

FORMATION CONTINUE – ARTICLE DE SYNTHÈSE

Morphologie, croissance et remaniement du tissu osseux.TOPPETS V.¹, PASTORET V.², DE BEHR V.³, ANTOINE N.¹, DESSY C.¹, GABRIEL A.²

1 Département de Morphologie-Pathologie – Service d’Histologie-Embryologie
Faculté de Médecine Vétérinaire, Université de Liège, Boulevard de Colonster, 20, bât. B43, 4000 Liège

2. Département de Morphologie-Pathologie – Service d’Anatomie
Faculté de Médecine Vétérinaire, Université de Liège, Boulevard de Colonster, 20, bât. B43, 4000 Liège

3. Département de Productions Animales – Service de nutrition des animaux domestiques
Faculté de Médecine Vétérinaire, Université de Liège, Boulevard de Colonster, 20, bât. B43, laboratoire 1, 4000 Liège

Correspondance : Vinciane TOPPETS
tél :32(0)4/366.40.81; fax : 32(0)4/366.40.97 ; e-mail : vtoppets@ulg.ac.be

RESUME : Le tissu osseux est un constituant essentiel de l’appareil squelettique. Outre son importance sur le plan mécanique, le tissu osseux est un réservoir métabolique de sels minéraux indispensable à l’homéostasie. Cet article de synthèse décrit la morphologie de l’os et les classifications des différents types de tissu osseux. Il rappelle la composition de la matrice osseuse extracellulaire organique et minérale, souligne le caractère hautement dynamique du tissu osseux et détaille la morphologie cellulaire et le métabolisme des acteurs principaux des mécanismes de synthèse/résorption: les cellules ostéoprogénitrices, les ostéoblastes, les ostéocytes et les ostéoclastes. Il retrace ensuite l’histogénèse du tissu osseux et développe les différents types d’ossification: membranaire, périostique, endochondrale et haversienne. La dernière partie de cet article expose différents facteurs alimentaires et hormonaux exerçant une influence sur le métabolisme osseux.

INTRODUCTION

Le tissu osseux revêt une importance capitale pour l’organisme tant sur le plan biomécanique que sur le plan métabolique. Ce tissu hautement spécialisé est caractérisé par sa dureté et son apparente rigidité mais il n’est pas pour autant figé. Au contraire, c’est une structure dynamique en perpétuel remaniement: il est continuellement produit par les ostéoblastes, modifiée par les ostéocytes et détruit par les ostéoclastes. Il est capable de s’autoréparer, d’adapter sa masse, sa forme, et ses propriétés intrinsèques à des modifications d’ordre biomécanique, de supporter une activité physique tout au long de la vie sans pour autant se fracturer ou être source de douleur. Il est le support mécanique essentiel du squelette, permet la locomotion, transmet les forces issues de la contraction musculaire d’une partie

du corps à une autre pendant le mouvement et assure la protection des organes internes. Enfin, il joue un rôle extrêmement important dans le maintien de l’homéostasie car il est un réservoir métabolique de sels minéraux, en particulier de calcium et contribue ainsi à la régulation de la composition du fluide extracellulaire via le calcium ionisé.

Cet article a pour but de synthétiser les connaissances actuelles concernant la morphologie et le métabolisme du tissu osseux et de ses cellules. L’ostéogénèse est abordée pour décrire les mécanismes complexes de la formation et de la croissance osseuse dans des conditions physiologiques. Nous verrons aussi comment des facteurs alimentaires et hormonaux peuvent influencer la croissance osseuse et le métabolisme de l’os mature. Tous ces aspects de la physio-

logie osseuse nous permettrons de mieux comprendre les pathologies affectant l’os chez l’homme et les animaux domestiques. Parmi celles-ci, citons les ostéoarthroses, l’ostéoporose, l’ostéopétrose, les ostéodystrophies, les ostéopénies primaires ou secondaires, les différentes formes de dysplasie, le Legg Perthes, etc., pathologies étant source de douleur et de handicaps parfois très graves, mais également de pertes économiques notamment chez les chevaux de course mais aussi chez les animaux de boucherie.

