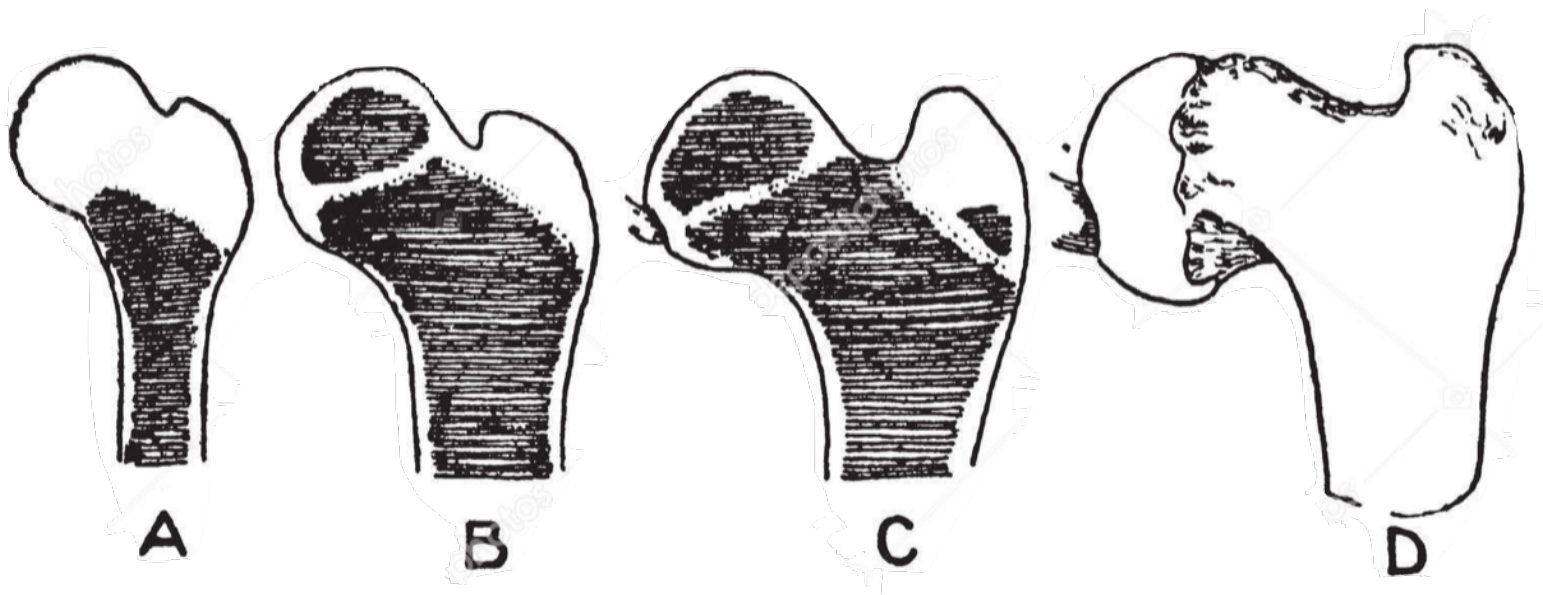


---

# OSTEOGENESE ET DYNAMIQUE TISSULAIRE

---



**L'Ostéogénèse** correspond à l'ensemble des processus d'ossification responsable :  
De la **formation** et de la **croissance initiale** des pièces squelettiques osseuses  
Du **renouvellement** et du **remodelage continu** des tissus osseux chez l'adulte.

Il existe **2 grands types d'ossification** :

• **OSSIFICATION PRIMAIRE**

• **OSSIFICATION SECONDAIRE**

## L'ossification primaire

C'est la mise en place d'un tissu osseux à partir d'un tissu **non osseux** :

-Si on part d'un tissu **Cartilagineux** = ossification **Endochondrale**

-Si on part d'un **Tissu mésenchymateux** = ossification **Périostique ou Dermique**(=de membrane)

(▲ Ne pas faire d'amalgame entre l'ossification périostique et dermique, ce sont deux choses différentes)

### L'ossification endochondrale

Elle assure la **croissance en longueur** des os longs au cours du développement (enfance) jusqu'à l'âge adulte.

