **remodelage constant** et une balance permanente (**équilibre**) entre **construction et résorption osseuse**.

Ces différents mécanismes étant régulés par des **facteurs locaux** et des **facteurs hormonaux**. Cette balance (équilibre) peut être **modifiée** par un **changement du capital osseux**, ou par un **processus de réparation de tissus lésés**.

1. Remodelage osseux ++

Il implique des **unités fonctionnelles qui associent ostéoblastes et ostéoclastes** (intervention coordonnée dans l'espace et dans le temps).

- Phase de **résorption** de tissu osseux => recrutement et activation d'**ostéoclastes**
- Phase de **néoformation** osseuse => impliquant des **ostéoblastes**

a. Recrutement et activation des ostéoclastes

Les cellules bordantes recouvrant les surfaces osseuses vont réagir à l'action de différentes substances, notamment la **vitamine D3** et l'**hormone parathyroïdienne (PTH)**.

Ces cellules expriment le **ligand membranaire RANK-L** (= ODF pour « osteoclast differentiation factor ») et **sécrètent de l'ostéoprotégérine (OPG)**. ++

Ces cellules bordantes vont **induire et réguler la prolifération et la différenciation d'ostéoclastes**, notamment par l'intermédiaire de **RANK-L**. Les ostéoclastes sont issus de **précurseurs issus de la lignée monocyttaire** et de **pré-ostéoclastes**.

- **RANK** : récepteur membranaire exprimé par les précurseurs ostéoclastiques.
RANK va être **activé par la fixation de son ligand (RANK-L) produit par les ostéoblastes** => cette **interaction** va induire **la maturation et l'activation des ostéoclastes** ++
- **OPG** : facteur soluble qui va **inhiber l'activation des ostéoclastes**. Il se lie RANK-L et empêche sa liaison avec RANK.

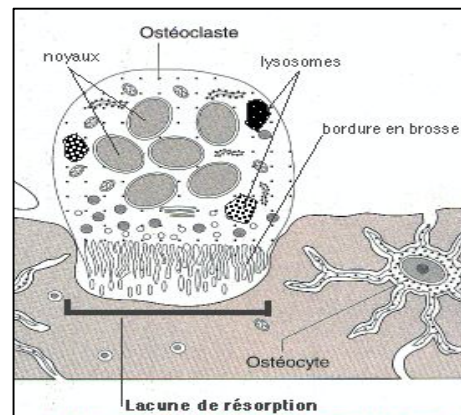
A l'état inactif, initialement, les ostéoclastes sont mono-nucléés (*pré-ostéoclastes*) => **Lorsqu'ils sont activés, les préostéoclastes vont fusionner** pour former des **ostéoclastes plurinucléés**. Ces ostéoclastes vont se regrouper pour former des **foyers de résorption**.

b. Résorption osseuse

① **Rétractation de cellules bordantes** activés => **espaces libres à la surface de la matrice osseuse minéralisée**.

② **Fixation des ostéoclastes** dans ces cavités par des **contacts focaux**, répartis en un anneau à la périphérie de leur face basale, **plaqués contre la matrice osseuse**.

- Points d'adhérence entre **diverses molécules matricielles** (collagène I, vitronectine) & **ostéoclastes** (intégrines membranaires).

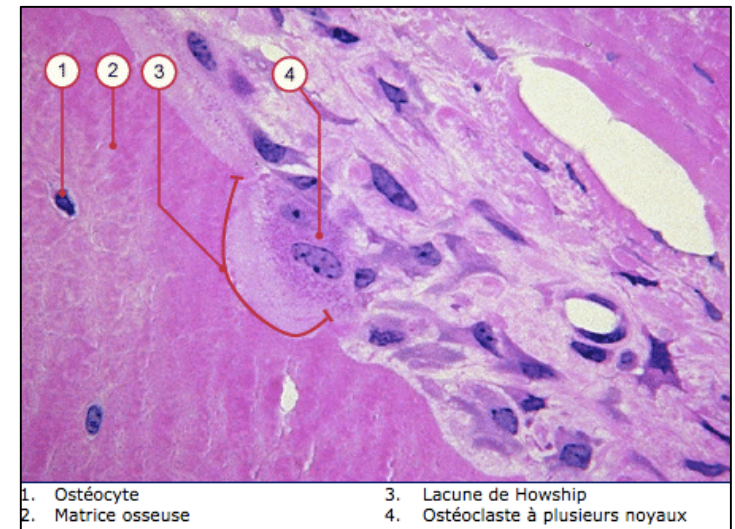
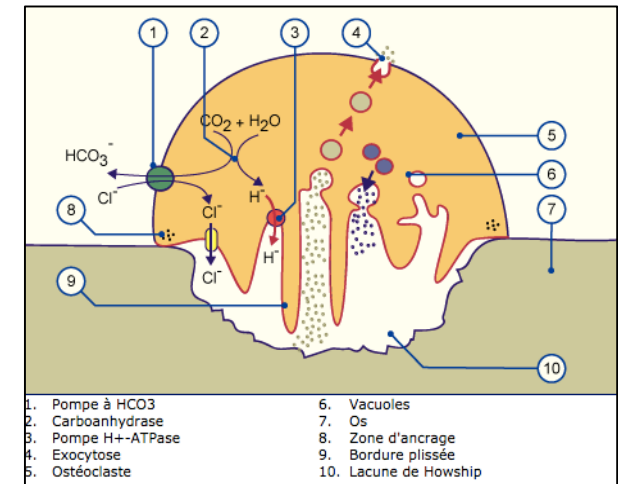


