

L'ostéogénèse

L'ostéogénèse représente l'ensemble des processus d'ossifications responsables :

- ☆ de la **formation** et de la **croissance** des pièces squelettiques osseuses
 - ☆ du **renouvellement** et du **remodelage continu** des tissus osseux chez l'adulte
- Nous étudierons 2 grands types d'ossifications :

1) L'ossification primaire

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

- ☆ Si l'on utilise comme base le **cartilage** on parle d'ossification **endochondrale**
- ☆ Si l'on utilise comme base du **tissu mésenchymateux** on parle d'ossification **dermique** (=de membrane), ou d'ossification **périostique**

a) L'ossification endochondrale

➤ On la retrouve lors de la formation des **os longs** et elle assure la **croissance en longueur**

jusqu'à l'âge adulte.

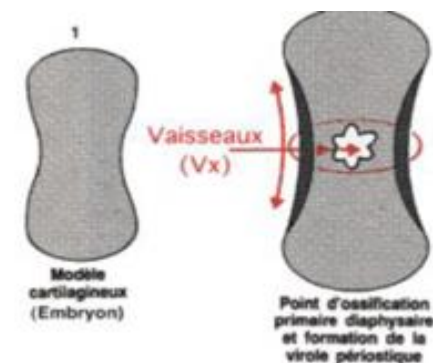
On peut tout d'abord retrouver au sein du tissu mésenchymateux initial une *chondrogénèse* aboutissant à la mise en place d'un tissu *cartilagineux* correspondant à une ébauche squelettique.

➤ Ce tissu cartilagineux:

- ☆ Est constitué de **cartilage de type hyalin** entouré par un *périchondre*
- ☆ Est de morphologie proche de celle de la future pièce osseuse **mise à part la taille**.

(ndlr : on a donc bien ici un morceau de cartilage, qui va nous servir de base pour créer notre pièce osseuse, c'est le principe de l'ossification endochondrale)

1) Au niveau de la diaphyse :



Le début de l'ostéogénèse se fait au cours de la **vie fœtale** entre le 3^{ème} et 4^{ème} mois de gestation avec la mise en place d'un centre primaire d'ossification au niveau de la **région diaphysaire des ébauches**.

En ce centre primaire d'ossification on retrouve la mise en place d'une **vascularisation importante** au niveau de laquelle le cartilage s'hypertrophie et les chondrocytes sécrètent différentes molécules :

- ◆ **Le VEGF (facteur de croissance vasculaire)** promouvant la vascularisation de l'ébauche
- ◆ **La phosphatase alcaline** intervenant dans la minéralisation de la matrice extra cellulaire (*Libération de Pi Liaison Pi – calcium Formation de cristaux d'hydroxyapatite*)
- ◆ **Le collagène X**
- ◆ **Le facteur paracrine Ihh** avec un rôle

important dans les processus d'ossification

☆ Il active la prolifération des chondrocytes et induit donc :

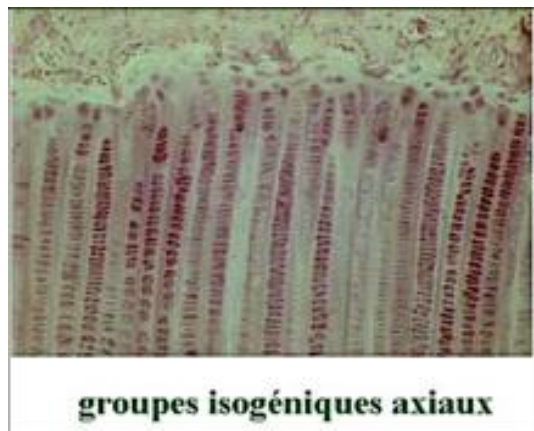
- ◆ Empilement de chondrocytes
- ◆ Formation de colonnes de groupes isogéniques avec donc un **cartilage sérié** à ce niveau

☆ Il existe par ailleurs une **différenciation** des cellules endochondrales en ostéoblastes :

- ◆ Dans la région périphérique diaphysaire
- ◆ A l'origine d'une **ossification périostique** avec formation d'une gaine osseuse en périphérie (=collerette ou virole osseuse)

☆ Et provoque la production :

- ◆ Par les chondrocytes non hypertrophiés de **cartilage hyalin de réserve**
- ◆ Par les cellules périchondrales de PTHrp (« parathyroid hormone related-peptide »)
→ Stimule la prolifération des chondrocytes du cartilage sérié
→ Inhibe leur évolution en chondrocytes hypertrophiés



➤ Les **chondrocytes hypertrophiques** suite à la *minéralisation* progressive de la MEC (diminution apport en nutriments) vont entrer en apoptose avec la création **de lacunes** à leurs emplacements et séparées par des travées de matrice cartilagineuse minéralisée.