MORPHOLOGIE DU TISSU OSSEUX

Les os longs comme l’humérus, le fémur ou le tibia, servent classiquement de modèle pour décrire la structure des os. Un os long typique chez

l'adulte est constitué d'une partie centrale cylindrique appelée diaphyse, et de deux extrémités élargies et arrondies appelées épiphyses, couvertes de cartilage articulaire. Des régions coniques, appelées métaphyses, connectent la diaphyse à chaque épiphyse.

La forme particulière des os longs leur confère la capacité de résister aux forces de tension, de traction et de cisaillement.

Macroscopiquement, on distingue l'os cortical ou compact et l'os trabéculaire ou spongieux, l'ensemble étant entouré d'une enveloppe externe, le périoste, sauf au niveau du cartilage articulaire et aux endroits d'insertion de tendons et de ligaments.

La classification en os cortical et trabéculaire est basée sur le degré de porosité :

- 5 à 30 % pour l'os cortical qui constitue surtout la « paroi » compacte de la diaphyse des os longs
- 30 à 90 % pour l'os trabéculaire situé surtout au centre de la diaphyse et dans les régions métaphysaire et diaphysaire, ainsi que dans les os courts et plats (Young et Koblug, 1995). Les figures 1 et 2 illustrent les variations de porosité de l'os spongieux.

Chez l'animal en croissance, l'épiphyse est séparée de la métaphyse par une couche intermédiaire de cartilage hyalin où les chondrocytes subissent d'intenses divisions. Il s'agit de la plaque de croissance métaphysaire ou épiphysaire. Cette dernière constitue, avec l'os spongieux adjacent à la métaphyse une région de production

d'os spongieux et d'allongement de la diaphyse. Chez l'adulte, la plaque de croissance est remplacée par de l'os spongieux, ce qui provoque la fusion de l'épiphyse et de la métaphyse. La disparition du cartilage suite à la fusion de deux masses de tissu spongieux est appelée soudure (ou fermeture) des plaques de croissance.

Microscopiquement, on peut classer le tissu osseux de différentes manières.

La classification histologique basée sur la disposition des fibres de collagène permet de distinguer :

- a) *L'os fibreux réticulé* (woven bone) ou *os immature* : les fibres de collagène allongées sont dispersées sans organisation particulière dans la matrice. Cet os est de faible résistance mécanique.
Ex : chez le fœtus ou lors de la réparation des fractures.
- b) *L'os fibreux fasciculé* (bundle bone) : les fibres de collagène de ce tissu osseux s'entremêlent avec celles des ligaments et des tendons qui s'y attachent (Lepage, 1996).
Ex : os de l'alvéole dentaire.
- c) *L'os lamellaire* (lamellar bone) ou *os mature* : les fibres de collagène sont déposées en lamelles concentriques pour former les ostéones (figure 3). Au sein d'une lamelle, les fibres sont parallèles entre elles mais forment des angles variables proches de 90° avec les fibres des lamelles adjacentes. Ce type d'os est mécaniquement résistant. En microscopie optique, il a un aspect lamellaire biréfrin-

gent caractéristique. Tous les systèmes lamellaires sont composés de deux types de lamelles différents, alternant régulièrement :

- Les lamelles fibrillaires très riches en fibres de collagène, de minéralisation et d'épaisseur moindre. Elles possèdent un aspect biréfringent.
- Les lamelles cimentantes, très riches en ciment et possédant un aspect isotropique.

Les lamelles fibrillaires sont composées de grilles de collagène qui sont maintenues entre elles par des fibrilles « pontantes », qui vont d'une grille à l'autre en traversant la lamelle cimentante. L'aspect stratifié de l'os lamellaire s'explique donc aussi par l'existence de deux types de lamelles et pas seulement par l'hypothèse classique de deux couches de fibrilles identiques différant seulement par leur orientation.

Classification en fonction de son origine embryologique

- a) *os endochondral* : l'élaboration du tissu osseux commence par une ébauche cartilagineuse qui se calcifie et qui sera progressivement détruite et remplacée par du tissu osseux. L'ossification endochondrale forme essentiellement de l'os spongieux. Elle intervient dans la formation des os longs.
- b) *os membraneux* : élaboration directe de tissu osseux à partir des tissus mésenchymateux environnants. C'est le mode de formation des os plats.

