

HISTOLOGIE DES OS

INTRODUCTION

Le **tissu osseux** est un tissu conjonctif de soutien fortement différencié qui se distingue des autres tissus conjonctifs notamment pour sa **matrice extracellulaire minéralisée**. A l'instar des autres tissus conjonctifs, le tissu osseux présente une large matrice extracellulaire dans laquelle sont parsemées des cellules résidentes qui en synthétisent les principales composantes. Le tissu osseux est le constituant principal du squelette adulte, il fournit un support solide au corps, protège les organes vitaux et présente des cavités contenant la moelle osseuse, où les cellules du sang y sont formées.

Le tissu osseux constitue à lui seul près de 20% du poids corporel. Le système squelettique assure plusieurs fonctions fondamentales :

- **Le soutien.** Les os du squelette forment une structure rigide qui sert de support aux tissus mous et de point d'attache aux tendons de la plupart des muscles squelettiques.
- **La protection.** Les os du squelette protègent les organes internes les plus importants contre les blessures. Par exemple, les os du crâne protègent l'encéphale, les vertèbres protègent la moelle épinière et la cage thoracique protège le cœur et les poumons.
- **Le mouvement.** La plupart des muscles squelettiques sont reliés aux os ; lorsqu'ils se contractent, ils agissent comme des leviers sur les os pour produire le mouvement. Nous abordons cette fonction en détails dans le chapitre 10.
- **L'homéostasie des minéraux.** Le tissu osseux sert de réservoir à plusieurs minéraux, notamment le calcium et le phosphore, qui contribuent à la résistance des os. Selon les besoins de l'organisme, les os libèrent des minéraux dans le sang pour maintenir l'équilibre des minéraux (homéostasie) et les distribuer à d'autres parties du corps.
- **La formation des cellules sanguines.** Dans certains os, un tissu conjonctif appelé **moelle osseuse rouge** produit les érythrocytes, les leucocytes et les thrombocytes au cours du processus de l'**hématopoïèse**. La moelle osseuse rouge est composée de cellules sanguines en formation, d'adipocytes, de fibroblastes et de macrophagocytes à l'intérieur d'un réseau de fibres réticulaires. Elle est également présente dans les os en formation du fœtus et dans certains os adultes, en particulier dans les os plats tels que les os du bassin, les côtes, le sternum, les vertèbres et les os du crâne ainsi que les extrémités des os longs des bras et des cuisses.

La différence la plus notable du tissu osseux avec les autres tissus conjonctifs est sans doute le fait que sa matrice soit minéralisée, produisant un tissu résistant et rigide capable de fournir un support et une protection à l'organisme. En raison de cette minéralisation, les cellules ne peuvent trouver leur apport par simple diffusion des nutriments dans la matrice osseuse : le tissu osseux est donc vascularisé, contrairement aux tissus cartilagineux. La fraction minérale de la matrice osseuse consiste en un dépôt de sels phosphocalciques sous forme de **cristaux d'hydroxyapatite** $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$. En raison de ce contenu minéral, l'os sert également de site de stockage pour le calcium et le phosphate. La fraction organique de la MEC, synthétisée par les cellules résidentes du tissu osseux, consiste en du collagène de type I principalement et, de manière plus minime, du collagène de type V. Nous reviendrons sur la composition de la matrice osseuse plus en détail ultérieurement.

On distingue deux types de tissu osseux en fonction de leur aspect macroscopique : le **tissu compact (os compact)** et le **tissu spongieux (os spongieux)**. Le tissu compact est une couche dense qui apparaît comme une masse solide et se forme en périphérie de l'os. Le tissu spongieux (ou trabéculaire) consiste en un réseau de spicules osseux ou **travées** qui forme l'intérieur de l'os (l'os spongieux). Les travées délimitent des espaces remplis de moelle osseuse et de vaisseaux sanguins. Tous les os disposent d'une couche superficielle d'os compact disposée autour d'une masse centrale d'os spongieux médullaire, sauf dans des régions où ce dernier est remplacé par une cavité médullaire.

La capacité des os à effectuer leurs fonctions squelettiques est attribuable au tissu osseux, aux ligaments et au cartilage articulaire qui constituent ensemble le **système squelettique**. On retrouve au niveau des os des **surfaces articulaires**. Les os peuvent s'articuler entre eux par plusieurs types d'articulations : les articulations synoviales (les plus communes), les articulations cartilagineuses ou les articulations fibreuses. Dans le cas des articulations synoviales, du cartilage hyalin recouvre les surfaces articulaires et permet la mobilisation de deux ou de plusieurs os autour d'un ou de plusieurs axes. Les surfaces osseuses permettent également l'insertion de tissus conjonctifs denses, continus avec des muscles (**tendons** et **aponévroses**), ou stabilisant des articulations (**ligaments**). Nous reviendrons sur ces articulations dans le cours d'anatomie générale.

ANATOMIE MACROSCOPIQUE : CLASSIFICATION

Chez l'humain, le squelette comprend au total 206 os. Ces os sont répartis en deux groupes : **axial** et **appendiculaire**. Le **squelette axial** suit l'axe longitudinal du corps humain et comprend les os de la tête, de la colonne vertébrale et de la cage thoracique. Ils forment la charpente principale du tronc. En règle générale, ils ont pour fonction de protéger, de soutenir ou de porter les autres parties du corps. Le **squelette appendiculaire** est constitué des os des membres supérieurs et inférieurs, et les ceintures osseuses qui fixent les membres au squelette axial. Les os des membres nous permettent de nous déplacer et de manipuler les objets de notre environnement.

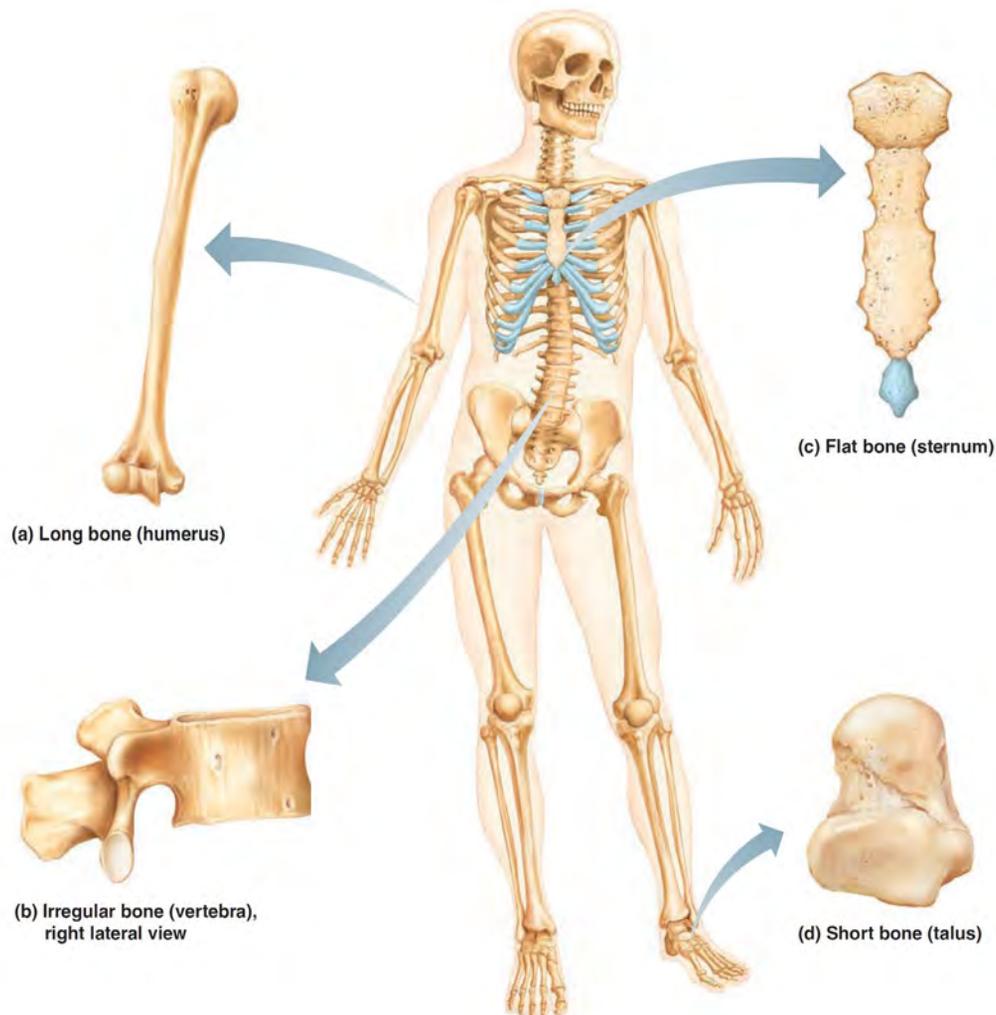
La forme globale de l'os est également un critère de classification :

- Les **os longs** sont des os tubulaires dont la longueur excède par rapport à la largeur. Ils consistent en un long tube cylindrique et deux extrémités renflées. Le long manche cylindrique s'appelle la **diaphyse** tandis que les extrémités sont les **épiphyes** (épiphyse proximale et distance en fonction de sa position par rapport au squelette axial). Les os longs se retrouvent notamment au niveau du squelette appendiculaire. Remarquez que cette classification des os reflète leur forme

allongée et *non* leur taille : les os des phalanges sont des os de type long, même s'ils sont de petite taille.

- Les **os courts**, qui sont égaux en diamètre et en longueur, de forme globalement cubique. Ils s'observent uniquement au niveau de la cheville et du poignet.
- Les **os plats** sont fins et aplatis. Ils ont généralement un rôle de protection (os plats de la voûte du crâne par exemple, qui protège le cerveau)
- Les **os irréguliers** sont les os qui ne vont pas dans les autres catégories des groupes précédemment cités. Leur morphologie peut être complexe (par exemple, une vertèbre) et peut contenir des espaces ou des sinus à l'intérieur. De plus, au niveau de la voûte du crâne, on trouve un nombre variable de petits os irréguliers, qu'on appelle *os suturaux* (os wormiens).
- Les **os sésamoïdes** sont un type particulier d'os courts enchâssés dans un tendon (la rotule et certains petits os du pouce et du gros orteil, par exemple). Leur nombre et leur taille varient d'un individu à l'autre. On sait que certains d'entre eux modifient la direction de la traction exercée par un tendon, mais on reconnaît par la fonction de certains autres.

Nous verrons l'histologie du tissu osseux en nous intéressant particulièrement aux os longs.



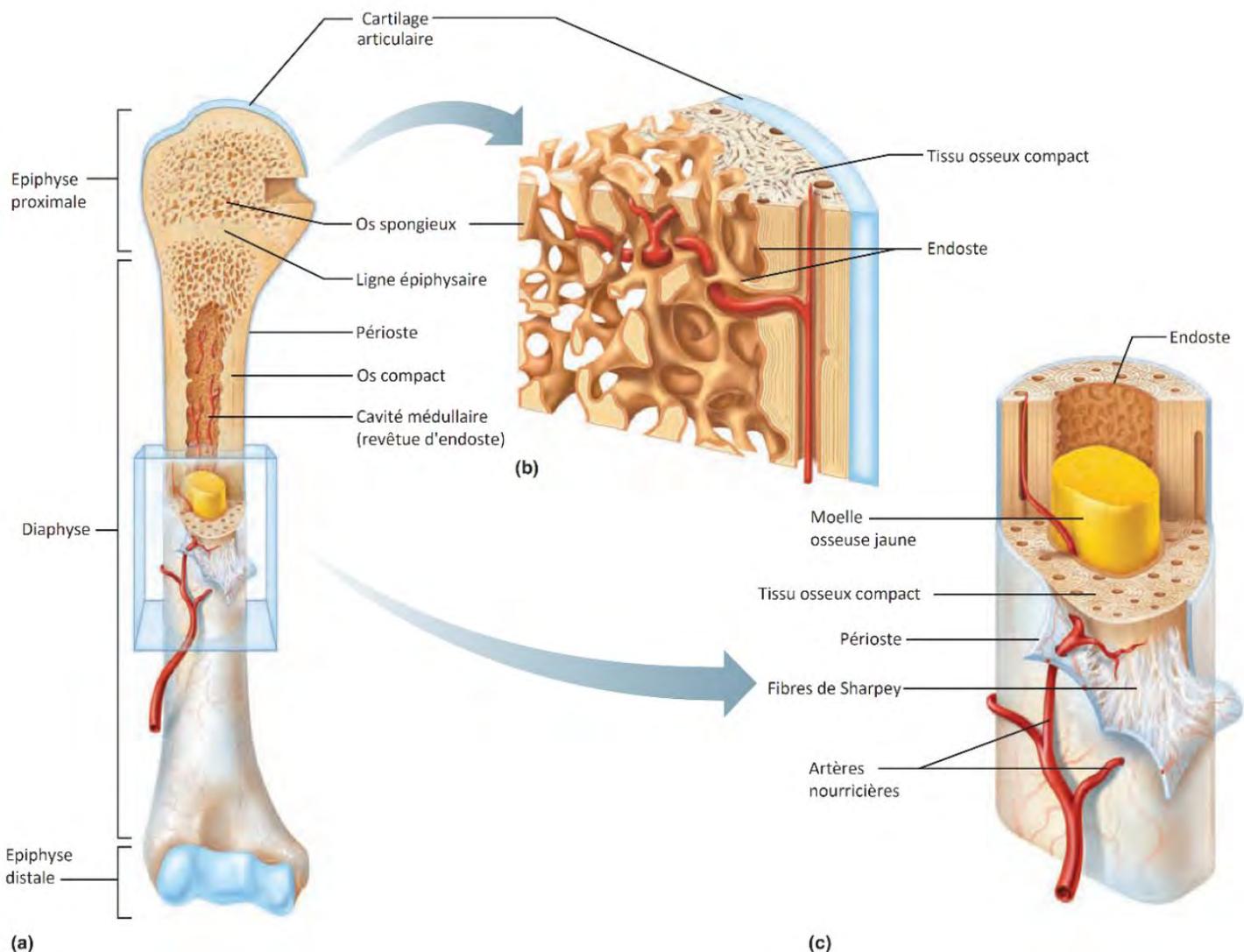
TYPES DE TISSU OSSEUX

Outre la classification sur base de la morphologie des os, ces derniers sont classés en fonction de l'organisation microscopique de leur matrice osseuse :

➤ L'**os compact** (ou os lamellaire), typique d'un os mature. Il constitue la couche externe dense de l'os, qui paraît lisse et solide. C'est la forme la plus robuste et résistante de tissu osseux ; elle possède une organisation histologique compacte, comportant peu d'espaces cavitaires, formée de sous-unités structurales récurrentes appelées **ostéons** ou **systèmes de Havers**. Ces ostéons sont constituées par l'apposition étroite de lamelles concentriques de tissu osseux autour d'un long canal central (le **canal de Havers**), situé dans l'axe long de l'os. Ce canal central contient des vaisseaux sanguins et des fibres nerveuses. Entre les lamelles se trouvent de petits espaces cavitaires, appelés lacunes, qui contiennent les cellules de l'os arrivés à maturité (les ostéocytes). Dans ces lacunes, on retrouve de minuscules *canalicules* (petits canaux), qui contiennent des prolongements cellulaires des ostéocytes.

➤ L'**os spongieux** (ou os réticulaire) s'observe dans les os en développement et certaines parties des os matures, notamment au niveau des épiphyses des os longs. Il possède une organisation plus désordonnée et peut également s'observer dans le remodelage osseux qui suit une fracture, à la suite de dégénérescence ou dans certaines maladies (e.g, maladie de Paget). Dans les os adultes, l'os spongieux est recouvert en périphérie d'os compact, et est caractérisé par une structure en nids d'abeilles constituée de spicules osseuses pointues irrégulières ou plates appelées *travées* ou *trabécules*. Les cavités entre ces travées contiennent la **moelle osseuse**.

Dans la plupart des os, on distingue une zone externe dite *corticale* formée de tissu osseux compact, et une zone interne composée d'os spongieux (trabéculaire). L'os cortical forme une coquille externe qui fournit une résistance aux contraintes mécaniques et permet la transmission du poids dans un axe. L'os spongieux constitue la plus grande partie du tissu osseux des os courts, plats et irréguliers, et la plus grande partie des épiphyses des os longs : son organisation plus spacieuse allège l'os. Il forme un mince anneau autour de la cavité médullaire de la diaphyse des os longs.



STRUCTURES MACROSCOPIQUES D'UN OS LONG

Ainsi que nous l'avons déjà mentionné, l'organisation structurale d'un organe est liée à sa fonction. Aussi, afin de bien comprendre les fonctions des os dans le maintien de l'homéostasie, nous allons d'abord aborder la structure d'un os d'un point de vue macroscopique. On peut étudier la structure macroscopique des os en considérant les parties d'un os long tel que l'humérus (os du bras) illustré à la figure 6.1a.

Les os longs sont caractérisés par les aspects typiques suivants ; ils possèdent un long corps cylindrique appelé **diaphyse** et deux extrémités renflées appelées **épiphyse**. Une région intermédiaire effilée, appelée la **métaphyse**, relie l'épiphyse et la diaphyse de l'os long. Dans les os longs en croissance, chaque métaphyse comprend une **plaque épiphysaire** (aussi appelée *cartilage de conjugaison* ou *cartilage épiphysaire*), qui correspond à une couche de cartilage hyalin. Cette plaque représente la zone de croissance responsable de l'allongement des os en croissance et est constituée de cartilage hyalin. Nous reviendrons en détail sur cette plaque de croissance.

En plus de ces régions, on distingue plusieurs structures :

- Le **cartilage articulaire**, revêt une surface articulaire située généralement à la surface de l'épiphyse pour les os longs, elle permet ainsi l'articulation des os et réduit la friction et absorbe les chocs que subissent les articulations mobiles. Les différents types de cartilages seront abordés dans la section « arthrologie » du présent chapitre.
- Le **périoste**, qui est une épaisse membrane de tissu conjonctif dense irrégulier qui entoure le tissu osseux en périphérie et forme ainsi une capsule conjonctive aux endroits où elle est dépourvue de cartilage articulaire. Le périoste permet la croissance de l'os en épaisseur, protège l'os, favorise la consolidation des fractures, nourrit le tissu osseux et sert également de point d'attache pour des ligaments et des tendons. Elle est formée de deux couches, une *couche fibreuse externe* et une *couche ostéogénique interne*. La couche ostéogénique interne repose sur la surface osseuse et renferme des cellules ostéoformatrices permettant la croissance de l'os en épaisseur (croissance appositionnelle).
- Une **cavité médullaire**, ou canal médullaire. C'est l'espace à l'intérieur de la diaphyse, renfermant la moelle osseuse. La moelle osseuse peut être dite *hématopoïétique* (dite *rouge*) ou une moelle grasseuse (dite *jaune*).
- L'**endoste** est le revêtement interne de l'os, à l'interface entre le tissu osseux minéralisé et la cavité médullaire. Elle contient une couche unique de cellules ostéoformatrices et une petite quantité de tissu conjonctif.

DIAPHYSE

La **diaphyse** (dia : à travers ; *physis* : nature, formation), ou corps osseux, est de forme tubulaire et constitue l'axe longitudinal de l'os. Elle représente la majeure partie de l'os et consiste en un long cylindrique creux qui renferme une cavité médullaire centrale. Chez l'adulte, la cavité médullaire renferme essentiellement une moelle osseuse jaune, contenant un tissu adipeux.

Notez qu'un os long ne veut pas nécessairement dire que sa taille doit être grande : les phalanges des doigts sont des os longs, mais de courte taille. La notion d'os long repose sur des caractéristiques morphologiques plutôt que de dimension et la classification des os sera abordée ultérieurement.

EPIPHYSE

Les épiphyses sont les extrémités des os longs, souvent renflées. Au nombre de deux, elles sont qualifiées de proximale ou de distale en fonction de leur rapport avec le tronc : l'épiphyse proximale est l'épiphyse la plus *proche* du tronc, tandis que l'épiphyse distale est la plus *éloignée*. Ainsi, pour l'humérus (os long du bras), l'épiphyse proximale est l'extrémité de l'os qui s'articule avec l'épaule (*la scapula*), tandis que l'épiphyse distale est l'extrémité qui s'articule avec l'avant-bras (articulation du coude).

C'est généralement au niveau des épiphyses des os longs que l'on retrouve les **surfaces articulaires**, surfaces tapissées d'un cartilage permettant de former une articulation (voir cours d'anatomie générale, « arthrologie – les articulations »).

METAPHYSE

Les **métaphyses** sont des régions étroites situées à la jonction entre la diaphyse et une épiphyse. Cette métaphyse est particulièrement importante pour les os en croissance car elle comporte un disque de cartilage appelé **plaque épiphysaire** (ou *plaque de conjugaison*) formée de cartilage hyalin et qui permet la croissance en longueur de l'os. En effet, le cartilage peut croître en longueur par un processus appelé *croissance interstitielle*, tandis que le tissu osseux n'en est pas capable et ne peut croître qu'en épaisseur (*croissance appositionnelle*). Quand une personne a fini de grandir, la plaque épiphysaire est remplacée par de l'os : on appelle alors la **ligne épiphysaire** la structure osseuse qui en résulte, et on parle alors de **maturité osseuse**.

PERIOSTE

Le périoste est une couche de **tissu conjonctif dense orienté** qui revêt la surface externe de l'os aux endroits où il n'est pas bordé d'un cartilage articulaire. C'est donc la couche la plus externe et dont la surface est la plus étendue généralement.

Elle est analogue au périchondre que l'on retrouve dans le tissu cartilagineux (hyalin et élastique). On lui distingue par ailleurs deux couches :

1. Une couche externe fibreuse, constituée de fibroblastes et d'une matrice riche en fibres de collagène de type I ;
2. Une couche interne dite *ostéoprogénitrice* qui possède des fibroblastes et des cellules souches unipotentes qui peuvent se différencier en **ostéoblaste** (cellule qui produit de la matrice osseuse) et participe à la *croissance appositionnelle*.

Le périoste est riche en neurofibres (ce qui explique les douleurs ressenties lors d'une fracture osseuse) et en vaisseaux sanguins qui pénètrent la diaphyse de l'os par des **foramens nourriciers**, ou trous vasculaires. Il est fixé à l'os sous-jacent par des touffes de fibres collagènes nommées **fibres de Sharpey**, qui s'étendent de la couche fibreuse externe jusqu'à l'intérieur de la matrice osseuse. Le périoste constitue également une zone de points d'ancrage pour les tendons et des ligaments qui s'y fixent par l'intermédiaire des fibres de Sharpey extrêmement denses en ces points.

CAVITE MEDULLAIRE

La cavité médullaire est un espace creux situé dans les os, remplis par du tissu conjonctif lâche particulier appelé *moelle osseuse*. La moelle est principalement située dans la diaphyse des os longs et constitue un important réservoir en cellules souches hématopoïétiques. On distingue deux types de moelles osseuses

- La **moelle osseuse rouge**, riche en cellules souches hématopoïétiques qui donnent les cellules du sang appelés *éléments figurés du sang* (globules rouges et globules blancs, plaquettes) ;
- La **moelle osseuse jaune**, riche en tissu adipeux.

Chez le nouveau-né, la moelle osseuse rouge (hématopoïétique) occupe la cavité médullaire de la diaphyse et toutes les cavités de l'os spongieux de pratiquement tous les os. Chez l'adulte, la plupart des os longs possèdent une cavité médullaire remplie de moelle jaune qui empiète largement sur l'épiphyse, et il substitue peu de moelle dans les cavités de l'os spongieux. La moelle osseuse hématopoïétique réside essentiellement chez l'adulte au niveau de l'épiphyse des os longs, au sein de l'os spongieux, et en plus grande quantité dans les os plats du squelette axial, à savoir le sternum, les os coxaux, les côtes, les vertèbres et les os de la voûte du crâne.

Notez que la moelle osseuse jaune compte toujours des cellules souches hématopoïétiques et peut reformer de la moelle hématopoïétique dans certaines circonstances, telles qu'une hypoxie chronique. L'aspect histologique de la moelle osseuse sera envisagé dans le cours d'hématologie du BAC2.

ENDOSTE

L'endoste est le revêtement interne de l'os, et est analogue au périoste : il est constitué d'un tissu conjonctif dense non-orienté avec une couche de cellules *ostéoprogénitrices* interne. Il forme une membrane qui recouvre les travées de l'os spongieux et tapisse les canaux qui traversent l'os compact.

CELLULES DU TISSU OSSEUX

On retrouve 4 types de cellules dans le tissu osseux. Ces cellules ne sont pas regroupées selon le schéma classique « cellule résidente » ou « cellule mobile » mais selon leur action et leur origine dans le tissu. On a d'un côté les cellules qui assurent la formation du tissu osseux (**ostéoformatrices**) et d'origine mésenchymateuses, et de l'autre un type de cellule qui s'apparente aux macrophages (histiocyte) mais spécialisé dans le remodelage et la destruction de la matrice osseuse (**ostéorésorbant**). Ces 4 cellules osseuses sont :

- Les **cellules ostéogéniques** ou *ostéoprogénitrices* sont des cellules souches indifférenciées dérivées du mésenchyme. Ces cellules souches sont les seules cellules osseuses capables de se diviser ; les cellules filles qui naissent des divisions mitotiques de ces cellules peuvent soit former d'autres cellules ostéogéniques – et maintenir cette population cellulaire – soit se différencier en ostéoblastes ou en cellule bordante. Il s'agit de divisions mitotiques asymétriques ; les cellules ostéogéniques sont des cellules souches bipotentes. Elles sont présentes dans les couches internes du périoste, de l'endoste et dans les canaux où passent les vaisseaux sanguins, à l'intérieur de l'os.
- Les **ostéoblastes** (ostéoformatrices) sont les cellules qui synthétisent la matrice osseuse et sont responsable de son remodelage. Elles sont issues des cellules ostéogéniques et sécrètent des fibres collagène et d'autres composantes organiques nécessaires à la formation de la matrice extracellulaire du tissu osseux, et amorcent sa minéralisation (décrite plus loin). A mesure qu'ils s'entourent de matrice extracellulaire, les ostéoblastes restent prisonniers de leurs sécrétions et se transforment en **ostéocytes**. A l'instar de leurs proches parents (les fibroblastes et les chondroblastes), les ostéoblastes sont le siège d'importantes mitoses symétriques.
- Les **ostéocytes** (ostéoformatrices) sont des ostéoblastes à l'état de quiescence. Elles sont complètement entourées de matrice extracellulaire et sont prisonnière du tissu osseux, où elles logées dans une petite lacune (ou logette) entre les couches de la matrice osseuse : ces logettes sont aussi appelées *lamellae* ou *ostéoplastes*. Ces cellules ont des fins prolongements cytoplasmiques qui s'étendent dans la matrice osseuse et forment des canaux de communications anastomosés appelés **canicules** avec d'autres ostéocytes.

Ces extensions cytoplasmiques partent radialement de la cellule et lui donnent un aspect étoilé ou d'araignée. S'ils meurent, la matrice environnante est résorbée. Les ostéocytes ne sont donc pas complètement inactifs, et entretiennent la matrice osseuse et agissent comme des mécanorécepteurs.

- **Les ostéoclastes** (ostéorésorbantes), grosses cellules plurinucléées, impliquées dans la résorption et le remodelage du tissu osseux. Les ostéoclastes sont en fait des histiocytes et dérivent donc de cellules souches hématopoïétiques (de la lignée des monocytes-macrophagocytes).

On décrit parfois un cinquième type cellulaire, la **cellule bordante**. Cette cellule issue d'une cellule ostéogénique correspond en fait à un ostéoblaste présent dans la couche ostéogénique du périoste et de l'endoste lorsqu'il n'y a aucun remodelage osseux : elle reste présente à l'état de repos et est donc analogue à l'ostéocyte, mais elle n'est pas entourée de matrice osseuse (donc pas de logette). Ces cellules forment des palissades pseudo-épithéliales à la surface de l'os, en profondeur du périoste et de l'endoste, et sont prêtes à réagir et former du tissu osseux.

Les **ostéocytes** étant confinés dans des logettes entourées de matrice osseuses, ils ne peuvent recevoir leurs nutriments et oxygène par diffusion ou imbibition, comme c'est le cas pour le cartilage. Les ostéocytes envoient dès lors des extensions cytoplasmiques longilignes qui s'étendent dans des **canalicules**, étroits tunnels de communications qui relient les lacunes voisines en un réseau anastomosé.

Dès lors, les extensions cytoplasmiques des ostéocytes s'étendent dans ces canalicules à la rencontre des prolongements des ostéocytes des lamelles adjacentes et communiquent par l'intermédiaire de jonctions communicantes (nexus).

MATRICE EXTRACELLULAIRE

La matrice extracellulaire de l'os a la particularité d'être minéralisée : elle est plus communément appelée *matrice osseuse*. On lui distingue une fraction organique (l'ostéoïde), formée principalement de fibres de collagènes, et une fraction inorganique (minérale), formée de dépôts de sels phosphocalciques ainsi que d'autres minéraux en plus petites quantités.

La fraction organique de la matrice osseuse, appelée l'ostéoïde, comprend principalement des fibres de collagène de type I et, de manière plus minime, le collagène de type V. On retrouve des quantités « traces » de collagènes de type III, XI et XIII. La fraction inorganique représente plus de 60% de la masse osseuse et consiste principalement en des dépôts de sels phosphocalciques sous la forme de **cristaux d'hydroxyapatite**.

Figure 6-4 Types of Bone Cells.

