

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

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)**.

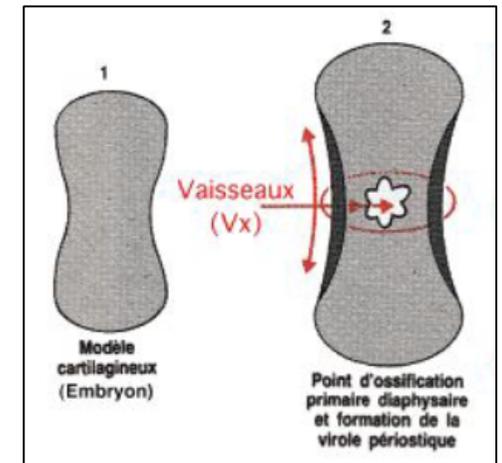
Au sein du **tissu mésenchymateux initial**, il y a une **chondrogénèse** (formation d'une **ébauche squelettique**) => **cartilage hyalin entouré de périchondre** (*morphologie proche de celle de la future pièce osseuse, mise à part la taille*)

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.*

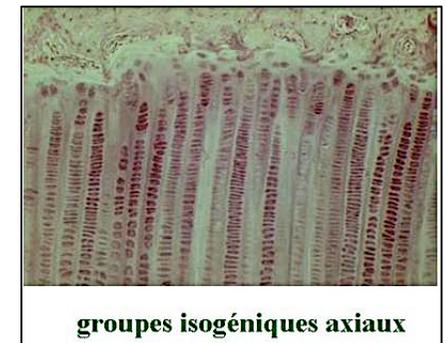
VEGF (facteur de croissance vasculaire) → accentue la **vascularisation** de l'ébauche cartilagineuse.

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** :

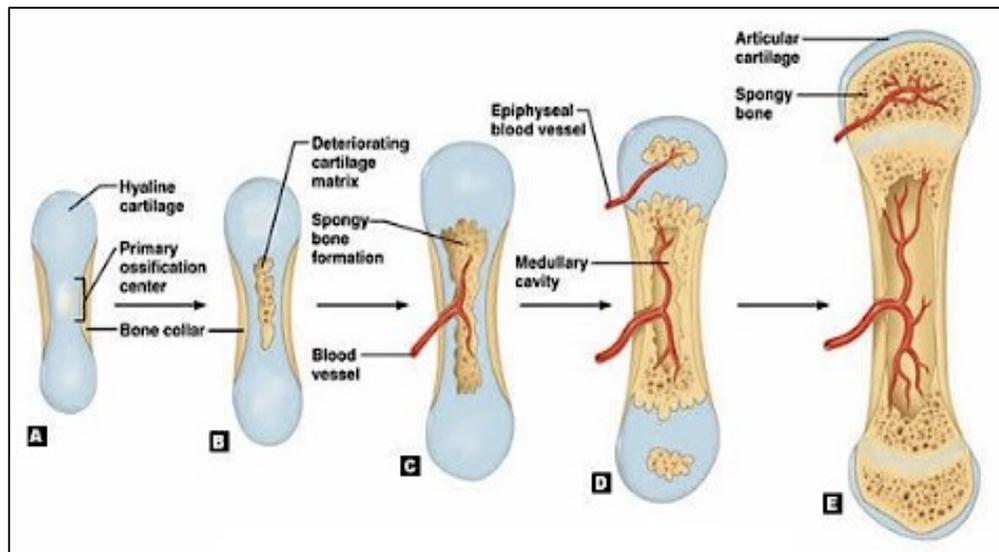
- **Active la prolifération des chondrocytes** (formation de colonnes de groupes isogéniques = empilement de chondrocytes => **cartilage de type sérié**).



- **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 péri-chondrales 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 conjunctivo-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 péri-chondrales** (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**.