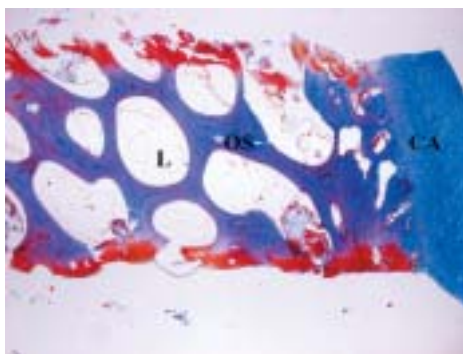


Figure 1 : Os spongieux : porosité élevée
Os Spongieux. Micrographie d'une coupe réalisée sur une carotte osseuse prélevée dans la 2^{ème} phalange postérieure d'un cheval, surface articulaire distale, montrant de l'os spongieux très poreux. Coloration à l'Azan de Heidenhain (x 40). CA : Cartilage articulaire ; OS : os spongieux ; L : larges lacunes de l'os spongieux.

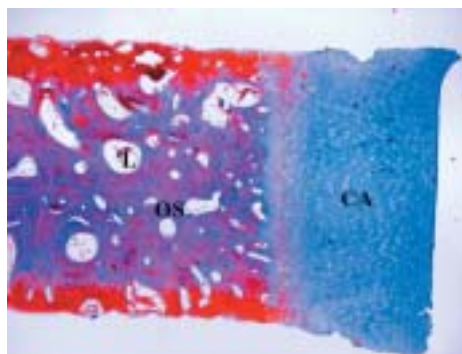


Figure 2 : Os spongieux : faible porosité
Os spongieux dense. Micrographie d'une coupe réalisée sur une carotte osseuse prélevée dans la 2^e phalange postérieure d'un cheval, surface articulaire proximale, montrant de l'os spongieux faiblement poreux. Coloration à l'Azan de Heidenhain (x 40) CA : cartilage articulaire ; OS : os spongieux ; L : petites lacunes de l'os spongieux.

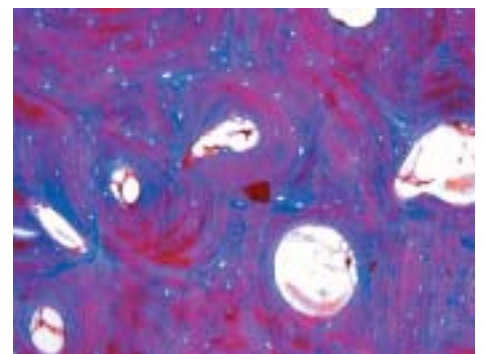


Figure 3 : Os lamellaire.
Os lamellaire. Micrographie d'une coupe réalisée sur une carotte osseuse prélevée dans la 2^{ème} phalange postérieure d'un cheval, surface articulaire proximale. Coloration à l'Azan de Heidenhain (x 100). Superposition des couches osseuses disposées concentriquement par rapport au canal haversien.

Une autre classification se base sur le moment d'apparition du tissu osseux :

- a) primaire : tissu osseux fibreux réticulé formé durant l'embryogénèse. Ils est mécaniquement moins résistant que les tissus osseux secondaire et tertiaire ;
- b) secondaire (ou de renouvellement) : durant la vie embryonnaire, l'os primaire va être rongé par les ostéoclastes et en partie remanié de manière à obtenir un tissu osseux où les fibres de collagène sont d'avantage orientées ;
- c) tertiaire : après la naissance, l'os secondaire va à son tour être remodelé. C'est à ce moment qu'apparaissent les systèmes haversiens, consistant en une multitude de canaux parallèles creusés dans l'os secondaire et comblés en partie par des lamelles concentriques d'os. Ces systèmes haversiens sont alignés parallèlement au grand axe de l'os et répartissent de manière efficaces les tensions et les pressions affectant le tissu osseux, soumis à d'importantes contraintes mécaniques.

COMPOSITION DE L'OS

Le tissu osseux est constitué de cellules: les ostéoblastes, les ostéocytes et les ostéoclastes, ainsi que d'une matrice extracellulaire.

La matrice extracellulaire

La matrice extracellulaire occupe entre 92 et 95 % du volume tissulaire et peut être subdivisée en matrice organique (22 %) et inorganique (69%). La teneur en eau, environ 9 %, est très variable en fonction de l'âge et du degré de minéralisation.