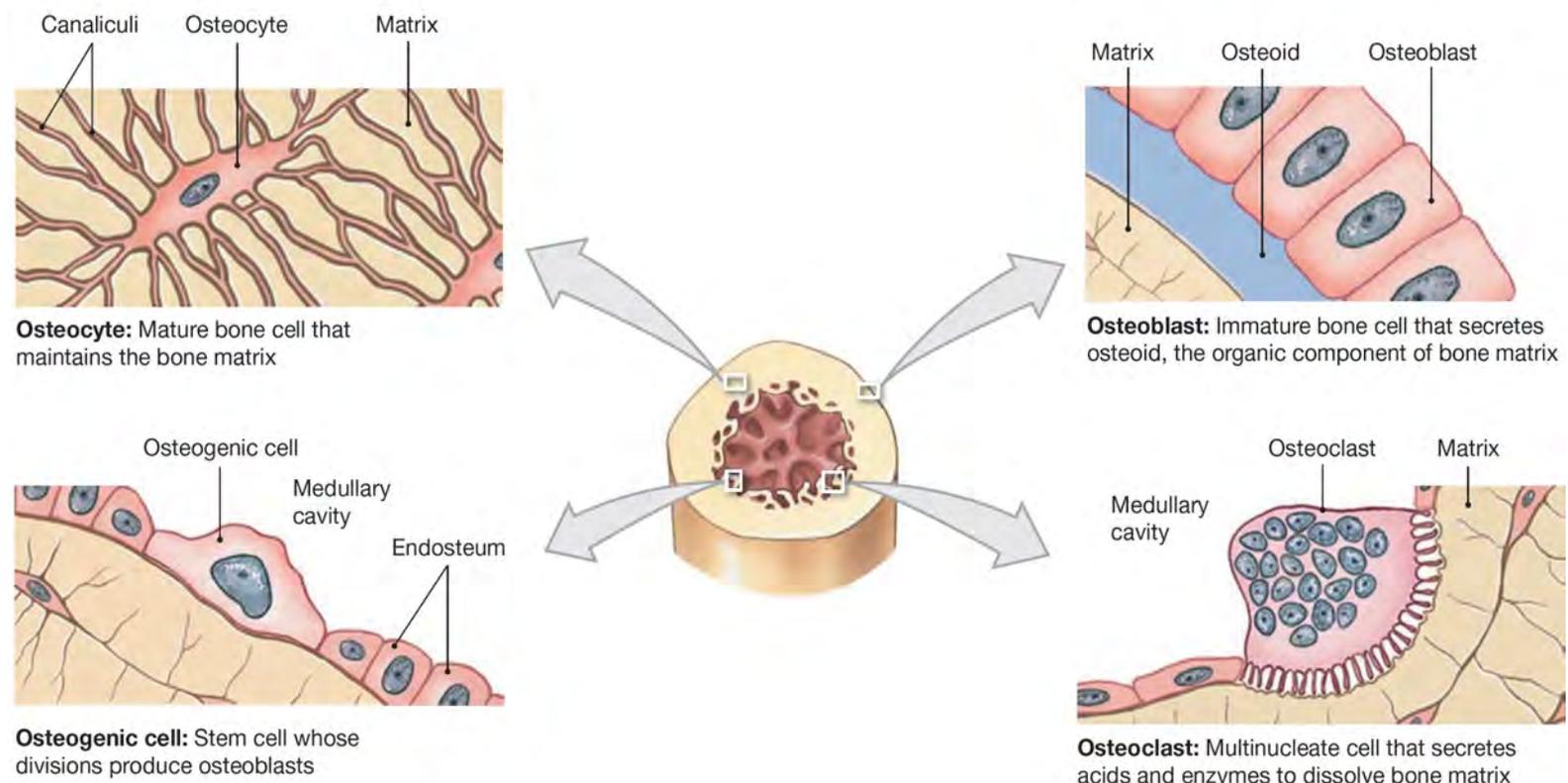
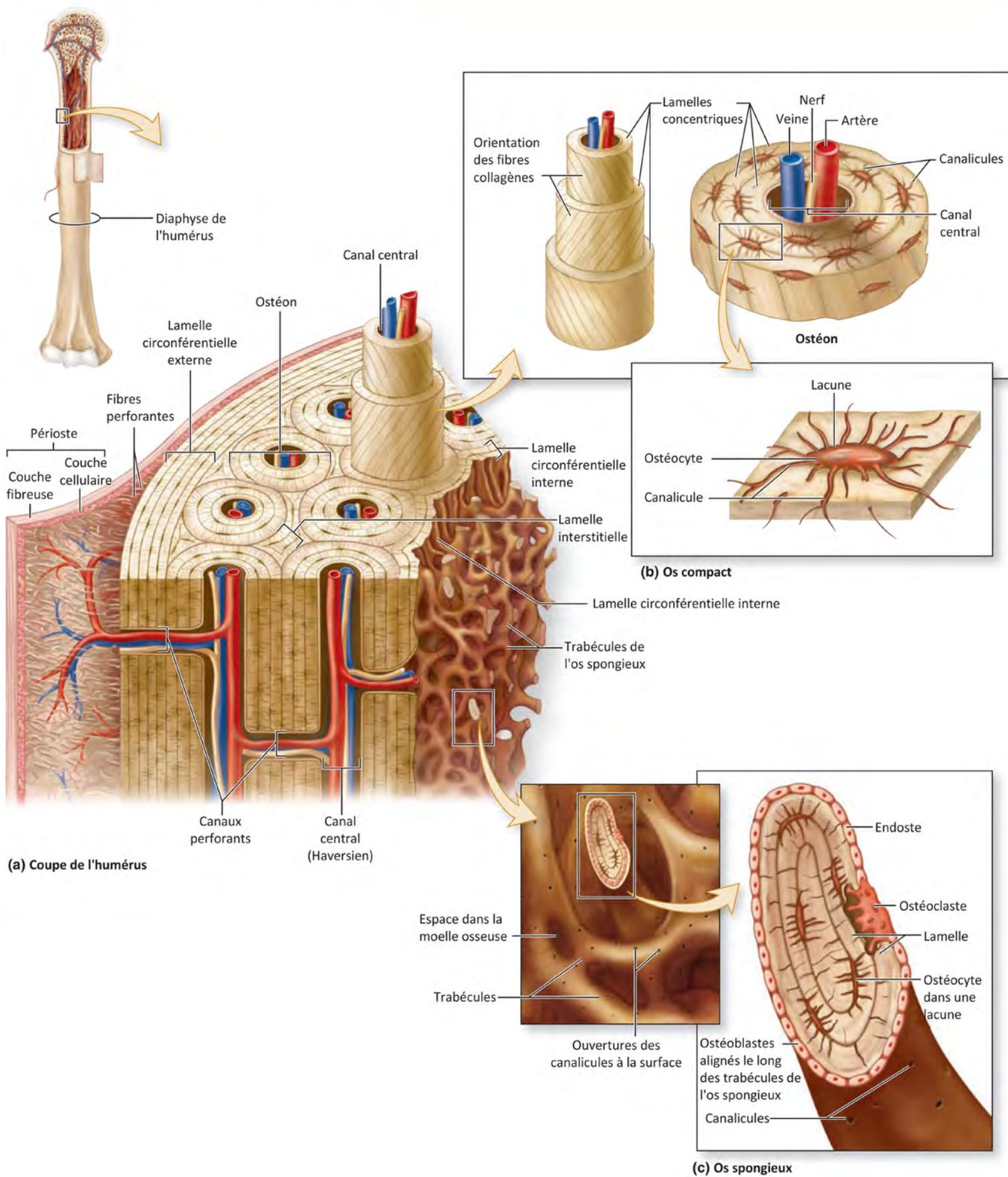


FIGURE 8-1 Composants du tissu osseux



MATRICE OSSEUSE

La matrice osseuse a la particularité d'être minéralisée : elle comporte des sels phosphocalciques, ainsi que d'autres minéraux en plus petites quantités. A l'instar des autres matrices extracellulaires, la matrice est constituée de fibres de collagène, de PGs et de GAGs.

Dès lors, on distingue deux composantes à la matrice osseuse :

- Une **fraction inorganique**, minérale ;
- Une **fraction organique**, appelée *substance ostéoïde* ;

La déminéralisation du tissu osseux le rend flexible, tandis que la perte de la fraction organique le rend plus fragile (ductile), se fracturant au moindre stress mécanique.

FRACTION ORGANIQUE : SUBSTANCE OSTEOÏDE

La substance ostéoïde comprend l'ensemble des composantes structurales que l'on retrouve dans les tissus conjonctifs : la **substance fondamentale** (glycosaminoglycans et protéoglycans, glycoprotéines, intégrines) et les **protéines fibreuses**. Le constituant structural principal de la substance ostéoïde est le **collagène de type I** et, de manière plus minime, le collagène de type V. On retrouve des quantités « traces » de collagènes de type III, XI et XIII. Dans l'os lamellaire (mature), ces fibres de collagène de type I s'organise de manière très ordonnée et concentrique en lamelles formant les canaux de Havers.

FRACTION MINERALE

La fraction inorganique représente plus de 60% de la composition de la matrice osseuse. Elle consiste principalement en des dépôts de sels phosphocalciques sous forme de **cristaux d'hydroxyapatite** $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$. L'hydroxyapatite est la composante la plus abondante de la fraction inorganique mais on retrouve également du bicarbonate, du citrate, magnésium, potassium ainsi que des ions sodiques. Des quantités significatives de calcium et de phosphates amorphes (non cristallins) sont également présentes.

En raison de son contenu hautement minéralisé, la matrice osseuse sert également de site d'entrepôt pour de nombreux minéraux de l'organisme. Ainsi, le tissu osseux renferme 99% du Ca^{2+} et 88,8% du PO_4^{2-} de l'organisme. Ces deux derniers ions bivalents peuvent être mobilisés de la matrice osseuse vers la circulation sanguine.

Les cristaux d'hydroxyapatite sont liés régulièrement le long des fibres de collagène par l'**ostéonectine** et entourés de substance fondamentale. La surface de ces cristaux est hydratée, permettant les échanges ioniques avec le liquide interstitiel et ainsi une mobilisation aisée du calcium et du phosphate.

SUBSTANCE FONDAMENTALE

La substance fondamentale ne constitue qu'environ 10% de la substance ostéoïde et est essentielle au développement, la croissance, le remodelage et la réparation osseuse. Les constituants de la substance fondamentale sont :

- Les **GAGs et protéoglycans**, riches en chondroïtine-sulfate, kératane-sulfate et en hyaluronane (acide hyaluronique). Pour rappel, les protéoglycans sont des protéines centrales d'échafaudage liées à de longues chaînes de glycoconjugués GAGs (glycosaminoglycans). Les protéoglycans, largement responsables de l'hydratation de la matrice osseuse en raison des nombreux GAGs chargés négativement, contribuent à la résistance de l'os à la compression. Les protéoglycans sont également responsables de la liaison des facteurs de croissance et peuvent inhiber la minéralisation.
- Les **glycoprotéines adhésives** (ou multiadhésives) et de structure sont responsables de la fixation et l'adhésion des cellules ostéogéniques et des composantes de la matrice extracellulaire, des composantes de la matrice extracellulaire entre elles (fractions organique et minérale). Parmi les glycoprotéines les plus importantes figurent :
 - Les **ostéonectines**, responsable de la cohésion entre les fibres collagène et les cristaux d'hydroxyapatites. Elle est principalement produite par les ostéoblastes au cours de la synthèse de la matrice osseuse et au cours du remodelage : cette glycoprotéine se retrouve également dans d'autres tissus conjonctif que le tissu osseux où un processus de remodelage a lieu.
 - L'**ostéopontine**, une salivoprotéine qui lie les sels minéraux aux cellules. Elle joue un rôle dans la « mécanotransduction » des signaux de stress mécanique et le déclenchement du remodelage ;
 - La **thrombospondine** lie les cellules à la MEC.
- Des **protéines vitamine-K dépendantes**, dont l'**ostéocalcine**, qui capture le calcium de la circulation et l'attire, stimulant les ostéoclastes dans le remodelage osseuse. L'ostéocalcine inhibe la fonction ostéoblastique, elle accroît la concentration locale de Ca^{2+} et intervient dans la minéralisation.
- Des **facteurs de croissances** et des **cytokines**, qui sont des protéines régulatrices tels que les facteurs de croissances semblables à l'insuline (IGFs, Insulin-like Growth Factors), les facteurs de nécrose tumorales (TNF- α), les facteurs de transformation cellulaire β (TGF- β) et facteurs de croissances dérivés des plaquettes (PDGF, Platelet-Derived Growth Factors). D'autres facteurs de croissances et de différenciations sont uniques au tissu osseux : la famille des protéines morphogénétiques osseuses (BMP), la sclérostine (antagoniste de la BMP).

FIBRES

La substance ostéoïde est principalement constituée de fibres de **collagène de type I** assemblés en faisceaux et, dans une plus faible mesure, de collagènes de type V. Des quantités traces d'autres types de collagènes tels que les collagènes de type III, XI et XIII sont également présents dans la matrice osseuse. L'ensemble des fibres de collagène constituent environ 90% du poids total de la substance ostéoïde.

Le collagène de type I est disposé en épais faisceaux sur lesquels se dépose la fraction minérale de la matrice osseuse. La disposition de ces faisceaux de collagène détermine plusieurs types d'os qui seront décrits ultérieurement. Les fibres de collagène de type I assurent la résistance à la traction ; l'association des minéraux avec les fibres collagènes durant la **calcification** est responsable de sa rigidité et de sa résistance. Après décalcification, la forme de l'os est préservée mais ce dernier devient flexible comme un tendon. Au contraire, la perte de la fraction organique et des fibres rend l'os particulièrement fragile et ductile, se fracturant au moindre stress mécanique.

CELLULES DU TISSU OSSEUX

Les cellules du tissu osseux peuvent être regroupées selon deux catégories aux actions antagonistes : (1) les **cellules ostéoformatrices** et (2) les **cellules ostéorésorbantes** ;

- Les **cellules ostéoformatrices**, qui assurent la formation du tissu osseux. Ces cellules sont :
 - Les **cellules ostéoprogénitrices (ou ostéogéniques)** ;
 - Les **ostéoblastes** ;
 - Les **ostéocytes** ;
 - Les **cellules bordantes** ;

Ces 4 cellules sont d'origine mésenchymateuses et correspondent en fait toutes à une même cellule à des états de différenciation différentes, allant d'une cellule immature et préservant la capacité de régénération (cellules ostéogéniques) à une cellule pleinement différenciée et incapable de division mitotique (ostéocyte). Les cellules bordantes ont un état intermédiaire : elles correspondent à des ostéoblastes inactifs, en périphérie de l'os, dans le périoste et l'endoste, en l'absence de remodelage osseux.

- Les **cellules ostéorésorbantes**, qui détruisent le tissu osseux. Il s'agit des **ostéoclastes**, histiocytes (macrophages) particuliers dérivant de cellules hématopoïétiques issues de la lignée monocytaire-macrophagocytaire. Chaque ostéoclaste est en fait un syncytium de plusieurs cellules de la lignée monocytaire qui ont fusionné en périphérie.

CELLULES OSTEOGENIQUES OU OSTEOPROGENITRICES

Les cellules ostéogéniques sont des cellules souches unipotentes qui dérivent de cellules souches mésenchymateuses. Ce sont les seules cellules osseuses capables de division ; les divisions mitotiques sont *asymétriques* et les cellules filles servent à régénérer la niche de cellules souches (autorégénération) ou à se différencier en cellules ostéoformatrices actives (ostéoblastes ou cellules bordantes).

Dans l'os mature, en l'absence de remodelage osseux actif, les cellules ostéogéniques ont l'apparence d'un fibroblaste ; elles sont fusiformes, avec un cytoplasme mal visible et un noyau pâle et allongé. Elles sont directement appliquées à la surface de l'os, dans la couche profonde de l'endoste et du périoste. Leur contenu cytoplasmique reflète alors un état de faible activité (noyau de faible volume, chromatine condensée, appareil périmoléculaire peu développé) et exhibe une légère basophilie.

En revanche, dans un os en croissance, par exemple au cours de la vie fœtale ou lors d'une période d'activité de l'os adulte, ces cellules se multiplient et augmentent de volume, leur noyau devient ovale et leur cytoplasme, fusiforme, grossit. Ces cellules prennent alors un aspect similaire aux cellules bordantes qui leurs sont voisines à la surface de l'os. Une partie des cellules filles retournent à l'état de quiescence et restent indifférenciées, tandis que d'autres formeront des ostéoblastes, des cellules bordantes ou meurent par apoptose.

Les cellules ostéoprogénitrices sont présentes dans le mésenchyme embryonnaire chez l'embryon ; chez l'adulte, elles résident essentiellement aux surfaces internes et externes de l'os, dans la couche profonde de l'endoste et du périoste (respectivement) où elles forment une *couche ostéogénique* avec les cellules bordantes. Elles peuvent également résider au pourtour des vaisseaux sanguins qui traversent le tissu osseux. Les cellules ostéoprogénitrices dérivent elles-mêmes de cellules souches mésenchymateuses, multipotentes, localisées dans la moelle osseuse. Ces dernières peuvent donner lieu à de nombreux autres types cellulaires, tels que des fibroblastes, des chondroblastes, des adipocytes, et des cellules musculaires.

Le facteur clé qui déclenche la différenciation des cellules ostéoprogénitrices est un facteur de transcription appelé **core binding alpha-1 (CBFA1)** ou **runt-related transcription factor 2 (RUNX2)**. Cette protéine provoque l'expression de gènes qui sont caractéristiques du phénotype des ostéoblastes. Les IGF-1 et 2, des stromatostatines sécrétées par le foie en réponse à l'hormone de croissance (GH / somatotropine), stimulent la prolifération et la différenciation des cellules ostéoprogénitrices en ostéoblastes. Les **protéines morphogénétiques osseuses (Bone Morphogenesis Proteins, BMP)** jouent également un rôle clé dans la différenciation de ces cellules en ostéoblastes, et de la différenciation des cellules souches mésenchymateuses en cellules ostéoprogénitrices.

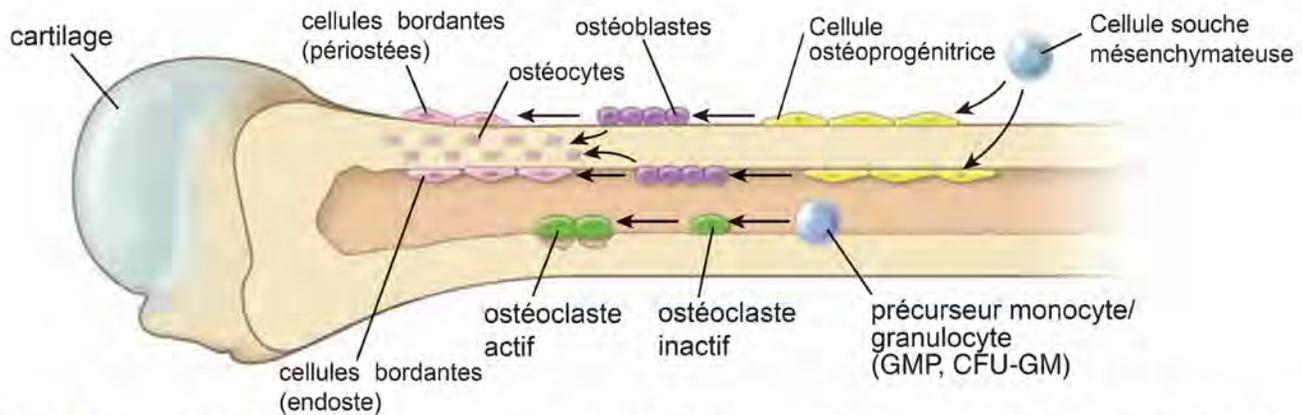


FIGURE 8.8 ▲ Illustration schématique des cellules associées à l'os. Toutes les cellules à l'exception des ostéoclastes tirent leurs origines de cellules souches mésenchymateuses, qui se différencient en cellules ostéoprogénitrices, en ostéoblastes et finalement en ostéocytes et cellules bordantes. Les cellules bordantes à la surface externe de l'os font partie du périoste, d'où le terme de cellules périostées. Les cellules internes à la surface interne de l'os sont fréquemment appelées cellules endostées. Notez que les cellules ostéoprogénitrices et les cellules bordantes ont une apparence microscopique similaire et sont souvent difficiles à distinguer les unes des autres. Les ostéoclastes proviennent de cellules progéniteurs hématopoïétiques, qui se différencient en cellules ostéorésorbantes. Elles correspondent à des cellules de la lignée monocyte-macrophagocyte.

OSTEOBLASTES

Les ostéoblastes sont des cellules ostéoformatrices actives dans la synthèse des composantes organiques de la matrice osseuse, la **substance ostéoïde**, qui sera ultérieurement minéralisée. Cette substance ostéoïde comprend du collagène, des PG et des GAGs ainsi que d'autres éléments nécessaires au maintien et à la minéralisation de la matrice (glycoprotéines multi-adhésives, intégrines, facteurs de croissance, etc). Les ostéoblastes dérivent directement des cellules ostéoprogénitrices situées aux surfaces osseuses, en profondeur du périoste ou de l'endoste, et prennent deux états d'activités différents :

- Les **ostéoblastes actifs**, qui se mettent directement à synthétiser le collagène de type I et les principaux éléments de la substance ostéoïde. Ils sécrètent des vésicules matricielles contenant des enzymes nécessaires à la minéralisation de la matrice osseuse. Ces ostéoblastes synthétisent donc du tissu osseux en périphérie de l'os, participent au remodelage osseux ou à la croissance en épaisseur de l'os (croissance appositionnelle) ;
- Les **cellules bordantes** sont des ostéoblastes inactifs qui restent à la surface de l'os dans un état de quiescence en l'absence de remodelage osseux, ils seront décrits ultérieurement. Ces cellules restent dans la même couche que les cellules progénitrices, où elles forment ensemble les couches ostéogéniques du périoste et de l'endoste et sont parfois qualifiées de cellules périostée et endostée, respectivement. Les cellules bordantes s'assemblent en palissade pseudo-épithéliale pavimenteuse à la surface.

Les ostéoblastes à proprement parler sont des cellules cubiques ou polygonales disposées en une monocouche pseudoépithéliale palissadique bordant l'os en remodelage ; à mesure qu'ils sécrètent et s'entourent de matière ostéoïde, les ostéoblastes s'éloignent progressivement les uns des autres.

Les cellules ostéoblastiques sont nettement polarisées et présentent les caractéristiques de cellules actives métaboliquement et synthétisant des protéines destinées à être excrétées. Leur phénotype cellulaire exhibe donc les caractéristiques ultrastructurales en rapport avec leur fonction de synthèse et de sécrétion protéique intense : (1) le réticulum endoplasmique rugueux et le Golgi sont tous les deux bien développés, (2) le noyau et volumineux et la chromatine est décondensée, (3) le nucléole est apparent. Ces éléments impactent une importante basophilie au cytoplasme. Le noyau est localisé au pôle opposé à la surface osseuse.

En l'absence de remodelage osseux, les ostéoblastes prennent un aspect de cellule inactive : la chromatine se condense, le noyau se rétrécit, et la cellule prend une forme pavimenteuse proche des cellules ostéoprogénitrices pour former les cellules bordantes. Les ostéoblastes synthétisent le collagène de type I et d'autres types de collagènes, des GAGs, des PGs et des GPs de structure de la substance ostéoïde ainsi que les éléments nécessaires à la minéralisation subséquente de la matrice osseuse (qualifiées dans la littérature de *protéines non collagéniques*). Parmi les glycoprotéines de structures figurent notamment des glycoprotéines d'adhérence telles que des salioprotéines osseuses (BSP-1 [ostéonectines] et BSP-2), des thrombospondines, divers protéoglycans et leurs agrégats. Ils sécrètent également la phosphatase alcaline (ALP) : des niveaux circulants d'ALP sont utilisés comme marqueurs en clinique d'activité ostéoblastique.

Les ostéoblastes sont également responsables de la calcification de la substance ostéoïde pour donner une matrice osseuse. Ce processus de calcification semble être initié par les ostéoblastes par la sécrétion dans le milieu extracellulaire de petites **vésicules matricielles** entourées d'une membrane de 50 à 250 nm de diamètre. Ces vésicules sont riches en ALP et activement sécrétées durant la période où les cellules produisent la matrice osseuse.

La matrice nouvellement formée par l'ostéoblaste actif n'est pas immédiatement calcifiée. Le processus de calcification de la substance ostéoïde qui entoure les ostéoblastes semble être initié par la sécrétion des vésicules matricielles membranacées par ces derniers, qui libèrent la phosphatase alcaline et d'autres enzymes qui prennent part à la minéralisation. Ces enzymes, en présence de fortes concentrations d'ions libres de Ca^{2+} et PO_4^{2-} , forment des foyers de cristallisations pour la formation de cristaux d'hydroxyapatite, la première étape observable de la calcification. Ces cristaux se développent rapidement par accrétion de nouveaux minéraux et produite éventuellement une masse confluyente de matériel calcifié qui s'incorpore dans la substance ostéoïde et forme petit à petit une matrice osseuse calcifiée. Les étapes de la minéralisation seront envisagés en détails ultérieurement.

Les ostéoblastes expriment également à leur surface divers récepteurs qui modulent leur activité :

- Des **récepteurs à l'IGF-1** (*Insulin-like Growth Factor 1*). L'IGF-1, également appelée **somatomédine C**, est une hormone sécrétée par le foie en réponse à une stimulation par l'hormone de croissance principalement. L'hormone de croissance, également appelée *somatotropine* et souvent notée GH (pour *Growth Hormone*), est une hormone adénohypophysaire jouant un rôle crucial dans la croissance des os.
- Des **récepteurs à la parathormone (PTH)**. La PTH est une hormone hypercalcémiant sécrétée par les glandes parathyroïdes. Sa sécrétion est notamment stimulée par une hypocalcémie et antagonise l'effet de la calcitonine. Elle a pour rôle de stimuler la résorption osseuse et d'augmenter la l'absorption intestinale et la réabsorption tubulaire (rénale) du calcium.
- Divers récepteurs hormonaux, à l'insuline, aux œstrogènes, à la testostérone.

Nous avons dit plus tôt que l'os sert de site principal de stockage pour le Ca^{2+} et le PO_4^{2-} : la PTH va augmenter les taux plasmatiques de Ca^{2+} et de PO_4^{2-} en agissant sur les ostéoblastes. Ceci peut paraître assez paradoxal puisque l'ostéoblaste est une cellule ostéoformatrice, et on devrait s'attendre à ce que la PTH agisse plutôt sur les ostéoclastes qui sont des cellules ostéorésorbantes. En fait, la PTH agit sur les ostéoclastes de manière indirecte en faisant intervenir les ostéoblastes par des interactions ligand-récepteur de la manière suivante :

1. La PTH se lie à un récepteur membranaire exprimé à la surface de l'ostéoblaste.
2. Le récepteur de la PTH activé augmente l'AMPc et a pour effet d'exprimer à sa surface une protéine appelée le **ligand de RANK (ou RANKL)**.
3. Le ligand de RANKL exprimé par l'ostéoblaste se lie à son récepteur, le **RANK**, exprimé à la surface d'ostéoclastes immatures et non fonctionnels. Une fois activés, les cellules se différencient en ostéoclastes fonctionnels et matures et peuvent effectuer la résorption osseuse.

Ces événements seront abordés plus en détail ultérieurement. Par ailleurs, la PTH stimule également la synthèse et la sécrétion du M-CSF (Macrophage colony-stimulating factor), une cytokine qui va stimuler la différenciation de monocytes en macrophages. Parmi les macrophages néoformés vont figurer les ostéoclastes, impliqués dans la résorption osseuse.

Tous les ostéoblastes ne sont pas voués à devenir des ostéocytes. Seulement 10% à 20% des ostéoblastes se différencient en ostéocytes. D'autres restent sous la forme ostéoblastes inactifs, de forme semblable aux cellules ostéoprogénitrices inactives, et forment les **cellules limitantes** (ou bordantes) à la surface des os. Toutefois, la grande majorité des ostéoblastes subissent en réalité l'apoptose (mort cellulaire programmée).

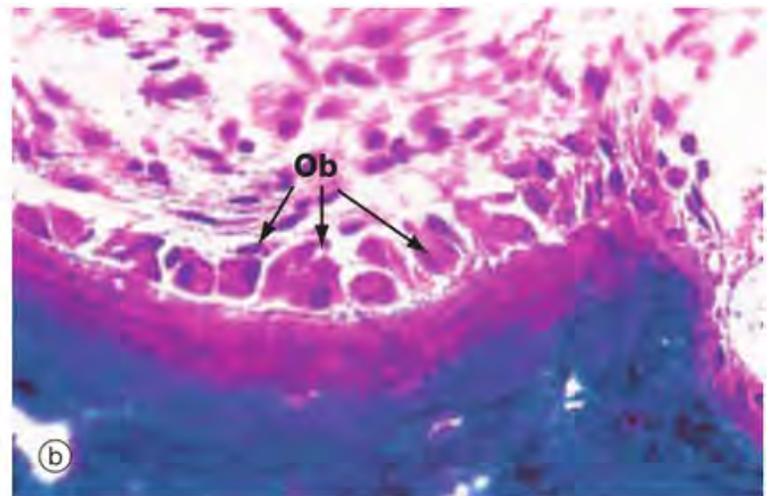
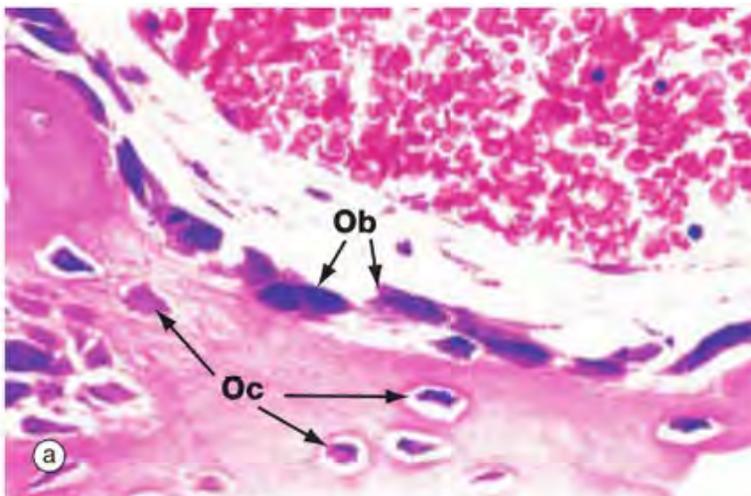
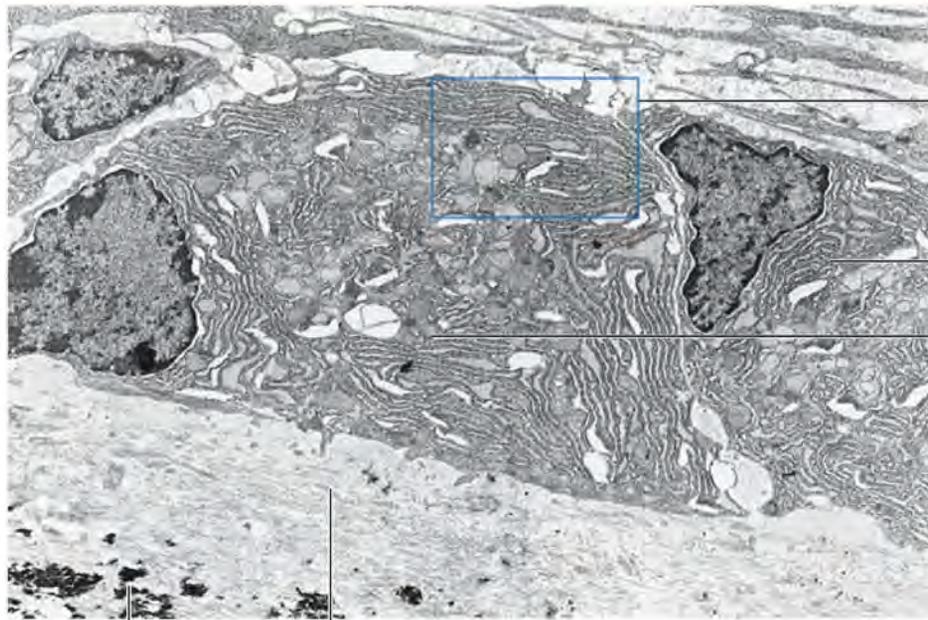


FIG. 10.5 Ostéoblastes actifs et ostéoïde
 (a) HE (FG) (b) Coupe en résine d'os non décalcifié, Trichrome de Goldner (FG)

En début d'activité, alors que les ostéoblastes sont toujours juxtaposés et en contact à la surface osseuse, ceux-ci communiquent par l'intermédiaire de jonctions communicantes ; à mesure qu'ils s'éloignent les uns des autres en synthétisant la matrice ostéoïde, ils gardent leurs points de contacts communicants en développant des prolongements cellulaires qui rejoignent leurs homologues des ostéoblastes adjacents, et s'effilent à mesure que les cellules s'éloignent.