➤ Les **bourgeons conjonctivo-vasculaires** pénètrent dans les cavités ainsi formées. Cette progression du réseau vasculaire se fait entre autre sous l'action du **VEGF** qui stimule l'afflux de ces vaisseaux. Ces bourgeons sont constitués :

★ **De vaisseaux sanguins**, vecteurs d'un apport de cellules hématopoïétique (dont des cellules pro-ostéoclastiques)

★ **De cellules mésenchymateuses péri-chondrales**, source de cellules ostéogénitrices

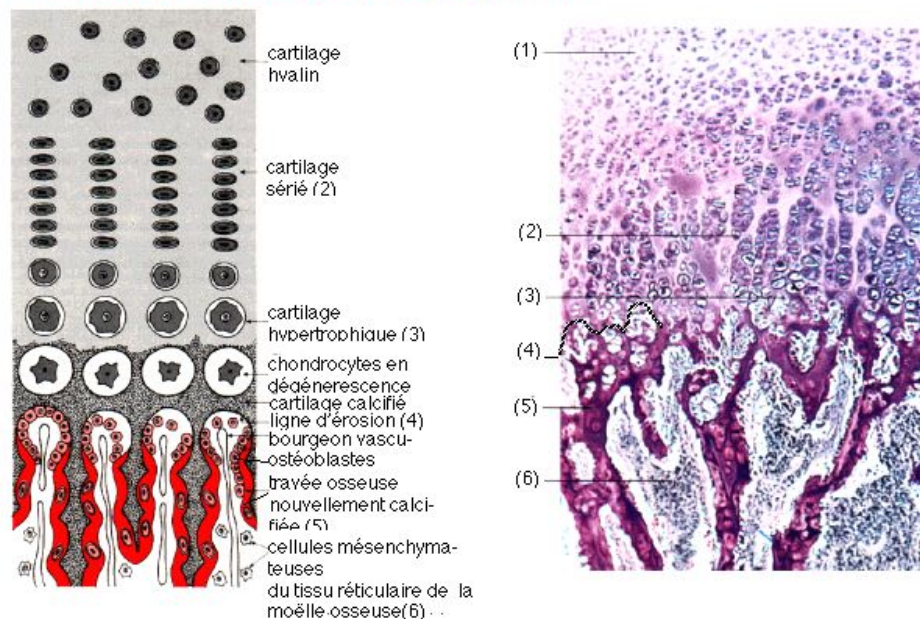
➤ Les cellules **ostéogénitrices** transformées en ostéoblastes bordent les travées matricielles et sécrètent une matrice ostéoïde. Cette **matrice ostéoïde** permet :

★ La minéralisation
 ★ La formation de l'os primaire endochondrale (de type réticulaire)

➤ Les ostéoclastes détruisent les cloisons cartilagineuses subsistantes.

A la **partie centrale de la diaphyse**, on retrouve la formation d'un **canal médullaire** formée par dégradation ostéoclastique. Secondairement se forme un **os lamellaire** compact due à un *remodelage* des structures osseuses précédentes via une action combinée d'ostéoblastes et d'ostéoclastes.

OSSIFICATION ENDOCHONDRALE



(ndlr, petit schéma from the internet lol, en vrai il m'aidait grave à comprendre/visualiser l'ossification endochondrale et surtout l'histoire des bourgeons conjonctivo-vasculaire)

2) A niveau des épiphyses

➤ On retrouve un **centre secondaire d'ossification** au niveau des épiphyses apparaissant après la naissance. On retrouve une **hypertrophie chondrocytaire** dans un premier

temps.