Au sein du tissu mésenchymateux initial, on va retrouver un phénomène de **chondrogénèse** (*chondro= cartilage, genèse=commencement. C'est tout simplement l'apparition d'un tissu cartilagineux au sein du tissu mésenchymateux d'origine*) :

Cette chondrogenèse permet de mettre en place l'**ébauche squelettique**.

On retrouve un tissu composé alors de **cartilage hyalin** entouré de **périchondre**.

Elle est de morphologie proche de celle de la future pièce osseuse **mise à part la taille**.

Cette ossification va se faire **différemment en fonction des différents territoires** de l'os.

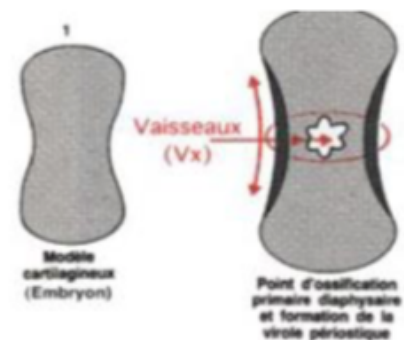
(NDLR : Un os s'organise de façon très schématique, avec une diaphyse centrale et des épiphyses aux extrémités)

### • Diaphyse (centre primaire d'ossification)

♦ Le début de l'ostéogénèse se fait au cours de la **vie fœtale** avec la mise en place d'un **centre primaire d'ossification** au sein de la diaphyse du tissu cartilagineux préalablement constitué.

(NB : on rappelle que cela concerne l'ossification endochondrale)

♦ En ce centre primaire d'ossification on va retrouver la mise en place d'une vascularisation importante au niveau de laquelle le cartilage s'hypertrophie et les chondrocytes sécrètent différentes molécules (*Il faut comprendre l'importance fondamentale de la vascularisation qui permet de nourrir le tissu et qui lui permet in fine de se développer en assurant la sécrétion de divers autres molécules*) :



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

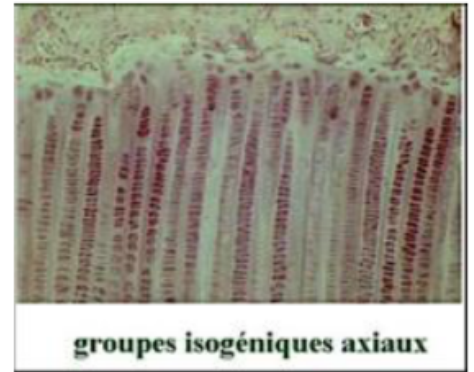
-**Phosphatase alcaline** : permet la **minéralisation** de la **MEC** (*libération de  $P_i$ , liaison  $P_i$ -calcium et la formation de cristaux d'hydroxyapatite.*)

-**Collagène X**

**-Facteur paracrine IHH :**

Il a un rôle important dans les processus d'ossification :

- ▶ Il **active la prolifération** des chondrocytes → Ce qui aboutit à :
    - L'empilement de ces chondrocytes
    - La formation de groupes isogéniques axiaux avec un cartilage sérié à ce niveau
  - ▶ Il provoque la **différenciation des cellules endochondrales en ostéoblastes** dans la région périphérique de la diaphyse, à l'origine d'une **ossification périostique** (apparition d'une gaine osseuse=collerette ou virole osseuse)
  - ▶ Il **provoque la production** :
    - de cartilage hyalin de réserve par les chondrocytes non-hypertrophiés
    - de PTHrp par les cellules périchondrales.
- Elle stimule la prolifération des chondrocytes du cartilage sérié et inhibe leur évolution en chondrocytes hypertrophiés.



