

Développement du tissu osseux

1. Généralités

Le tissu osseux est un tissu **vivant** qui **se renouvelle** tout au long de la vie.

C'est le seul tissu minéraliser du vivant. Cela lui permet de conserver ses fonctions

- **mécaniques de soutien** et de **protection** des organes
- **métabolique** (richesse en phosphore et en calcium (**réservoir**) → permet la contraction musculaire qd l'apport en Calcium est insuffisant = régulation du calcium est la plus stable dans l'organisme (cœur qui ne doit pas s'arrêter)
- **hématopoïétique** (moelle hématopoïétique qui permet la formation des cellules sanguines)

a) Ossification durant la vie fœtale

- Les premières ébauches apparaissent sous la forme de **condensation de cellules mésenchymateuses**. Les premières différenciations se font à partir de la **7ème semaine**.

→ moule cartilagineux

- 2 types d'ossification

- Ossification **membranaire** (directe = cellules mésenchymateuse se différencie en cellules osseuses et ossifie sur matrice conjonctive) → **os plats**
- Ossification **enchondrale** (perforation du manchon périostal par les bourgeons conjonctivo vasculaire et apparition d'une cavité médullaire + ostéoblastes) → os longs/ courts

- Le début de l'ossification se situe à la **9ème semaine**

- Sous la dépendance de cellules spécialisées

- **Ostéoblaste** : formation osseuse

- Sécrétion de la **matrice protéique** : collagène de type I, protéines non collagéniques (ostéopontine, ostéonectine, calbindine, calmoduline...)

- enzymes nécessaires pour la **minéralisation** : activité phosphatase alcaline osseuse, permet la minéralisation **d'hydroxyapatite** (phosphate tricalcique de calcium + phosphore)

- **Ostéoclaste** (origine hématopoïétique qui arrive par voie sanguine dépendant de facteurs de croissance ou cytokines sécrétées par ostéoblastes) : Résorption osseuse

➔ **Actions couplées**

3 DÉVELOPPEMENT DU TISSU OSSEUX

- Le tissu osseux se **minéralise** de **façon progressive** à partir du **3^{ème} trimestre** (surtout au 9^{ème} mois).
→ Il doit rester relativement **souple** (donc peu minéralisé) pour l'accouchement. À la naissance, il y a environ **30g de calcium** dans le corps du nouveau-né (à l'âge adulte plus de 1kg)

b) Pathologie = ostéopathie

Ostéogénèse imparfaite

- **mutation du collagène I**, qui ne peut pas fixer de manière satisfaisante les cristaux d'hydroxyapatite = il va pouvoir se fracturer très souvent. On observe donc des **fractures** + un **tassement des vertèbres** à cause de la gravité et du poids qui entraîne souvent la **mort précoce par étouffement** (michel Petrochiani)

Ostéopétrose (os de pierre)

- **Surminéralisation** des os dû à des problèmes d'ostéoclastes, le tissu osseux est trop rigide, entraîne des fractures et la **compression des nerfs crâniens** (paralysie oculomotrice) = mort.

c) Mise en place du squelette : précoce

Squelette axial :

- 1ères ébauches vers le **15^{ème} jour**
- Ébauches vertèbres/ arcs costaux : **4^{ème} semaine**
- Condensation de cellules mésenchymateuses → bourgeons mésenchymateux = somites (25-26^{ème} jours)

Mise en place des membres :

- 1ères ébauches vers la **4^{ème} semaine**
- Morphogénèse de la **4^{ème} à la 8^{ème} semaine**
 - cette période est cruciale pour éviter les malformations!
 - dans cet intervalle la moindre atteinte au niveau osseux sera définitive

Amélie/Phocomélie de Thalidomide = développement incomplet des membres dû à la prise de thalidomide anti nauséeux donné aux mères pendant les premières semaines de grossesse.

⚠ ⚠ Morphogénèse des membres toujours après la mise en place du squelette axial.

On a un petit retard de 48h entre le début du dev du membre sup et celui du membre inférieur

- L'ébauche du membre supérieur apparaît en regard de **C5-C8**
- L'ébauche du membre inférieur apparaît en regard de **L3-L5**

2. Morphogénèse des membres

Les membres se développent très rapidement de la 4^{ème} à la 8^{ème} semaine.

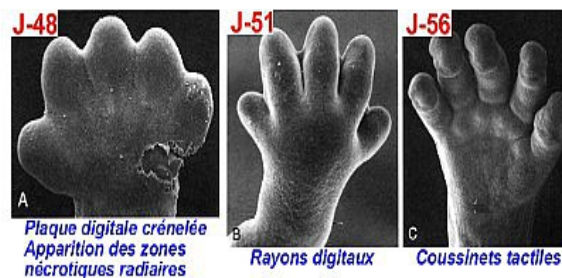
Le développement du membre supérieur devance de 2 à 4 jours celui du membre inférieur.