Les étapes d'ossification sont **semblables** à celles observées dans la diaphyse à la différence que :

- ☆ L'os réticulaire est issu de l'ossification primaire et sera remodelé en tissu osseux lamellaire spongieux (os trabéculaire)
- ☆ Les épiphyses **ne présentent aucun canal médullaire ++**

➤ Le **cartilage de conjugaison ++**, localisé entre épiphyse et diaphyse, est une zone cartilagineuse qui est le site d'une **croissance** interstitielle à l'origine de l'élongation de l'os en formation (croissance en longueur). Il disparaît au début de l'âge adulte, vers **17-18 ans chez la femme** et **20-21 ans chez l'homme** (donc no worries si vous êtes tous petits les gars, vous avez encore une chance).

Remplacé par du tissu osseux, seuls subsistent les **cartilages articulaires à l'extrémité de chacune des épiphyses. ++**

b) Ossification périostique

➤ Elle permet la croissance des os cette fois en **épaisseur** et **par apposition** Elle est permise par des **ostéoblastes** :

- ☆ Présents à la surface osseuse
- ☆ Ils sécrètent et déposent une matrice ostéoïde

➤ Cette **matrice ostéoïde**

- ☆ Contient des **éléments fibreux non orientés**
- ☆ Subit une **minéralisation** de manière à présenter des couches concentriques successives de lamelles d'os **réticulaire** déposées de manière **centripète**

c) Ossification dermique/de membrane

➤ Elle présente la particularité de se faire **directement au sein d'un tissu mésenchymateux** et concerne notamment la **formation des os plats** au niveau :

- ◆ Delaboîtecranienne
- ◆ Maxillaires
- ◆ D'une partie des mandibules

Ainsi, pour ce qui concerne la majorité des **os du**

crâne, il existe un issu mésenchymateux à l'origine, dérivé du feuillet neuroectodermique ; les cellules des crêtes neurales étant à l'origine de ce tissu.

➤ 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 qui s'est minéralisée.**

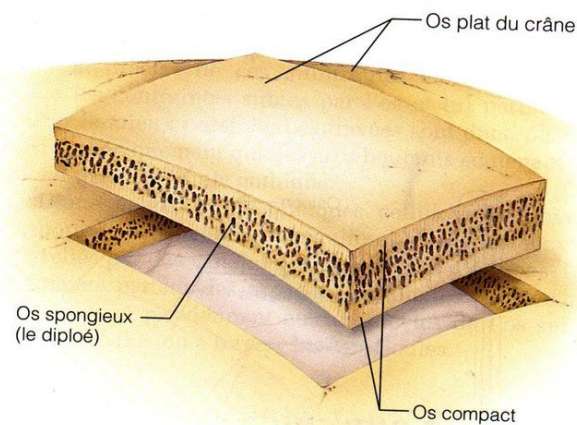
➤ Ce tissu osseux formé sera dans un premier temps de **type réticulaire ++**

Puis en périphérie, à la zone de contact avec le mésenchyme environnant, il y a formation du tissu périostique et ainsi apparition de lamelles osseuses.

On assiste ensuite à un **remodelage** des structures osseuses :

- ☆ Avec mise en jeu des ostéoblastes et des ostéoclastes
- ☆ Dans un processus **d'ossification secondaire**

Il y a donc des différences notables dans la partie initiale entre ces types d'ossifications ++ (assez identique dans la partie finale).



➤ La partie centrale de l'os (**diploé**) correspond à un **os lamellaire spongieux (trabéculaire)**. Il contient des espaces entre travées osseuses où des **cellules mésenchymateuses** sont à l'origine du **tissu médullaire hématopoïétique** qui participera au renouvellement des cellules sanguines.

➤ L'os lamellaire compact (plus en périphérie) est composé de deux tables enserrant la diploé. Et le

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

II) L'ossification secondaire

➤ Lorsque qu'un tissu osseux est formé à partir d'un **tissu osseux préexistant** et **préalablement dégradé**.

Suite à l'ostéogénèse initiale, les structures osseuses élaborées primitivement sont de type **réticulaire** et vont être dégradées et remplacées par des **tissus lamellaires** (os soit trabéculaire soit compact).