Ces points de contact permettent la communication et l'échanges de nutriments une fois que la matrice ostéoïde sera minéralisée et que le tissu osseux sera incapable de se nourrir par imbibition à partir du périoste ou de l'endoste. Les ostéoblastes possèdent également demi jonctions communicantes (connexines), dont l'autre moitié n'est pas opposée par d'autres connexines d'une autre cellule : l'ostéoblaste communique ainsi directement avec sa substance ostéoïde environnante, avec laquelle il échange diverses substances.

Figure 4-24. Fonction de l'ostéoblaste



Réticulum endoplasmique rugueux proéminent

Ostéoblastes

Les ostéoblastes produisent plusieurs cytokines hématopoïétiques, comprenant le facteur de stimulation des colonies granulocytaires (GCS-F), des colonies des macrophages et monocytes (MCS-F), (MGCS-F), et des interleukines

Matrice minéralisée **Ostéoïde**

Les ostéoblastes dérivent des cellules ostéoprogéniques. Les ostéocytes sont les cellules les plus matures et différenciées de la lignée ostéoblastique. Les ostéoblastes synthétisent la composante organique de la matrice osseuse, l'**ostéoïde**, et contrôle la minéralisation de la matrice.

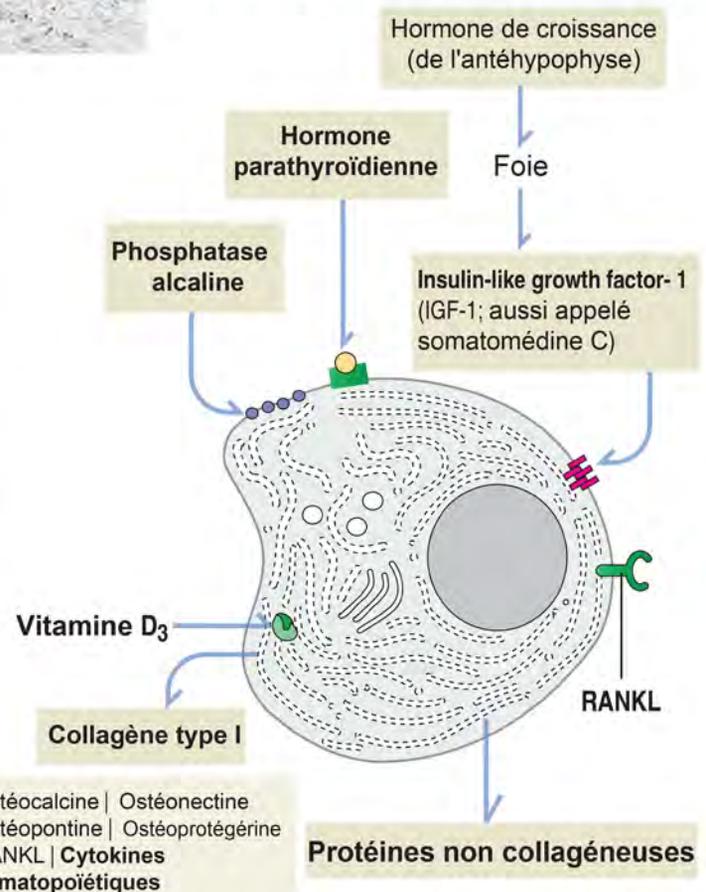
La **phosphatase alcaline** est une **ectoenzyme** (une protéine de surface) hydrolysant les esters de monophosphate à pH élevé. Cette enzyme disparaît lorsque la cellule arrête sa synthèse protéique et est incluse dans la matrice osseuse minéralisée pour devenir un ostéocyte.

La **vitamine D₃** (1 α ,25-dihydroxycholecalciferol) régule l'expression de l'**ostéocalcine**, une protéine avec une haute affinité pour l'hydroxyapatite.

L'**hormone de croissance (somatotropine)** stimule la production d'**IGF-1** par les hépatocytes. L'IGF-1 stimule la croissance des os longs au niveau de leurs plaques épiphysaires.

Les principales protéines synthétisées par un ostéoblaste sont :

1. Le collagène de type 1.
2. Plusieurs **protéines non collagéniques**. Elles comprennent : le ligand du récepteur pour l'activation du facteur nucléaire kappa (κ) B, RANK - présent dans les cellules précurseurs des ostéoclastes; l'ostéocalcine, nécessaire à la minéralisation osseuse; l'ostéopontine qui contrôle la formation de la zone de scellement; la sialoprotéine osseuse qui régule la fixation des ostéoblastes à la matrice extracellulaire par l'intermédiaire des intégrines.



OSTEOCYTE

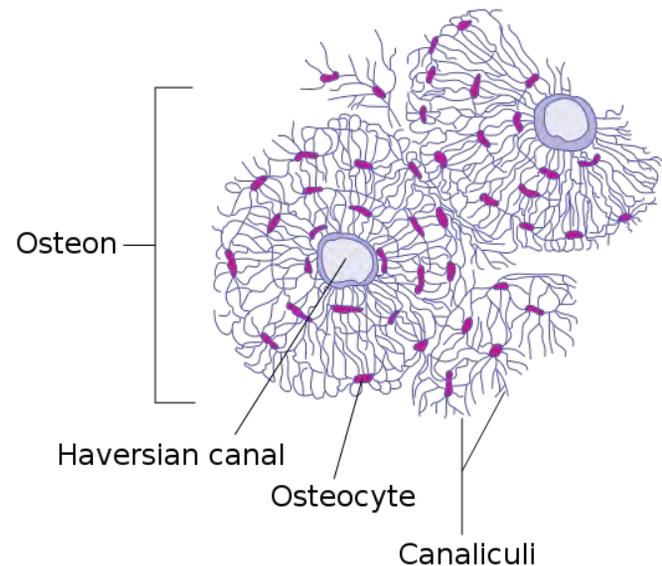
Les **ostéocytes** sont les cellules les plus matures et différenciées des cellules de la lignée ostéoblastique. Ce sont aussi de loin les cellules les plus abondantes ; elles représentent à elles seules plus de 94% des cellules du tissu osseux. Lorsque les ostéoblastes synthétisent la substance ostéoïde, ils s'entourent de cette dernière jusqu'à être complètement encerclés et piégés.

Cette substance ostéoïde devient par la suite minéralisée et l'ostéoblaste se retrouve piégé dans le tissu osseux, confiné dans une logette, aussi appelée **lacune** ou **ostéoplaste**. Par conséquent, lorsque l'ostéoblaste est complètement entouré par la matrice osseuse ou l'ostéoïde, il est qualifié d'**ostéocyte** et ses fonctions de synthèse de la matrice osseuse diminuent. Il est à noter que chaque lacune, ou ostéoplaste, ne contient qu'un ostéocyte et l'ostéocyte est une cellule en différenciation terminale incapable de se répliquer. Ainsi, on ne regroupe pas de groupes isogéniques comme c'est le cas dans les cartilages où un chondroplaste (logette) peut comporter plusieurs chondrocytes.

Le processus de transformation de l'ostéoblaste à ostéocyte dure environ 3 jours. Durant cette période, l'ostéocyte produit une large quantité de matrice extracellulaire (presque trois fois son propre volume cellulaire), réduit son volume cellulaire d'environ 70% en comparaison au volume de l'ostéoblaste, et diminue le nombre et la taille de ses organites et développe de longues extensions cytoplasmiques qui partent radialement de son corps cellulaire. Chaque ostéocyte développe en moyenne 50 prolongements cellulaires.

Ces prolongements cellulaires se développent alors que la matrice osseuse n'est pas encore minéralisée. En fait, ils se développent déjà au stade d'ostéoblaste, lorsque ce dernier est au contact d'autres ostéoblastes adjacents et forme une palissade pseudo-épithéliales ; à mesure que les ostéoblastes actifs s'éloignent les uns des autres dans la substance ostéoïde qu'ils sécrètent, ils développent de façon concomitante des prolongements cellulaires et façon à préserver des points de contact avec les autres ostéoblastes (futurs ostéocytes), mais aussi vers d'autres cellules osseuses et des vaisseaux sanguins.

Dès lors, la **lacune** se prolonge par des petits tunnels cylindriques appelés **canalicules** qui entourent les prolongements cellulaires des ostéocytes. Les canalicules partent (généralement) de façon radiaire par rapport à la lacune et rejoignent les lacunes adjacentes ou s'étendent vers la périphérie de l'os en formant un réseau de lacunes interconnectées. Le réseau de lacunes-canalicules laisse également circuler un mince film de liquide interstitiel au pourtour des cellules et de leur prolongement, permettant l'arrivée de nutriments nécessaires à leurs activités et à leur survie.



L'ostéocyte est donc une cellule ostéoformatrice piégée dans le tissu osseux, confinée dans une lacune, et qui se prolonge par des extensions cytoplasmiques qui cheminent dans les canalicules pour communiquer avec d'autres cellules. Les ostéocytes communiquent avec les cellules distantes par l'intermédiaire de **jonctions communicantes** présentes au niveau de ces prolongements cellulaires. Les jonctions communicantes établissent ainsi une communication avec le cytoplasme d'autres cellules distantes, telles que des ostéocytes (dans des logettes voisines), des ostéoblastes et des cellules bordantes, des ostéoclastes, ou encore directement avec des vaisseaux sanguins (cellules endothéliales et péricytes).

Notez que si les ostéocytes sont entourés de tissu osseux et sont confinés dans des logettes, elles possèdent en réalité une très fine zone d'ostéoïde à son pourtour. En plus des jonctions communicantes entre deux cellules, les ostéocytes expriment des connexines, les unités des jonctions communicantes, qui ne sont pas appariées par d'autres cellules ; celles-ci sont exprimées à la surface membrane de l'ostéocyte au niveau de son corps et de ses extensions et permet une communication directe entre le cytoplasme de l'ostéocyte et la substance ostéoïde qui l'entoure.

Sur le plan métabolique, l'ostéocyte est une cellule peu active : au contraire de l'ostéoblaste qui sécrète activement les éléments de la substance ostéoïde et les vésicules matricielles, l'ostéocyte est déjà entouré d'une matrice osseuse et perd dès lors la plupart de ses activités de synthèse. Par conséquent, l'ostéocyte présente un phénotype de cellule en quiescence : elle est aplatie, effilée, avec un noyau de faible volume, une chromatine condensée et un appareil périnucléaire peu développé. Le cytoplasme présente une basophilie moins prononcée que les ostéoblaste. Les vésicules matricielles ne sont plus observables. La cellule et ses prolongements cellulaires présentent alors une morphologie étoilée ou arachnoïde caractéristique. Notez que les canalicules ne partent pas toujours de façon radiaire.

Malgré cela, l'ostéocyte n'est pas vraiment une cellule en quiescence : elle garde certaines activités importantes à l'homéostasie du calcium et du phosphate et maintient la matrice osseuse. Lorsqu'un ostéocyte meurt dans sa logette, la matrice environnante est résorbée. De plus, elle joue un rôle de détecteur mécanique des contraintes et participe au remodelage osseux. Les ostéocytes sont donc des cellules métaboliquement actives et multifonctionnelles.

Des études récentes montrent que les ostéocytes ont un rôle de détecteur mécanique important dans l'adaptation de l'os aux contraintes mécaniques et dans le remodelage osseux. En effet, ces cellules sont impliquées dans des processus de mécanotransduction dans lesquels elles répondent à des forces mécaniques appliquées à l'os et détectent le besoin d'une augmentation ou d'une diminution de la formation osseuse localisée aux endroits où l'os est confronté à des contraintes mécaniques régulières ou à des microfractures. Une stimulation mécanique réduite (immobilisation, faiblesse musculaire, perte de poids pour les membres inférieurs, ou l'apesanteur pour les astronautes) entraîne une perte de la masse osseuse, tandis que dans le cas contraire où les forces mécaniques sont augmentées, ces stimuli promeuvent la formation de tissu osseux.

En raison de la légère flexibilité de l'os, les forces mécaniques appliquées à l'os (par exemple, le fémur ou le tibia durant la marche) provoquent un écoulement du fluide interstitiel en dehors des canalicules et des lacunes au niveau des zones de compression. Le mouvement du fluide interstitiel à travers le système lacunaire-canaliculaire génère un **potentiel électrique transitoire** (potentiel gradué) au moment où la contrainte est appliquée. Le potentiel de courant ouvre des canaux calciques voltage-dépendants exprimés à la surface de la cellule des ostéocytes là où le fluide interstitiel circule et aboutit à l'entrée de calcium dans la cellule. Cet influx de calcium enclenche des voies de signalisations et s'accompagne d'une augmentation d'ATP et de NO, et de la synthèse de prostaglandine E₂ (PGE₂). Ces événements altèrent l'expression de gènes codant pour *c-fos* et *cox-2* impliqués dans la formation osseuse.

Les contraintes de cisaillement associées à la circulation du fluide interstitiel à la surface des ostéocytes et de leurs prolongements cellulaires induisent également l'ouverture des héli-canaux de connexines qui s'ouvrent directement dans la matrice ostéoïde au pourtour de la cellule et permet la libération de molécules intracellulaires accumulées qui intègrent l'espace extracellulaire, notamment au niveau des canalicules. De plus, le gène codant pour l'IGF-1 est également traduit de façon quantitativement plus importante : l'IGF-1 est alors véhiculée jusqu'aux cellules ostéoprogénitrices et aux ostéoblastes par le moyen des jonctions communicantes, et il stimule la prolifération des cellules ostéoprogénitrices et la différenciation des ostéoblastes.

Ainsi, les régions les plus souvent exposées à des contraintes mécaniques auront un plus large dépôt de formation osseuse. L'ostéocyte répond également lorsque les contraintes mécaniques sont réduites en diminuant la masse osseuse : en cas de contraintes réduites, les ostéocytes peuvent libérer des métalloprotéinases matricielles (MMPs) qui se mettent à dégrader la matrice osseuse autour de l'ostéocyte, élargissant l'ostéoplaste au sein duquel ils se trouvent. Cela peut être interpellant quand on sait que la dégradation de la matrice osseuse est l'un des rôles endossé par l'ostéoclaste, mais l'ostéocyte peut aussi résorber la matrice osseuse par un processus appelé **ostéolyse ostéocytaire**.

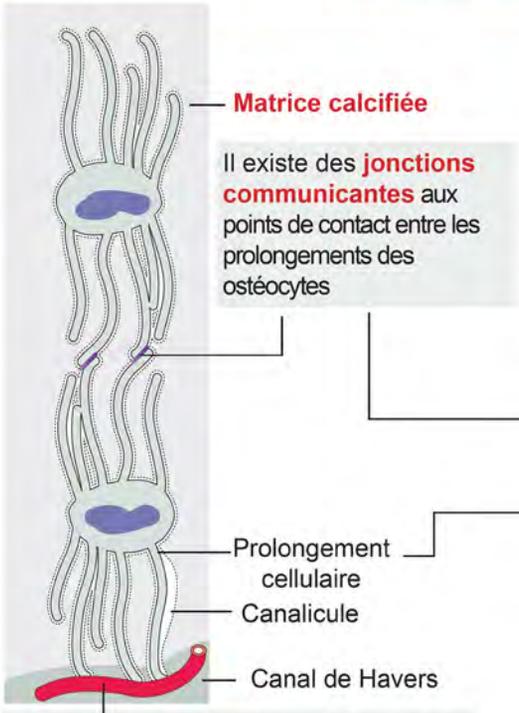
Ainsi, les ostéocytes sont responsables d'un remodelage réversible de leur matrice osseuse péricaniculaire et périlacunaire : ce processus est appelé le **remodelage ostéocytaire** et participe à l'homéostasie du calcium et du phosphate. Les fonctions de l'ostéocyte concernent principalement les échanges au niveau de la fraction minérale, mais ils n'interviennent que peu dans la résorption de la fraction organique.

Par ailleurs, la microscopie électronique a permis de révéler que les ostéocytes peuvent se trouver dans trois états fonctionnels différents liés au processus de remodelage ostéocytaire :

- Les **ostéocytes quiescents**, qui montrent un RER et un appareil de Golgi très peu développé. La cellule est pratiquement inactive, participe peu à l'homéostasie du calcium et du phosphate, et l'ostéocyte est entouré d'une sorte d'aura lumineuse qui fixe intensément le tétraoxyde d'osmium et rend compte de l'état complètement calcifié de la lacune et des canalicules qui forment ses parois.
- Des **ostéocytes actifs**, qui ont un aspect qui manifeste l'état actif de sécrétion de produits de la matrice, et présentent des caractéristiques ultrastructurales similaires à celles des ostéoblastes. Ainsi, malgré que la cellule soit de faible volume et, le cytoplasme contient un appareil de Golgi et un RER un peu plus développé, et on retrouve une couche ostéoïde plus épaisse dans l'espace péricellulaire.
- Des **ostéocytes résorbants**, comme les ostéocytes actifs, contiennent des profils de RER et golgiens. On peut observer en plus des lysosomes et quelques vésicules contenant des MMPs.

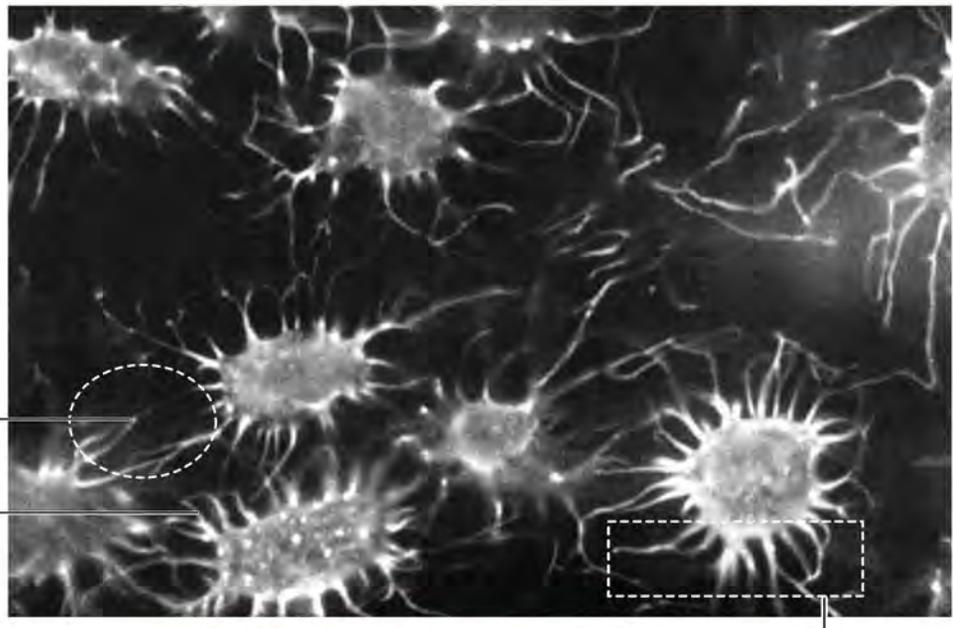
Les ostéocytes sont des cellules de longue durée de vie et leur mort peut être attribuée à l'apoptose la nécrose, la sénescence ou l'activité de remodelage par les ostéoclastes. La durée de vie naturelle des ostéocytes chez l'homme est estimée d'une durée allant de 10 à 20 ans. Le pourcentage d'ostéocytes morts qui résident dans l'os augmente avec l'âge, allant de seulement 1% à la naissance jusqu'à 75% à la huitième décennie de vie. Il apparaît également depuis peu que les ostéocytes exercent également un rôle endocrine en libérant le FGF23 (*Fibroblast Growth Factor 23*).

Figure 4-23. Les ostéocytes sont connectés entre eux par des extensions cytoplasmiques

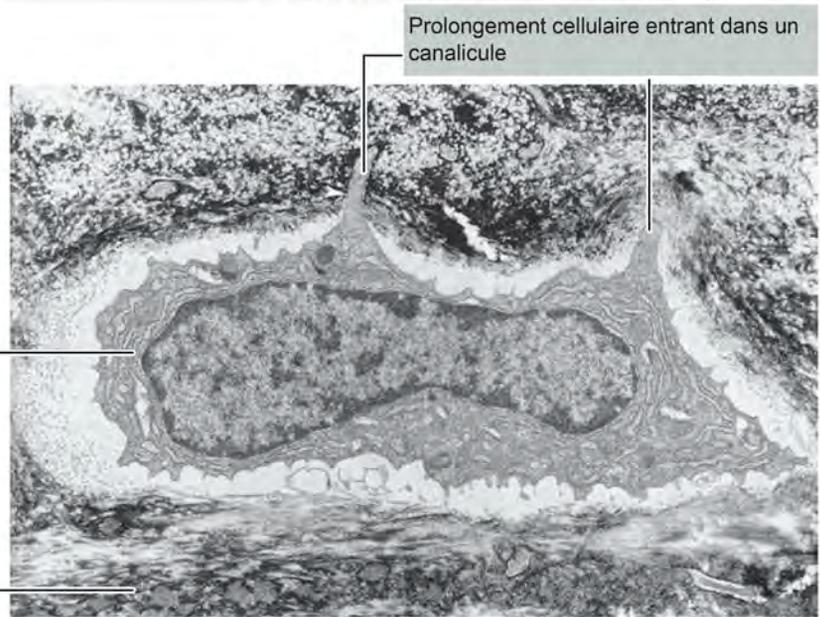


Un **vaisseau sanguin** situé dans un canal de Havers fournit leurs nutriments aux ostéocytes. Les nutriments sont transportés par l'intermédiaire d'une chaîne de prolongements cellulaires partant du canal de Havers vers les ostéocytes éloignés du canal. Le transport par le système canaliculaire est limité à une distance d'environ 100µm

Un **ostéocyte**, piégé dans la matrice calcifiée, occupe un espace ou lacune. Les ostéocytes sont responsables du maintien de l'intégrité et du renouvellement de la matrice osseuse

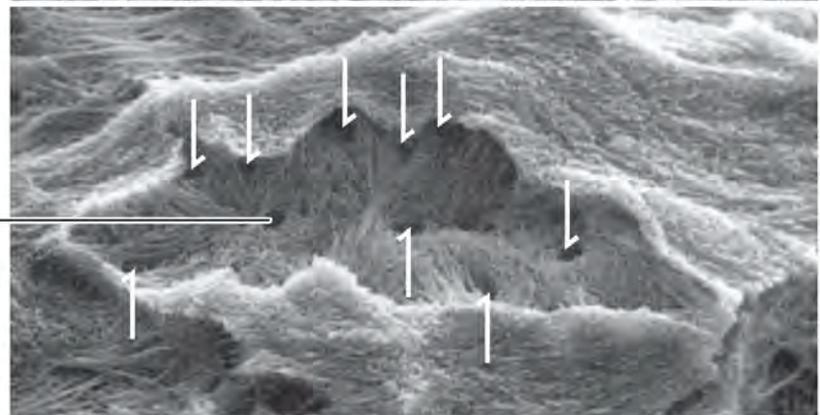


Les **prolongements cellulaires** sont logés au sein de canalicules, espaces entourés d'os minéralisé. Du fluide extracellulaire dans la lumière des canalicules transporte des molécules par diffusion passive



Matrice osseuse calcifiée

La paroi d'une lacune ostéocytaire exhibe plusieurs ouvertures aboutissant à des canalicules (flèches) occupées in vivo par des prolongements cellulaires des ostéocytes.



Photograph from: Gray's Anatomy, 38th edition, New York, Churchill Livingstone, 1995.

Electron micrograph courtesy from Patricia C. Cross, Stanford, California.

Scanning electron micrograph from: Gray's Anatomy, 38th edition, New York, Churchill Livingstone, 1995.

CELLULE BORDANTE

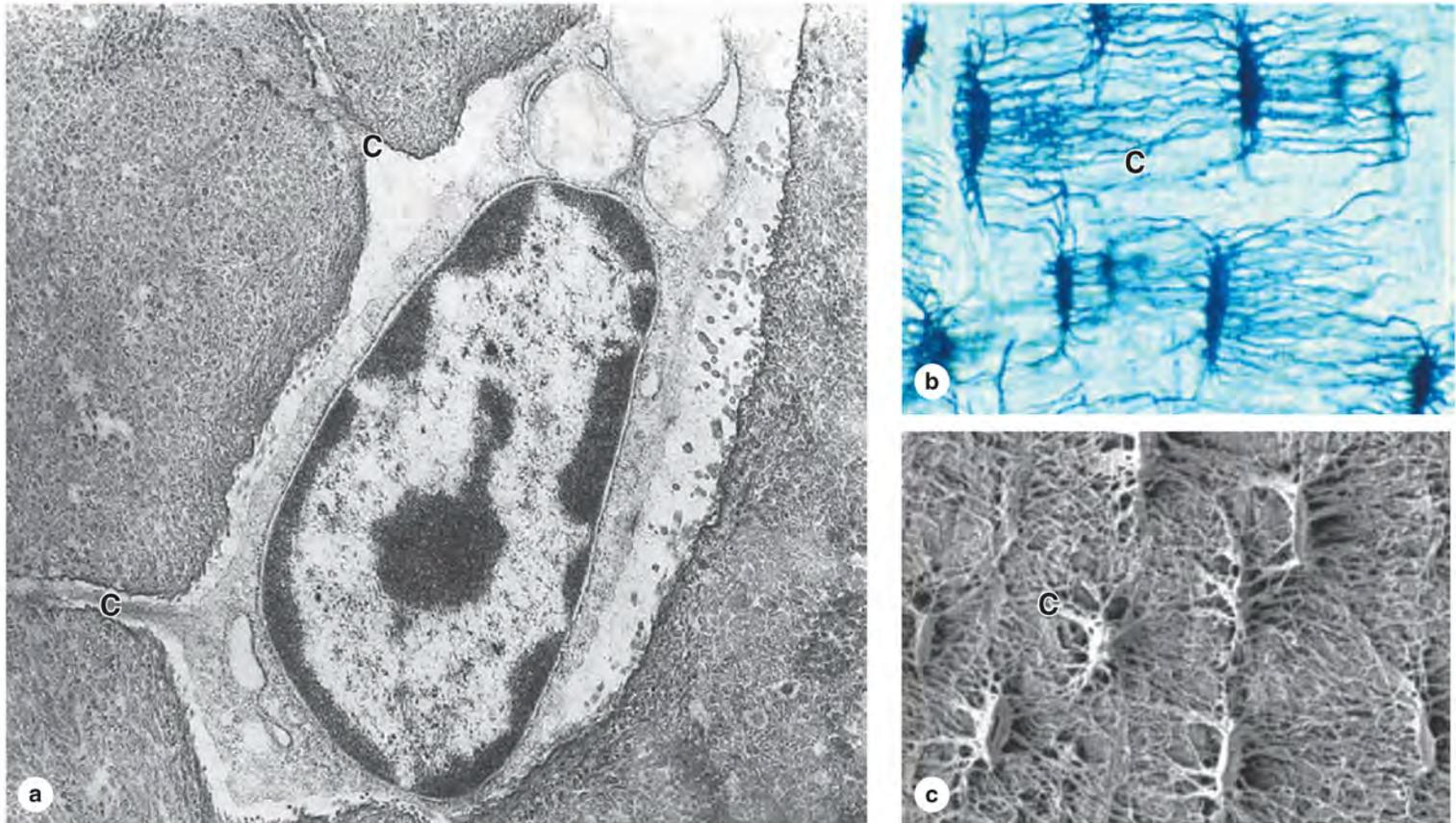
A l'instar des ostéocytes, les cellules bordantes dérivent d'ostéoblastes. Au contraire de ces derniers, elles ne sont pas situées dans des lacunes ni entourées de matrice osseuse ; les cellules bordantes sont situées en périphérie de l'os, dans la couche cellulaire du périoste et de l'endoste où elles forment une palissade pseudo-épithéliale dans les os osseuses qui ne sont pas marqués par un remodelage ou une croissance active.

Les cellules bordantes sont donc des ostéoblastes en quiescence ; leurs activités de synthèse sont pratiquement nulles. Ce sont des cellules pavimenteuses, à l'instar des cellules ostéogéniques, qui présentent l'aspect ultrastructural d'une cellule inactive : le noyau est de petit volume, la chromatine est condensée et pas de nucléole visible.

Le cytoplasme périnucléaire est de faible volume, le RER et l'appareil de Golgi sont peu développés. Le cytoplasme est également pâle et pauvre en organites. Elles ont quelques extensions cytoplasmiques peu allongées qui pénètrent dans la surface osseuse et rejoignent des canalicules d'ostéocytes, où elles établissent des connexions par l'intermédiaire de jonctions communicantes.

Les cellules bordantes sont parfois qualifiées de *cellules périostées* dans le périoste et de *cellules endostées* dans l'endoste. Elles forment une niche d'ostéoblastes prêt à synthétiser de la matrice osseuse ou participer au remodelage en cas de signal : elles peuvent donc aisément passer du stade de cellule bordante à celui d'ostéoblaste actif. Elles ne peuvent toutefois pas se répliquer, à l'instar de leurs précurseurs (les cellules ostéoprogénitrices et les préostéoblastes).

FIGURE 8-5 Osteocytes in lacunae.



(a) TEM showing an osteocyte in a lacuna and two dendritic processes surrounded by matrix. Such processes are extended as osteoid is being secreted, and this material calcifies around the processes, giving rise to canaliculi (C) in the bony matrix.

(b) Photomicrograph of bone, not decalcified and sectioned, but ground very thin to demonstrate lacunae and canaliculi. The lacunae and canaliculi (C) appear dark and show the

communication between these structures through which nutrients derived from blood vessels diffuse and are passed from cell to cell in living bone. X400. Ground bone.

(c) SEM of non-decalcified, sectioned, and acid-etched bone showing lacunae and canaliculi (C). X400.

(Part c with permission, from Dr Matt Allen, Indiana University School of Medicine, Indianapolis.)