La matrice organique

La matrice organique représente 22 % de la masse osseuse et forme ce que l'on appelle l'ostéoïde ou substance préosseuse. Les principales classes de macromolécules qui la composent forment la *substance fibrillaire* (90 %) contenant des protéines fibreuses structurales (collagène et élastine) ou adhérentes (fibronectine) ainsi que la *substance interfibrillaire* (10%) englobant les glycosaminoglycans (GAG) et protéoglycans, des

petites protéines non collagéniques comme l'ostéopontine, l'ostéonectine, l'ostéocalcine et les sialoprotéines osseuses ainsi que des lipides en petites quantités. Dans le tissu osseux, ces molécules peuvent induire ou inhiber la minéralisation.

Le collagène

Le constituant essentiel de l'ostéoïde est le **collagène de type 1** qui représente un peu moins de 90 % des macromolécules de la matrice organique. Appelé aussi collagène fibrillaire, il est formé de l'assemblage de trois chaînes alpha (α) de polypeptides. Les chaînes polypeptidiques sont synthétisées au niveau des ribosomes du réticulum endoplasmique rugueux (RER) de l'ostéoblaste. Elles subissent ensuite des hydroxylations et des glycosylations avant de s'associer en hélices de 3 pro-chaînes α . Ces fibrilles sont exocytées et s'accumulent d'abord en amas grossiers de fibres dans l'os embryonnaire fibreux. Par la suite, elles seront hydrolysées par les ostéoclastes pour être remplacées par des fibres plus régulières synthétisées par des ostéoblastes plus spécialisés. Ce processus conduit à la formation d'os lamellaire.

Ce réseau fibreux caractéristique favorise la minéralisation par la fixation, sur les fibres de collagène, de cristaux d'hydroxyapatite qui confèrent sa dureté au tissu osseux

Le cytosquelette des ostéoblastes joue un rôle capital dans la disposition des fibrilles de collagène car il influence les sites et la vitesse d'assemblage des fibrilles. En outre, les ostéoblastes exercent une tension sur la matrice. Par exemple, dans l'os lamellaire, les fibrilles seront organisées en feuillets où elles sont parallèles entre elles mais perpendiculaires aux fibrilles des plans directement adjacents. C'est l'orientation des fibrilles de collagène qui confère à l'os la capacité de résister aux forces de tension (Alberts *et al.*, 1995).

Les glycosaminoglycans et les protéoglycans

Les GAG sont de longues chaînes polysaccharidiques non ramifiées composées d'unités disaccharidiques répétitives. Le noyau protéique du protéoglycan est synthétisé par les ribosomes liés à la membrane du RER. Les polypeptides néosynthéti-

sés sont enfilés en chaînes polypeptidiques dans la lumière des citernes du réticulum. C'est là que débute la glycosylation des chaînes qui se poursuit et s'achève dans l'appareil de Golgi.

A l'exception de l'acide hyaluronique, tous les GAG sont liés de façon covalente à une protéine pour former les protéoglycans (Alberts *et al.*, 1995). Ces molécules, dotées d'un grand pouvoir osmotique, attirent et retiennent l'eau et forment des gels fortement hydratés. La phase aqueuse de ces gels permet la diffusion rapide des nutriments, des métabolites et des hormones entre le sang et les cellules du tissu, ainsi que la migration cellulaire. Cependant, dans le tissu osseux, la phase aqueuse sera rapidement remplacée par les minéraux qui vont durcir la matrice. Les phénomènes de diffusion seront donc fortement amoindris.

Enfin, certains protéoglycans peuvent être associés à la membrane plasmique où ils jouent un rôle de corécepteur dans l'initiation de la réponse cellulaire à certains facteurs hormonaux et locaux qui influencent directement ou indirectement l'ostéogénèse.

Les petites protéines conjuguées

- **la fibronectine** : intervient dans l'adhérence cellule-matrice ;
- **l'ostéopontine** : se lie aux ostéoclastes pour faciliter leur adhésion à la matrice ;
- **l'ostéocalcine** : riche en acide γ -carboxyglutamique et liée aux cristaux de la phase minérale. Synthétisée par les ostéoblastes, elle attire et active les ostéoclastes et joue donc un rôle dans le renouvellement osseux ;
- **l'ostéonectine** ;
- **les sialoprotéines osseuses** ;
- **des collagénases**

Certaines de ces protéines, dont l'ostéopontine, l'ostéonectine, les sialoprotéines, des phosphoprotéines, possèdent des sites de liaison au calcium, ce qui contribue à l'initiation de la minéralisation de la matrice.