♦ **Les chondrocytes hypertrophiques** vont être dans un environnement progressivement minéralisé (**minéralisation de la MEC**) → on assiste à une diminution de l'apport en nutriments. Ils rentrent en **apoptose** (=mort cellulaire coucou la biocell <3) → **apparaissent alors des lacunes séparées par des travées de matrice cartilagineuse minéralisée.**

♦ **Les bourgeons conjonctivo-vasculaires** permettent la **perfusion du tissu** en pénétrant dans les lacunes citées précédemment +++

Ces bourgeons sont constitués :

- De **vaisseaux sanguins**, vecteurs d'un apport de cellules hématopoïétiques
- De **cellules mésenchymateuses périchondrales**, source de cellules ostéogénitrices

Ces **cellules ostéogénitrices** se transforment en **ostéoblastes** qui vont border les travées matricielles et sécréter une **matrice ostéoïde** qui permet :

- La **minéralisation**
- La **formation de l'os primaire endochondrale** (de type réticulaire c'est ban tu coco)

♦ **Les ostéoclastes** détruisent les travées cartilagineuses subsistantes = **formation du canal médullaire au centre de la diaphyse** +++

**•Epiphyses (centre secondaire d'ossification)**

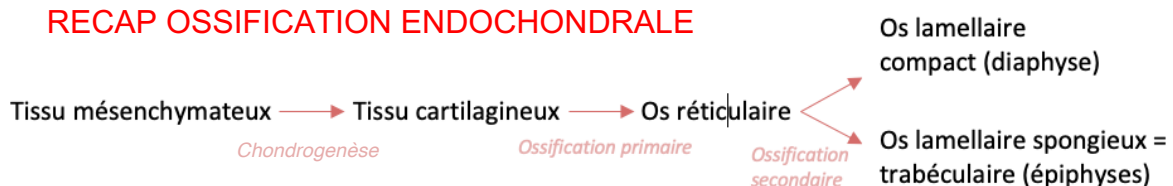
Apparition de **centres secondaires** d'ossification, après la naissance (≠ ossification diaphysaire)

On retrouve d'abord une **hypertrophie chondrocytaire** puis des 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) alors qu'au niveau de la diaphyse on retrouvera un **os lamellaire compact**
- **Il n'y a pas de canal médullaire** +++

Le cartilage de conjugaison entre les épiphyses et la diaphyse est un site de **croissance interstitielle** qui permet l'élongation de l'os en formation = **croissance en longueur.**

**RECAP OSSIFICATION ENDOCHONDRALE**



## L'ossification périostique

Elle permet la croissance des os en **épaisseur et par apposition ++**

Elle est permise par des **ostéoblastes** :

➤ présent à la surface osseuse, ils sécrètent et déposent une matrice ostéoïde qui contient des éléments **fibreux non orientés**

➤ Après minéralisation, ces éléments vont se disposer en couches concentriques successives de lamelles d'os réticulaire, **déposées de manière centripète ++**

## L'ossification dermique (ou de membrane)

• Réalisée **directement au sein du tissu mésenchymateux** (▲ ≠ de l'ossification endochondrale ou on passe d'abord par un phénomène de chondrogénèse, on garde la tête haute les ptits potes <3)  
Elle concerne la formation des **os plats** comme la **majorité des os du crâne** !

• Pour ces os, il existe un tissu mésenchymateux à l'origine, dérivé du **feuillet neuroectodermique**.

• On retrouve des **cellules progénitrices** au sein du tissu mésenchymateux qui vont former des agrégats, vont proliférer et se transformer en ostéoblastes suite à l'arrivée d'une vascularisation.  
Ces ostéoblastes sécrètent une matrice ostéoïde et deviennent des **ostéocytes**, emprisonnés dans la matrice qu'ils ont élaborée et qui s'est minéralisée.

• À sa périphérie, il y a une zone de contact avec le mésenchyme environnant.

• On retrouve alors la formation d'un tissu périostique avec présence de lamelles osseuses.  
Ces lamelles vont être remodelées et modifiées par les ostéoblastes et ostéoclastes lors de l'ossification secondaire comme c'est le cas lors de l'ossification endochondrale.