**APPLICATION
OSTEOBLASTIQUE**

CLINIQUE :

DIFFERENCIATION

Les ostéoblastes dérivent d'une cellule mésenchymateuse pluripotente qui est également le précurseur de cellules musculaires, des adipocytes, des fibroblastes et des chondroblastes. La différenciation de l'ostéoblaste est contrôlée par des facteurs de croissance et de transcription. Plusieurs membres de la **famille des protéines morphogénétiques osseuses (BMP)** et le **facteur de transformation cellulaire β** peuvent réguler le développement embryonnaire et la différenciation de l'ostéoblaste.

Deux gènes spécifiques de l'ostéoblaste régulent la différenciation du progéniteur ostéoblastique : **Cbfa1** (pour *core-binding factor family*) code pour un **facteur de transcription** induisant la différenciation des ostéoblastes et contrôlant l'expression de l'ostéocalcine. Cbfa1 est l'indicateur le plus précoce et le plus spécifique de l'ostéogenèse et son expression est induite par **BMP7**, suivie par l'expression d'ostéocalcine et d'ostéopontine. L'**ostéocalcine** est une protéine sécrétoire spécifique exprimée uniquement par les ostéoblastes complètement différenciés, sous le contrôle de Cbfa1.

Les **souris déficientes en Cbfa1** se développent jusqu'au terme et ont un squelette uniquement constitué de cartilage. Chez ces souris on n'observe pas de signes de différenciation ostéoblastique ni de formation d'os. De plus, les souris déficientes en Cbfa1 sont dépourvues d'ostéoclastes. Comme nous le verrons bientôt, les ostéoblastes régulent la formation des ostéoclastes. Parallèlement à ce que l'on observe au niveau du squelette des souris déficientes en Cbfa1, il existe chez l'homme une maladie appelée **dysplasie cléidocrânienne (CCD)**. La CCD se caractérise par une hypoplasie des clavicules, un retard d'ossification des sutures de certains os du crâne et des mutations du gène *Cbfa1*.

La **leptine**, un peptide synthétisé par les **adipocytes** ayant une affinité de liaison pour son récepteur **hypothalamique**, régule la formation de l'os par un mécanisme central. Bien que les détails de ce mécanisme de contrôle hypothalamique par la leptine soient encore inconnus, on sait que les souris déficientes en leptine en son récepteur ont une masse osseuse considérablement augmentée par rapport aux souris de type sauvage. De fait, les patients atteints de **lipodystrophie** généralisée (absence d'adipocytes et de graisse blanche) présentent une **ostéosclérose** (augmentation de la dureté de l'os) et une croissance osseuse accélérée.

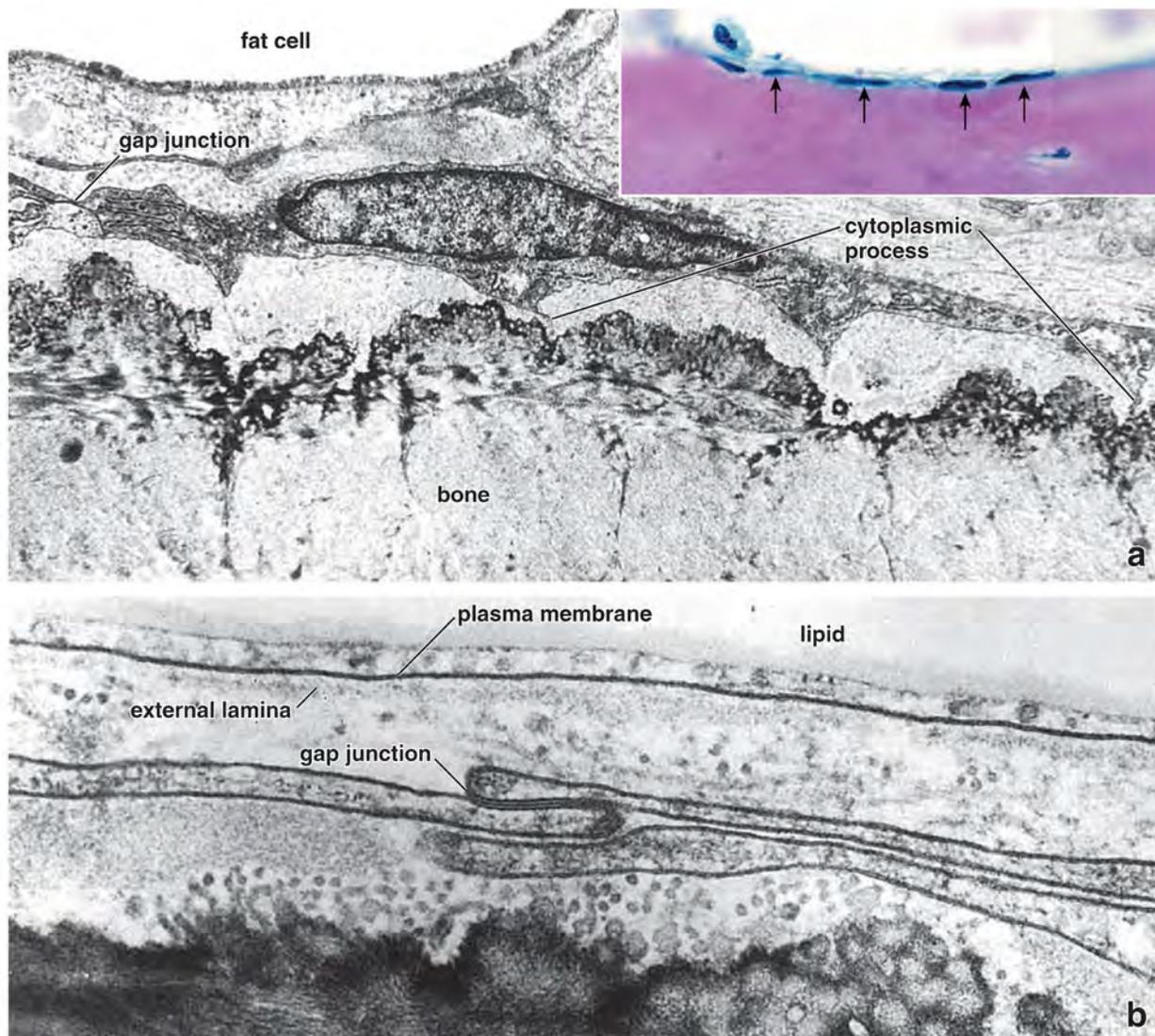
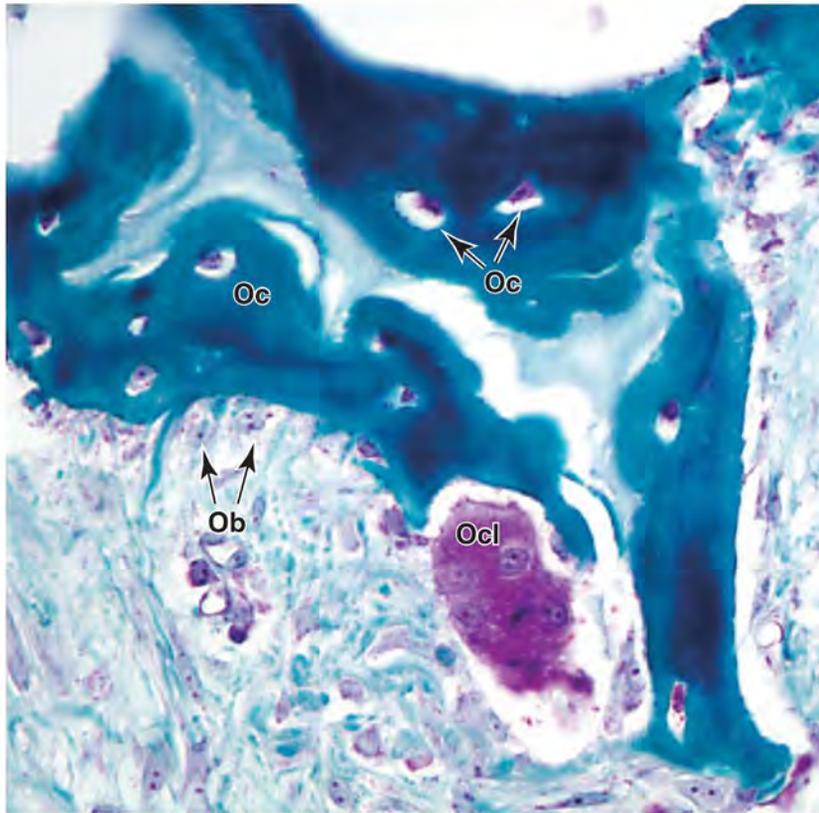
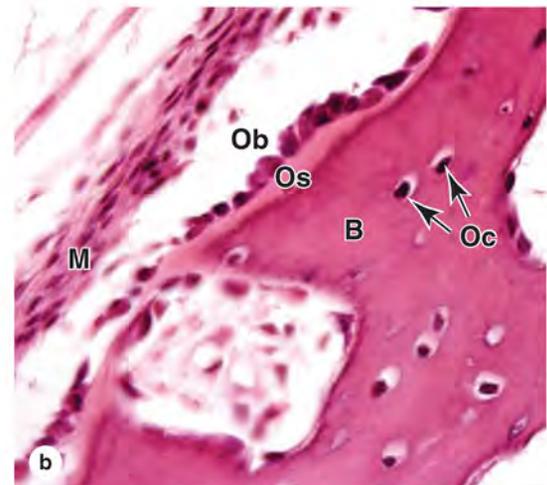
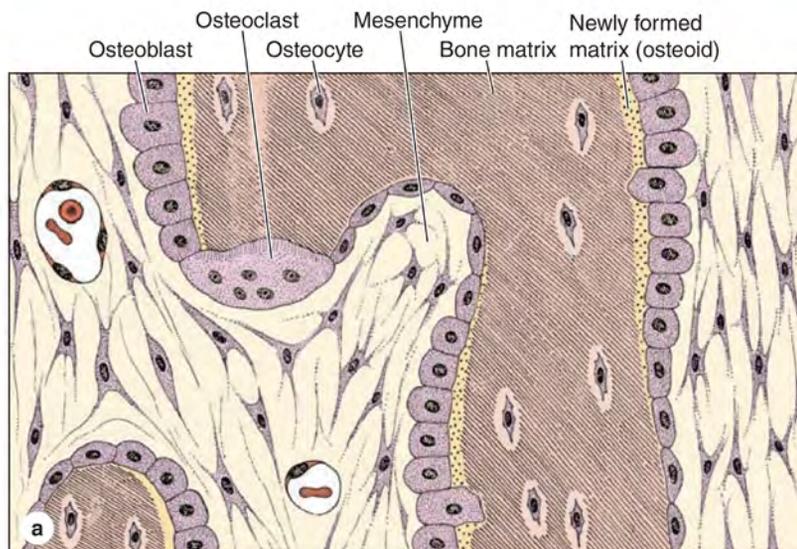


FIGURE 8–2 Osteoblasts, osteocytes, and an osteoclast.



Bone-forming osteoblasts (**Ob**) differentiate from osteoprogenitor cells in the periosteum and endosteum, and cover the surfaces of existing bone matrix. Osteoblasts secrete **osteoid** containing collagen type I, proteoglycans and other molecules, and matrix vesicles. As osteoid undergoes calcification, hardens, and traps the osteoblasts, these cells differentiate further as osteocytes (**Oc**), which occupy lacunae surrounded by bony matrix. The much less numerous large, multinuclear osteoclasts (**Ocl**), produced by the fusion of blood monocytes, reside on bony surfaces and erode the matrix during bone remodeling. 400X. Mallory trichrome.

FIGURE 8–3 Osteoblasts and osteocytes.



(a) Diagram showing the relationship of osteoblasts to osteoid, bone matrix, and osteocytes. Osteoblasts and most of the larger osteoclasts are part of the endosteum covering the bony trabeculae.

(b) The photomicrograph of developing bone shows the location and morphologic differences between active osteoblasts (**Ob**) and osteocytes (**Oc**). Rounded osteoblasts, derived from

cells in the adjacent mesenchyme (**M**), appear as a layer of cells adjacent to a very thin layer of lightly stained osteoid (**Os**) that covers the more heavily stained bony matrix (**B**). Inactive osteoblasts are more flattened and cover the bony surface shown near the top here. Osteocytes are located within lacunae surrounded by matrix. X300. H&E.

OSTEOCLASTE

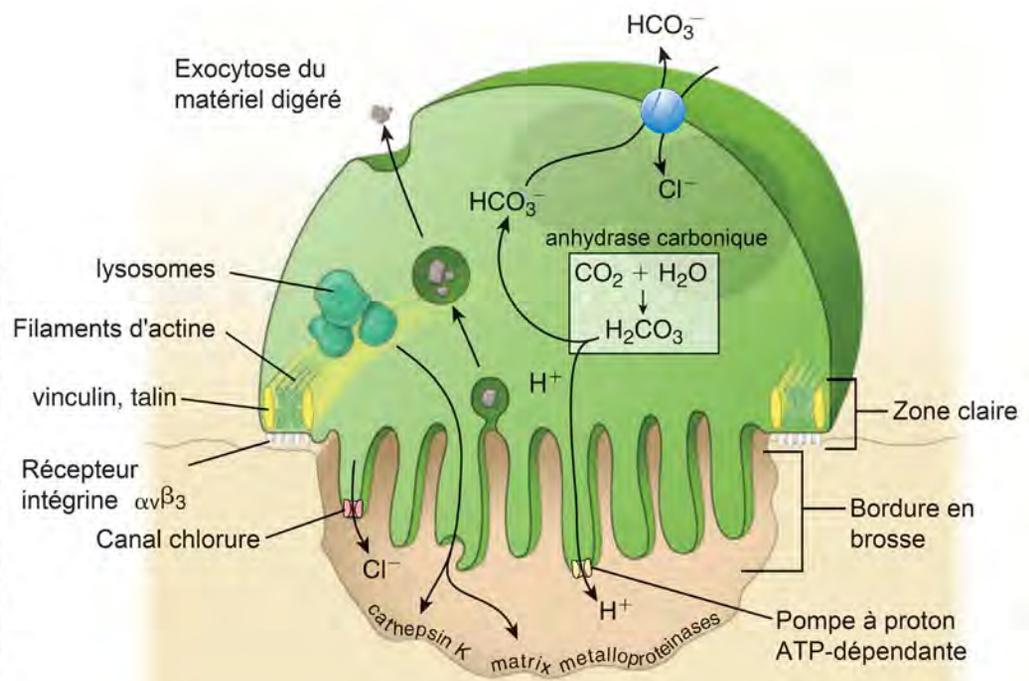
Contrairement aux cellules ostéoformatrices (lignée ostéoblastique) qui dérivent de cellules ostéogéniques en périphérie de l'os, les **ostéoclastes** sont des cellules ostéorésorbantes qui dérivent de cellules progénitrices situées dans la moelle osseuse de la lignée granulocyte-macrophage (CFU-GM, GMP). Les ostéoclastes sont des cellules géantes, de taillant allant jusqu'à 100 μm de diamètre, qui correspondent à des macrophages particuliers de l'os : ils sont formés par l'arrivée de monocytes depuis la circulation sanguine qui migrent à la surface de l'os puis prolifèrent et fusionnent pour former de très larges cellules plurinucléées avec un abondant cytoplasme. De tels constituants qui résultent de la fusion de plusieurs cellules sont qualifiés de *syncytium* : dans le cas de l'ostéoclaste, il peut dériver de la fusion de jusqu'à 50 monocytes différents.

Une fois formés, ils se fixent à la surface de l'os, le plus souvent à la surface interne de l'os (endoste) plutôt qu'externe (périoste) et génèrent un environnement acide clos nécessaire à la dégradation de la matrice extracellulaire osseuse ; cette dégradation, appelée **résorption osseuse**, fait partie du processus normal de développement, de croissance, de maintien et de réparation de l'os. La résorption osseuse participe à l'homéostasie du calcium et du phosphate et intervient dans l'os en remodelage et en formation. La résorption osseuse implique tout d'abord la dissolution des composants inorganiques de l'os (démminéralisation osseuse) régulée par une pompe à proton ATP-dépendante, puis la dégradation enzymatique de la composante organique de la matrice par des enzymes hydrolytiques telles que la phosphatase acide, la cathepsine K, des collagénases, métalloprotéinases, etc.

Pour que l'ostéoclaste nouvellement formé puisse se mettre à dégrader la matrice osseuse, il doit toutefois être activé. Au cours de ce processus, l'ostéoclaste devient une cellule très nettement polarisée, exhibant une bipolarité phénotypique et fonctionnelle. On distingue rapidement sous la surface osseuse en résorption, sous l'ostéoclaste, un espace cavitaire enclos et peu profond appelée **lacune de Howship** (ou **compartiment sous-endoclastique**), creusé par l'ostéoclaste lui-même qui génère un microenvironnement nécessaire à la concentration des enzymes de dégradation de la MEC et de l'acide sécrété. On distingue à l'ostéoclaste plusieurs régions spécialisées :

- (1) Le **domaine apical** de la membrane plasmique de l'ostéoclaste répond à la lacune de Howship et présente de nombreuses microvillosités membranaires qui donnent à la membrane un aspect typique de brosse ondulée, qui lui vaut le nom de **bordure en brosse**. C'est la zone au contact direct de l'os, et l'aspect replié de la membrane permet d'augmenter la surface en contact avec l'os et participe à générer le microenvironnement nécessaire à la résorption. Les microvillosités expriment de nombreux enzymes ainsi que des pompes à proton H^+ -ATPasiques. On retrouve de plusieurs des lysosomes et des vésicules d'endocytose contenant des constituants dégradés de la matrice osseuse.
- (2) La **zone de scellement** (ou zone claire, zone ceinturante), au pourtour de la bordure en brosse, démarque la zone qui est en cours de résorption. Cette zone contient de nombreux filaments d'actines arrangés en un anneau ceinturant en périphérie de la cellule, associés à des protéines de liaison à l'actine (vinculine, taline, etc.).

FIGURE 8.17 ▲ Schéma d'un ostéoclaste. Cette illustration montre l'aspect ultrastructural d'un ostéoclaste et ses trois régions fonctionnelles : la bordure en brosse, la zone claire et la région basolatérale. Remarquez que la zone claire contient des filaments d'actine abondants disposés en une structure annulaire entourée des deux côtés par des protéines de liaisons à l'actine telles que la vinculin et la talin. La membrane plasmique à l'endroit de la zone claire contient des molécules d'adhésion cellule-à-matrice (récepteurs à intégrines) qui fournissent un contact étanche entre la membrane plasmique et la matrice minéralisée de l'os. La voie pour le transport des protons (H^+) et des ions chlorure (Cl^-) est décrite dans cette section.



Dans cette région de zone de scellement, la membrane cellulaire est étroitement accolée à la matrice osseuse par des jonction étanches et des molécules d'adhérences cellule-à-matrice. Plusieurs classes d'intégrines ($\alpha_V\beta_3$ récepteur de la vitronectine, $\alpha_2\beta_1$ récepteur du collagène de type I, ou $\alpha_V\beta_1$ récepteur vitronectine/fibronogène) aident à maintenir la jonction étanche. De l'ostéopontine est également exprimée, protéine d'adhérence qui relie l'hydroxyapatite aux cellules osseuses.

- (3) Une **région basolatérale** qui effectue l'exocytose des matériaux digérés. Des vésicules de transport contenant du matériel osseux dégradé fusionne avec la membrane cellulaire à cette région pour libérer son contenu. Des phosphatases alcalines tartrate-résistantes (TATR) sont retrouvées au sein de ces vésicules, suggérant leur rôle dans la fragmentation du matériel endocyté.

Le cytoplasme de la cellule renferme de nombreuses mitochondries en raison des besoins métaboliques importants pour les pompes H^+ -ATP exprimées au niveau de la bordure en brosse. Ces nombreuses mitochondries impactent à la cellule une importante acidophilie ; la cellule est donc facilement identifiable non seulement en raison de sa très large taille, mais également en raison l'acidophilie très marquée de son cytoplasme.

La plupart des vésicules identifiables de l'ostéoclastes sont des lysosomes qui déversent leur contenu enzymatique dans l'espace extracellulaire au niveau des entres entre les microvillosités de la bordure en brosse ; c'est un exemple clair d'enzymes lysosomiales fonctionnant en dehors de la cellule (la plupart des lysosomes digèrent le contenu *dans* la cellule). Dans le cas de l'ostéoclaste, le contenu de la matrice est donc dégradé en dehors de la cellule, puis ingéré par endocytose, où il subit une seconde dégradation puis les déchets sont évacués au pôle basolatéral de la cellule dans la circulation sanguine.

Les lysosomes contiennent notamment des enzymes hydrolytiques, qui comprennent notamment des **phosphatases acides tartrate-résistante** (TRAP), la **cathépsine K** (une protéase à cystéine), des métalloprotéinases et des collagénases qui dégradent les constituants organiques de la matrice osseuse. La TRAP joue un rôle particulièrement important dans la dégradation de la MEC osseuse : elle déphosphorylise des protéines clés de la matrice osseuse impliquées dans la fixation des cristaux d'hydroxyapatite aux constituants organiques (ostéopontines, sialoprotéines osseuses), la fixation de l'ostéoclaste à la surface osseuse et sa migration. La phosphatase acide tartrate-résistante et la cathépsine K constituent par ailleurs des biomarqueurs utilisés en clinique pour évaluer la différenciation et l'activité des ostéoclastes.

Avant que la digestion n'ait lieu, toutefois, la matrice osseuse doit être décalcifiée par l'acidification de la surface osseuse, qui initie la dissolution de la composition minérale de la matrice.

Le cytoplasme de l'ostéoclaste contient une **anhydrase carbonique II**, qui produit de l'acide carbonique à partir de dioxyde de carbone et d'eau. Subséquemment, l'acide carbonique se dissocie en bicarbonate (HCO_3^-) et un proton (H^+). Avec l'aide de pompes à proton ATP-dépendantes, les protons sont transportés à travers la bordure en brosse, générant un faible pH (4 à 5) dans le microenvironnement de la lacune de Howship. Cet environnement acide local généré entre l'espace extracellulaire entre l'os et l'ostéoclaste est protégé par la zone claire. Les canaux chlorure couplés aux pompes à protons facilitent l'électroneutralité de la membrane de la bordure en brosse. Le bicarbonate en excès est éliminé par échanges passifs avec les ions chlorure par un échangeur (transporteur antiport) HCO_3^-/Cl^- situé dans la membrane basolatérale.

L'environnement acide initie la dégradation des composants minéraux de l'os (composé principalement d'hydroxyapatites) en ions calcium, en phosphates inorganiques solubles, et en eau. Quand la résorption de la région osseuse cible est terminée, l'ostéoclaste subit un programme de mort cellulaire (apoptose). Des études récentes indiquent que de nombreuses drogues utilisées pour inhiber la résorption osseuse dans l'ostéoporose (bisphosphonates et œstrogènes) promeuvent l'apoptose ostéoclastique.

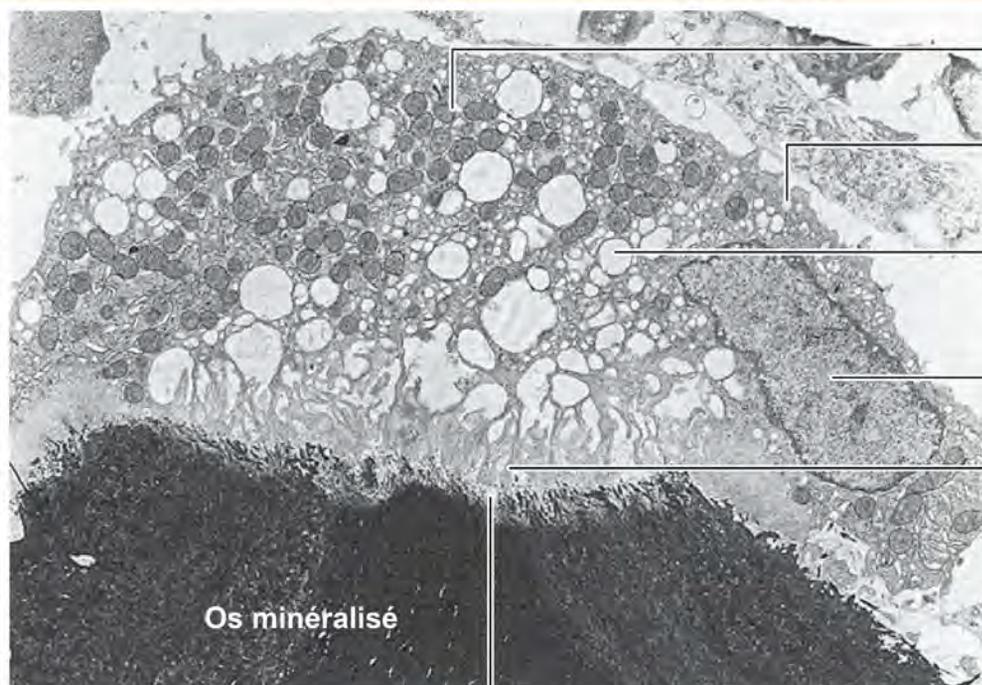
REGULATION OSTEOCLASTIQUE

Les matériaux digérés de l'os résorbé sont transportés dans des vésicules d'endocytose en traversant l'ostéoblaste depuis la bordure en brosse vers le pôle basolatéral. Le contenu des vésicules est libéré au niveau de la membrane basolatérale qui est généralement au contact d'un vaisseau sanguin. Par conséquent, de nombreuses vésicules et puits membraneux revêtus d'un manteau de clathrine sont présentes au niveau de la bordure en brosse. Les ostéoclastes sont observés aux endroits où le remodelage osseux est en progrès. (Le processus de remodelage est décrit en détails plus loin). Ainsi, dans les régions où l'os est altéré ou bien où l'os subit des changements au cours de sa croissance, les ostéoclastes sont présents en grand nombre.

L'hormone parathyroïdienne (PTH) sécrétée par les cellules principales des glandes parathyroïdes est le régulateur le plus important des taux circulants de calcium et de phosphate dans le fluide extracellulaire. Parce que les ostéoclastes n'ont pas de récepteurs à la PTH, celle-ci exerce seulement un effet indirect sur les ostéoclastes. En revanche, les ostéocytes, les ostéoblastes et les lymphocytes T ont toutes des récepteurs à PTH qui activent l'adénylate cyclase, augmentant la concentration intracellulaire d'AMPc. L'exposition brève et intermittente à la PTH augmente la masse osseuse par la voie adénosine monophosphate cyclique (AMPc)/IGF-1 dans les ostéocytes et les ostéoblastes.

L'ostéoclaste

Photograph from Schenk RK, Felix R, Hofstetter W: Connective Tissue and its Heritable Disorders. New York, Wiley-Liss, 1993.



Mitochondrie

L'ostéoclaste est une cellule hautement polarisée associée à une cavité creuse, la lacune de Howship ou compartiment sous-ostéoclastique. La surface membranaire en regard de la lacune présente une **bordure en brosse** (bordure hérissée de digitations)

Vésicules mantelée

Vésicules acidifiées

Noyau

Bordure en brosse

Les ostéoclastes sont des cellules plurinucléées et contiennent d'abondantes mitochondries, des vésicules mantelées (manteaux de clathrines) contenant les constituants dégradés de la matrice, et des vésicules acidifiées (contenant des pompes H^+ -électrogènes).

Ostéoclaste

1 Sur le pourtour de la bordure en brosse, à

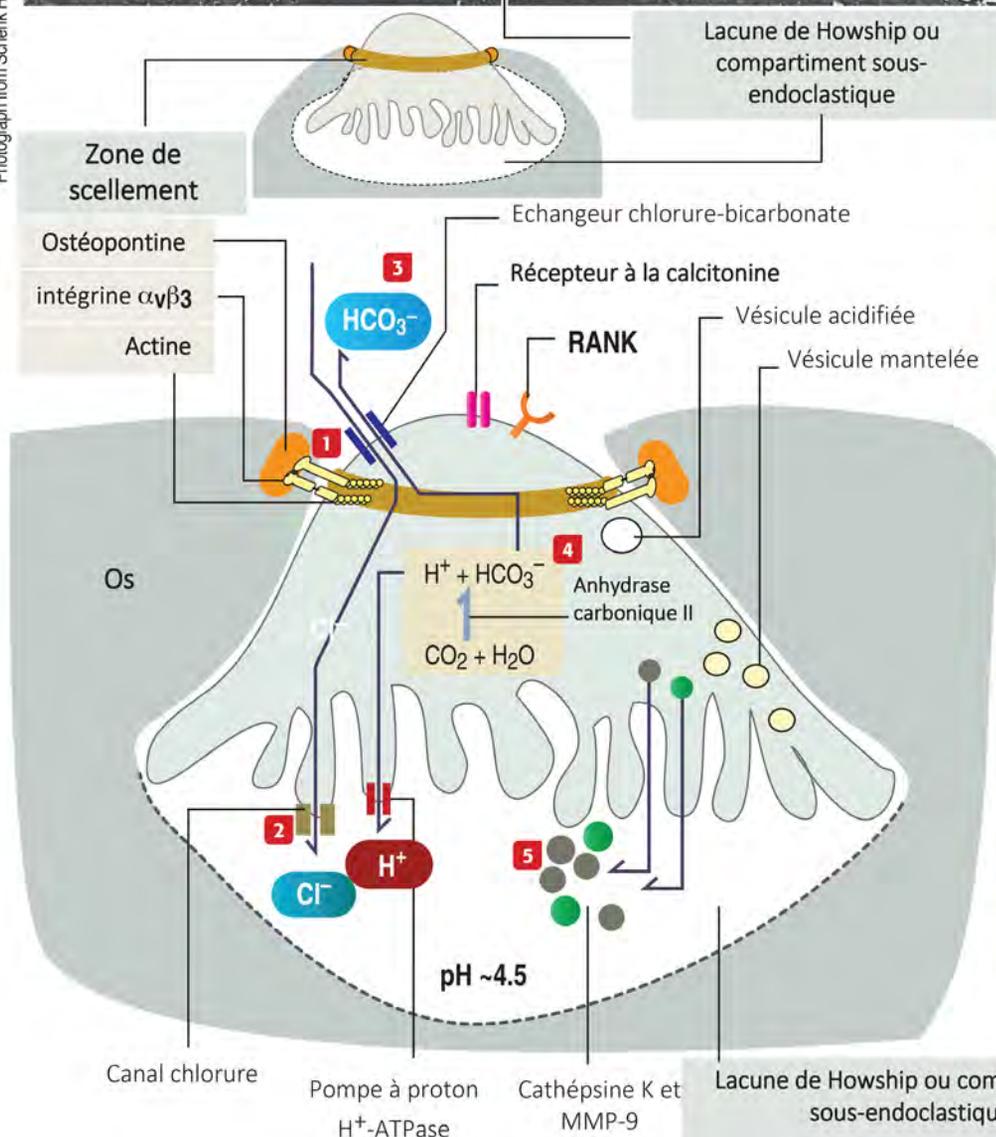
l'endroit où la membrane plasmique de la cellule est étroitement accolée à l'os, s'accumulent des **filaments d'actine**, associés à de l'intégrine $\alpha_v\beta_3$ et à de l'ostéopontine, pour former une zone de scellement (ou zone d'attachement).