- **33^{ème} jour** : Le bourgeon de membres mésenchymateux → recouvert d'une **membrane ectodermique** qui va s'épaissir pour donner une **crête ectodermique apicale** qui va sécréter des facteurs de croissance (morphogènes) et stimuler la prolifération des cellules mésenchymateuses = le membre va s'allonger selon différents axes.

Développement des mains :

- **6^{ème} semaine** → bras déjà dans sa position définitive, apparition d'une plaque digitale crénelée, on reconnaît l'ébauche des doigts.
- **J48** → apparition de **zones nécrotiques** radiaires qui, par un phénomène d'apoptose, vont entraîner la différenciation des rayons digitaux.
- **J 51** → on a des rayons digitaux
- **J 56** → on trouve même les coussinets tactiles. Après, il n'y aura que des phénomènes de croissance, la morphogenèse à proprement parlé est terminée.

Exemple du
développement
de la main



3 DÉVELOPPEMENT DU TISSU OSSEUX

a) Les axes de développement des membres

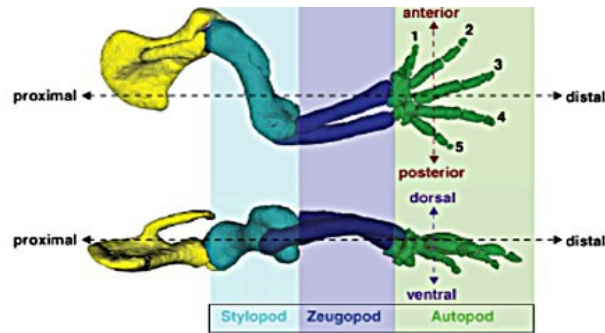
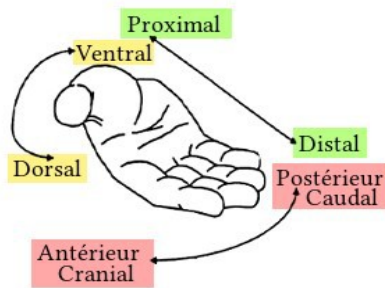


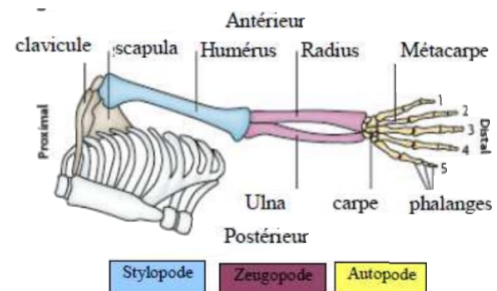
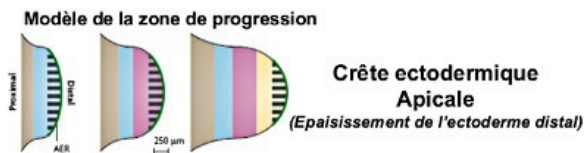
Schéma de formation selon 3 axes de développement :

- **Axe propre proximo-distal** : Séquence des segments du membre (allongement du membre)
- **Axe antéro-postérieur** : polarité antéro postérieure et position des 5 doigts
- **Axe dorso ventral** : position muscles extenseurs (dorsal) et fléchisseur (ventral)

On distingue trois zones

- **Stylopode** : chez tous les mammifères supérieurs = 1 seule pièce osseuse (humérus)
- **Zeugopode** : chez toutes les espèces = 2 pièces osseuses (radius et ulna)
- **Autopode** : peut aller de deux à cinq doigts selon les espèces.

b) Régionalisation proximo-distale



Résulte de la capacité **prolifération cellulaire**.

- Se fait précocement pour les cellules les plus caudales (les plus proches de la CEA), puis les plus distales.
- Les structures proximo-distales sont spécifiées progressivement au cours du temps :
 - Spécification précoce des structures proximales
 - Spécification tardive des structures distales (→ elles se divisent le plus)

La **crête ectodermique apicale** (CEA) sécrète des **facteurs de croissance** : les **FGFs**. (attention : ce sont les cellules de la CEA qui agissent sur les cellules mésenchymateuses sous-jacentes)

- a été prouvé par une expérience chez les poulets en leur enlevant la CEA à différents stades de développement, on a l'arrêt de développement à un stade particulier

- Il permet le maintien des cellules mésenchymateuses à un stade prolifératif et indifférencié ce qui permet la croissance du membre en longueur (vers la distalité).
- **FGF-8** est le facteur le plus important
 - **les FGF4, 9 et 17**
 - agissent dans cette régionalisation proximo-distale

c) Régionalisation antéro-postérieure



L'axe **antéro-postérieur** est aussi appelé axe cranio-caudal. Il conditionne l'**orientation spatiale**.