Il existe des **lacunes de résorption creusées en face des ostéoclastes**, dans la matrice minéralisée (= **lacunes d'Howship**)

Action conjuguée de l'**acidification locale** (libération d'ions H^+ par les ostéoclastes grâce à des pompes à protons membranaires présentes au niveau de la bordure en brosse) qui **permet la dissolution des sels minéraux** + déversement d'**enzymes lysosomales** qui **digèrent les constituants organiques matriciels**. ♥ A l'issue du creusement de la lacune, les ostéoclastes meurent par apoptose.

Photo en MO :

On retrouve une irrégularité de la surface de la matrice (lacune) dans laquelle est venue se poser un ostéoclaste (cellule multinucléée).



c. Reconstruction osseuse

Fait intervenir des **ostéoblastes (cellules ostéoprogénitrices)** qui sont recrutés à partir de cellules bordantes, et qui sont **présentes au niveau des lacunes de résorption**. Ces cellules vont proliférer et se différencier.

Les ostéoblastes vont produire les **constituants matriciels**, et vont permettre de former le **matériau ostéoïde**, de manière à **remplir la lacune préalablement dégradée**.

Secondairement, cette matrice va **se minéraliser** par enrichissement en **ions Ca^{++}** (favorisé par la présence d'ostéocalcine, produite par les ostéoblastes) et en **ions $\text{PO}_3\text{-4}$** .

♥ Les ostéoblastes produisent la matrice ostéoïde + favorisent sa minéralisation ♥

Maladie de Paget

Maladie osseuse **bénigne** au cours de laquelle il y a une **accélération des processus de remodelage osseux**.

On peut observer des **déformations osseuses importantes** qui concernent préférentiellement les os du bassin, la colonne vertébrale et le fémur. Ces déformations présentent une **apparition** et une **progression lente**. Ces déformations sont en général **localisées**, ne s'étendent pas à d'autres os que ceux énumérés plus haut.

Conséquences : **douleurs** (dus aux **atteintes articulaires**, surtout hanche et genoux + **compressions nerveuses** secondaires aux déformations osseuses).

Traitements : **biphosphonate** + **substances anti-ostéoclastiques** (*cette pathologie est due à une activation trop importante des ostéoclastes*) de manière à limiter la résorption osseuse (hyperactivité de remodelage).

III. DYNAMIQUE DES TISSUS OSSEUX

1. Capital osseux lié à l'âge

- **Enfance/adolescence** => le capital osseux ne fait qu'**augmenter**.
- **Adultes jeunes** => **équilibre** résorption/élaboration des tissus osseux.
- **Personnes âgées** => **résorption** osseuse majoritaire, perte osseuse (ostéoporose), accéléré lors de la ménopause chez la femme.

Ostéoporose

Déséquilibre entre phénomène de production et de résorption osseuse. **Inefficacité progressive du remodelage osseux** au cours du vieillissement => **perte de masse osseuse**.

Ostéoporoses primaires

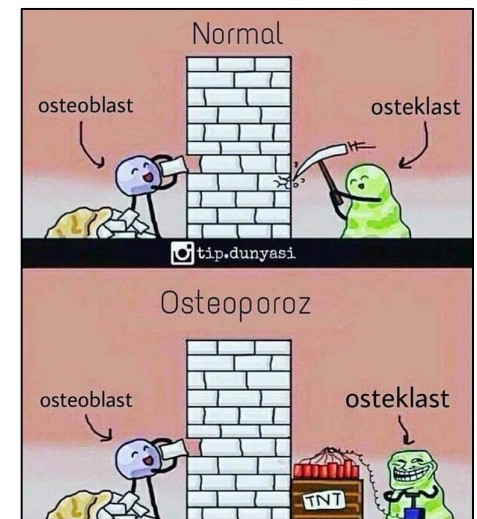
Formes **les plus fréquentes**, principalement liées à l'**âge**, 2/3 fois plus fréquentes chez la **femme** que chez l'homme.

Les **œstrogènes** contrôlent le remodelage osseux et **favorisent l'ostéogénèse**. ++

Déficit en œstrogènes au moment de la **ménopause** => **moindre activation de l'ostéogénèse** => **accélération de la perte osseuse** => **augmentation du risque d'ostéoporose** (évalué par ostéodensitométrie).

Ostéoporoses secondaires

- Lors de certaines **pathologies** (dysfonctionnement thyroïdien/parathyroïdien, polyarthrite rhumatoïde) ou de type **iatrogène** (= induites par des médicaments, traitements)



- Lorsqu'il existe un **manque de sollicitation mécanique** des os (ex : **immobilisation**) => favorise la **déminéralisation** osseuse, accentue la **fragilité osseuse**.