2 Un canal chlorure empêche une augmentation excessive du pH intracellulaire.

3 Un ion bicarbonate (HCO_3^-) est échangé contre un ion chlorure (Cl^-), qui est ensuite transporté par le canal chlorure (situé dans la bordure en brosse) dans la lacune de Howship. Un échangeur HCO_3^-/Cl^- assure le maintien de l'électroneutralité cytoplasmique.

4 L'anhydrase carbonique II génère des protons (H^+) à partir de CO_2 et de H_2O . Le H^+ est libéré dans la lacune de Howship par une pompe H^+ -ATPase pour créer un environnement acide (pH ~ 4.5) pour solubiliser l'os minéralisé.

5 La cathépsine K et la métalloprotéinase-9 (MMP9) libérée dans la lacune de Howship pour dégrader la matrice organique (collagène de type I et les protéines non-collagèneuses) suivant la solubilisant des minéraux par acidification



Zone de scellement

Ostéopontine
intégrine $\alpha_v\beta_3$
Actine

Echangeur chlorure-bicarbonate

Récepteur à la calcitonine

HCO_3^-

Cl^-

H^+

$H^+ + HCO_3^-$

$CO_2 + H_2O$

Anhydrase carbonique II

H^+

H^+

$pH \sim 4.5$

Cathépsine K et MMP-9

Lacune de Howship ou compartiment sous-endoclastique

Canal chlorure

Pompe à proton
 H^+ -ATPase

Cathépsine K et
MMP-9

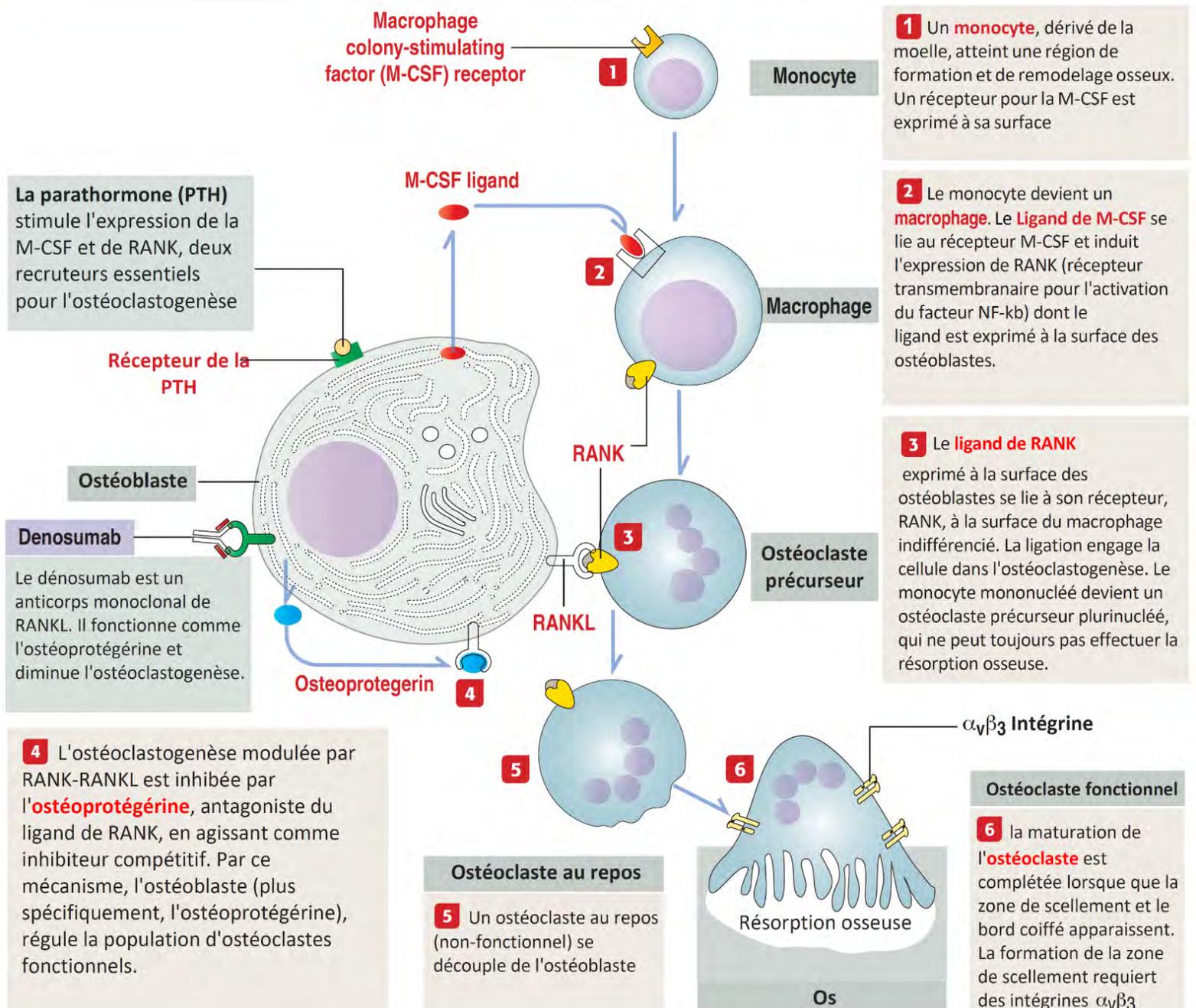
Lacune de Howship ou compartiment sous-endoclastique

Toutefois, une exposition prolongée et continue à la PTH augmente la production du ligand de RANK (RANKL) par des lymphocytes T et des ostéoblastes, aboutissant à une hyperactivité ostéoclastique et éventuellement à l'ostéoporose. Les œstrogènes suppriment la production du RANKL par les lymphocytes T. La calcitonine, sécrétée par les cellules parafolliculaires de la glande thyroïde, a l'effet singulier de réduire l'activité ostéoclastique.

D'autres molécules qui jouent un rôle important dans la régulation de l'activité ostéoclastique comprennent la cathépsine K, l'anhydrase carbonique II, et des protéines encodant la pompe à proton (TCIRG1).

La déficience de ces protéines cause l'ostéopétrose, une maladie congénitale rare caractérisée par une densité osseuse accrue et une fonction ostéoclastique défectueuse. Chez les individus souffrant d'ostéopétrose, les ostéoclastes ne fonctionnent pas correctement, ce qui rend les os denses en radiologie ; toutefois, ils sont en fait très fragiles et se fracturent aisément. Des recherches récentes indiquent qu'à la fois les ostéocytes sains et mourants peuvent communiquer avec les ostéoclastes et les recruter pour le remodelage osseux. La mort des ostéocytes par apoptose aux endroits de lésions osseuses génère des corps apoptotiques qui expriment les molécules RANKL à leur surface. Ces molécules, agissant par la voie de signalisation RANK-RANKL, augmentent l'activité des ostéoclastes.

Figure 4-27. Les ostéoblastes régulent l'ostéoclastogénèse



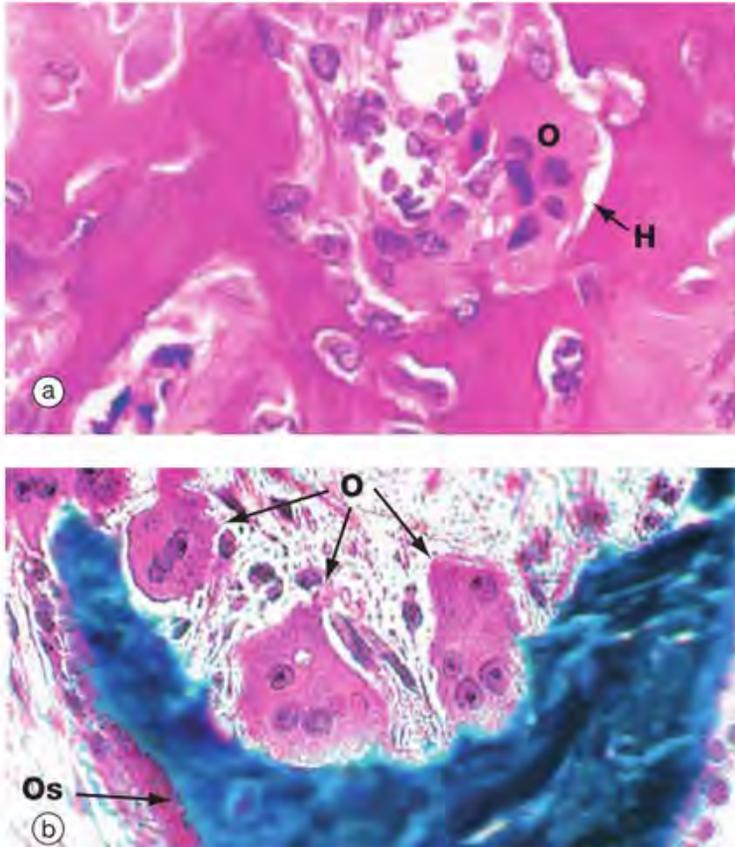


FIG. 10.6 Ostéoclastes (a) HE (FG) (b) Coupe en résine d'os non décalcifié, trichrome de Goldner (FG)

La résorption osseuse est assurée par de grandes cellules multinucléées appelées *ostéoclastes* O qui s'observent souvent dans des dépressions creusées à la surface de l'os appelées *lacunes de Howship* H. L'aspect des ostéoclastes apposés à l'os est caractérisé par de fines microvillosités qui forment une *bordure en brosse* aisément visible en microscopie électronique. Cette bordure en brosse sécrète plusieurs acides organiques qui dissolvent le composant minéral de l'os tandis que des enzymes protéolytiques lysosomales détruisent la matrice ostéoïde organique.

La résorption ostéoclastique contribue au *remodelage* osseux en réponse à la croissance ou aux variations des contraintes mécaniques exercées sur le squelette. Les ostéoclastes participent également au maintien à long terme de l'homéostasie du calcium sanguin par leur réponse à l'*hormone parathyroïdienne* et à la *calcitonine* (voir Ch. 17). L'hormone parathyroïdienne stimule la résorption ostéoclastique et la libération d'ions calcium à partir de l'os, tandis que la calcitonine inhibe l'activité ostéoclastique.

L'os représenté sur les photographies (a) et (b) possède une activité ostéoclastique excessive pathologique due à une maladie de Paget caractérisée par une résorption osseuse désorganisée permanente associée à une formation d'os (voir encadré ci-dessous). La photographie (b) montre également la désorganisation de la formation d'ostéoïde Os par une rangée d'ostéoblastes.

Le mécanisme de signalisation RANK-RANKL est essentiel à la différenciation des ostéoclastes et à leur maturation. Alternativement, au cours des processus inflammatoire, des lymphocytes T activés peuvent produire à la fois des molécules RANKL libres (solubles) ou liées aux membranes. Par conséquent, les processus inflammatoires peuvent stimuler la résorption osseuse médiée par les ostéoclastes. Cette voie peut être bloquée par l'*ostéoprotégérine (OPG)*, qui agit comme un récepteur « appât » pour le ligand de RANK (RANKL) et diminue l'activation des récepteurs RANK par l'épuisement/la neutralisation des substrats RANKL, et diminue ainsi la différenciation et l'activité des ostéoclastes.

L'OPG est produite principalement par les ostéoblastes et est régulée par de nombreux régulateurs métaboliques osseux tels que l'IL-1, le TNF, le TGF- β , la vitamine D. Les prostaglandines E₂ (PGE₂) sont sécrétées par les ostéocytes subissant un stress cellulaire et stimule la production de RANKL. Toutefois, les ostéoblastes actifs dans la région de déposition osseux produit de l'OPG qui inactive RANKL.

Ainsi, les régions où les ostéoblastes déposent du tissu osseux auront peu ou pas d'activité ostéoclastique à cet endroit en contraste avec les régions plus éloignées où l'activité des ostéoclastes est plus élevée. Toutes les substances qui promeuvent le remodelage osseux agissent par l'intermédiaire du système OPG/RANKL dans la moelle osseuse. A la fois l'OPG et RANKL sont détectés sous la forme libre dans le sang, et leurs concentrations peuvent être mesurées à des fins diagnostiques et pour surveiller le traitement de nombreuses pathologies osseuses.

FORMATION DES OSTEOCLASTES

Contrairement à ce que l'on pensait auparavant, les ostéoclastes ne sont pas des cellules de la même lignée que les ostéoblastes. Elles sont issues de la fusion de cellules hématopoïétiques précurseurs situées dans la moelle osseuse hématopoïétique, à savoir des cellules progéniteurs granulocyte-macrophage (GMP, CFU-GM) qui donnent lieu aux lignées des cellules monocytes-macrophages et aux granulocytes. La formation des cellules ostéoclastiques a lieu en étroite association avec les cellules stromales de la moelle osseuse hématopoïétique et en réponse à des signaux provenant d'ostéoblastes.

Le développement des ostéoclastes requiert notamment deux polypeptides clés : (1) le *facteur de stimulation des colonies des macrophages* (M-CSF), et (2) le ligand du récepteur activateur du facteur nucléaire NF- κ B, plus souvent appelé **ligand de RANK** et noté RANKL (de l'anglais *Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand*). D'autres cytokines, dont le TNF et plusieurs interleukines, jouent également un rôle important dans la différenciation des ostéoclastes.

Initialement, ces cellules engagées à devenir des ostéoclastes expriment deux facteurs de transcription importants, **c-fos** et **NF- κ B** ; plus tard, un récepteur appelé le **récepteur activateur du facteur nucléaire κ B** (RANK) est exprimé à sa surface. Le récepteur RANK interagit avec le **ligand de RANK (RANKL)** produit et exprimé à la surface des cellules stromales et par les ostéoblastes.

TYPE DE TISSU OSSEUX

Aussi bien l'observation macroscopique que l'observation microscopique révèlent que le tissu osseux peut prendre différents aspects en fonction de son état de développement et de l'arrangement de sa matrice osseuse. En fonction de l'état de développement on distingue :

- L'**os immature (ou primaire)**, ou encore **os réticulé**, présent dans le fœtus en développement et au cours des premiers mois de la vie. Il est marqué par une matrice osseuse faiblement minéralisée, plus riche en cellules et en substance fondamentale que l'os mature. Les fibres collagène ont disposées irrégulièrement et entremêlées, d'où le nom d'os réticulé.
- L'**os mature (ou secondaire)**, dit **lamellaire** pour son organisation en lamelles. La matrice présente un degré plus important de minéralisation et des fibres plus nombreuses et plus denses qui organisent la matrice en lamelles (ou couches) épaisses qui se disposent de façon régulières les unes par rapport aux autres, souvent sous forme de lamelles concentriques disposées autour d'un canal central qui renferme des paquets vasculo-nerveuses, soit en lamelles parallèles. L'os lamellaire peut lui-même présenter plusieurs types d'organisation et varier sa densité et donc son poids.

Si l'os mature est présent en grande majorité chez l'adulte, on retrouve quelques régions où l'os peut être de type immature, notamment les régions qui subissent couramment des remodelages osseux : on le retrouve ainsi au niveau des alvéoles dentaires, mais aussi aux sites d'insertion de certains tendons, ou dans la guérison osseuse à la suite d'une fracture.

OS IMMATURE, RETICULE, PRIMAIRE

L'os immature est le premier type de tissu osseux à apparaître dans l'organisme au cours de la vie fœtale, à partir d'ébauches cartilagineuses ou mésenchymateuses, au cours de l'ossification primaire. Cet os temporaire est assez rapidement remplacé par du tissu osseux plus mature et plus résistant, l'os lamellaire, lors de l'ossification secondaire. C'est un tissu mécaniquement moins résistant que le tissu lamellaire, ce qui explique la plus grande fragilité osseuse chez le nouveau-né et le jeune enfant.

Ce type d'os est caractérisé par une disposition aléatoire des fibres de collagène et un faible degré de minéralisation qui résultent d'une ostéogenèse rapide. En plus de l'arrangement irrégulier des fibres, la matrice est plus riche en substance fondamentale et en cellules ; pour cette raison, la matrice de l'os immature colore plus intensément à l'hématoxyline, tandis que la matrice de l'os mature colore plus intensément à l'éosine. Les ostéocytes sont par ailleurs irrégulièrement espacés et orientés, contrairement aux ostéocytes dans le tissu lamellaire où la cellule – allongée – voit son axe long dans la même direction que les lamelles.

Le tissu osseux est donc généralement temporaire et est remplacé chez l'adulte par du tissu lamellaire plus mature et plus résistant. Il est toutefois présent chez l'adulte à quelques endroits spécifiques du corps où l'os est souvent en cours de remodelage ; il est ainsi présent au niveau des alvéoles dentaires, mais aussi au niveau de certains sites d'insertions tendineuses. C'est ce tissu osseux immature dans les alvéoles dentaires qui rend possible les corrections orthodontiques même chez l'adulte.

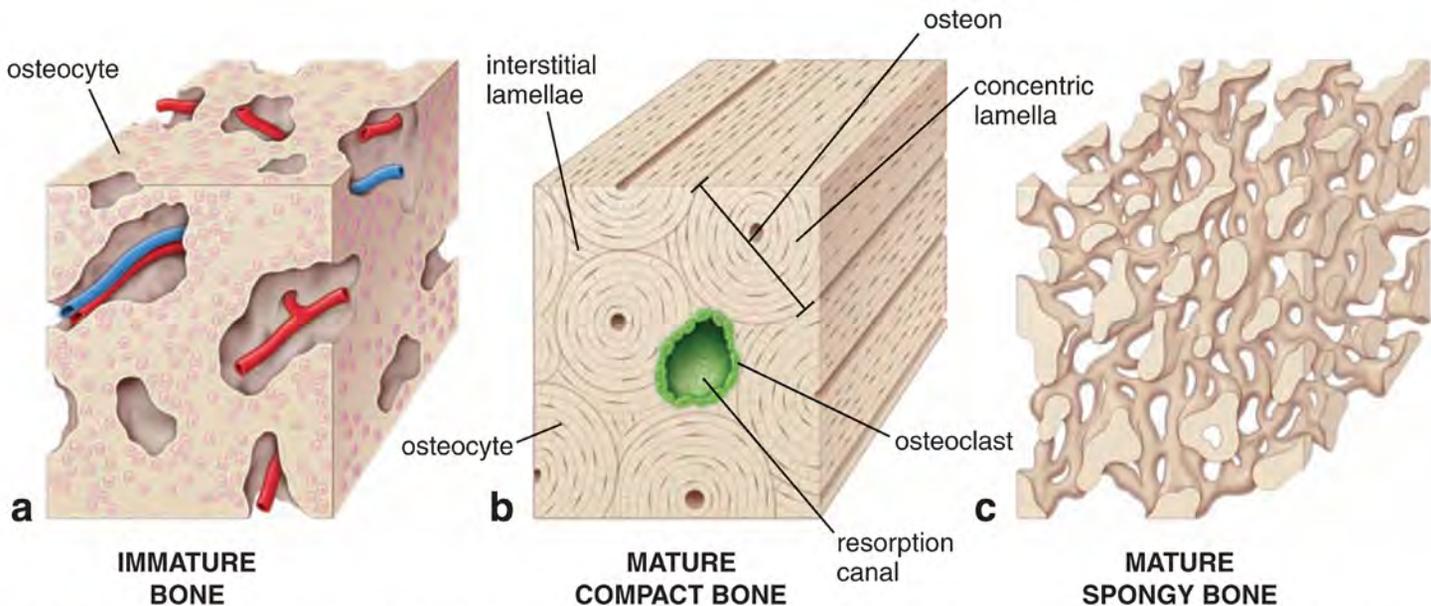


FIGURE 8.6 ▲ **Diagram of immature and mature compact and spongy bone.** **a.** Immature (woven) bone does not display an organized lamellar appearance because of the interlacing arrangement of the collagen fibers. The cells tend to be randomly arranged. **b.** The cells in mature compact bone are organized in a circular fashion that reflects the lamellar structure of the Haversian system. Resorption canals in mature bone are lined by osteoclasts (in cutting cones) and have their long axes oriented in the same direction as the Haversian canals. **c.** Mature spongy bone represents a meshwork of trabeculae (thin, anastomosing spicules of bone tissue). The spaces within the meshwork are continuous and, in a living bone, are

Le tissu réticulaire peut également réapparaître dans certains os au cours de la guérison osseuse qui fait suite à une fracture ou un traumatisme osseux, ou dans la maladie de Paget. A la suite d'une fracture, l'os réticulé est remodelé et est rapidement remplacé par du tissu lamellaire. En revanche, au cours de la maladie de Paget, l'os réticulé persiste, il fragilise l'os et entraîne des déformations des membres. On peut également le retrouver dans les tumeurs osseuses.

OS MATURE, LAMELLAIRE, SECONDAIRE

La grande majorité du tissu osseux chez l'adulte est sous la forme d'os lamellaire, caractérisé par de multiples couches (ou lamelles) de matrice calcifiées, chacune épaisse de 3 à 7 μm d'épaisseur. Ces lamelles sont organisées soit en parallèles l'une à l'autre, soit de façon concentrique autour d'un canal central ou aux pourtours interne et externe de l'os.

Dans chaque lamelle, des fibres de collagène (principalement de type I) sont alignées dans la même direction. Ces fibres sont toutefois orientées perpendiculairement aux fibres des lamelles adjacentes, et s'alternent ainsi dans les deux directions en lamelles successives. Cette organisation hautement ordonnée du collagène au sein de l'os lamellaire est observable au microscope optique polarisé sous forme d'une biréfringence.

Des couches s'alternant entre clair et sombres sont dues aux changements d'orientation des fibres collagène au sein des lamelles. Cette orientation très spécifique des fibres de collagène confère une grande solidité à l'os lamellaire. La substance fondamentale, partie aqueuse de la matrice, représente un volume exceptionnellement faible par rapport aux autres matrices extracellulaires: la plupart des éléments de la matrice osseuse sont à l'état solide. Par ailleurs, les vésicules matricielles – qui sont des marqueurs de l'activité d'ostéogenèse – sont plus rares que dans le tissu osseux primaire.

Une plus grande organisation structurale requiert un temps d'élaboration plus long: l'os lamellaire est donc un os qui se forme lentement, au cours des premiers mois de la vie intra-utérine et extra-utérine, et se fait à partir d'ébauches osseuses pré-existantes, constituées d'os primaire (réticulé) et immature. Pour cette raison, l'os lamellaire est parfois qualifié de tissu osseux secondaire.

Le tissu lamellaire subit par un remodelage tout au long de la vie et selon les contraintes mécaniques auquel il est exposé: il peut ainsi s'adapter et modifier la disposition de ses fibres dans une direction donnée, de sorte à ce qu'il soit plus résistant aux forces mécaniques auquel il est quotidiennement soumis: il s'agit du remodelage osseux, processus qui est parfois qualifié d'**ossification tertiaire**.

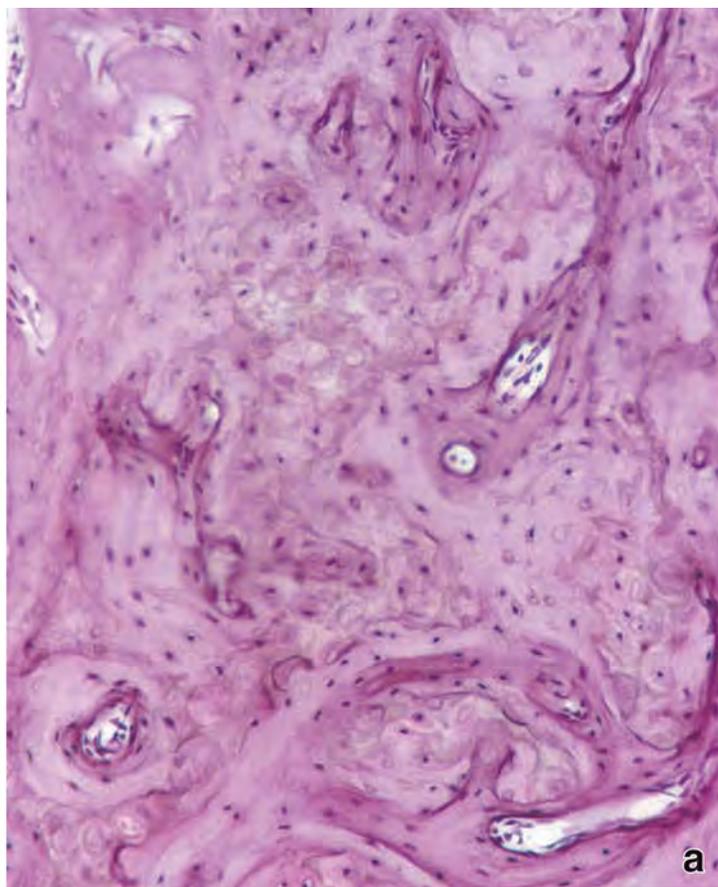


FIGURE 8.7 ▲ Photomicrographs of decalcified immature and mature bone. a. Decalcified immature bone, stained with H&E, showing the relationship of cells to the extracellular matrix. The immature bone has more cells, and the matrix is not layered in osteonal arrays. $\times 130$. **b.** This cross-section of decalcified mature compact bone stained with H&E shows several osteons (O) with concentric lamellae. The Haversian canals contain blood vessels, nerve, and connective tissue. Osteocytes undergo considerable shrinkage during routine slide preparation, revealing empty lacunae with a small nucleus attached to their walls. Mature bone has fewer osteocytes per unit area than immature bone. Note the presence of interstitial lamellae between neighboring osteons. $\times 160$.

Selon l'organisation des lamelles osseuses, on distingue :

- Les **ostéons**, ou **systèmes de Havers**, sont les unités structurales les plus nombreuses dans l'os. Ils sont formés d'un ensemble de lamelles osseuses concentriques disposées autour d'un petit canal central – le **canal de Havers** – parcouru par des vaisseaux sanguins et des fibres nerveuses. Chaque ostéon a la forme d'un cylindre allongé de 1 ou 2 cm de long et disposé le plus souvent dans l'axe long de l'os.
- Les **lamelles trabéculaires**, présentes dans l'os spongieux, forment des petits piliers osseux pleins. Les lamelles ont une disposition concentriques mais n'ont pas de lumière. Leur hauteur est variable, et ils sont marqués par d'importantes bifurcations.
- Les **lamelles circonférentielles** sont présentes aux pourtours interne et externe de l'os compact, dont elles forment respectivement les lamelles circonférentielles internes et externes. Ces lamelles font partie de l'os compact et en forment les frontières ; le système lamellaire circonférentiel externe sépare ainsi les ostéons dans l'os compact du périoste en dehors, et le système lamellaire circonférentiel interne sépare ces mêmes ostéons de l'endoste en dedans, ou se prolonge par endroit par le tissu spongieux.
- Les **lamelles interstitielles** sont des lamelles osseuses disposées entre les ostéons. Ces lamelles sont souvent plus petites, de tailles variables, et sont interrompues par les ostéons : elles sont également courbées, et forment des systèmes ouverts contrairement aux ostéons. Ces lamelles interstitielles correspondent en fait aux vestiges d'anciens ostéons qui ont été dégradés pour laisser place à de nouveaux ostéons.

L'observation macroscopique de l'os mature (lamellaire) révèle deux zones distinctes et nommées en fonction de leur apparence :

- L'**os compact**, en périphérie. Comme son nom l'indique, il est beaucoup plus compact et donc dense en tissu osseux. Il comporte très peu d'espaces et constitue à lui seul plus de 80% de la masse osseuse. L'os compact se trouve sous le périoste de tous les os et constitue la majeure partie de la diaphyse des os longs. Il est beaucoup plus solide que le tissu spongieux et joue un rôle de soutien et de résistance aux contraintes mécaniques.
- L'**os spongieux** ou trabéculaire. Il a toujours une position plus profonde à l'os compact et est revêtu d'endoste. Le terme « spongieux » ne qualifie pas la texture de l'os mais plutôt son aspect microscopique : l'os spongieux est composé de lamelles formant une trame irrégulière de minces colonnes de tissu osseux appelées **trabécules osseuses**. Ces trabécules sont souvent ramifiées et forment un réseau de piliers anastomosés qui délimitent des espaces qui communiquent entre eux et remplis de moelle osseuse. Les espaces macroscopiques entre les trabécules donnent à l'os spongieux sa légèreté caractéristique.

L'os compact représente plus de 80% de la masse osseuse totale, tandis que les 20% sont occupés par l'os spongieux, mais le tissu spongieux occupe généralement plus de volume. Dans les os longs, les deux extrémités renflées – appelées **épiphyses** – sont composées d'os spongieux couvert par une fine couche d'os compact. La partie cylindrique – la **diaphyse** – est presque totalement composée d'os compact, avec une fine région d'os spongieux à sa surface interne autour de la cavité médullaire centrale. Les os courts tels que ceux du poignet et de la cheville ont généralement un noyau d'os spongieux entouré complètement par de l'os compact. Les os plats qui forment la calvaria (voute du crâne) ont deux couches d'os compact appelées des **lames** séparées par une couche plus épaisse d'os spongieux appelée la **diploë**.

OS COMPACT

Le tissu osseux compact comporte peu d'espaces et est le tissu osseux le plus solide. Il se trouve sous le périoste de tous les os et constitue la majeure partie de la diaphyse des os longs. Le tissu osseux compact joue un rôle de protection et de soutien tout en offrant une résistance aux forces que le poids et le mouvement exercent sur lui. Il représente plus de 80% de la masse totale des os chez l'adulte.