Sa polarisation permet le bon positionnement + le bon nombre des doigts.

La différenciation antéro-postérieure se déroule grâce à la « **Zone d'Activité Polarisante (ZAP)** » qui est une zone de mésoderme (mésenchymateuse) à la jonction postérieure du bourgeon du membre.

- Elle va sécréter un certain nombre de **facteurs de transcription** (=morphogènes) qui vont diffuser de la partie postérieure vers la partie antérieure → **gradient de concentration**
- ➔ Expériences sur les poulet avec fixation d'une ZAP en plus dans la partie antérieure (apparition de trois autres doigt de plus et en opposé car gradient opposé)

- On a des facteurs de régulation qui ont des **activités activatrices/ inhibitrices**
- Elle sécrète un facteur de croissance : pour la **protéine Sonic HedgeHog (SHH)** (L'acide rétinoïque induit la transcription d'un gène codant pour la SHH)

- Nombreux autres facteurs impliqués dans la polarisation de cet axe et dans la régulation de SHH :

→ **FGF-8 (CEA)** : rôle d'activation

→ **Gremlin-1 (antagoniste de BMP)**

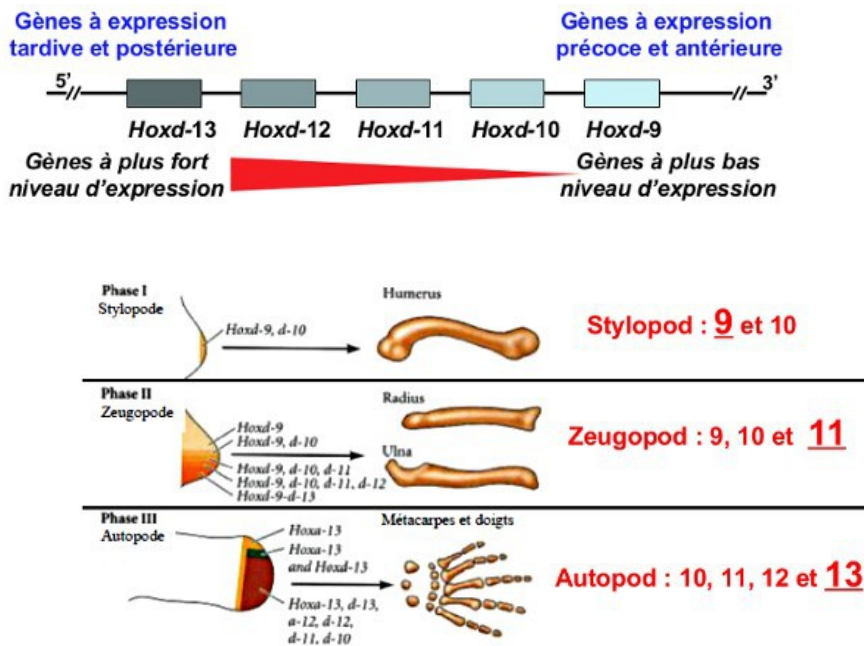
→ **BMP (Bmp4)** : permet la formation de FGF et donc de SHH

→ **Gènes 5' Hoxd**

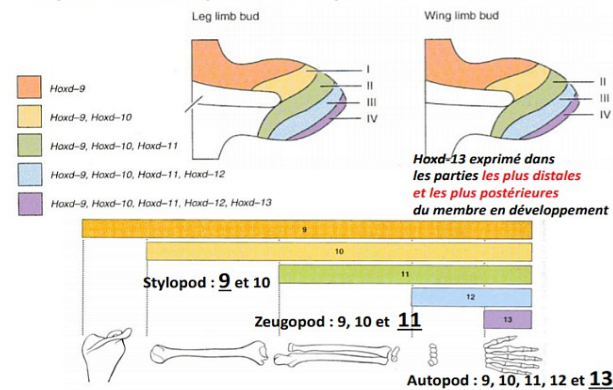
Les **gènes homéotiques (Hox)** sont les gènes du développement. Ils permettent l'acquisition par un territoire embryonnaire donné d'une identité positionnelle et répondent à des règles de colinéarité (spatial et temporel) avec un niveau d'expression différent en fonction de leur position cranio-caudale