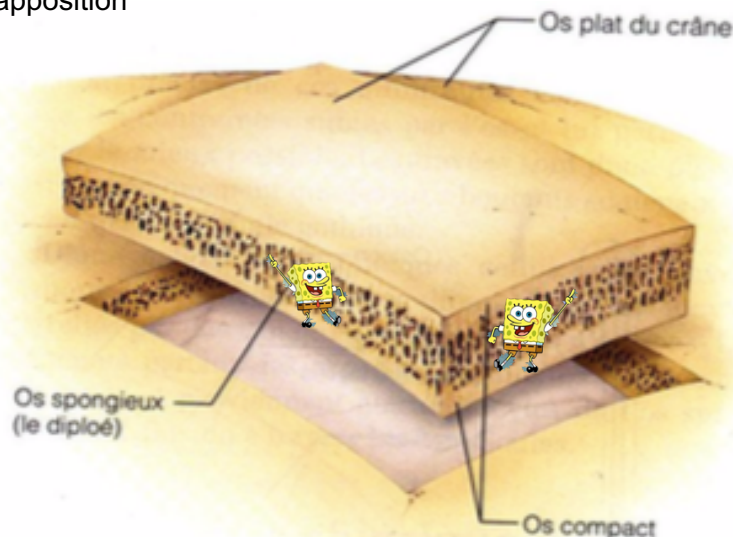
▲ **Il y a donc des différences notables dans la partie initiale entre ces types d'ossifications qui sont par contre assez identiques dans leur partie finale +++**

Les Os plat présentent :

▸ Une partie centrale (= **diploé**) → **os lamellaire spongieux** (=trabéculaire), avec présence d'espaces entre les travées osseuses contenant des **CSM** (cellules souches mésenchymateuse) à l'origine du tissu **médullaire hématopoïétique**.+++ (qui participera au renouvellement des cellules sanguines)

▸ 2 tables d'**os lamellaire compact** qui vont enserrer le diploé.

Le périoste périphérique, à la surface de l'os, est le siège d'une activité ostéogénique assurant une croissance par apposition



Essayez de visualiser  
l'aspect spongieux de la  
partie centrale !

# L'ossification secondaire

L'ossification secondaire est une ossification faite à partir des **tissus osseux préexistants**, et préalablement dégradés, réalisée **tout au cours de la vie ++**

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

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

Il y a différents mécanismes qui permettent de mettre en place le tissu osseux :

-Ossification endochondrale = à partir du tissu cartilagineux

-Ossification dermique et périostique = à partir du tissu mésenchymateux

-Ossification secondaire = à partir de tissu osseux préexistant (issu de l'ossification primaire)

**Tissu osseux = Etat dynamique** (remodelage constant/balance permanente entre construction et résorption.)

➤ Cet équilibre est régulé par des **facteurs locaux et des facteurs hormonaux**.

**Cette balance entre production et résorption peut se modifier soit par changement du capital osseux soit par processus de réparation de tissus lésés +++ :**

## 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**

(NB : étymologiquement **claste** signifie **briser** et **blaste** signifie **germe**)

Il existe des cellules bordantes recouvrant les surfaces osseuses.

Elles sont sous l'action de différentes substances, notamment la **vitamine D3 et l'hormone parathyroïdienne (PTH)**.

Ces cellules expriment le **ligand membranaire RANK-L (= ODF)** sous l'influence duquel elles sécrètent de **l'ostéoprotégérine (OPG)**. +++

Ces cellules bordantes vont induire et réguler :

- Les précurseurs issus des lignées monocytaires transformés en préostéoclastes puis ostéoclastes
- la prolifération et la différenciation de ces ostéoclastes, notamment par l'intermédiaire de

## RANK :

- C'est un **rc membranaire**
- Il est exprimé à la surface des précurseurs ostéoclastiques
- Il est activé par fixation de son ligand RANK-L, produit par les ostéoblastes
- Il induit la maturation et l'activation des ostéoclastes

## OPG :

- C'est un facteur soluble
- Il va inhiber l'activation des ostéoclastes.
- Il se lie avec RANK-L et empêche sa liaison avec RANK.