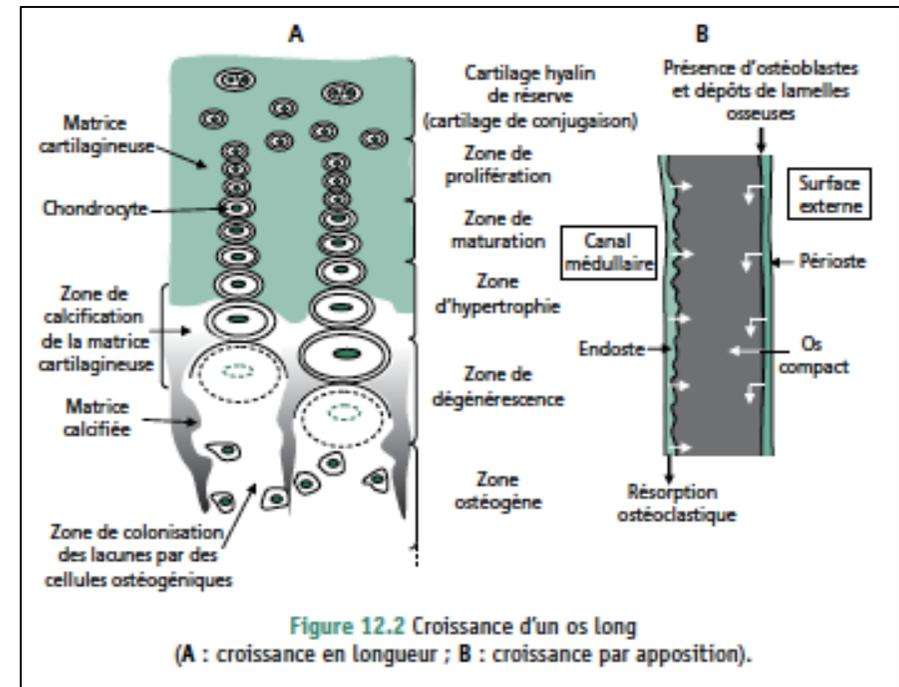


Figure 12.2 Croissance d'un os long
(A : croissance en longueur ; B : croissance par apposition).

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**.

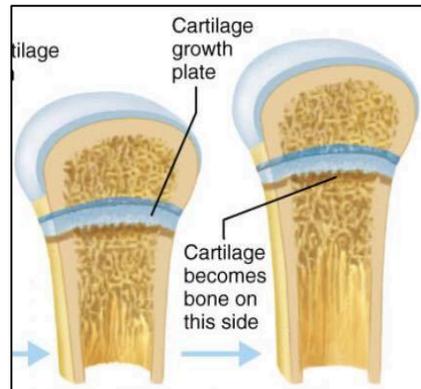
b. EPIPHYSES (centres secondaires d'ossification)

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).

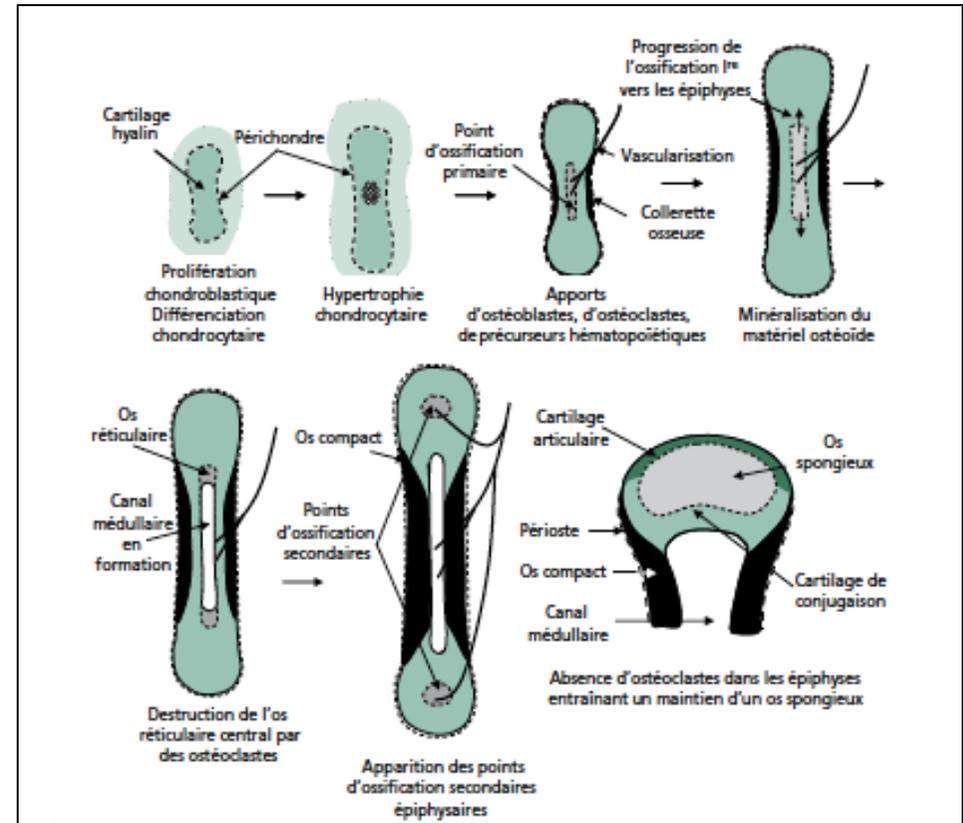
- Disparaît vers 17-18 ans chez la femme et 20-21 ans chez l'homme => **remplacé par du tissu osseux**.
- Seul du cartilage au niveau **articulaire va persister** (aux extrémités des épiphyses).