3 DÉVELOPPEMENT DU TISSU OSSEUX

- Rôle des gènes Hox A/D (9-13) : déterminisme de l'axe antéro postérieur du corps, dev des membres et identité positionnelle des doigts



Expression Temporelle et Spatiale des Gènes Hoxd

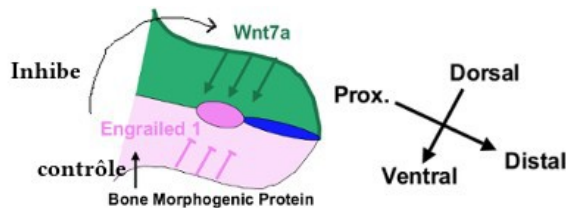


Pathologie :

La mutation du gène HOX-D13 entraîne la **polydactylie**, c'est à dire l'apparition d'un 6ème doigt.

d) Axe dorso-ventral

La polarisation de l'axe dorso-ventral positionne les muscles fléchisseurs et extenseurs dépendant d'un activateur et d'un inhibiteur.



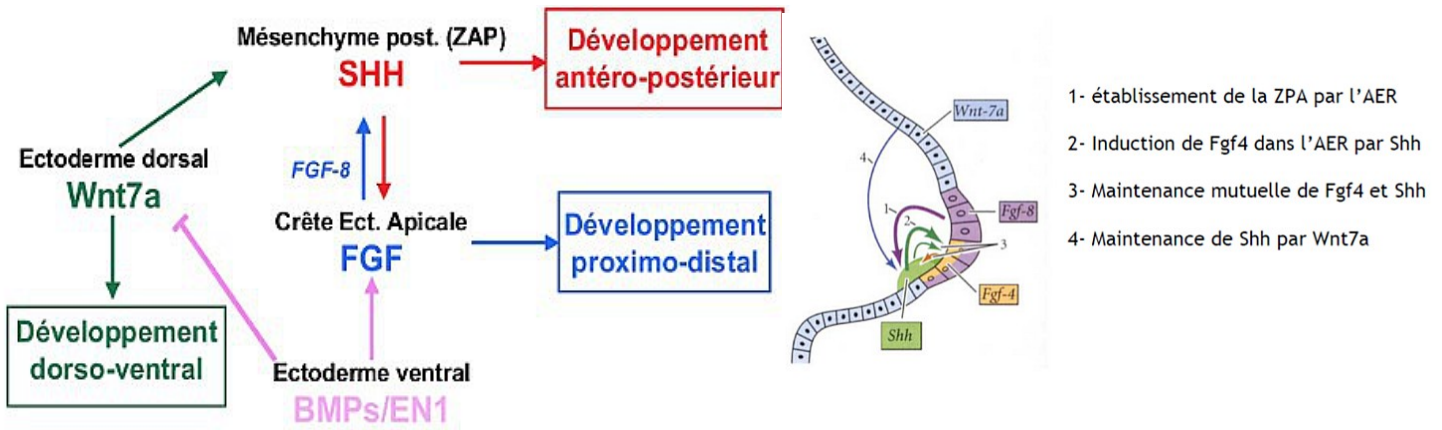
Ectoderme dorsal : facteur protéique de la régionalisation, **Wnt7a**. (facteur précoce)

- diffusé vers la partie médiane (centrale) de l'os en développement, de manière continue.

Ectoderme ventral : répression de Wnt7a par le facteur de transcription **Engrailed-1** (En1, lui-même sous la dépendance des BMPs).

➔ Le facteur de transcription **En1 réprime l'expression de WNT7A**.

e) Les interactions entre les 3 axes



→ fin de 8eme semaine membre en place = seulement croissance longitudinale et épaisseur