L'excrétion urinaire et les taux plasmatiques ou sériques de certaines de ces molécules non collagéniques, localisées uniquement au niveau de l'os, ont un intérêt clinique certain pour évaluer le turnover osseux.

En outre, l'ostéoblaste et ses précur-

seurs sécrètent des molécules solubles régulatrices de l'ostéoclastogénèse comme l'ostéoprotégérine (OPG) et des cytokines dont RANK-L (ligand to receptor activator of NF κ B), des facteurs de stimulation de colonies de macrophages (M-CSF), des tumor necrosis factor (TNF α) et des interleukines (IL-1, IL-6, IL-11) (Ducy, 2001).

Ces facteurs jouent un rôle majeur dans le contrôle de la différenciation des ostéoclastes et dans la résorption ostéoclastique. Par exemple, le facteur RANK-L se lie au récepteur RANK présent sur la membrane des cellules de la lignée ostéoclastique et par ce biais induit la formation et la différenciation des ostéoclastes et stimule l'activité des ostéoclastes matures. La disponibilité biologique de RANK-L dans le microenvironnement osseux est contrôlée par l'ostéoprotégérine, un récepteur « piège », produit également par les cellules de la lignée ostéoblastique : OPG capture RANK-L, l'empêchant de se fixer à RANK, freinant ainsi l'ostéoclastogénèse (Gori *et al*, 2000) Il apparaît donc clairement que l'ostéoblaste est impliqué à la fois dans l'ostéogénèse et dans l'ostéolyse. Pour preuve : en culture cellulaire, les ostéoclastes sont incapables de détruire l'os en l'absence d'ostéoblastes (Boyde *et al.*, 1994 ; Baron, 2001 ; Faucheu *et al.*, 2001 ; Theil *et al.*, 2002).

La matrice inorganique

L'os est un réservoir métabolique de sels minéraux. Durant la croissance, ils prendront progressivement la place de l'eau au cours de la minéralisation de la substance ostéoïde néoformée. Chez l'adulte, la composition osseuse est, par rapport au poids de l'échantillon, de 22 % de matrice organique, de 69% de matière inorganique et de 9 % d'eau (Banks, 1993a). Si l'on traite un fragment d'os avec un acide faible ou des agents chélateurs, les sels minéraux seront éliminés. L'os conserve sa forme et son organisation générale mais devient mou et flexible. Par contre, si l'on extrait la matrice organique, l'os garde sa forme et dans une certaine mesure son organisation, mais il devient cassant comme de la porcelaine (Fawcett, 1994).

Les sels minéraux les plus abondants sont le calcium (27 %) et le phosphore (12 %) dans un ratio égal à 1,66.

Les origines du calcium sont multiples : dans le plasma, la concentration globale de calcium est de 10mg/dl ou 2,5 mM. Le calcium se trouve soit sous une forme non diffusible (40 %) liée à des protéines spécifiques, soit sous une forme diffusible (60 %) au quel cas, il sera libre ou complexé. Le calcium libre (5 mg/dl ou 1,5 mM) migre rapidement vers les espaces interstitiels, notamment dans la matrice osseuse, où sa concentration sera sensiblement la même que dans le plasma.

Dans le compartiment intracellulaire, la majeure partie du calcium se trouve sous forme liée à des protéines Ca²⁺-binding ou est stocké dans des granules mitochondriaux. Le Ca²⁺ libre étant cytotoxique, un taux cytoplasmique très bas est maintenu grâce à des symports Na⁺- Ca²⁺ et des pompes ATPasiques Mg²⁺- Ca²⁺.

Le phosphate a, quant à lui, une origine essentiellement plasmatique.

Les ions calcium et phosphate se combinent pour former un grand nombre de sels relativement instables au cours de la minéralisation du tissu osseux. Celle-ci se déroule en deux étapes indissociables :

1^{re} phase : sécrétion de la matrice ostéoïde sous forme de « bandes ».

La cellule produit 2 μ m³ de matrice/jour qui s'accumule couche après couche pour former une bande définitive de 10 à 15 μ m. Les fibres de col-

lagène sont orientées en fonction des tractions de l'ostéoblaste sur la matrice et des contraintes mécaniques.