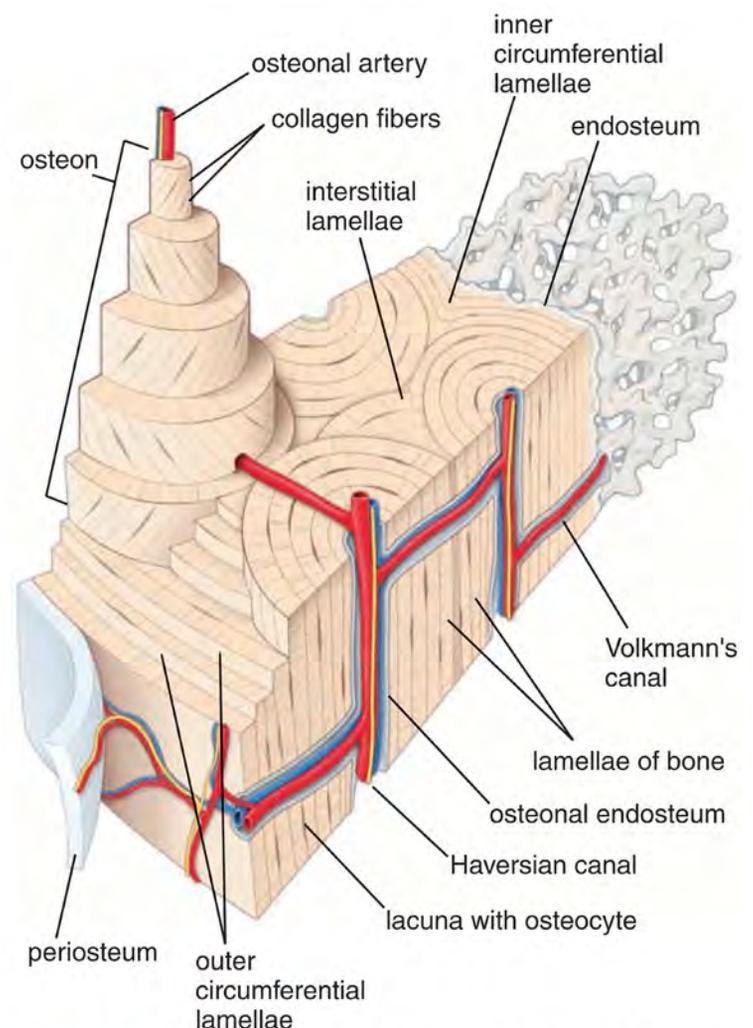


FIGURE 8.3 ▲ Diagram of a section of compact bone removed from a long bone. The concentric lamellae and the Haversian

A l'œil nu, l'os compact paraît dense et solide, mais l'observation microscopique révèle qu'il est traversé d'une multitude de canaux livrant passage à des vaisseaux sanguins et des fibres nerveuses qui forment un réseau interconnecté. Cet os compact a une fonction essentiellement mécanique : la plupart de ses lamelles sont orientées de façon à résister aux contraintes situées dans le grand axe de l'os, résistant à la déformation et aux fractures. Il est marqué par un remodelage osseux plus lent que dans les autres tissus osseux. Il est formé principalement d'ostéons et de lamelles interstitielles comblant les espaces entre ces ostéons. En périphérie, se trouvent les lamelles circonférentielles interne et externe.

OSTEONS (SYSTEMES DE HAVERS)

L'unité structurale de l'os compact est appelé **ostéon** (ou *ostéone*), ou encore **système de Havers**. Chaque ostéon a la forme d'un cylindre allongé de 1 à 2 cm de long et de 200 à 300 µm de diamètre et disposé parallèlement à l'axe longitudinal de l'os. Du point de vue fonctionnel, on peut se représenter l'ostéon comme un minuscule pilier qui supporte une masse.

Ainsi qu'on peut le voir dans la figure 6.6, l'ostéon est constitué de **lamelles** osseuses disposées de façon concentrique autour d'une lumière. Ces lamelles forment des cylindres creux placés les uns dans les autres à la manière des anneaux de croissance d'un tronc d'arbre. Chaque ostéon comporte entre 6 et 20 lamelles. Ces lamelles délimitent un petit canal au centre de l'ostéon, appelé le **canal de Havers**, livrant passage à des vaisseaux sanguins et des neurofibres.

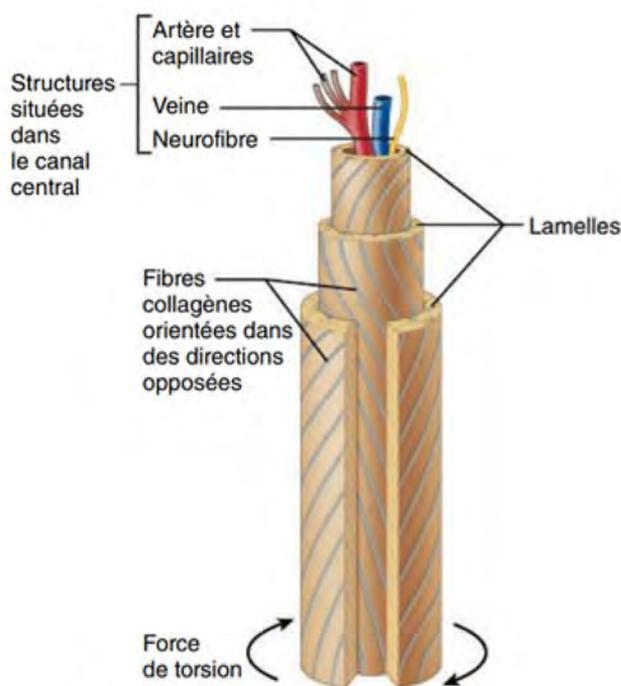


Figure 6.6 Schéma d'un ostéon. L'ostéon a été dessiné comme s'il avait été étiré de façon télescopique pour en montrer toutes les lamelles.

Le canal est comblé de tissu conjonctif lâche entre les paquets vasculo-nerveux. Les fibres nerveuses du canal de Havers sont principalement amyéliniques et sont de deux types :

- **Sensitives** : elles transmettent des informations nociceptives et/ou des informations proprioceptives sur les forces de tensions mécaniques exercées sur l'os : ceci explique partiellement les douleurs intenses accompagnant les métastases osseuses ;
- **Végétatives** : ces fibres du système nerveux autonome envoient des informations impliquées dans le contrôle de la douleur et dans le remodelage osseux.

Les canaux de Havers communiquent entre eux et avec le périoste et la cavité médullaire par l'intermédiaire de petits canaux, appelés canaux perforants ou **canaux de Volkmann**, qui sont situés perpendiculairement à l'axe des canaux de Havers. Ils livrent également passage à des vaisseaux sanguins et des neurofibres. La paroi de cet ensemble de canaux de Havers et de Volkmann est tapissée d'une couche d'endoste en continuité avec celle de la médullaire.

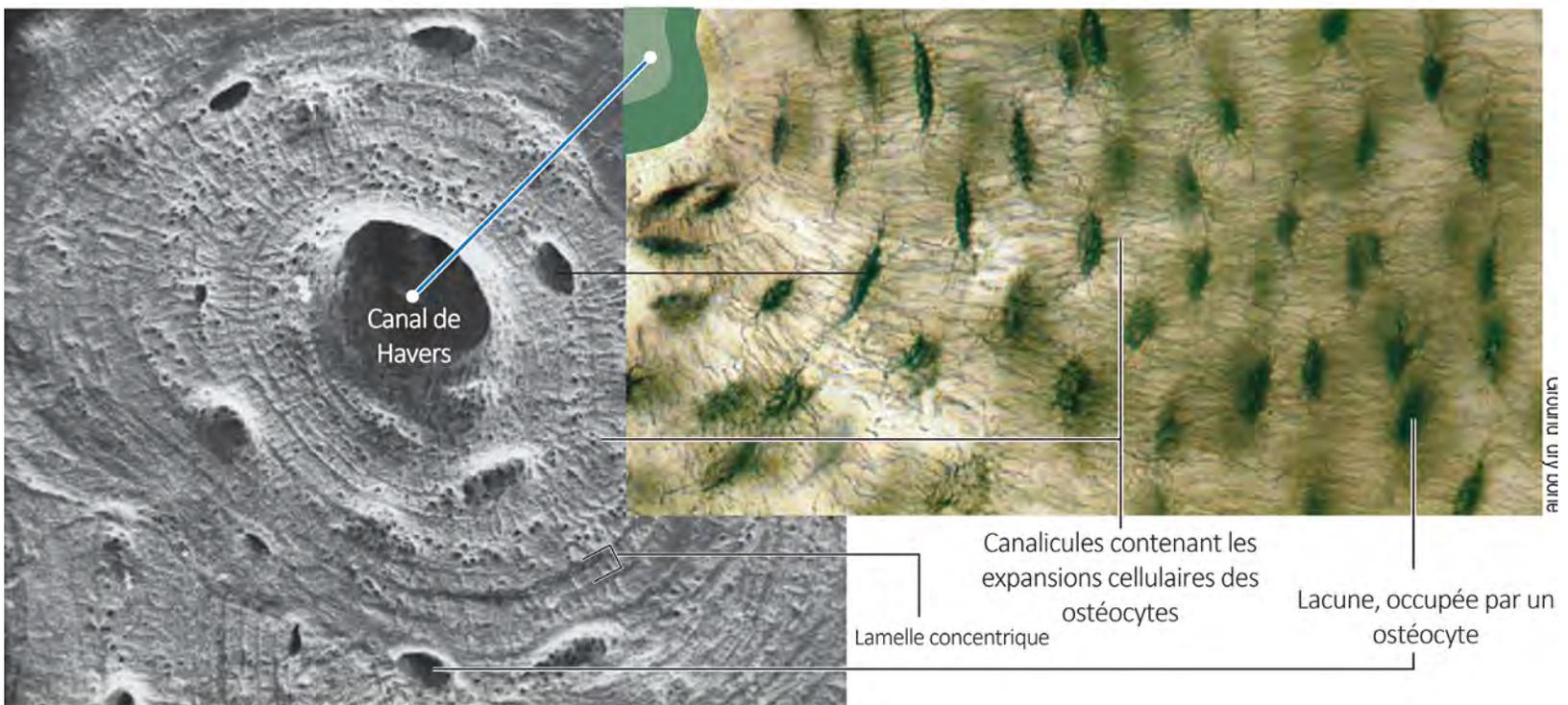
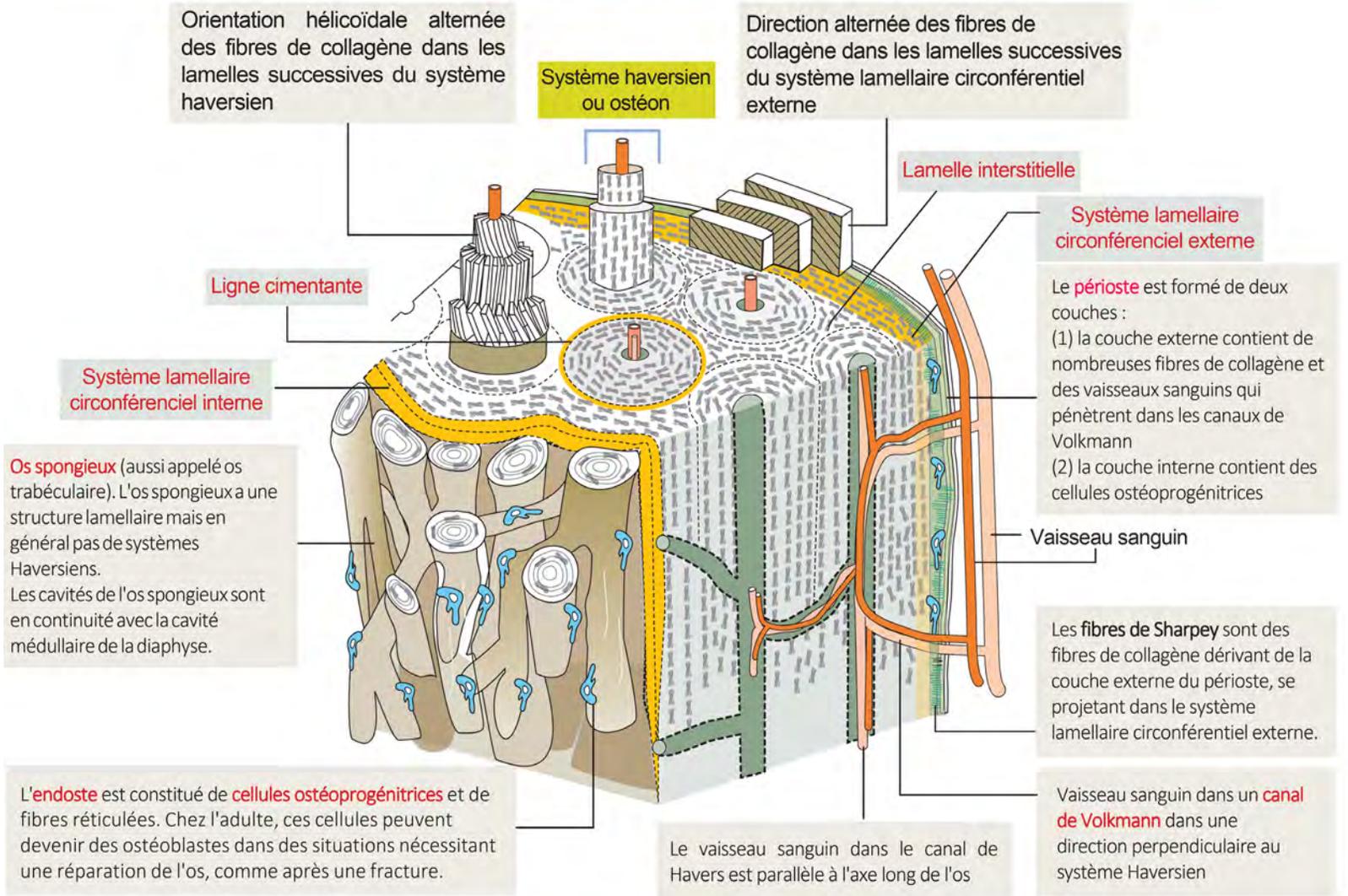
Lors de leur formation, chaque canal de Havers débute sous la forme d'un large canal creusé par l'activité d'ostéoclastes, puis tapissé d'ostéoblastes qui vont progressivement déposer les lamelles osseuses vers l'intérieur et rester piégés entre ces lamelles pour devenir des ostéocytes. L'ostéon se forme ainsi de l'extérieur vers l'intérieure, réduisant progressivement le diamètre du canal central de Havers : les lamelles les plus anciennes sont donc les plus périphériques du système. Un ostéon jeune aura donc un large canal central, tandis que les ostéons plus anciens auront un canal étroit.

Les ostéocytes sont logés dans des ostéoplastes localisés entre les lamelles osseuses concentriques. De nombreux canalicules mettent en communication les ostéocytes entre eux, mais également avec le canal de Havers et sont donc indirectement en communication avec la cavité médullaire. Chaque ostéon est limité en périphérie par une zone de tissu minéralisé, mais comportant peu de fibres de collagène, la **ligne cémentante**, le séparant de l'ostéon voisin.

LAMELLES INTERSTITIELLES

Entre les ostéons, des vestiges d'ostéons plus anciens forment les **lamelles interstitielles**, séquelles du remodelage osseux. Ces lamelles interstitielles sont d'aspect irréguliers et comblent les espaces entre les ostéons, rendant le tissu osseux davantage compact. Ces lamelles interstitielles sont arquées, correspondant à leur ancienne conformation concentrique avant qu'elles ne soient entrecoupées pour laisser place aux nouveaux ostéons. Elles sont situées dans l'axe des ostéons voisins, et forment des amas de lamelles entassées les unes contre les autres.

Figure 4-21. Système haversien ou ostéon



Scanning electron micrograph courtesy of Richard G. Kessel, Iowa City, Iowa

LAMELLES CIRCONFÉRENTIELLES

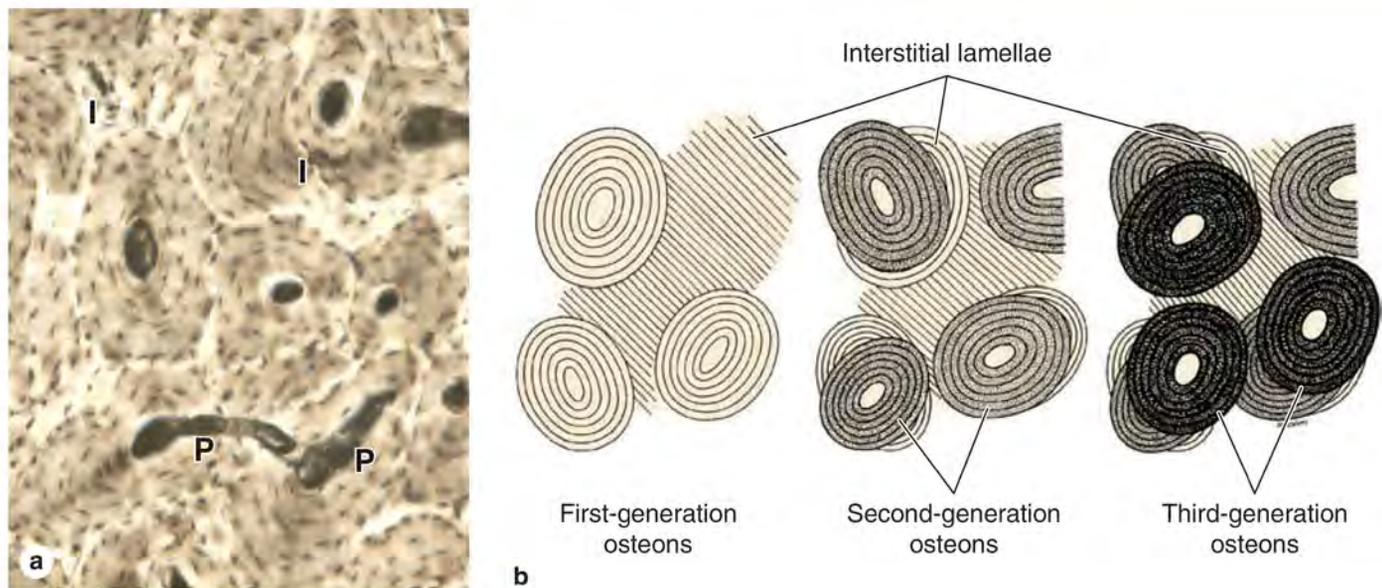
En périphérie de l'os compact, sous le périoste et à l'interface avec l'os spongieux, des lamelles osseuses s'organisent de manière circonférentielle par rapport à la pièce osseuse toute entière : elles cernent l'os compact sur toute sa circonférence externe et interne. Ces lamelles forment ainsi deux systèmes de lamelles concentriques qui ne forment donc pas des ostéons, qui sont des lamelles concentriques fermées, mais situées en périphérie de l'os compact : ces systèmes sont appelés les **systèmes lamellaires circonférentiels interne et externe**. Elles forment du tissu osseux compact, cortical, NON-haversien. Ces lamelles sont traversées par des canaux de Volkmann, qui permettent la communication des ostéons avec la cavité médullaire au niveau du système lamellaire interne, et avec le périoste, au niveau du système lamellaire externe.

La face interne de l'os cortical, tapissée d'endoste et traversées par des lamelles trabéculaires qui forment le tissu spongieux en dedans, est constituée de la couche la plus interne de lamelles circonférentielles internes bordée en surface d'une couche d'ostéoblastes inactifs et aplatis (cellules bordantes), qui forment la couche ostéoformatrice de l'endoste.

Après activation, ces derniers s'hypertrophient et se transforment en ostéoblastes actifs cubiques et synthétisent de l'ostéoïde lamellaire qui, après minéralisation, ajoute une lamelle interne au système lamellaire circonférentiel interne. Ce processus régulier qui s'intègre dans le remodelage dynamique permanent de l'os est particulièrement intense lors de la croissance osseuse ou lors de stress exercés sur l'os cortical, par exemple au niveau des jambes en période d'entraînement physique intensif pour la course à pied ou d'autres sports. Le système lamellaire interne peut ainsi s'épaissir vers l'intérieur pour ajouter de la résistance aux os, aux dépens du tissu osseux spongieux : l'os s'en retrouve alors plus lourd, mais moins fragile.

De même, la face externe de l'os cortical est tapissée du périoste qui comprend une couche ostéoformatrice et permet, de la même façon, d'ajouter de nouvelles lamelles concentriques et épaissir l'os vers l'extérieur, par un mode de croissance dit *appositionnel* et qui est plus fortement régulé. Par la suite, les lamelles du système lamellaire concentrique externe qui sont les plus profondes, au voisinage des ostéons, peuvent être remodelées pour former des ostéons.

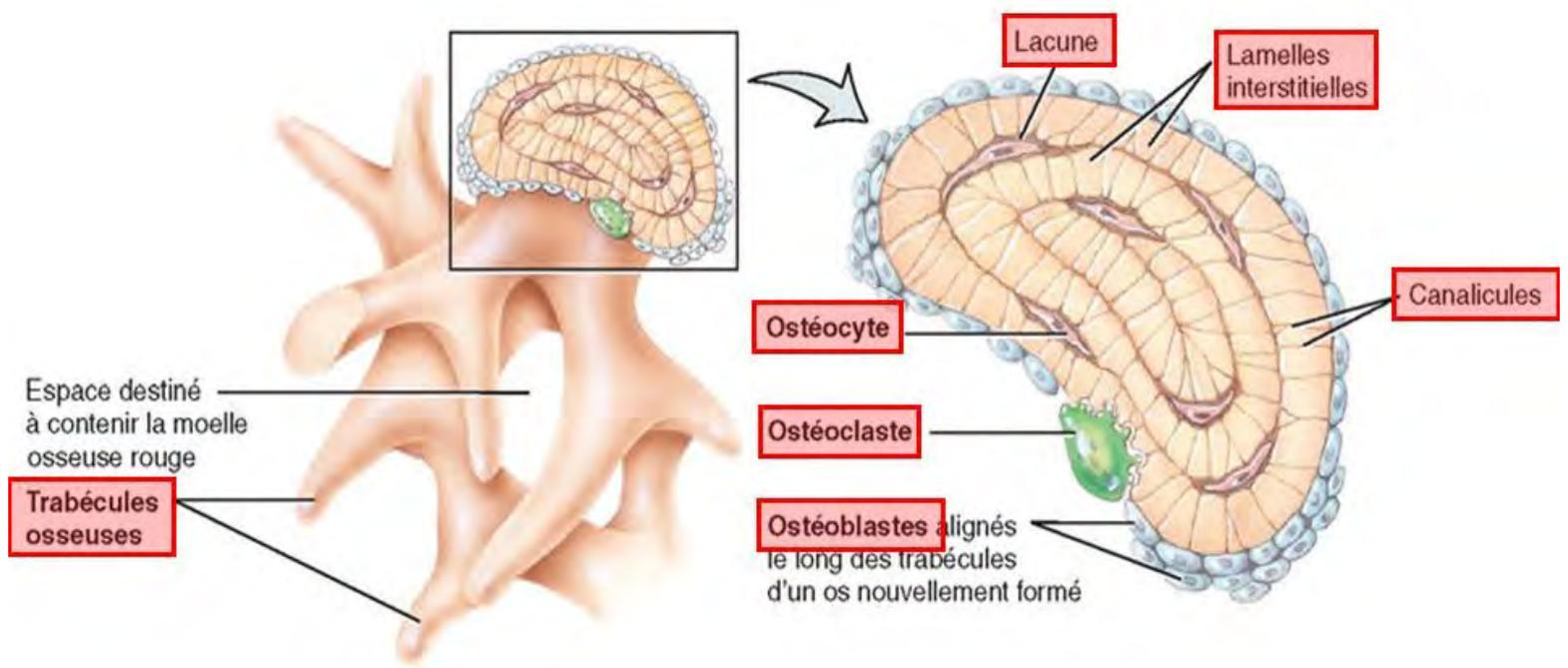
FIGURE 8-10 Lamellar bone: Perforating canals and interstitial lamellae.



(a) Transverse perforating (Volkmann) canals (**P**) connecting adjacent osteons are shown in this micrograph of compact lamellar bone. Such canals “perforate” lamellae and provide another source of microvasculature for the central canals of osteons. Among the intact osteons are also found remnants of eroded osteons, seen as irregular interstitial lamellae (**I**). Ground bone. X100.

(b) Schematic diagram shows remodeling of compact lamellar bone with three generations of osteons and their successive

contributions to the formation of interstitial lamellae. The shading indicates that successive generations of osteons have different degrees of mineralization, with the most newly formed being the least mineralized. Remodeling is a continuous process that involves the coordinated activity of osteoblasts and osteoclasts, and is responsible for adaptation of bone to changes in stress, especially during the body's growth.



La croissance appositionnelle de l'os est un mode de croissance qui sera inspecté plus tard, puisqu'il implique à la fois une déposition osseuse vers l'extérieur, au niveau du système lamellaire circconférentiel externe, ainsi qu'une résorption osseuse vers l'intérieur, au niveau du système lamellaire circconférentiel interne, ainsi qu'un remodelage du tissu osseux compact. La cavité médullaire s'en retrouve donc généralement élargie.

Les extrémités du réseau interconnectés d'os trabéculaire (ou spongieux), qui font saillie dans la cavité médullaire centrale de l'os, s'attachent aux lamelles circconférentielles internes de l'os cortical.

OS SPONGIEUX

Contrairement à l'os compact, l'os spongieux, qui est composé de trabécules (ou travées), semble être un tissu peu structuré, voire désorganisé. Malgré son sens premier, le terme « spongieux » ne qualifie pas la texture de l'os, mais plutôt son aspect. Il est ainsi composé de lamelles de tailles et de formes irrégulières, à la forme de spicules ou de travées, qui font saillie dans la cavité médullaire et qui sont fixées à l'os compact (cortical). L'ensemble de ces travées sont souvent ramifiées et interconnectées, formant une trame osseuse qui délimite de nombreux espaces en communication avec la cavité médullaire et remplis de moelle osseuse. Les espaces macroscopiques entre les trabécules donnent à l'os spongieux sa légèreté caractéristique.

D'une épaisseur de quelques cellules seulement (2-3), les trabécules comportent des lamelles irrégulières et des ostéocytes entre-reliés par des canalicules. Ces lamelles sont appelées lamelles trabéculaires et s'organisent de façon concentrique en une structure pleine, et ne contiennent donc pas de canal central comme c'est le cas pour les ostéons. Faisant saillie dans la cavité médullaire, les trabécules sont tapissées d'endoste.

Cet endoste comporte par ailleurs une couche ostéoformatrice permettant d'épaissir ces trabécules lorsqu'un renforcement ou remodelage osseux est nécessaire.

Les nutriments parviennent aux ostéocytes logés entre les lamelles par l'intermédiaire des capillaires de l'endoste, communiquant via le système de canalicules. Localisé profondément à l'os cortical, le tissu osseux spongieux a, outre une fonction mécanique, une fonction métabolique. Il présente un niveau de remodelage rapide et représente une importante surface d'échanges avec les liquides interstitiels, jouant un rôle majeur dans l'équilibre phosphocalcique en mobilisant rapidement ces minéraux par remodelage osseux. Il existe par ailleurs une communication directe entre les ostéocytes des trabécules et la moelle osseuse, qui peuvent s'échanger différents signaux.

Le tissu osseux spongieux constitue la plus grande partie du tissu osseux des os courts, plats, et irréguliers, et la plus grande partie des épiphyses des os longs ; il forme un mince anneau autour de la cavité médullaire de la diaphyse des os longs. A première vue, le tissu osseux spongieux semble beaucoup plus désordonné en comparant avec les ostéons du tissu compact ; en fait, les trabécules sont loin d'être placées de façon aléatoire. Bien au contraire, la situation précise de ces minuscules éléments osseux reflète les contraintes subies par l'os et lui permet d'y résister le mieux possible. Les travées sont donc placées aussi stratégiquement que les câbles d'un pont suspendu.

Alors que la disposition des lamelles osseuses dans l'os compact lui permet de résister à des forces orientées dans un nombre plutôt restreint de directions, la disposition des lamelles dans l'os spongieux lui donne la possibilité de s'adapter à des forces agissant dans toutes les directions. Il permet notamment de transférer les contraintes mécaniques de l'os sans se rompre.

Ce tissu osseux spongieux est principalement situé aux endroits où les os ne subissent pas de grandes contraintes ou aux endroits qui subissent des contraintes provenant de nombreuses directions à la fois. Ca reste donc un tissu plus fragile que le tissu compact pour une contrainte dans une direction donnée, mais plus adapté à des contraintes dans différentes directions et caractérisé par une adaptation plus rapide. Dans les os non-longs (plats, irréguliers, sésamoïdes, etc...), il n'y a pas de cavité médullaire centrale comme c'est le cas de l'os long au niveau de la diaphyse : la cavité médullaire est donc totalement représentée par les espaces macroscopiques de l'os spongieux. Cet os spongieux a un rôle de soutien vis-à-vis de la moelle osseuse.

TISSUS CONJONCTIFS ASSOCIES A L'OS

Les surfaces externe et interne de l'os sont tapissées de tissus conjonctifs spécifiques : le périoste et l'endoste

PERIOSTE

L'os est recouvert à sa surface externe par une tunique conjonctive appelée le **périoste**, sauf dans les régions articulaires où l'os est revêtu d'un cartilage articulaire ou d'une autre structure conjonctive. Le **périoste** tapisse donc la surface de l'os. Il comporte une couche externe de tissu conjonctif dense et une couche interne ostéogénique au contact du tissu osseux. Cette couche ostéogénique correspond à un tissu conjonctif lâche, beaucoup plus cellulaire que la couche fibreuse externe, associée à des cellules ostéoprogénitrices pouvant se différencier en ostéoblastes. On y retrouve également des cellules bordantes, qui sont des ostéoblastes en état de quiescence disposés en palissades pseudo-épithéliales. On peut également retrouver des ostéoclastes fixés à la surface osseuse au moment où ils migrent depuis la circulation.

Les cellules ostéoprogénitrices et les cellules bordantes assurent la croissance osseuse en largeur par l'ossification périostique. Ces cellules ostéoprogénitrices sont souvent qualifiées de **cellules périostées** du fait de leur localisation, mais elles ne correspondent pas à un type cellulaire distincts et sont en tout point identiques à celles que l'on retrouve dans l'endoste. L'épaisseur de la couche ostéoprogénitrice est variable au cours de la vie et de l'état de remodelage osseux : de la jeune enfance jusqu'au début de l'âge adulte, stade auquel les os sont toujours en croissance, la couche ostéoprogénitrice est relativement épaisse par rapport à la couche fibreuse externe. Plus tard dans la vie, la couche ostéoprogénitrice devient plus fine et se distingue moins facilement de la couche fibreuse externe.

Dans la couche fibreuse externe, les fibres de collagène sont orientées parallèlement à la surface osseuse. Cependant, certaines fibres de collagène, les **fibres de Sharpey** (ou fibres perforantes) issues de la couche externe, relient le périoste au système lamellaire circumférentiel externe. Ces fibres sont en continuité également avec les fibres collagène des tendons.

ENDOSTE

L'**endoste** tapisse toutes les surfaces internes de l'os : les travées osseuses de l'os spongieux (trabéculaires), le système lamellaire circumférentiel interne, ainsi que les canaux qui mettent en communication la moelle osseuse avec l'os cortical, par l'intermédiaire des canaux de Volkmann et de Havers. Il est l'équivalent de la couche profonde du périoste ; il est ainsi constitué de cellules ostéoprogénitrices et de cellules bordantes associées à des fibres réticulaires. On y retrouve également des ostéoclastes qui se fixent à la surface des travées osseuses et participent à la résorption de l'os spongieux.