## Résorption osseuse :

♦ Les cellules sont **mononuclées à l'état inactif**, puis les préostéoclastes sont activés (par RANK-L), fusionnent en **ostéoclastes plurinucléés** et forment en se regroupant des **foyers de résorption** !

♦ On assiste à une rétraction de cellules bordantes activées, se positionnant dans les espaces libres à la surface de la matrice osseuse minéralisée.

♦ Il y a une **fixation des ostéoclastes** dans ces cavités par des **contacts focaux** répartis en anneaux à la périphérie de leur face basale. Les ostéoclastes sont alors plaqué contre la matrice osseuse par contact étroit.

Les points d'adhérence impliquent

- Des **intégrines membranaires**
- Diverses **molécules matricielles** (collagène 1, vitronectine...)

Les lacunes de résorption

- Sont creusées en face des ostéoclastes
- Dans la matrice minéralisée (= **lacune d'Howship**)



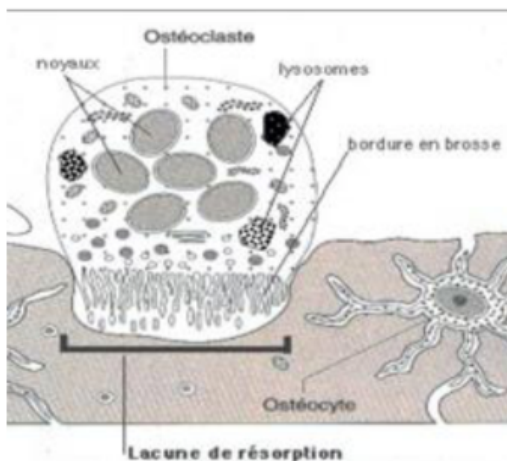
Photo en MO d'un ostéoclaste qui s'est collé à la matrice, a été activé et est devenu plurinucléé, il est en contact avec la matrice grâce à des zones d'adhérences.

Au niveau de ces ostéoclastes on retrouve une **action conjuguée** avec :

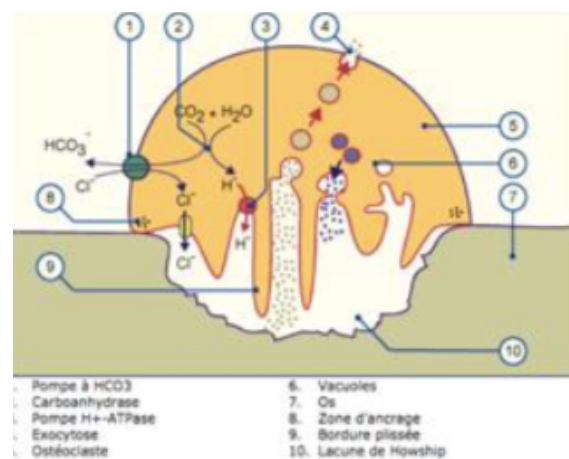
- Une **acidification locale** due à la libération d'ions  $H^+$  via des pompes à protons membranaires au niveau des bordures en brosse qui provoque → **dissolution des sels minéraux**
- Un **déversement d'enzymes lysosomiales** → Qui **digèrent les constituants organiques matriciels**

Cette activité ostéoclastique modifie ainsi la matrice minéralisée +++

A l'issue du creusement de la lacune, les ostéoclastes meurent par **apoptose++**



**Ostéoclastes** enfichés dans les lacunes qu'ils ont eux-mêmes créés. On remarque les importantes **bordures en brosse** à l'interface entre ostéoclaste et matrice.