2^e phase : la minéralisation proprement dite.

La dureté et la rigidité du tissu osseux sont dues à la présence de sels minéraux dans la matrice ostéoïde et plus particulièrement de calcium et d'hydroxyde de phosphate qui précipitent pour former des cristaux d'hydroxyapatite (HAP) thermodynamiquement stables, dont la formule chimique est (Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂). Ces cristaux se fixent entre et sur les fibres de collagène assurant ainsi la minéralisation de l'ostéoïde (figure 4). La configuration tridimensionnelle de l'HAP confère une surface d'échange énorme (2m² par gramme de cristal) entre le cristal d'HAP et le liquide interstitiel (Banks, 1993a).

Cependant, la formation des cristaux d'HAP n'est possible que si les concentrations en ions Ca²⁺ et PO₄⁻ atteignent un certain seuil. Pour atteindre ce seuil, plusieurs facteurs interviennent :

- l'ostéocalcine, petite protéine présente dans l'ostéoïde, capte des ions Ca²⁺ extracellulaires, dont la concentration locale augmente (Stevens et Lowe, 1992) ;
- l'ostéoblaste génère des vésicules matricielles riches en phosphatases alcalines qui provoquent l'accumu-

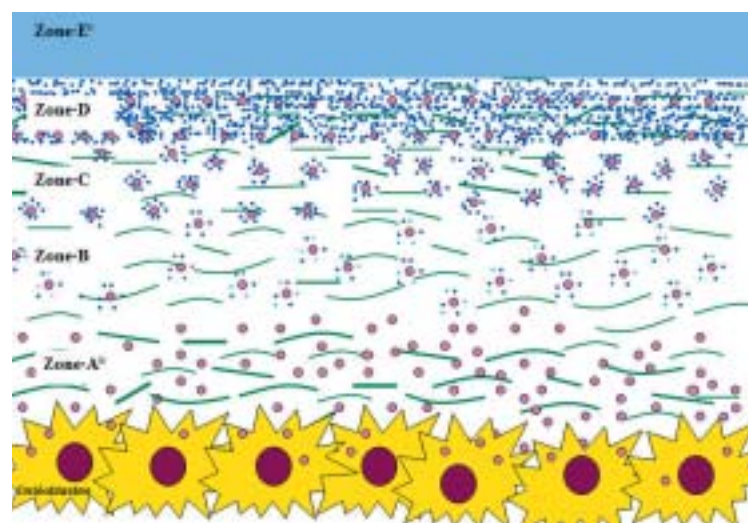


Figure 4 : Etapes de la minéralisation de la matrice osseuse.

La minéralisation. Diagramme des événements survenant au cours des phases de la minéralisation.

Zone A : exocytose de vésicules matricielles par les ostéoblastes. Zone B : fixation de cristaux d'hydroxyapatite sur les vésicules matricielles. Zone C : extension des foyers de minéralisation par accrétion des sels minéraux. Zone D : confluence des zones minéralisées. Zone E : minéralisation terminée.

lation de Ca^{2+} et de PO_4^- , et en pyrophosphatases capables de cliver les ions PO_4^- à partir de molécules plus grosses. Ces vésicules bourgeonnent au niveau du pôle apical de l'ostéoblaste et se déposent dans la matrice. Les ions calcium réagissent avec les fibres de collagène. L'attachement de certains glycosaminoglycans au collagène peut, dans un premier temps, freiner la minéralisation.

L'enlèvement ultérieur de ces substances pourra inverser ce processus. La minéralisation initiale porte sur la moitié environ de la capacité totale de la matrice. L'ajout progressif de minéraux se poursuit en quelques mois au détriment de la quantité d'eau qui va progressivement diminuer (Stevens et Lowe, 1992).

Les vésicules matricielles issues de l'ostéoblaste seraient l'élément de contrôle le plus important du dépôt minéral dans l'ostéoïde. Après la précipitation initiale des cristaux d'HAP, leur taille augmente rapidement par accréation et ils confluent vers d'autres foyers de cristaux. De cette façon, une vague de minéralisation se propage dans l'ostéoïde nouvellement formé.