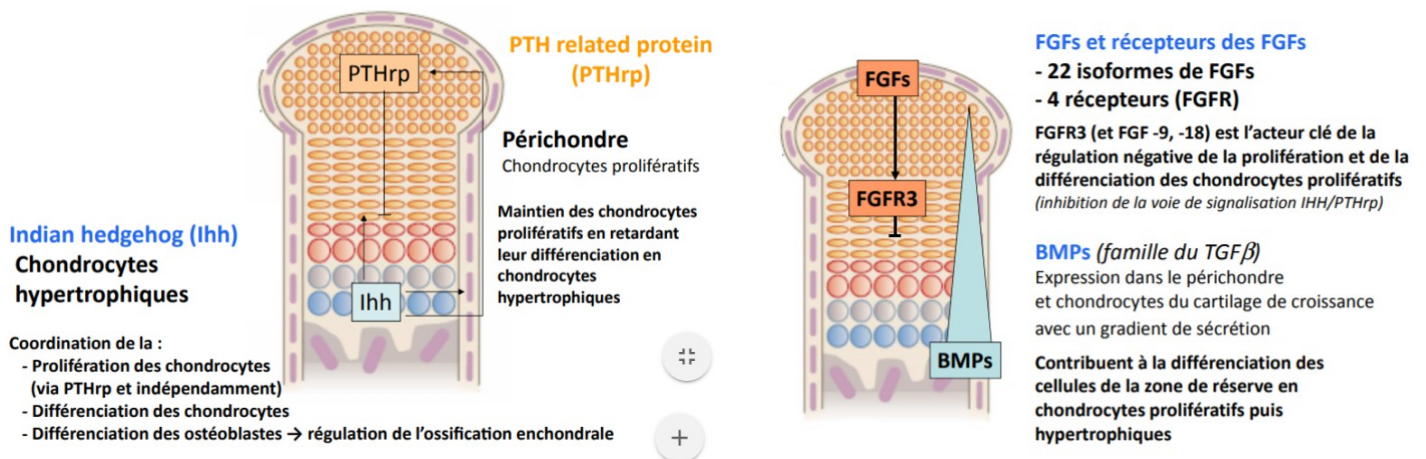
3. Le cartilage de croissance

Le cartilage de croissance se situe dans la **zone métaphysaire** des **os long**. On l'appelle aussi cartilage de conjugaison. Sa hauteur est **constante** durant la croissance du membre.

De la partie distale au territoire proximal (central) on trouve la **zone de réserve**, les **chondrocytes prolifératifs** (cartilage sérié) qui se différencie pour former les **chondrocytes (pré-) hypertrophiques**.

a) Régulation de la croissance longitudinale

Durant la vie fœtale, les facteurs régulateurs sont des **facteurs de transcription autocrines** ou **paracrines** → PAS DE REGULATION HORMONALE (=endocrine), ce sont les cellules qui se régulent toutes seules localement (contrairement à la croissance post-natale où interviennent des hormones)



Indian HedgeHog (IHH) exprimé par les **chondrocytes hypertrophiques**.

→ C'est un facteur favorisant l'ossification enchondrale, il :

- Coordonne la prolifération des chondrocytes par stimulation du PTHrP (cette prolifération n'est pas full dépendante du PTHrP) → sécrété par les cellules prolifératrices et le périchondre
- Différenciation des chondrocytes

3 DÉVELOPPEMENT DU TISSU OSSEUX

- Différenciation des ostéoblastes et leur action de synthèse osseuse → régulation de l'ossification enchondrale

RQ : Une cellule qui se multiplie bcp est une cellule peu différenciée

Le **PTHrp** est exprimé par les cellules du **périchondre + chondrocytes prolifératifs**.

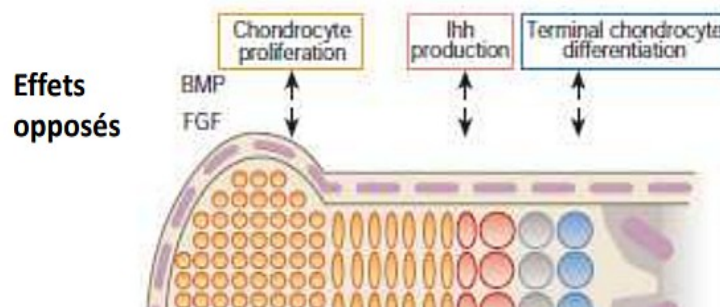
- Contribue à l'élongation osseuse en maintenant le pool de chondrocytes dans le stade prolifératif (bloque leur différenciation).
- Sa production est favorisée par la présence de **IHH**.

Les **FGFs** (22 isoformes) sont des facteurs de croissance ubiquitaires. (action mitogénique > IGF 2)

- Interviennent dans la croissance osseuse par l'intermédiaire de leurs récepteurs FGFR (4 différents) notamment FGFR3 lié à FGF-9 et FGF-18
- FGFR3 est un facteur **inhibiteur** (→ régulation négative) de la prolifération et de la différenciation des chondrocytes prolifératifs : inhibition de la voie de signalisation IHH et PTHrp

Les **BMPs** sont des facteurs activateurs produits par les chondrocytes hypertrophiques.

- Expression dans le périchondre et chondrocyte hypertrophiques du cartilage de croissance avec un gradient de sécrétion.
- Ils contribuent à la différenciation des cellules de la zone de réserve en chondrocytes prolifératifs puis hypertrophiques



b) Pathologie

- **Achondroplasie** : Maladie génétique autosomique dominante
mutation activatrice du gène qui code pour le récepteur FGFR3 = pas de multiplication cellulaire au nv de la zone du cartilage prolifératif et hypertrophique.
Touche surtout les os longs = nanisme disharmonieux
- La **Chondrodysplasie métaplasique de Jansen** (très rare) est due à une mutation du récepteur PTHrp ou de l'hormone.