On visualise à la partie inférieure la **lacune** créée par l'ostéoclaste et dans la partie **supérieure** l'**ostéoclaste** en contact étroit avec la matrice sous la forme d'une **couronne** périphérique. Différents mécanismes de pompes à protons se localisent au niveau des bordures en brosse. Suite à la **libération** de protons et d'enzymes, la lacune se creuse de plus en plus en regard de l'ostéoclaste.

## Reconstruction osseuse :

Fait intervenir des **ostéoblastes** (cellules ostéoprogénitrices) qui sont recrutés à partir de cellules bordantes, présentes au niveau des lacunes de résorption.

Ces cellules vont proliférer et se différencier en périphérie.

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

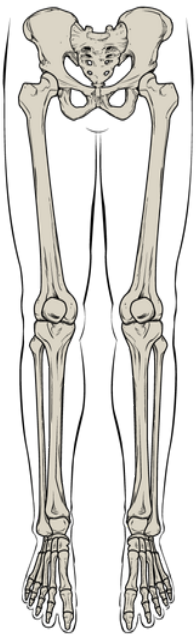
(NB : en gros, les cellules bordantes = ostéoblastes inactifs et ce sont les ostéoblastes activés qui permettent la néoformation osseuse)

Secondairement, cette matrice va se minéraliser par enrichissement en **ions  $\text{Ca}^{++}$**  (favorisé par la présence d'ostéocalcine, produite par les ostéoblastes) et en **ions  $\text{Po}_4^{3-}$** .

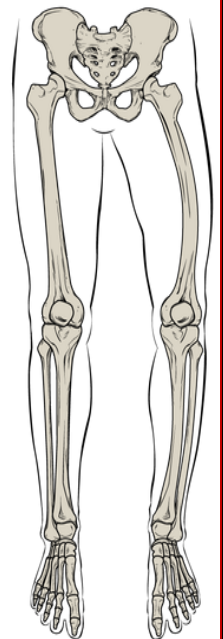
**Les ostéoblastes produisent la matrice ostéoïde + favorisent sa minéralisation**

### PATHO : MALADIE DE PAGET

Normal



Paget's disease



- Maladie osseuse **bénigne** au cours de laquelle il y a une accélération des processus de remodelage osseux. *(Comme on l'a dit le remodelage est un phénomène physiologique. Cependant c'est lorsqu'il s'emballe que l'on rentre dans la pathologie)*
- 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**. Elles sont généralement localisées et 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 dues aux déformations osseuses)
- Traitements : **Biphosphonate + substances anti-ostéoclastiques** de manière à limiter la résorption osseuse et l'hyperactivité de remodelage. *(NB : En effet on reprend toujours cette notion d'équilibre et si l'activité ostéoclastique est trop importante, la néoformation osseuse va elle aussi être perturbée)*

## Dynamique des tissus osseux

### Capital osseux lié à l'âge :

Durant l'**enfance/ l'adolescence**, le capital osseux ne fait **qu'augmenter**

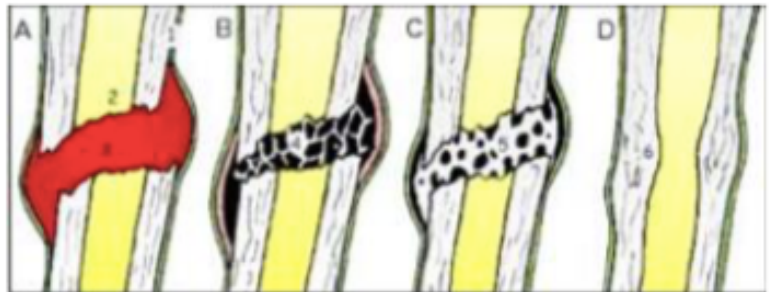
**Adultes jeunes**, on retrouve un **équilibre** entre résorption et élaboration