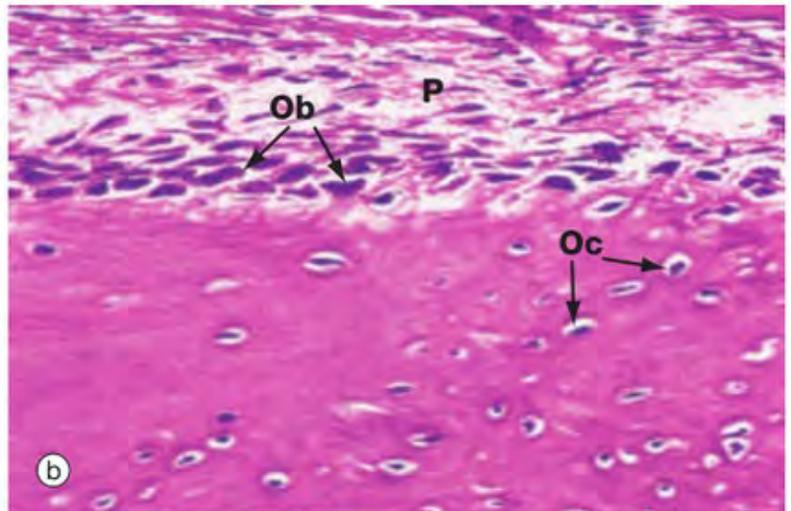
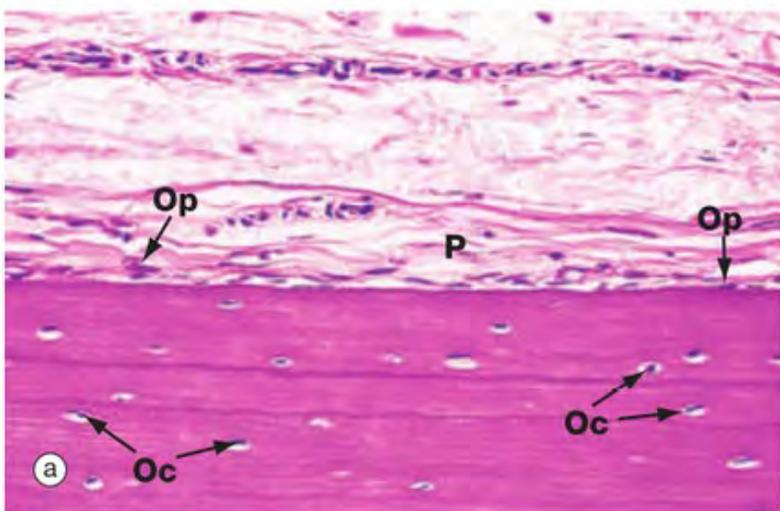


FIG. 10.12 Périoste
(a) Inactif, HE (GM) (b) Actif, HE (FG)

MINÉRALISATION DE LA MATRICE (A REFAIRE)

Pour bien comprendre les processus d'ostéogenèse et de remodelage osseux, il est essentiel de comprendre comment la matrice osseuse est minéralisée à partir de l'ostéoïde. L'ensemble des processus de sécrétion des composantes organiques et inorganiques de la matrice osseuse sont opérés par les **ostéoblastes**. Les ostéoblastes synthétisent donc à la fois les composantes organiques de la matrice, principalement constituée de collagène (presque exclusivement de type I), et un ensemble d'enzymes et de protéines qui vont séquestrer les ions minéraux, permettre leur précipitation sous forme de sels phosphocalciques dans la matrice ostéoïde, et assurer leur fixation aux constituants organiques.

La formation de la matrice osseuse est un processus complexe qui requiert plusieurs étapes ; dans un premier temps, l'ostéoblaste dépose la substance ostéoïde autour de lui jusqu'à être piégé. Cette activité requiert dans un premier temps la libération de GAGs et de PGs dans le milieu extracellulaire, qui vont attirer l'eau et former une substance visqueuse qui piège les autres molécules sécrétées par les ostéoblastes. Dans une seconde phase, l'ostéoblaste sécrète de façon très importante du collagène, principalement de type I, qui s'agrège dans la substance fondamentale jusqu'à constituer 90% de la substance ostéoïde.

Ensemble, le collagène de type I et la substance fondamentale forme l'ostéoïde autour de l'ostéoblaste. En plus du contrôle du contenu aqueux des os, la substance fondamentale paraît impliquée dans la régulation de la production de fibres de collagène. L'orientation des fibrilles de collagène est d'abord désorientée, puis est polymérisé avec d'autres fibrilles selon des axes bien précis, dirigés pour résister aux contraintes mécaniques de l'os. Les fibrilles de collagènes ne sont donc pas tout de suite entassées et présentent des espacements qui seront nécessaire au dépôt de substances minérales : ce sont les « zones vides ». Cette matrice osseuse, lorsqu'elle ne contient que de l'ostéoïde, est alors qualifiée de « naïve ».

Afin d'éviter une minéralisation précoce, les ostéoblastes libèrent dans le même temps des molécules inhibitrices ; le pyrophosphate inorganique est un agent inhibiteur puissant de la minéralisation. La phosphoglycoprotéine de la matrice extracellulaire (MEPE) et l'ostéopontine jouent également un rôle régulateur important dans la minéralisation. Après une phase de maturation de plusieurs jours, une fois que l'ostéoblaste s'est entouré de l'ostéoïde et est piégé dans sa loge (ostéoplaste), il change son activité au dépend d'une sécrétion de *protéines non-collagénieuses* et de d'enzymes. Une bonne partie des enzymes sont libérées directement dans l'ostéoïde par exocytose des vésicules, tandis que d'autres sont stockées dans la cellule pour être libérées à postériori.

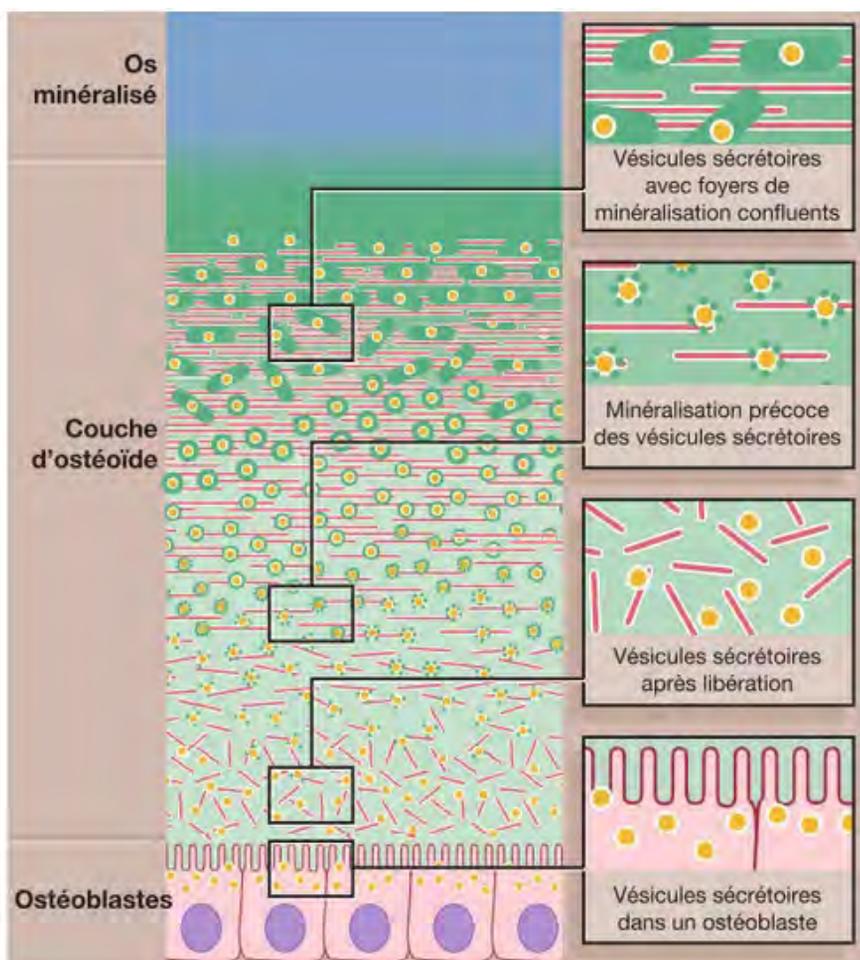


FIG. 10.16 Minéralisation de l'os

Ce schéma montre les étapes successives supposées de la minéralisation de l'ostéoïde pour former de l'os minéralisé. Les ostéoblastes cubiques actifs sécrètent du collagène ostéoïde (rose) et des vésicules matricielles (jaunes). Les vésicules matricielles représentent les foyers de dépôt de cristaux d'hydroxyapatite (verts), première étape de la minéralisation. L'augmentation continue de matière minérale à partir de ces foyers primaires conduit finalement à la minéralisation confluyente du collagène ostéoïde et de la matrice de soutien riche en glycosaminoglycanes.

Les vésicules matricielles sont riches en phosphatase alcaline et en pyrophosphatase qui toutes les deux peuvent produire des ions phosphate à partir de différentes molécules. Les ions phosphate s'accumulent dans les vésicules matricielles avec les ions calcium et constituent le matériel de base nécessaire à la production d'hydroxyapatite.

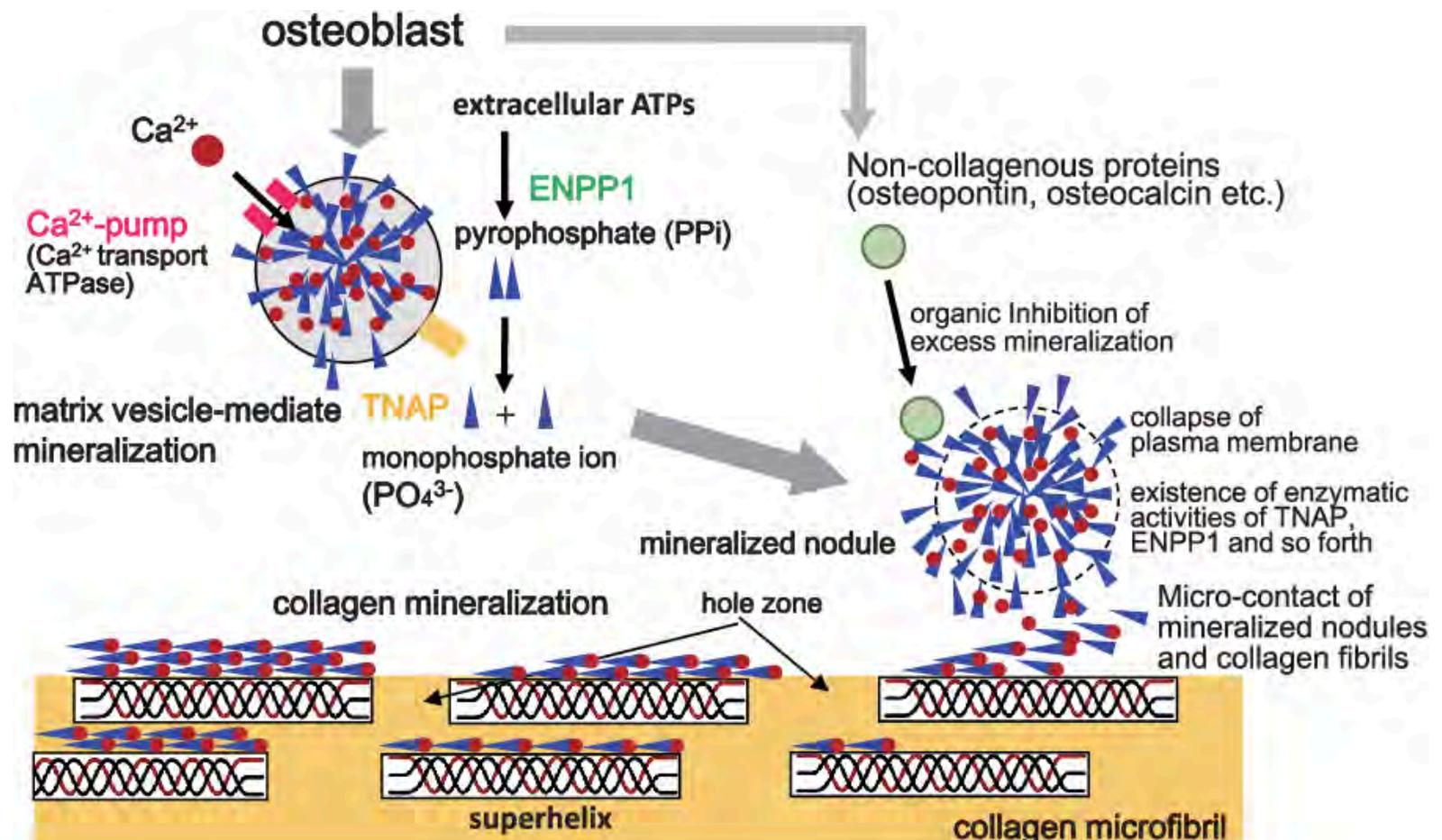
Ces protéines non collagéniques comprennent notamment de l'**ostéocalcine** (protéine *Gla*), impliquée dans la fixation du calcium au cours de la minéralisation, de l'**ostéonectine** qui pourrait servir de lien entre le collagène et le composant minéral et de **sialoprotéines**. Les protéines non-collagéniques sont libérées par les ostéoblastes et se concentrent dans les *espaces vides* de la substance ostéoïde : à cet endroit, le Ca^{2+} et le PO_4^{3-} , amené par les fluides corporels, sont séquestrés par des protéines liantes au calciums, tels que les annexines, la phosphatidylsérine et des sialoprotéines osseuses. Le composant minéral de l'os est principalement constitué de calcium et de phosphate sous forme de cristaux d'**hydroxyapatite**. Ces derniers se conjuguent à de petites quantités de carbonate de magnésium et d'ions sodium et potassium, mais ont également une affinité pour les métaux lourds et les polluants radioactifs de l'environnement.

Après une phase de maturation de plusieurs jours, les sels phosphocalciques amorphes (non cristallisés) commencent à précipiter dans les zones vides du collagène. Ces foyers de minéralisation s'étendent et fusionnent en cristaux d'hydroxyapatite par remodelage ultérieur et s'agrègent par accréation. Néanmoins, au moins 20% du composant minéral reste sous forme amorphe, constituant une réserve rapidement disponible pour l'homéostasie calcique de l'ensemble de l'organisme.

La concentration d'ions calcium et phosphate dans le fluide osseux extracellulaire est plus importante que celle requise pour le dépôt spontané de sels de calcium et divers inhibiteurs, incluant le **pyrophosphate**, jouant un rôle crucial dans le contrôle de la minéralisation. Le dépôt de calcium paraît associé à des vésicules limitées par une membrane dérivant de la membrane plasmique des ostéoblastes et appelées les **vésicules matricielles** ; ces dernières contiennent de la **phosphatase alcaline** et d'autres phosphatases qui pourraient jouer un rôle dans la neutralisation de l'effet inhibiteur du pyrophosphate.

OSTEOGENESE (OSSIFICATION PRIMAIRE)

Le squelette commence à se former chez le fœtus dès la 8^e semaine à partir d'ébauches précurseurs par un processus d'**ossification primaire**, également appelé **ostéogenèse**. L'ostéogenèse peut se dérouler selon deux modalités différentes qui impliquent toutes les deux le remplacement d'un tissu conjonctif primitif de soutien par du tissu osseux. Il en résulte d'abord un os immature (os primaire, ou réticulaire), qui est par la suite intensément remodelé par résorption osseuse, remodelage et croissance, aboutissant à un os mature secondaire (os lamellaire).



Les deux différents types d'ostéogenèse sont :

- L'**ostéogenèse endochondrale**, à partir d'un précurseur cartilagineux. C'est le mode le plus courant d'ostéogenèse, mais aussi le plus complexe.
- L'**ostéogenèse (intra-) membraneuse**, à partir d'un mésenchyme « membraneux » condensé.

Avant que ne débute le processus d'ostéogenèse, l'embryon est donc composé d'un squelette non-osseux fait de précurseurs de cartilage et des mésenchymes. Ces ébauches sont souples et permettent à l'embryon de s'accommoder à la croissance des organes, tout en donnant une forme à l'embryon. Dans un premier temps, l'os immature qui est formé est également souple, mais beaucoup moins que ses tissus précurseurs. Le squelette osseux se forme dès lors une fois que le fœtus a déjà sa forme, et que les membres et le tronc sont déjà bien développés. Il est en effet avantageux pour l'organisme de former le squelette de l'embryon à partir de structures souples telles que les membranes et les cartilages, car la mitose peut s'y dérouler activement et permettre une croissance rapide en plus d'une accommodation à la croissance des viscères. Si le squelette était composé de tissu osseux dès le départ, la croissance serait beaucoup plus complexe. Les détails concernant la formation du squelette chez l'embryon et le fœtus seront envisagés dans le cours d'embryologie générale.

Les os longs des membres, les vertèbres, les os du pelvis, de la cage thoracique et de la base du crâne sont formés par une ossification endochondrale ; ils sont donc précédés par la formation d'un modèle cartilagineux en croissance constante, progressivement remplacé par de l'os. Ces os sont parfois qualifiés d'*os cartilagineux* en raison de leur origine. A contrario, les os de la voûte du crâne, du massif facial, les clavicules et une grande partie de la mâchoire inférieure (mandibule) sont formés par un processus d'ossification intramembraneuse qui consiste en un dépôt d'os directement dans un tissu mésenchymateux primitif et sont qualifiés d'*os membraneux* ou *os des membranes*.

Notez que la modalité d'ossification, par ossification intramembraneuse ou endochondrale, n'a aucune indication sur la composition de l'os mature, et ne fait référence qu'au processus de développement osseux.

Un troisième type d'ostéogenèse, appelé **ostéogenèse périostique**, consiste à former une enveloppe de périoste autour de l'ébauche du futur os en formation, qui donnera un tissu osseux primaire plus « compact » en périphérie de l'os en formation. Ce type d'ostéogenèse est observé aussi bien dans l'ostéogenèse endochondrale que dans l'ostéogenèse intramembraneuse, et ne sera donc pas considéré comme une forme d'ostéogenèse à part entière, mais simplement comme un étape pour chacun des deux.

OSSIFICATION INTRAMEMBRANEUSE

L'**ossification intramembraneuse** est la formation d'un os primaire directement à partir de mésenchyme, tissu embryonnaire indifférencié proche d'un tissu conjonctif lâche. Elle nécessite moins d'étapes que l'ossification endochondrale et est moins complexe. L'ossification intramembraneuse concerne essentiellement les os plats de la voûte du crâne, les os du massif facial, ainsi que la mâchoire inférieure (mandibule) et les clavicules. De plus, la fontanelle – qui permet au crâne d'un nourrisson de traverser, lors de l'accouchement, le canal génital (voie de passage entre l'entrée et la sortie du bassin) – durcit plus tard par ossification intramembraneuse. Les quatre stades de l'ossification intramembraneuse sont les suivants :

1. **La formation du centre d'ossification.** Au siège de formation de l'os, sous l'influence de messages chimiques précis, les cellules mésenchymateuses se regroupent et se différencient d'abord en cellules ostéogéniques, puis en ostéoblastes. (Rappelons que le mésenchyme est à l'origine de tous les autres tissus conjonctifs.) Les endroits où ont lieu ces regroupements sont appelés **centres d'ossification**, ou **points d'ossification**. Au milieu d'un centre d'ossification, des ostéoblastes sécrètent une matrice extracellulaire organique non minéralisée appelée **matière ostéoïde**. La matière ostéoïde se dépose autour des ostéoblastes et les recouvre complètement. En périphérie du centre d'ossification, des cellules ostéogéniques se divisent par mitose pour produire d'autres ostéoblastes qui sécrètent plus de matière ostéoïde.
2. **La calcification.** Ensuite, la sécrétion de matière ostéoïde cesse. En quelques jours, du calcium et d'autres sels minéraux se déposent, la matière ostéoïde durcit et se minéralise (calcification). Les ostéoblastes qui se sont transformés en ostéocytes sont alors logés dans les lacunes osseuses et étendent leurs minces prolongements cytoplasmiques dans des canalicules orientés dans toutes les directions.
3. **La formation des trabécules osseuses.** A mesure que la matrice extracellulaire osseuse se forme, les centres d'ossification adjacents fusionnent et finissent par constituer des trabécules osseuses, puis du tissu osseux spongieux. Des vaisseaux sanguins se forment dans les espaces séparant les trabécules. Le tissu conjonctif associé aux vaisseaux sanguins dans les trabécules se différencie en moelle osseuse rouge.
4. **La formation du périoste.** Sur la face externe de l'os, le mésenchyme se condense et se différencie en périoste. Les couches superficielles de tissu osseux spongieux sont remplacées par une mince couche de tissu osseux compact, mais le tissu osseux spongieux reste présent au centre. La majeure partie de l'os nouvellement formé est remaniée (détruite et reconstituée) au cours d'une transformation qui donnera un os de forme et de tailles adultes.

Figure 6.5 L'ossification intramembraneuse. Les illustrations 1 et 2 montrent une portion plus petite et à plus fort grossissement que les illustrations 3 et 4. Reportez-vous à cette figure à mesure que vous lirez les paragraphes numérotés correspondants dans le texte.

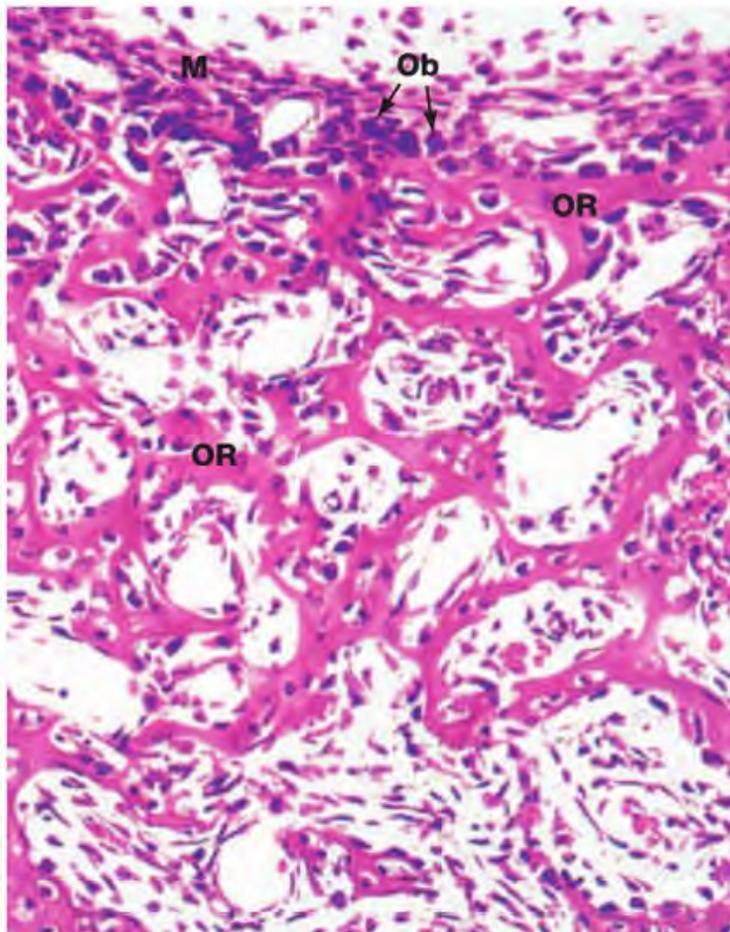
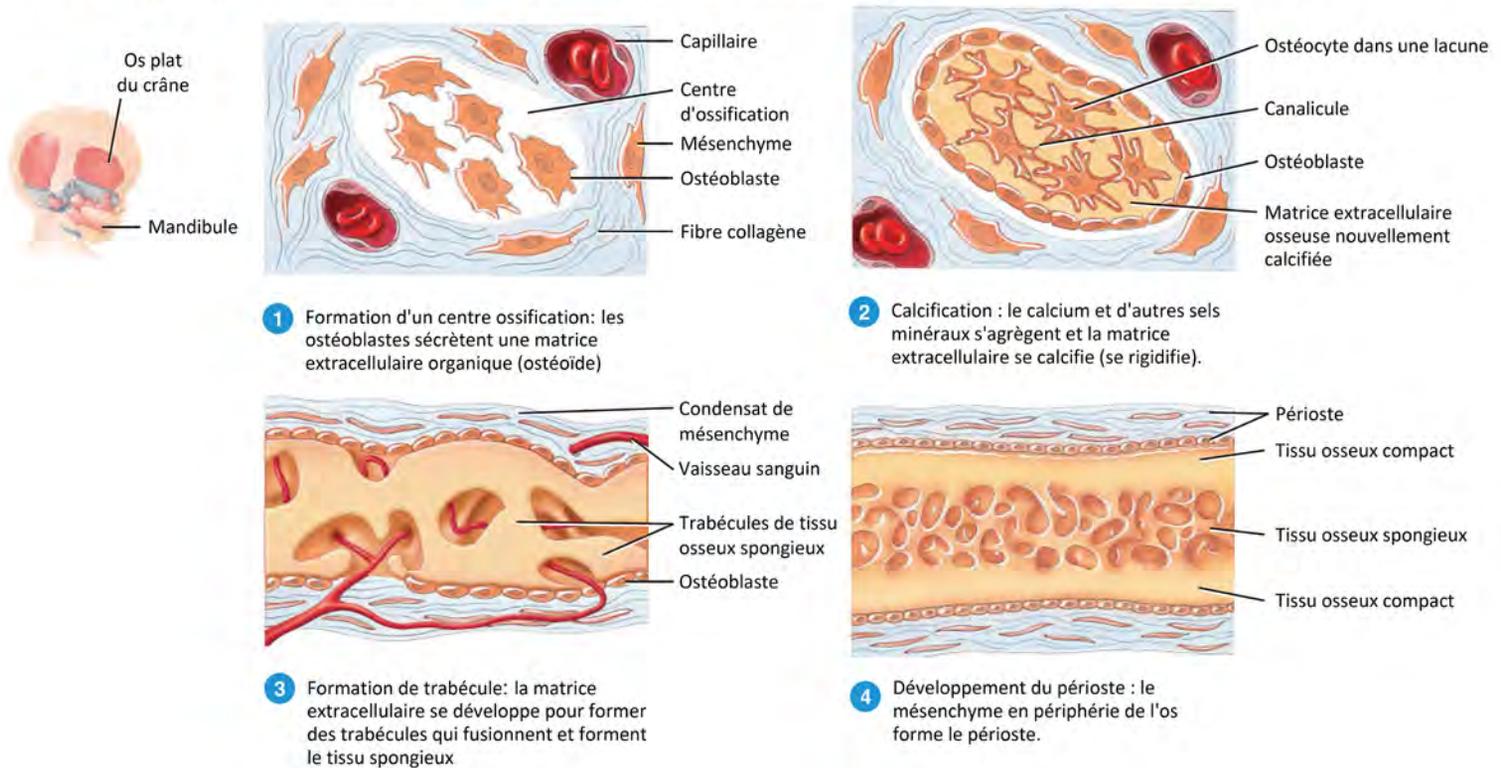


FIG. 10.17 Ossification endomembraneuse HE (FG)

Ce mode d'ossification s'effectue à l'intérieur de « membranes » du tissu mésenchymateux primitif condensé. Les cellules mésenchymateuses se différencient en ostéoblastes **Ob** qui commencent à synthétiser et à sécréter de l'ostéoïde en de multiples *centres d'ossification* ; la minéralisation de l'ostéoïde se produit juste après.

Au fur et à mesure que l'ostéoïde se dépose, des ostéoblastes sont enfermés dans des lacunes et se transforment en ostéocytes, et leurs fines expansions cytoplasmiques se rétractent pour former de fins prolongements à l'intérieur des canalicules. Les cellules ostéoprogénitrices situées à la surface des centres d'ossification se divisent par mitose pour donner naissance à des ostéoblastes qui fabriquent davantage d'os. La constitution de l'os se fait progressivement par fusion de centres d'ossification adjacents, aboutissant à la formation d'un os d'aspect grossièrement spongieux.

Les fibres de collagène de l'os en développement se disposent de façon aléatoire en faisceaux entrelacés, donnant naissance à de l'os dit « réticulaire ». Ce dernier subit ultérieurement un remodelage progressif en os lamellaire par résorption ostéoclastique et dépôt ostéoblastique aboutissant à de l'os mature *compact* ou *spongieux (trabéculaire)*. Le mésenchyme primitif persistant dans le réseau de développement osseux se différencie en moelle osseuse.

Cet échantillon de voûte crânienne en formation chez un fœtus de chat montre des trabécules d'os réticulaire **OR** séparés par du tissu mésenchymateux primitif. Remarquez le mésenchyme condensé **M** limitant la partie externe de l'os en développement qui deviendra finalement le périoste.

OSSIFICATION ENDOCHONDRALE

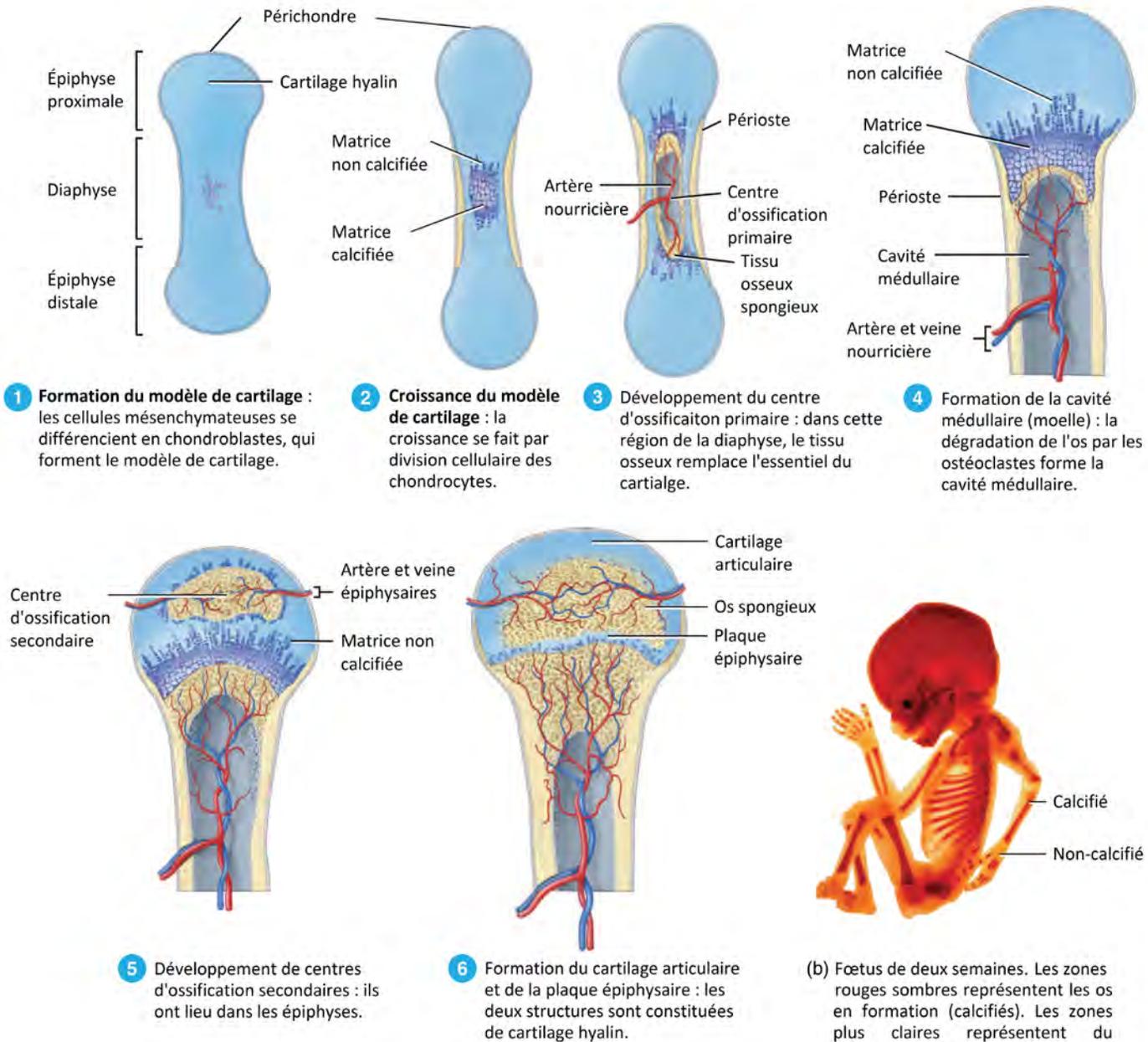
L'**ossification endochondrale** est la formation d'un os primaire à partir d'une ébauche cartilagineuse. C'est la modalité d'ostéogenèse la plus courante, et elle concerne presque tous les os longs des membres et les ceintures axio-appendiculaires (à l'exception de la clavicule), les vertèbres, le pelvis, la cage thoracique, l'os hyoïde, des os de la base du crâne et les osselets de l'ouïe. Ce type d'ossification aboutit à la formation d'os capable de supporter les efforts fonctionnels liés à la croissance du squelette.