Petite taille + anarchie du dvlpmnt enchondral Cartilage de croissance anarchique avec développement désordonné (prolifération osseuse) et nanisme

Croissance osseuse post-natale

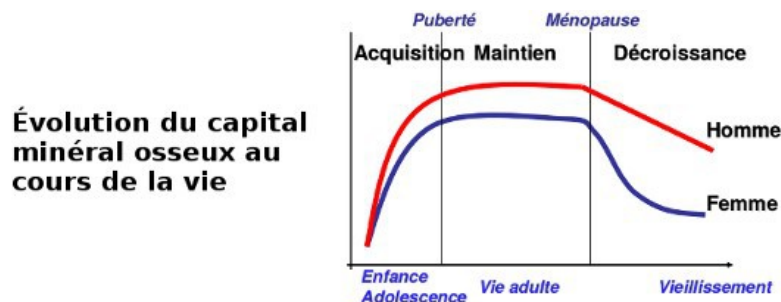
1. Généralités

Régulation **hormonale** du tissu osseux :

- **Croissance longitudinale** = en longueur des pièces osseuses
- Acquisition du **capital osseux** / capital minéral = en épaisseur
- phénomènes concomitants
- Un os épais est plus solide qu'un os fin

Surveille la croissance via :

- **Toises**/ courbes de Sempé (courbe de normalité) = taille staturale et nous donne son âge staturale
- **Radios** : maturation du tissu osseux (=âge osseux)
 - ➔ Ces trois âges (âge osseux, âge chronologique, âge chronologique) nous permet de prédire la taille d'un individu en sachant que plus l'âge osseux est jeune plus la capacité de croissance est importante.
- **Techniques de dosimétrie/de densitométrie osseuse** (radio spécialisée) : mesure du contenu minéral osseux (=quantité de Ca) → mais cela donne des densités surfacique moins précise que celle volumétrique. (C'est utilisé dans le dépistage de l'ostéoporose).



1. De la naissance à la période pré-pubertaire :

- Croissance longitudinale = événement majeur (GH/ IGFs)
- acquisition du CMO corrélée à la croissance staturale (= longitudinale)

2. Puberté :

- pic de croissance (GH/ IGFs + Stéroïdes sexuels (œstrogène et testostérone) qui interfèrent avec ces derniers)
- Pic d'acquisition du CMO (stéroïdes sexuels +++)
- ➔ Ces deux phénomènes ne sont pas concomitants (pic de croissance first)

3. Fin de la puberté (soudure des cartilages de croissance)

- Arrêt de la croissance longitudinale (car fin de la sécrétion des stéroïdes sexuels)

3 DÉVELOPPEMENT DU TISSU OSSEUX

- Fin de l'acquisition du CMO et de la croissance (chez la fille, chez le garçon elle peut encore durer quelques années)

Rôle du **déterminisme génétique** est important (plusieurs gènes). Base génétique qui détermine la stature finale. Il y a une ressemblance familiale relativement importante.

Ex: un enfant issu de deux parents grands sera plus grand que le plus grand de ses parents. Un enfant issu de petit parents sera sûrement plus petit que ses parents.

Il y a également :

- **facteurs socio-économiques** : amélioration des conditions nutritionnelles. Il y a depuis le début du siècle dernier, une avance séculaire de la taille. Taille moyenne augmente.
- **facteurs psycho-affectif** : enfant confronté à des conflits parentaux peut avoir en conséquence un arrêt de la croissance.

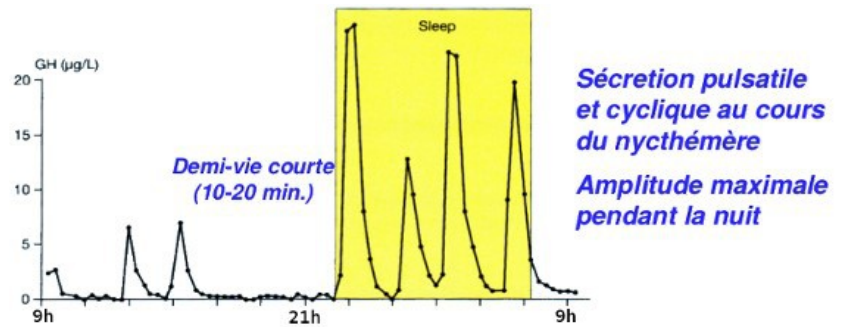
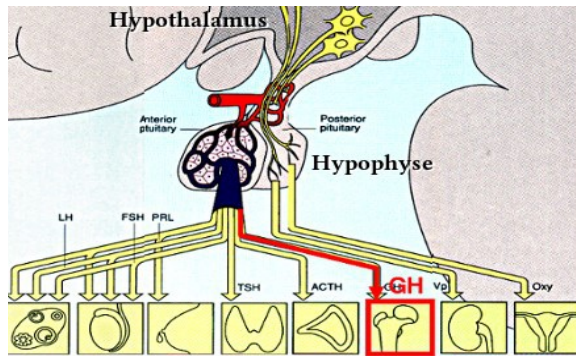
2. 4.2 Période pré-pubertaire (la plus importante : sa longueur est déterminante pour la taille finale)