Ces os déminéralisés (fragiles) vont être plus sujets aux risques de fractures au niveau des **membres (fractures du col du fémur ++)**, et de la **colonne vertébrale (tassements vertébraux)**. Ces fractures peuvent engager le **pronostic vital** des patients âgés.

2. Capacités réparatrices des tissus osseux

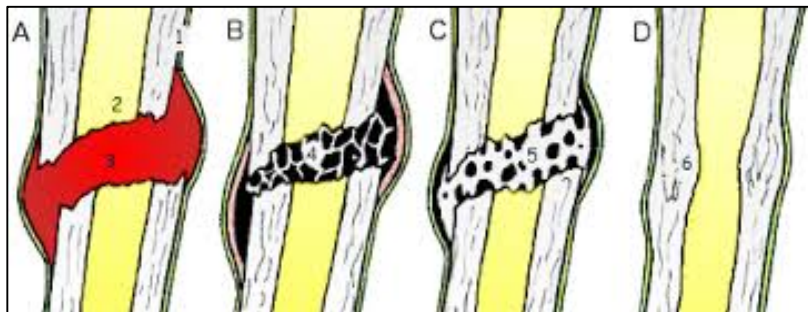
Tissu osseux lésé => **réparation spontanée** => influence des **mêmes facteurs** que lors du développement.

Au niveau du site lésé

- ① Vascularisation et angiogénèse
- ② Elimination des débris tissulaires et cellulaires
- ③ Prolifération de cellules mésenchymateuses.

Tissu transitoire de comblement (= cal)

- **Mésenchymateux puis cartilagineux.**
- Différenciation des **ostéoblastes** à partir du périoste et de l'endoste => production du **matériau ostéoïde** se substituant progressivement au cal mis en place.
- Ce tissu ostéoïde va se **minéraliser**, et subir un **remodelage par des ostéoclastes**.



3. Régulation des processus d'ossification

a. Facteurs mécaniques

Les **ostéocytes** sont sensibles aux forces mécaniques exercées sur le tissu osseux. Ils vont **transmettre les informations mécaniques** reçues, aux **ostéoblastes** et aux **cellules bordantes**, par l'intermédiaire de contacts établis (prolongements cytoplasmiques).

Les stimulations mécaniques induisent des **processus ostéogéniques et/ou de résorption**, ce qui entraîne des **modifications des structures osseuses préexistantes**. Exemple des sollicitations posturales anormales fréquentes ou continues = **troubles de la posture** => **déformations osseuses**.

b. Facteurs locaux ou endocriniens

Régulation par des **facteurs moléculaires**, ayant un **rôle direct ou indirect** sur la **modulation** des cellules à activité **ostéoclastique et ostéogénique** :

- Diverses hormones
- Facteurs à action paracrine ou autocrine (facteurs de croissance + cytokines)
- Ions
- Vitamines
- Protéoglycanes

Facteurs stimulant la production osseuse

| Hormones | Facteurs de croissance |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Androgènes/Leptine - Vitamine D (favorise l'absorption intestinale et la fixation osseuse du calcium) - Œstrogènes (conséquences à la ménopause, ostéoporose ++) | FGF2, TGF Béta, BMPs (stimulent la prolifération et différenciation des ostéoblastes) |

Facteurs favorisant la résorption osseuse

IL-1, TNF-alpha, Vitamine D, PTH stimulent indirectement l'activité des ostéoclastes :

- provoquent la **production de facteurs moléculaires locaux** (IL-6, IL-8) par les ostéoblastes.
- entraînent par action autocrine l'**expression d'ODF (RANK-L)** = ligand de RANK => induisant l'**activité ostéoclastique**.

☠ **Calcitonine** => action antagoniste sur la résorption => **inhibition de l'activité des ostéoclastes**. (inverse de PTH ++)

💡 On a demandé au prof de réexpliquer la mode d'action de la vitamine D.

c. Résorption osseuse et homéostasie calcique

La **résorption osseuse** (par les ostéoclastes) entraîne la mobilisation des ions Ca^{++} (qui se retrouvent dans le sang => augmentation de la calcémie)

Calcémie = taux de calcium dans le sang.

La **Parathormone (PTH)** et la **calcitonine** sont des hormones aux rôles **antagonistes**. La PTH est **hypercalcémiant** et la calcitonine **hypocalcémiant**. ++

L'**augmentation de PTH** (augmentation de la résorption) ou la **carence en vitamine D** (pas assez de fixation osseuse de calcium) va avoir une conséquence sur la **perte osseuse en calcium et phosphore**, pouvant induire un **rachitisme** (notamment chez l'enfant).

VOILA !! Vous étiez nombreux à nous demander ces dernières fiches ! On espère qu'elles vous plairont 😊

Normalement on a déjà envoyé au prof toutes les questions par rapport aux points ambigus/non clairs. N'hésitez pas à checker dans la rubrique « réponses des professeurs » (on y a mis les questions oui .. ahah). Il vous répondra à la fin de son dernier cours + SDR du 24 novembre 😊

Bon courage à tous, ne lâcher rien, on est derrière vous !