Ainsi cette ossification secondaire correspond à une ossification :

- ☆ A partir d'un **tissu osseux préexistant**
- ☆ Et qui existe **tout au cours de la vie**

➤ Donc différents mécanismes permettent différents types de mise en place de tissu osseux :

- ☆ Soit à partir d'un **tissu mésenchymateux** (ossification dermique)
- ☆ Soit d'un **tissu cartilagineux**
- ☆ Soit d'un **tissu osseux préexistant**

➤ Le tissu osseux vit dans un **état dynamique** et subit un **remodelage constant** avec un équilibre entre les processus de construction et de résorption. Cet équilibre sera lui même régulé par la **sécrétion des facteurs** locaux et hormonaux. Cette balance entre production et résorption peut se modifier :

- ☆ Soit par *changement du capital osseux*
- ☆ Soit par *processus de réparation de tissus lésés*

a) Remodelage osseux

➤ Il implique des unités fonctionnelles

◆ **Ostéoclastes et ostéoblastes**

◆ Ces cellules agissent avec intervention coordonnée dans l'espace et dans le temps.

- ☆ Phase de résorption du tissu osseux →

recrutement et activation d'ostéoclastes

- ☆ Phase de néoformation osseuse → Impliquant des ostéoblastes

1) Recrutement et activation des ostéoclastes

➤ Il existe des **cellules bordantes recouvrant les surfaces osseuses**.

Ces cellules sont sous l'action :

- ◆ De l'hormone parathyroïdienne (**PTH**)
- ◆ Vitamine **D3**

Ces cellules expriment un ligand membranaire **RANK-L** (=ODF pour « ostéoclast differentiation factor »).

Elles induisent et régulent :

- ☆ Les précurseurs issus des lignées **monocytaires** transformés en **préostéoclastes** puis ostéoclastes
- ☆ Ces différentes cellules vont pouvoir proliférer/se différencier sous l'action de ces facteurs

RANK	OPG
<ul style="list-style-type: none"> ◆ Récepteur membranaire ◆ Exprimé par des précurseurs ostéoclastiques ◆ Activé par la fixation de son ligand RANK-L (produit par les ostéoblastes) ◆ Induit la maturation et l'activation des ostéoclastes 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Facteur soluble inhibant l'activation ◆ Lie RANK-L ; empêche la fixation de RANK

Les cellules sont **mononuclées** à l'état inactif. Puis les **préostéoclastes** activés **fusionnent** en ostéoclastes **plurinucléés** se regroupant pour former des foyers de **résorption**.

2) La résorption osseuse

➤ On assiste à une **rétractation** de cellules bordantes activés se positionnant dans les espaces libres à la surface de la matrice minéralisée.

Il y a fixation des ostéoclastes dans les cavités par contacts focaux répartis en un **anneau** à la périphérie de leur face basale. Les ostéoclastes sont alors plaqués contre la matrice osseuse (contact étroit).

☆ **Les points d'adhérence impliquent**

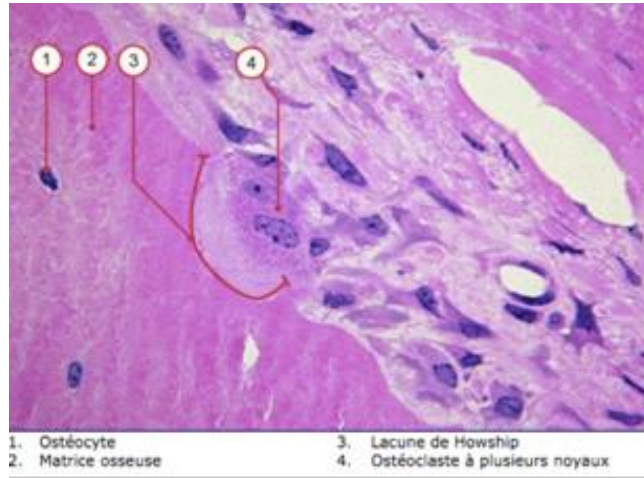
- ◆ Des intégrines membranaires
- ◆ Diverses molécules matricielles (collagène I, vitronectine...)

☆ **Il va y avoir des lacunes de résorption**

- ◆ Creusées en face des ostéoclastes
- ◆ Dans la matrice minéralisée (lacune de Howship)

L'ostéoclaste s'est **collé** à la matrice, a été active et est devenu plurinucléé, il est en contact avec la matrice avec des zones d'adhérence.

On voit sur la photo en MO l'irrégularité de la surface de la matrice. L'ostéoclaste a déjà créé sa lacune de résorption.