Cette période est marquée par une importante **croissance longitudinale** induite par le **système GH/IGFs** (cellules somatotropes situées dans l'hypophyse)

→ **GH** : Growth Hormon ou **hormone de croissance**

→ **IGF** : Insulin-like Growth Factor : **facteur de croissance**

4.2.1 L'hormone de croissance GH



- Les **cellules somatotropes de l'hypophyse antérieure** (50% de l'hypophyse antérieure) produisent l'hormone de croissance car elles ont gène homéotique (Pit1) exprimé qui leur permettent de transcrire le gène de la GH et produire de la protéine.
- Sécrété très précocement dès la **7^{ème} semaine de dev** (pendant la vie fœtale pic important en 20-25^{ème} semaine)
- La sécrétion est **pulsatile (~ toutes les 200 min)**, cyclique, et notamment plus importante la **nuît** (commence ¾ d'heure après l'endormissement, dans le sommeil paradoxal).
- Elle **circule** majoritairement **sous forme libre** (80%) dans le sang ou liée à GHBP
- La synthèse est régulée par les hormones hypothalamiques
 - inhibée par la **stomatostatine** (GHRH) qui augmente lors de surcharge glucidique.
 - stimulée par la **GnRH**

Codée par un gène sur :

- bras long du chromosome 17.
- hormone peptidique 191 aa.
- poids moléculaire: 22 000 Da (soit 22 kDa).

Médecine :

Il est **difficile de doser** l'hormone de croissance à cause de sa demi-vie courte et de sa sécrétion pulsatile et nocturne.

Utilisation de la GH en **dopage** car indétectable du a sa demi vie courte, et devient une cause de diabète.

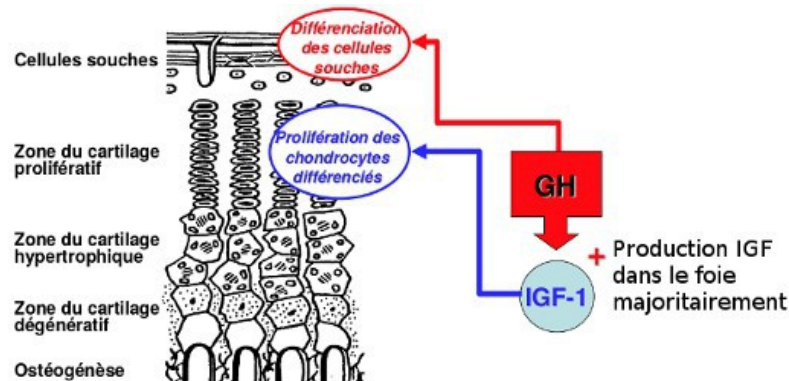
3 DÉVELOPPEMENT DU TISSU OSSEUX

a) Action de la GH

Sur la croissance osseuse (action duale)

- une action **directe** sur la croissance des cartilages en induisant la **différenciation des cellules souches** = permettre le passage de la zone de réserve dans la zone du cartilage prolifératif
- une action **indirecte** par **stimulation de la sécrétion d'IGF-I** (venant du foie)
 - Stimule la prolifération des chondrocytes différenciés

➔ Cartilage de croissance sous la dépendance à la fois d'IGF-1 et de la GH (on ne sait pas lequel est le plus important)



Sur le métabolisme intermédiaire

- Métabolisme glucidique
 - Augmentation de la sécrétion insulinaire → on augmente à cause de la perméabilité membranaire
 - Augmentation de la résistance à l'insuline = ↑ perméabilité de la membrane pour une quantité normale d'insuline (donc plus d'entrée de sucre) : action diabétogène
- Tissus adipeux
 - Augmentation de la lipolyse