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).

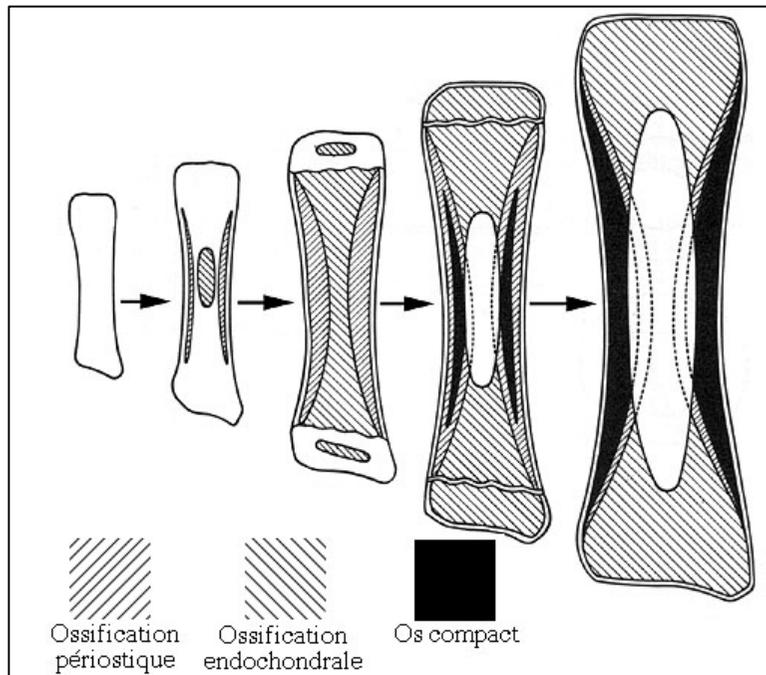
2. Ossification périostique

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).

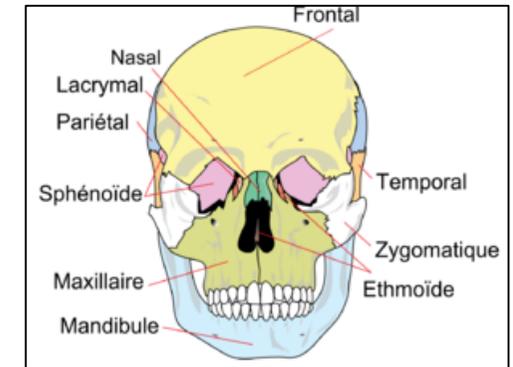
- **Après minéralisation**, ces éléments fibreux non orientés vont se disposer en **couches successives de lamelles d'os réticulaire**, déposées de **manière centripète ++ (cf schéma page 2)**

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.