+++ Cette matrice minéralisée est modifiée :

- ☆ **Acidification qui entraîne la dissolution des sels minéraux**
- ☆ **Par des enzymes qui entraînent la digestion des constituants organiques**

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

Au niveau de ces ostéoclastes on retrouve une

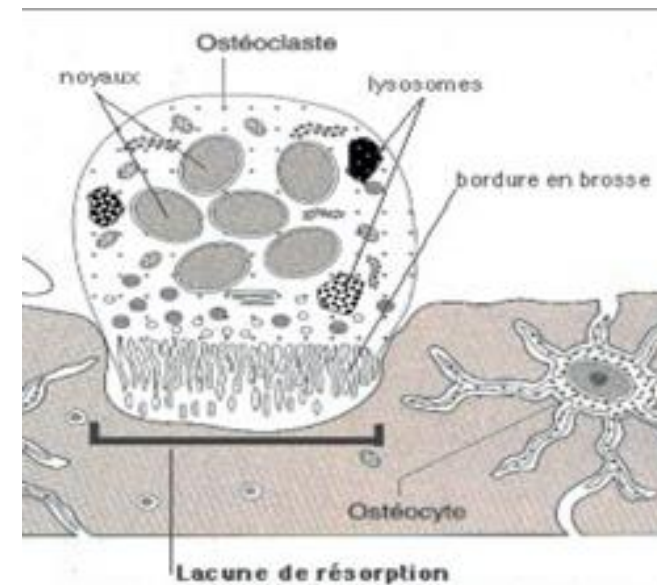
action conjuguée avec :

☆ **Acidification locale**

→ Libération d'ions H^+ via des pompes à protons membranaires au niveau des bordures en brosse et donc, **dissolution** des sels minéraux

☆ **Déversement** d'enzymes lysosomiales

→ Qui **digèrent** les constituants organiques matriciels



A)

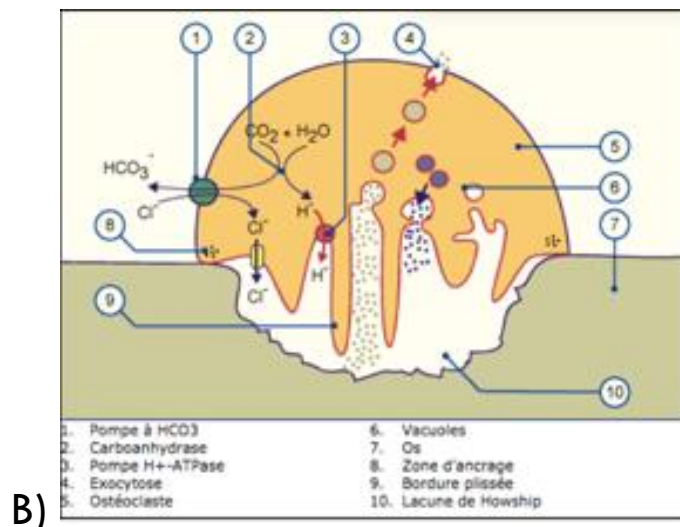


Schéma A : Ostéoclastes enfichés dans les lacunes qu'ils ont eux-mêmes créées. On remarque les importantes **bordures en brosses** à l'interface entre ostéoclaste et matrice.

Schéma B : 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 (ces dernières augmentant la surface de contact entre ostéoclaste et lacunes). Suite à la **libération** de protons et d'enzymes, la lacune se

creuse de plus en plus en **regard** de l'ostéoclaste.

3) Reconstruction osseuse

➤ Cette reconstruction osseuse met en jeu des ostéoclastes et des cellules ostéoprogénitrices. Les ostéoblastes sont recrutés à partir de **cellules bordantes** présentes dans la lacune de résorption

☆ Les cellules prolifèrent et se différencient en périphérie.

☆ Les ostéoblastes **produisent les constituants matriciels** formant la matériau ostéoïde remplissant la lacune précédemment formée.