Sur les autres tissus

- Elle possède aussi une action indirecte anabolisante sur les autres tissus (cœur, muscle, rein...) par l'intermédiaire de l'augmentation du taux d'IGF-1 (augmentation de la prolifération cellulaire et de la synthèse protéique)

b) IGF

- Polypeptides de faible PM (7 000 - 8 000 Da) de structure proche de la pro-insuline humaine :
 - IGF-1 : 70 AA (gène : chr12)
 - IGF-2 : 67 AA (gène : chr11)
- Sécrétion ubiquitaire (IGF-1 : foie ++++)
- Circulation dans le plasma sous forme liée (IGFBPs)
- Activité biologique : Facteurs de croissance (prolifération cellulaire)
 - Cartilage de croissance : IGF-1
 - Prolifération des chondrocytes différenciés
 - Rôle promoteur de l'ossification enchondrale
 - Remodelage osseux adulte : IGF-2
 - Stimulation ostéoblastique

La sécrétion des IGF est ubiquitaire (tous les tissus) mais l'IGF-1 est sécrétée de manière très importante par le foie. Ils circulent dans le sang sous forme **liée**.

L'IGF-1

- Il permet l'augmentation de la prolifération cellulaire et des synthèses protéiques dans les tissus.
- Il possède aussi un rôle de promoteur de l'ossification enchondrale.

L'IGF-2

- Il intervient aussi durant la phase fœtal (non dep de GH)
- Il est impliqué dans le remodelage du tissu osseux adulte par la stimulation des ostéoblastes.

RQ : IGF en post natal dépend de la GH, mais pendant la période fœtale IGF 2 n'est pas régulé par la GH.

c) Pathologie

Un déficit en GH entraîne un **nanisme harmonieux**.

3. Puberté

Sous l'action des **stéroïdes sexuels** (œstradiol) apparaît à la puberté un pic de croissance longitudinale suivi d'un pic d'acquisition du capital osseux.

a) Début et fin de puberté

En début de puberté, les stéroïdes sexuels produits à **faible dose** interagissent avec GH (augmente les pics) et IGF, leur effets combinés sont la croissance longitudinale et le modelage du tissu osseux (épaississement des os).

En fin de puberté les **fortes doses d'œstradiol** entraînent la **soudure des cartilages de croissance**.

- acquisition du capital osseux maximum en fin d'adolescence chez la fille ++
- Hormone qui agit directement pour augmenter l'apposition sous périostale et lumière qui se rétrécit car formation endostéale

3 DÉVELOPPEMENT DU TISSU OSSEUX

b) Différences entre les sexes

Dimorphisme sexuel du squelette à la puberté



Le pic de croissance est sous la dépendance de l'**œstradiol (stéroïdes sexuels)** chez les *deux sexes*. Il est plus tardif et plus important chez le garçon que chez la fille.

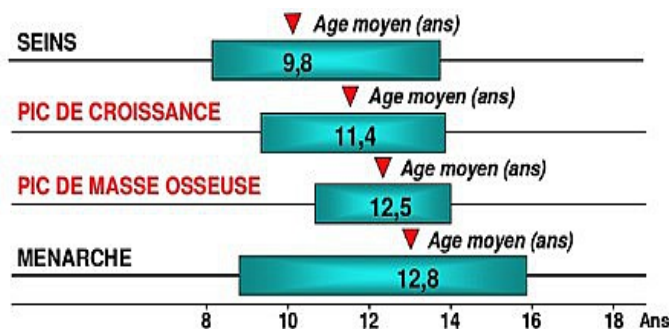
→ Plus le pic est tardif + la personne sera grande

→ Chez le garçon : Si il y a un déficit d'Aromatase qui transforme la testostérone en œstradiol = pas de pic

Il y a un asynchronisme entre la croissance longitudinale et l'acquisition du capital osseux (1 an de différence) ce qui conduit à une fragilité osseuse durant cette période.

Acquisition du CMO sous l'influence de l'**œstrogène**.

c) Puberté chez la fille



4. Régulation de la croissance

Les **hormones thyroïdiennes** possèdent un rôle important dans la régulation de la croissance. Elles n'ont pas d'influence sur la croissance longitudinale du fœtus mais possèdent un rôle important dans la **maturation osseuse (notamment épiphysaire, points d'ossification secondaires)**.

Un **déficit** en hormone thyroïdienne entraîne des **malformations** :



Cela peut entraîner un **retard de croissance/ nanisme disharmonieux** si le déficit est important et précoce.

Dans la période post-natale, la **T4** interagit avec la **GH** en **diminuant** sa **pulsatilité**. Donc les hormones Thyroïdiennes régulent la croissance staturale.

En période post-natale, un déficit en hormones thyroïdiennes entraînent un **nanisme dysharmonieux**.