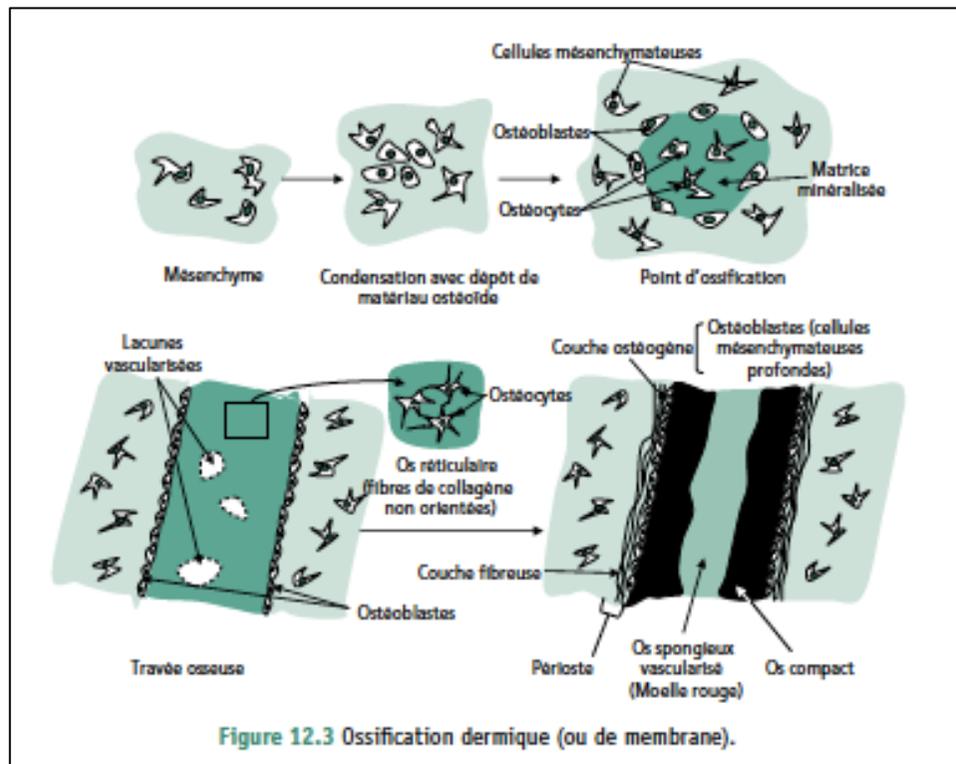
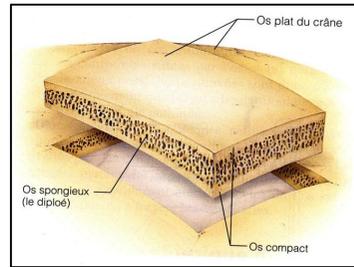


Figure 12.3 Ossification dermique (ou de membrane).

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 monocytaire 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.

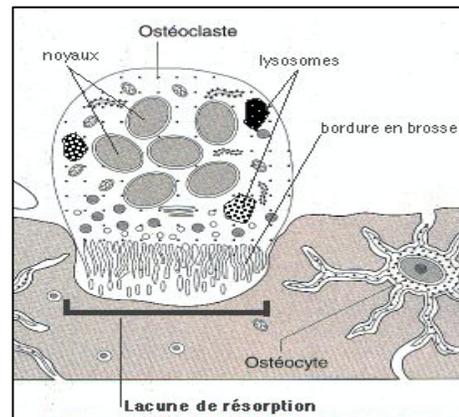
A l'état inactif, initialement, les ostéoclastes sont mono-nucléés (*pré-ostéoclastes*) => **Lorsqu'ils sont activés, les préostéoclastes vont fusionner** pour former des **ostéoclastes plurinucléés**. Ces ostéoclastes vont se regrouper pour former des **foyers de résorption**.

b. Résorption osseuse

① **Rétractation de cellules bordantes activées => 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.**