Nous verrons l'ossification endochondrale à partir d'un os long pour nous faciliter la tâche. C'est un mode d'ossification un peu plus compliqué que l'ossification endochondrale, puisqu'il implique d'abord la formation d'une ébauche de cartilage, sa croissance puis la désintégration du cartilage au fur et à mesure qu'il est remplacé par du tissu osseux.

Les étapes de l'ossification endochondrale sont les suivantes :

1. La **formation d'un modèle de cartilage précurseur**. Au siège de formation de l'os, sous l'influence d'un ensemble de médiateurs chimiques précis comprenant notamment différents **facteurs de croissance fibroblastiques** (FGFs) et les **protéines morphogénétiques osseuses** (BMPs), Sonic Hedgehog (Shh) et des WNTs, les cellules mésenchymateuses s'assemblent et se différencient en chondroblastes, qui sécrètent ensuite une matrice extracellulaire riche en GAGs et collagène de type 2, pour former une pièce de cartilage hyalin solide.

Cette pièce adopte la forme de l'os à constituer et forme un modèle réduit de l'os appelé **modèle de cartilage**. Dans les ébauches des os long, ce modèle de cartilage a la forme d'un haltère avec une diaphyse et deux extrémités, les épiphyses. Notez que contrairement à l'os qui a une cavité médullaire centrale, le modèle de cartilage est plein et n'est donc, à ce stade, pas encore creusé de cavités.



2. La **croissance du modèle de cartilage**. Lorsque les chondroblastes sont profondément enfouis dans la matrice extracellulaire du cartilage, ils deviennent des chondrocytes. Le mésenchyme au pourtour de la pièce qui s'est différenciée en cartilage se condense en un périchondre qui entoure totalement le modèle de cartilage. Le modèle de cartilage croît en longueur par division cellulaire des chondrocytes et sécrétion additionnelle de matrice extracellulaire ; ce type de croissance correspond à la **croissance interstitielle**, et elle produit une croissance en longueur. Par contraste, le cartilage croît en épaisseur surtout lorsque de nouveaux chondroblastes issus du périchondre déposent de la matrice extracellulaire à la périphérie du modèle. Ce type de croissance est la **croissance appositionnelle**.
3. La **maturation du modèle de cartilage**. A mesure que le modèle de cartilage croit, les chondrocytes les plus profonds du modèle cartilagineux, entourés de matrice cartilagineuse, cessent de proliférer. Le modèle de cartilage atteint rapidement une limite de taille du fait que les chondrocytes les plus éloignés du périchondre ne savent plus recevoir suffisamment de nutriments par imbibition.

Ces chondrocytes, plutôt que d'entrer en quiescence, s'hypertrophient de façon importante et commencent à changer leur activité : ils se chargent en glycogène, sécrètent de la phosphatase alcaline, et au lieu de déposer du collagène de type 2, ils déposent du collagène de type X (marqueur d'hypertrophie chondrocytaire) et sécrètent des facteurs angiogéniques et d'autres facteurs de croissance et de différenciation. La matrice cartilagineuse se calcifiera par la suite, emprisonnant les chondrocytes qui finiront par mourir. Ces changements débutent au centre de l'os, au niveau de la diaphyse.

4. La **formation d'un col osseux**. L'ossification du modèle cartilagineux débute par la formation d'un « **col osseux centro-diaphysaire** » : il est d'abord localisé au niveau de la diaphyse du futur os, au même endroit où le modèle de cartilage voit ses chondrocytes s'hypertrophier avant de dégénérer. Ce centre d'ossification débute par le dépôt de tissu osseux en périphérie de la diaphyse, de l'extérieur vers l'intérieur, avant même que les chondrocytes ne dégèrent et que la matrice cartilagineuse ne se calcifie : à cet endroit, le périchondre devient un périoste.

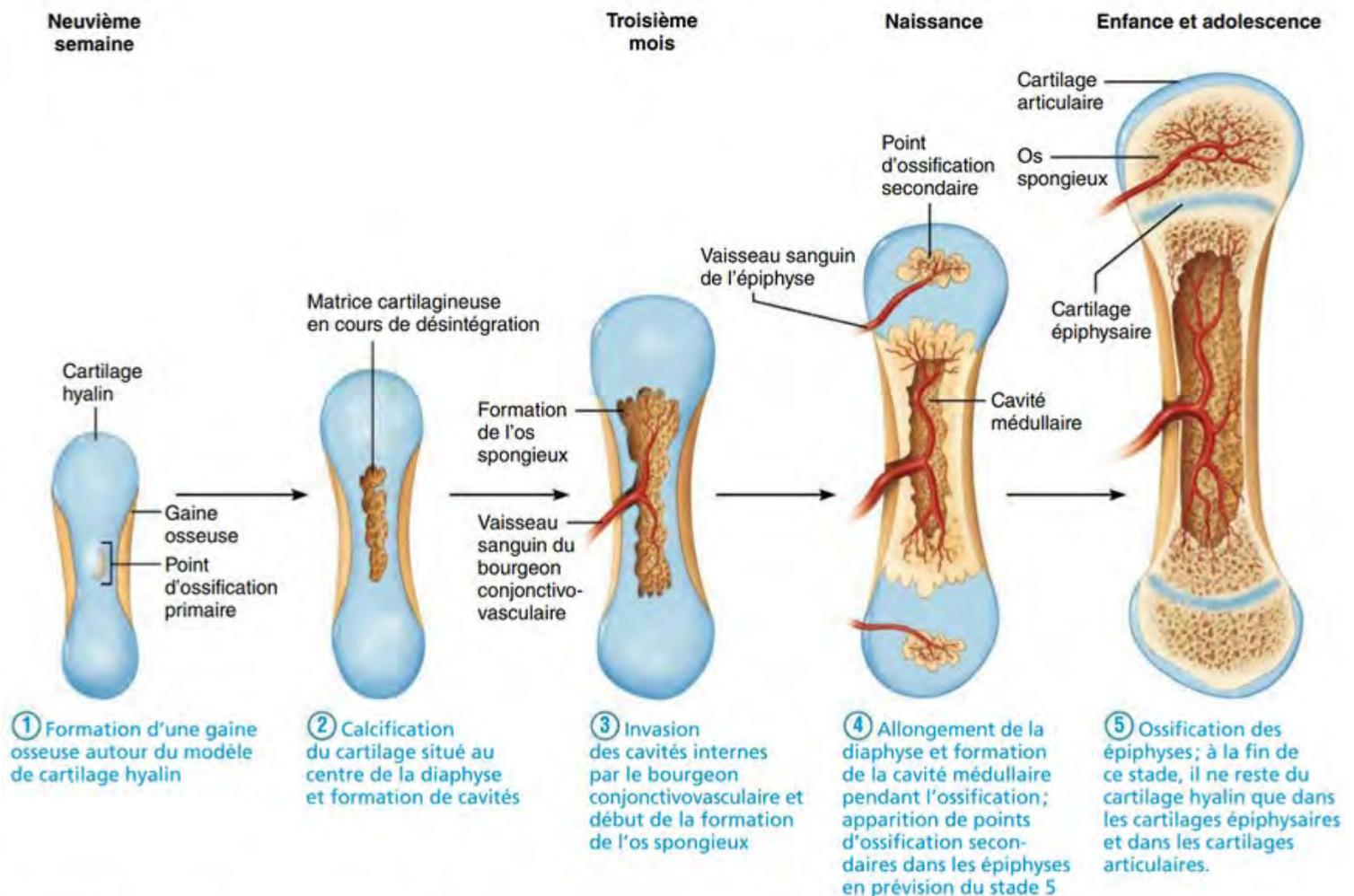


Figure 6.8 Ossification endochondrale dans un os long.

En effet, les chondrocytes hypertrophiques ayant sécrété des facteurs de croissance et des facteurs angiogéniques, le périchondre se voit infiltrer par de nouveaux vaisseaux et les cellules souches mésenchymateuses se mettent à proliférer et se différencier en cellules ostéoprogénitrices et en ostéoblastes.

Le périchondre diaphysaire acquiert ainsi un « pouvoir ostéogène » et devient le périoste. Rapidement, le périoste dépose une fine couche de tissu osseux à la surface de la diaphyse, ce qui forme une gaine osseuse autour du modèle cartilagineux appelé **col osseux**, ou **virole périchondrale**. Avant que ce col ne soit complètement formé et ossifié, les vaisseaux envoient des branches dans le modèle cartilagineux qui formeront les artères nourricières de l'os. Le développement de ces vaisseaux est influencé par les médiateurs sécrétés par les chondrocytes hypertrophiques, dont le **facteur de croissance endothélial vasculaire** (VEGF).

5. **Dégénérescence du modèle cartilagineux.** La matrice cartilagineuse autour des chondrocytes hypertrophique se calcifie rapidement en raison des changements d'activité de sécrétion de ces mêmes chondrocytes. A mesure que la matrice se calcifie, les chondrocytes se retrouvent piégés dans leurs logettes et meurt d'ischémie. Cette mort cellulaire est accompagnée d'une résorption de la matrice environnante, laissant de larges espaces vacants. Bien que cette détérioration fasse apparaître des cavités, la tige (diaphyse) se retrouve renforcée par le col osseux. Les chondrocytes étant particulièrement nombreux au centre de la diaphyse, la mort des chondrocytes et la résorption matricielle laissent subsister des fines travées de matrice en cours de calcification et de nombreux et larges espaces communiquant entre eux.

La calcification de la matrice cartilagineuse est évidemment à ne pas confondre avec la minéralisation de la matrice osseuse : le cartilage calcifié est beaucoup plus désordonné et riche en substance fondamentale que la matrice osseuse. La matrice cartilagineuse calcifiée est sous forme de travées qui forment de minces *spicules* et forme la *zone de cartilage calcifié*. Ce processus de dégénérescence des chondrocytes et de calcification de la matrice s'étend de proche en proche du centre de la diaphyse vers la périphérie, jusqu'à arriver au contact du col osseux (virole périosté). Les zones de cartilage résorbés suite à la mort des chondrocytes, qui forment désormais des espaces vides, constituent la *zone de cartilage nécrosé*.

6. **Formation de la cavité médullaire et des bourgeons conjonctivo-vasculaires.** Les espaces nouvellement formés par la dégénérescence du cartilage confluent ensemble et sont envahis par les vaisseaux nourriciers de l'os, permettant la migration de cellules mésenchymateuses depuis le périoste vers l'intérieur, sous l'influence également de médiateurs chimiques.

Cette partie centrale de la diaphyse formera la future **cavité médullaire de l'os**. Les vaisseaux et les cellules mésenchymateuses forment au sein de ces espaces des îlots appelés **bourgeon conjonctivo-vasculaires**, qui se développent et se rejoignent dans la cavité médullaire à mesure que les espaces confluent ensemble. Ces bourgeons seront à l'origine du **centre d'ossification primaire**, défini plus loin. Chaque **bourgeon conjonctivo-vasculaire** contient une artère et une veine nourricière, des neurofibres, des éléments de la moelle osseuse hématopoïétique et des cellules osseuses (ostéoblastes, ostéoclastes, etc.).

7. **Formation du centre d'ossification primaire.** Toujours au niveau du centre de la diaphyse, du tissu osseux commence à être déposé depuis l'intérieur du modèle cartilagineux, tandis que le col osseux s'épaissit en périphérie. Les ostéoblastes et les ostéoclastes des bourgeons conjonctivo-vasculaires constituent une couche de cellules à la surface des restes calcifiés de la matrice cartilagineuse et commencent à former de l'os réticulaire irrégulier à la place de la matrice. Les ostéoclastes nouvellement arrivés érodent partiellement la matrice cartilagineuse calcifiée et les cellules ostéogènes forment des ostéoblastes qui sécrètent de la matrice ostéoïde autour des derniers fragments calcifiés de cartilage hyalin, formant ainsi des travées de cartilage recouvertes d'os : c'est la première forme d'os spongieux dans un os long en cours de développement.

La combinaison du tissu osseux déposé par les ostéoblastes, et la spicule de cartilage calcifié sous-jacent, forme une **spicule mixte**. Histologiquement, les spicules mixtes peuvent être reconnus par leurs caractéristiques tinctoriales. Le cartilage calcifié tend à être basophile, tandis que l'os est distinctement éosinophile. Avec la coloration de Mallory, l'os colore en bleu intense, et le cartilage calcifié a une coloration bleu pâle. De plus, le cartilage calcifié ne contient désormais plus de cellules, tandis que l'os nouvellement produit peut révéler des ostéocytes logés dans la matrice osseuse. De telles spicules persistent pendant une courte durée avant que les composantes du cartilage calcifié ne soient éliminées.

L'unité structurale constituée par le périoste et le col osseux, les travées de cartilage calcifiées recouvertes de tissu osseux réticulé (futur os spongieux), concentrée au niveau de la diaphyse, est appelée le **centre d'ossification primaire**. Ce centre d'ossification primaire occupe toute l'épaisseur de la diaphyse et sépare complètement les extrémités épiphysaire du modèle cartilagineux. Ce centre s'allonge vers les extrémités, tandis que le modèle cartilagineux continue de grandir. Une fois que le centre d'ossification primaire est établi, il s'étend rapidement par la croissance simultanée des vaisseaux du périoste et des bourgeons conjonctivo-vasculaire, et l'activité des cellules osseuses formés au sein de ces bourgeons et du périoste.

A ce stade, le centre d'ossification primaire s'allonge en même temps que le modèle cartilagineux s'agrandit. En fait, le foyer d'ossification diaphysaire au centre (ossification endochondrale) et le foyer d'ossification périchondral en périphérie (ossification périchondrale) évoluent différemment. Le front d'ossification du foyer diaphysaire se propage dans toutes les directions (croissance anisotropique), alors que le foyer périchondral, qui concerne la formation de la virole périostée, se propage vers les extrémités épiphysaires (croissance isotropique). Ces deux fronts se rencontrent finalement et le front diaphysaire va perdre son anisotropie pour être contraint de se propager vers les épiphyses.

Il est à noter que le front périchondral devance toujours le front diaphysaire. La mise en forme de l'os résulte donc d'une contrainte qui est donnée par les vitesses de propagation des deux fronts d'ossification. Dans le même temps que le front d'ossification isotropique évolue, le modèle de cartilage non-calcifié continue de grandir par croissance interstitielle, et l'os en formation s'épaissit par le dépôt de tissu osseux du périoste, tandis que les ostéoclastes résorbent le tissu osseux vers l'intérieur, augmentant progressivement la taille de la cavité médullaire. La diaphyse ainsi formée est constituée d'un os osseux primaire spongieux peu abondant au centre, délimitant la cavité médullaire, et de tissu osseux primaire périosté et compact en périphérie. Ces deux tissus osseux seront remaniés ultérieurement au cours de la maturation osseuse.

8. La **formation de centres d'ossification secondaires**. Pendant toute la durée de la vie fœtale, (de la 9^e semaine à la naissance), les épiphyses, qui ont une croissance rapides, ne comportent que du cartilage, et le modèle de cartilage continue de s'allonger par des division des chondrocytes viables de l'épiphysaire. Lorsque des ramifications de l'artère épiphysaire pénètrent dans les épiphyses, des **centres d'ossifications secondaires** y apparaissent, habituellement vers le moment de la naissance. La formation des os s'effectue ici de la même façon que dans le centre d'ossification primaire, sauf que le tissu osseux réticulé formé n'est pas dégradé par les ostéoclastes, mais remodelé en tissu osseux spongieux. En règle générale, il y a deux points d'ossification secondaires dans les grands os longs, un dans chaque épiphysaire, tandis qu'il n'y en a qu'un dans les petits os longs.
9. La **formation du cartilage articulaire et de la plaque épiphysaire**. Le cartilage hyalin qui recouvre les épiphyses se transforme en cartilage articulaire. Avant l'âge adulte, il reste une portion du cartilage hyalin original du modèle de cartilage entre la diaphyse et chacune des épiphyses : ce cartilage constitue la **plaque épiphysaire** (ou **cartilage de conjugaison**), à partir de laquelle la croissance en longueur des os longs est possible ; en effet, à mesure que l'os croît en longueur, de nouveaux chondrocytes se

forment à l'extrémité épiphysaire de la plaque, tandis que les chondrocytes de l'extrémité diaphysaire s'hypertrophient puis meurent et la zone de cartilage en dégénérescence est remplacée par de l'os. Ainsi, la diaphyse osseuse s'allonge et les plaques épiphysaires sont repoussées de plus en plus loin. Ce mode de croissance sera vu plus loin.

Lorsque la maturité est atteinte, des modifications hormonales stoppent la prolifération ultérieure du cartilage et les cartilages de conjugaison sont intégralement remplacés par de l'os entraînant la fusion de la diaphyse et des épiphyses. Dans l'intervalle, au centre de la masse cartilagineuse de chaque épiphysaire en développement, on observe des phénomènes de régression et de formation osseuse analogues à ceux qui se produisent au niveau diaphysaire, avec croissance par apposition du cartilage sur toute la surface externe des épiphyses.

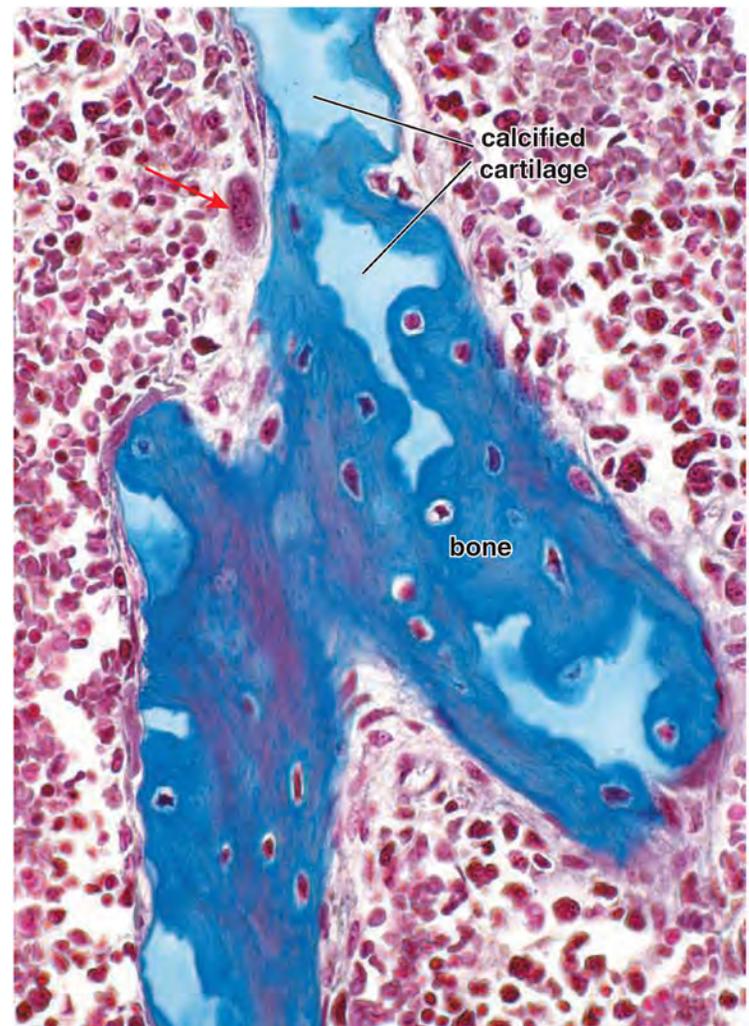


FIGURE 8.21 ▲ Photomicrograph of a mixed bone spicule formed during endochondral bone formation. In this Mallory-Azan-stained section, bone has been deposited on calcified cartilage spicules. In the center of the photomicrograph, the spicules have already grown to create an anastomosing trabecula. The initial trabecula still contains remnants of calcified cartilage, as shown by the light-blue staining of the calcified matrix compared with the dark-blue staining of the bone. In the upper part of the spicule, note a lone osteoclast (arrow) aligned near the surface of the spicule, where remodeling is about to be initiated. X275.

OSSIFICATION PERIOSTEE

Cette transformation du cartilage épiphysaire central en os est appelée **ossification secondaire**. Une fine couche de cartilage hyalin persiste définitivement à la surface des épiphyses sous forme de cartilage articulaire. Sous l'influence de stress fonctionnels, les restes de cartilage calcifiés et l'os environnant, de type réticulaire irrégulier, sont complètement remodelés de telle sorte que l'os est finalement constitué d'une couche externe d'os compact entourant une cavité médullaire d'os spongieux. Ces événements sont envisagés dans la section suivante (voir « maturation osseuse (ossification secondaire) »).

L'ossification périostée est une forme d'ostéogenèse endoconjonctive qui consiste en la formation d'un périoste à partir d'un mésenchyme disposé au pourtour d'une ébauche osseuse, de type cartilagineuse ou membraneuse. Elle a déjà été mentionnée plus tôt dans le cadre de l'ossification intramembraneuse et endochondrale, mais elle est parfois considérée comme un mode d'ossification à part entière. L'ossification périostique donne un os immature compact qui prendra part à l'os compact lamellaire après remaniement.

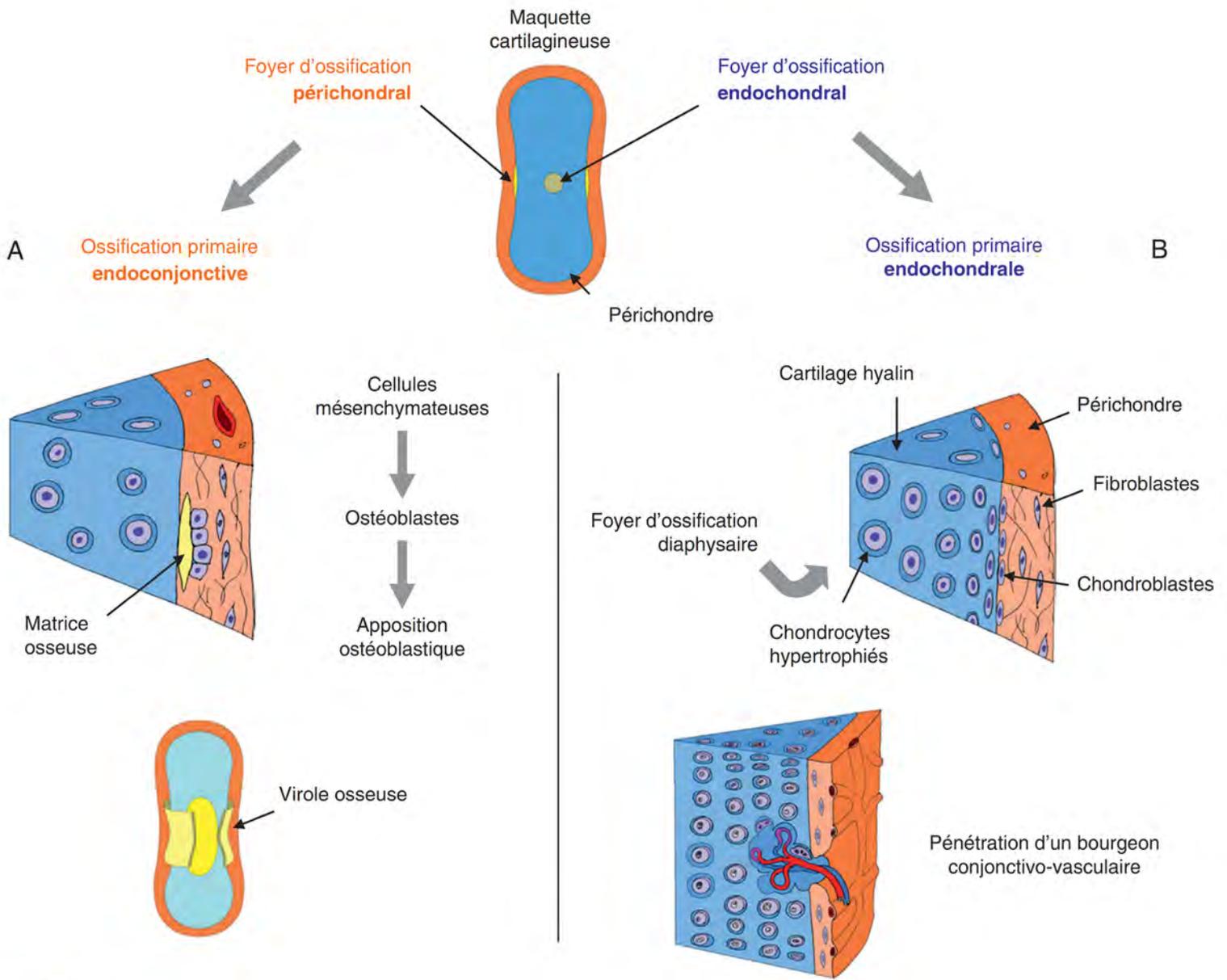


Figure 9.7

Les deux foyers de l'ossification primaire (40^e jour du développement).

A. Ossification primaire endoconjonctive, formation de la virole osseuse. B. Ossification primaire endochondrale, pénétration d'un bourgeon conjonctivo-vasculaire.

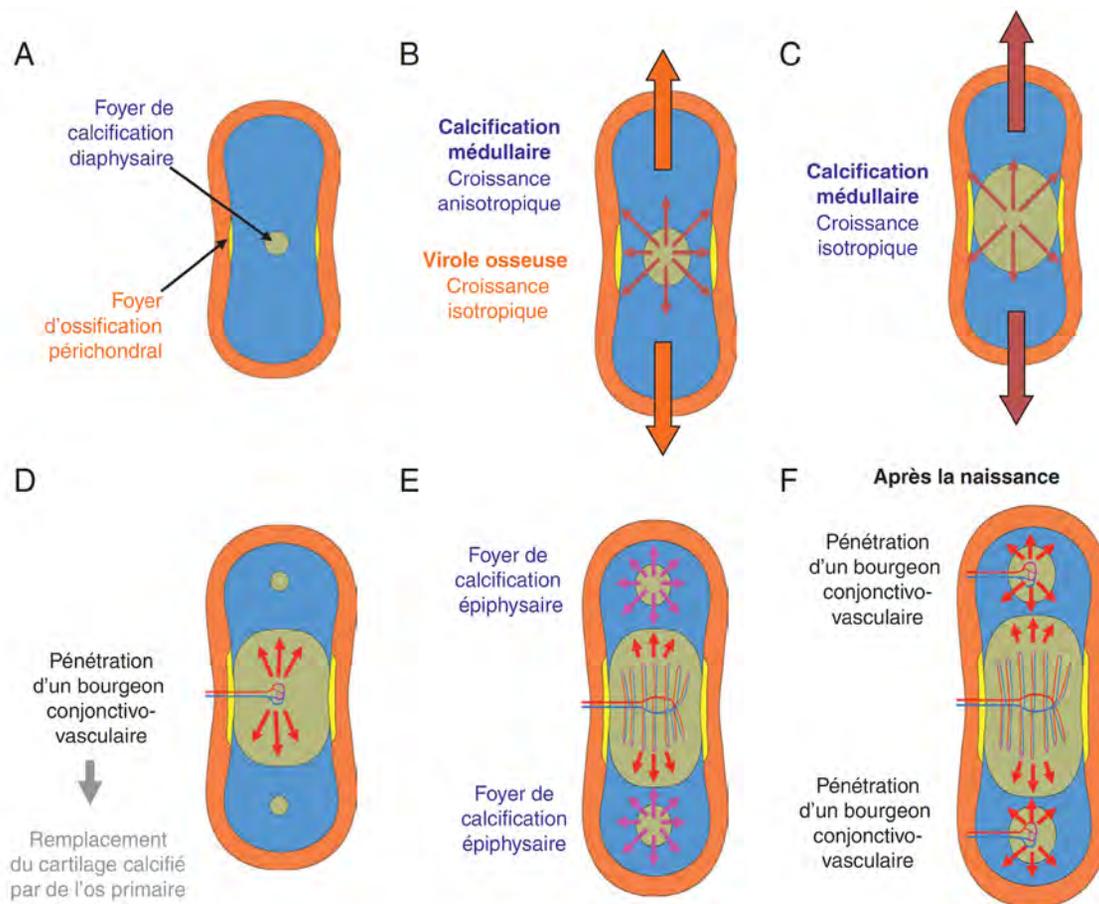


Figure 9.8

Ossification primaire endochondrale : progression des fronts de calcification.

A. Foyer de calcification diaphysaire et foyer d'ossification périchondral. **B.** Croissance anisotrope (diaphyse) et isotrope (virole osseuse) des foyers de calcification. **C.** Croissance isotrope du foyer de calcification médullaire sous la contrainte de la virole osseuse. **D.** Pénétration d'un bourgeon conjonctivo-vasculaire au centre de la diaphyse. **E.** Foyers de calcification épiphysaires. **F.** Pénétration des bourgeons conjonctivo-vasculaires au centre des épiphyses.

(Illustration par Damien Schoëvaërt.)