- Secondairement ce matériel matriciel se **minéralise**

☆ **Par enrichissement en ions Ca^{2+} → Favorisé**
par la présence d'ostéocalcine produite par les
ostéoblastes

★ **Par enrichissement en ions PO_3^{4-}**

INSTANT PATHO : La maladie de Paget

- Maladie osseuse **bénigne** (pas cancéreuse) caractérisée par une accélération des processus de remodelage osseux (*ce remodelage est bien sur physio mais quand il s'emballe il devient patho*)
- **Déformations osseuses** importantes (préférentiellement dans les os du bassin ; colonne vertébrale ; fémur) qui progressent lentement ; sont localisées ; et ne s'étendant pas à d'autres os
- **Douleurs**
 - ☆ Dues aux atteintes articulaires (au niveau de la hanche ou des genoux par exemple)
 - ☆ Dues aux compressions des tissus nerveux voisins
- Le **traitement** passe par
 - ☆ Des biphosphonates (substances anti-ostéoclastiques)
 - ☆ Des médicaments limitant la résorption osseuse et l'hyperactivité de remodelage

b) Dynamique des tissus osseux**1) Capital osseux lié à l'âge**

- ☆ **Enfance/adolescence**, le capital osseux ne fait qu'augmenter
- ☆ **Adultes/jeunes**, on retrouve un équilibre entre résorption et élaboration
- ☆ **Âgés** : la résorption est majoritaire, la perte osseuse (ostéoporose) est accélérée à la ménopause.

INSTANT PATHO : L'ostéoporose

- **Déséquilibre** production/résorption
- Inefficacité progressive du **remodelage** osseux au cours du vieillissement avec perte de masse osseuse
- Manque de sollicitation mécanique : immobilisation qui augmente la fragilité et favorise la déminéralisation
- Os plus **fragiles** avec risques de fractures surtout :
 - ☆ Membres (col du fémur)
 - ☆ Colonne vertébrale (tassement des vertèbres)

Ces fractures peuvent engager le pronostic vital des patients âgés → **problème de santé publique majeur +++**

Ostéoporose primaire :

Forme la plus fréquente, liée à l'âge et **2/3 fois** + fréquente chez la **femme** suite au déficit d'**œstrogènes** durant la ménopause → accélération de la perte osseuse

Ostéoporose secondaire :

Suite à certaines pathologies, ou suite à un traitement (iatrogénie)

2) Capacité réparatrice des tissus osseux

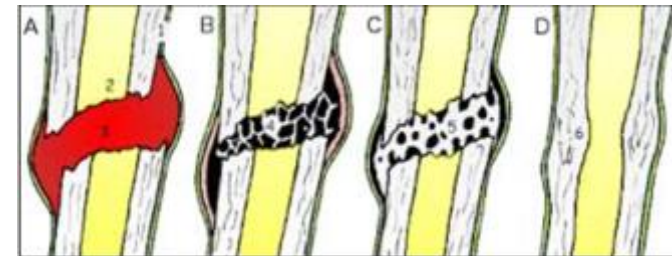
➤ Pour les tissus osseux lésés, il existe une **réparation spontanée** sous l'influence des mêmes facteurs que lors du développement.

Au niveau du site lésé

→ Arrive une **vascularisation** importante (angiogenèse)
 → Il y a **élimination des débris** tissulaires et cellulaires secondaires à la lésion
 → Puis **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



Ainsi on assiste à l'apparition d'un **tissu ostéoïde minéralisé** lui même remodelé par **ostéoclastes ++**

III) Régulation des processus d'ossification

a) Facteurs mécaniques

- Les **ostéocytes**
 - ☆ Sont sensibles aux forces mécaniques exercées sur le TO
 - ☆ Transmettent des informations aux ostéoblastes et aux cellules bordantes → via contact par **prolongements cytoplasmiques ++**

➤ **La stimulation mécanique entraîne**

- ☆ Une induction des processus ostéogénique et/ou résorption induits
- ☆ Une modification des structures osseuses préexistantes

Exemple : Sollicitations posturales anormales fréquentes ou continues, déformations

b) Facteurs locaux et endocrines

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

➤ Interviennent :

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

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

Il y a donc une sorte de dialogue, **d'activité coordonnée entre ostéoblastes et ostéoclastes**, ce qui trouve son sens dans le fait qu'il existe une balance entre production et résorption et que donc lorsqu'un ostéoblaste est activé, un ostéoclaste doit l'être également dans le but de maintenir un **remodelage constant**.

c) Résorption osseuse et homéostasie calcique

➤ La résorption osseuse entraîne la **mobilisation des ions Ca^{++}** . Deux hormones ont un **rôle antagoniste** pour cette mobilisation : la PTH et la calcitonine

☆ **La PTH est hyper-calcémiante**

☆ **La calcitonine est hypo-calcémiante**

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).