**Personnes âgées** : la **résorption est majoritaire** : la perte osseuse est accélérée lors de la ménopause

## PATHO : OSTEOPOROSE

- Il y a un **déséquilibre** entre production et résorption
  - On remarque une **inefficacité progressive du remodelage osseux** au cours du vieillissement avec une perte de masse osseuse
  - Le manque de sollicitation mécanique entraîne une immobilisation qui augmente la fragilité et favorise la déminéralisation
  - Les **os sont plus fragiles** avec des risques de **fractures** surtout au niveau des membres (col du fémur) et de la colonne vertébrale (tassement des vertèbres)
- Ces fractures peuvent engager le **pronostic vital** des patients âgés et représentent un **problème de santé publique** majeur (et bjr la SSH) +++

OSTEOPOROSE PRIMAIRE	OSTEOPOROSE SECONDAIRE
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Forme la <b>plus fréquente</b></li> <li>- Principalement liée à <b>l'âge</b></li> <li>- 2/3 fois + fréquente chez la <b>femme</b> suite au déficit d'œstrogènes durant la ménopause.</li> <li>- On assiste à l'accélération de la perte osseuse.</li> <li>- L'augmentation du risque d'ostéoporose est évaluée par <b>ostéodensitométrie</b></li> </ul>	<p>L'ostéoporose secondaire fait suite à :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- certaines <b>pathologies</b> comme le dysfonctionnement thyroïdien/parathyroïdien où polyarthrite rhumatoïde</li> <li>- un traitement (<b>iatrogénie</b>)</li> </ul>



### Capacité réparatrice des tissus osseux :

Pour les tissus osseux lésés, il existe une **réparation spontanée** sous l'influence des **mêmes facteurs** que lors du développement.

#### • Au niveau du site lésé :

- On retrouve une importante **vascularisation** (angiogenèse)
- Il y a **élimination des débris** tissulaires et cellulaires secondaires à la lésion
- Puis la **prolifération de cellules mésenchymateuses** participant à la réparation

• On assiste ensuite à la mise en place d'un **tissu transitoire de comblement** (=cal) mésenchymateux puis cartilagineux avec différenciation des ostéoblastes :

- A partir du **périoste** et de **l'endoste**
- De manière à produire du matériau ostéoïde qui se substitue **progressivement** au cal mis en place



# Régulation des processus d'ossification

## Les facteurs mécaniques :

### ♦ Les ostéocytes

- Sont sensibles aux forces mécaniques exercées sur le tissu osseux
- Transmettent des informations aux ostéoblastes et aux cellules bordantes grâce au contact établi par les prolongements cytoplasmiques

### ♦ La stimulation mécanique entraîne

- Une induction des processus ostéogéniques et de résorption
- Une modification des structures osseuses préexistantes

*Exemple : Sollicitations posturales anormales fréquentes ou continues, déformations.*

## Les facteurs locaux et endocriniens :

La régulation se fait aussi grâce à des facteurs moléculaires, de façon direct ou indirect, avec modulation des cellules à activités ostéogénique et ostéoclastique

On retrouve l'intervention de :

- Diverses **hormones** à action **paracrine ou autocrine** (*facteurs de croissance, cytokines*)
- Divers **ions, Vitamines, Protéoglycanes**

Facteurs stimulant la production de la masse osseuse	Facteur modulant la résorption osseuse
<p>ϕ <u>Hormones stimulant ostéogénèse :</u> -</p> <p><b>Androgènes ; leptine</b></p> <p><b>-Vitamine D</b> → Elle favorise l'absorption intestinale de <math>Ca^{++}</math> et sa fixation osseuse</p> <p><b>-Œstrogènes</b> (<i>ostéoporose, ménopause, chute œstrogènes</i>)</p> <p>ϕ <u>Facteurs de croissance</u></p> <p>ϕ <u>FGF2 / TGFB / BMPs</u></p> <p>- Encourage aussi l'ostéogénèse par <b>stimulation</b> de la <b>prolifération</b> et de la <b>différenciation</b> des <b>ostéoblastes</b></p>	<p>ϕ <u>IL-1 ; TNFα ; Vitamine D ; PTH</u></p> <p><b>Stimulent indirectement</b> l'activité des <b>ostéoclastes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En provoquant la production de facteurs moléculaires locaux (IL6 ; IL- H) par les ostéoblastes</li> <li>- En entraînant par action autocrine → L'expression d'ODF (RANK-L) → Induisant l'activation ostéoclastique</li> </ul> <p>ϕ <u>Calcitonine</u></p> <p>- Action <b>antagoniste</b> sur la <b>résorption</b></p> <p><b>-Inhibition</b> activité des ostéoclastes</p>