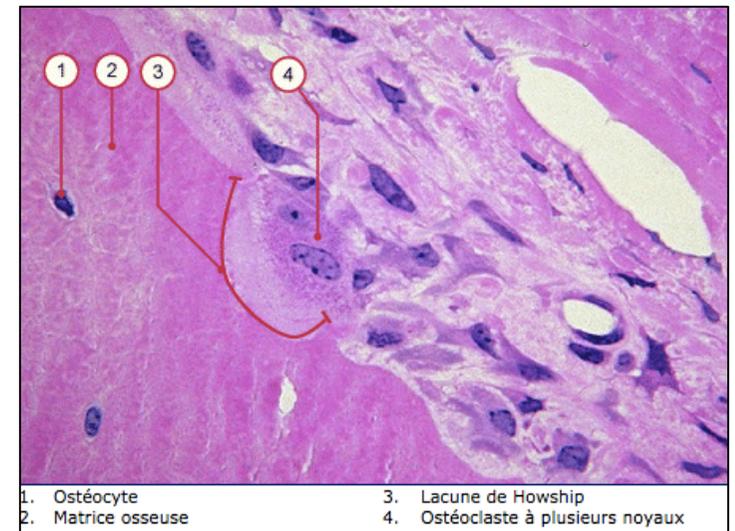
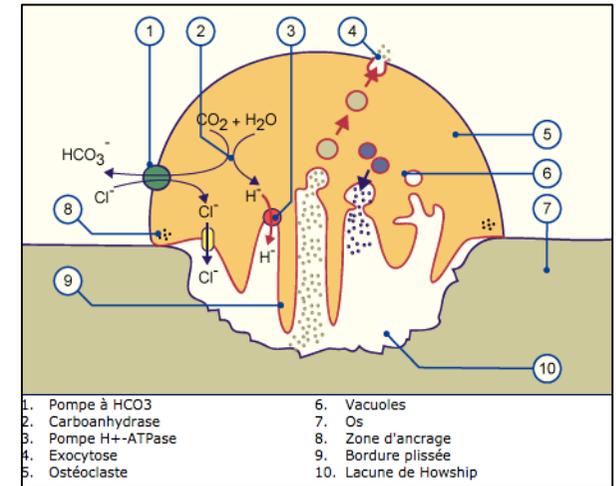
- Points d'adhérence entre **diverses molécules matricielles** (collagène I, vitronectine) & **ostéoclastes** (intégrines membranaires).



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 PO₃-4**.

♥ 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

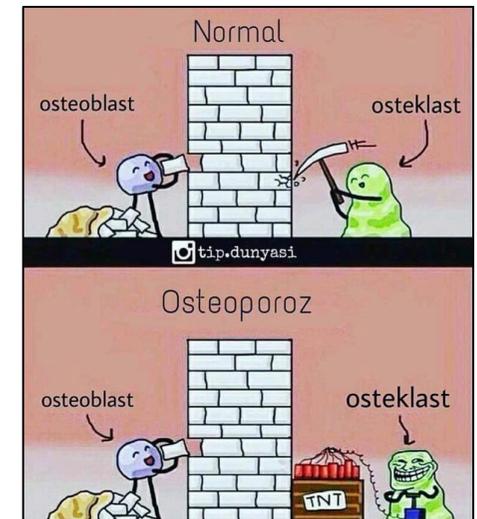
Formes **les plus fréquentes**, principalement liées à l'**âge**, 2/3 fois plus fréquentes chez la **femme** que chez l'homme.

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

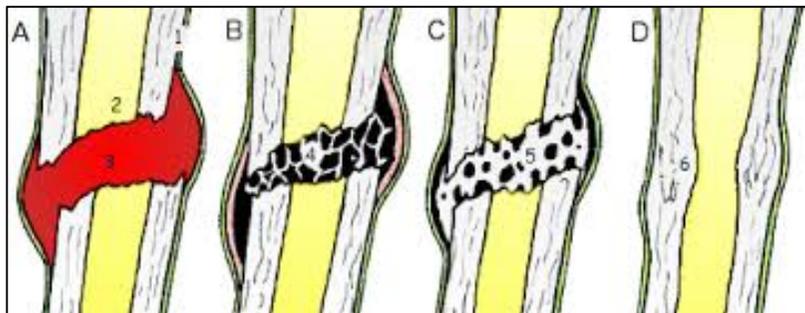
Tissu osseux lésé => **réparation spontanée** => influence des **mêmes facteurs** que lors du développement.

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**.



Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

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 ++) 	<p>FGF2, TGF Béta, BMPs (stimulent la prolifération et différenciation des ostéoblastes)</p>

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 !