Il y a donc une sorte de dialogue, **d'activité coordonnée entre ostéoblastes et ostéoclastes**. Car il existe cette balance entre production et résorption et que lorsqu'un ostéoblaste est activé, un ostéoclaste doit l'être également dans le but de maintenir un **remodelage constant**. A partir du moment où cette homéostasie est rompue, on rentre dans la **pathologie** (*cf les patoto de tout à l'h*)

## Résorption osseuse et homéostasie calcique :

► La résorption osseuse entraîne la **mobilisation des ions  $\text{Ca}^{++}$** .

Deux hormones ont un **rôle antagoniste** pour cette mobilisation : **la PTH et la calcitonine**

- **La PTH est hyper-calcémiant** = elle stimule la résorption

- **La calcitonine est hypo-calcémiant** = elle inhibe la résorption

(Explication : La PTH est Hyper-calcémiant ce qui veut dire qu'elle augmente la concentration en calcium dans le sang (aka la calcémie). Pour l'augmenter dans le sang il faut bien qu'elle le trouve quelque part ! et où va-t-elle aller le chercher ? et bien dans les Os !! Et on retrouve la réciproque dans le cas de la calcitonine)

Une **augmentation** de la **sécrétion PTH** ou une **carence en vitamine D** induira donc une **perte osseuse** de calcium et phosphore pouvant induire un **rachitisme** (notamment chez l'enfant).

*Et voilà mes loustiques c'est fini pour ce dernier cours super dense concernant le tissu osseux. Ne paniquez pas il est d'un premier abord... difficile ! mais encore une fois vous verrez que ça va rentrer dans vos petits crânes de futurs médecins comme dans du beurre <3*

*- On va commencer par une BIG dédié à mes deux copilotes de P1 Cindos et Ln(A) (la future major vs êtes pas prêt) et aux anciens Amine et Adil*

*- à ma DreamTeam du turfuuuu Océane et Enza (eh oue les s vive l'histo)*

*- Grosse dédié à Mario l'amoureux des protos, à Hugo (alias GOGO GIACACA) qui voulait pas de dédié sur le tissu osseux mais qui l'a quand même, gros bisous à Theodore (#UE4) qui a sauvé le titre de cette fiche (vous auriez bossé sur la dynamique issulaire sinon) et à rambo qui se prend pour un caïd mais qui est entrain de boire du cidre sans musique msk (MEC L'UE8 A GENOU DEVANT L'HISTO)*

*- A toute l'équipe du tut une team de folie au dams, tiff, charles, sacha, nicco, carlaxatif aka jujul, les deux gonz SSH qui vont finir coucher, elyas, amandine, virgil, lucas et à TOUT LE MONDE <3*

*- Au robzzzz et à sa petite sœur Lucie qui va tout def vu qu'elle surkiffe l'histo*

*- à mes fillots ; Charlotte, Dyna, Léa, Lucy, Thomas et Niels <3 on s'arrache les gars c'est le début d'une super aventure*

*- et pour finir la dernière et non des moindres, énorme dédié pour **Tristan alias Tristampax** sans qui cette fiche n'aurais jamais vu le jour, qui en plus a relu l'INTÉGRALITÉ de ce document et a gentiment corrigé les petites fautes. MERCI MON TRISTOU <3*

*Enfin des gros bisous à vous tous, donnez tout, ne lâchez rien, bossez à fond (même l'orga et la biocell) et vous verrez comme ce qui vous attend vaut mille PACES <3*



*Des bisous de toute l'équipe du tutorat ! on vous aime et on va s'éclater cette année !*