Des altérations dans l'ordre de déroulement de ces séquences conduit à des changements quantitatifs et qualitatifs de la masse osseuse. Si la première phase de minéralisation, c'est-à-dire la synthèse d'ostéoïde, ne se déroule pas correctement, l'ostéoclasie n'est pas contrebalancée par l'ostéoformation. Il y aura donc une réduction quantitative de la masse osseuse par unité de volume. L'os présent est normalement constitué mais en quantité insuffisante. On parlera d'ostéopénie quantitative. Ce phénomène est observé notamment dans le syndrome de Cushing et en cas d'ostéoporose. Si c'est la phase de minéralisation qui connaît un déroulement anormal, l'os ne sera pas correctement minéralisé. Il sera donc « mou » et mécaniquement peu résistant. Cette ostéopénie qualitative survient notamment en cas d'hyperparathyroïdie secondaire rénale ou nutritionnelle (Coussement *et al.*, 2003).

Outre le calcium et les phosphates, on trouve également dans la matrice organique: des carbonates, du sodium (1/3 des réserves corporelles), du magnésium, du zinc, des fluoroapatites, du manganèse et du cuivre sous forme de traces, le plomb, le fer, des

citrates, des esters de phosphates, des diphosphonates, des pyrophosphates, des amines acides qui peuvent se substituer à l'un des éléments du cristal d'HAP.

Les cellules

Il existe quatre principaux types de cellules osseuses :

- ♦ les cellules ostéoprogénitrices.
- ♦ les ostéoblastes.
- ♦ les ostéocytes.
- ♦ les ostéoclastes.

Les cellules ostéoprogénitrices

Les cellules ostéoprogénitrices dérivent des cellules mésenchymateuses primitives et forment une population de cellules souches qui peuvent se différencier en cellules plus spécialisées formant l'os: les ostéoblastes et les ostéocytes. Dans l'os mature, où le taux de renouvellement est faible, les cellules ostéoprogénitrices apparaissent petites et fusiformes, ressemblant à des fibroblastes. Apparemment quiescentes, ces cellules recouvrent les surfaces osseuses. On les appelle également « *resting osteoblast* » ou « *endosteal lining cells* ».

Les ostéoblastes

L'ostéoblaste actif est une cellule cuboïde, polyédrique ou vésiculeuse, polarisée, dont le noyau est excentré et dont le cytoplasme est rempli d'organites impliqués dans la synthèse et la sécrétion de macromolécules matricielles (figure 5). Son grand axe n'est pas forcément perpendiculaire à la matrice en formation. Cependant, en fonction de l'activité de synthèse, de nombreux états cellulaires différents peuvent être observés (Hodges, 1974).

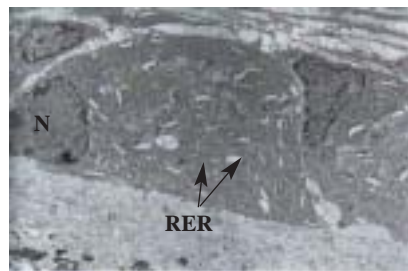


Figure 5: Ostéoblaste
Ostéoblaste. Electromicrographie d'un ostéoblaste (x8000) (Cross et Mercer, 1995).
N: noyau excentré; RER: réticulum endoplasmique rugueux très abondant, signe d'une synthèse protéique intense.

L'ostéoblaste est limité par une membrane plasmique classique possédant toutefois quelques modifications structurelles associées à sa polarité cellulaire. En effet, la portion de membrane plasmique adjacente à l'os en développement se trouve hérissée d'un nombre important de processus cytoplasmiques qui peuvent s'étendre profondément entre les fibrilles de collagène de l'ostéoïde. Par contre, la portion de membrane plasmique située au pôle opposé de la cellule, c'est-à-dire celui qui n'est pas en contact avec l'os en formation, possède peu d'expansions.

Ces cellules, juxtaposées dans l'endoste ou le périoste cellulaire, communiquent entre elles grâce à des jonctions communicantes, les jonctions GAP, constituées de sous-unités hexagonales. Chacune de ces jonctions crée un pore intercellulaire de 20 nm de diamètre permettant le passage d'ions et de petites molécules.

Le noyau se trouve généralement à une extrémité de la cellule et on peut y observer un ou plusieurs volumineux nucléoles ovoïdes ou ronds selon le plan de section.

Il est limité par une double membrane nucléaire légèrement plissée ou parfois nettement dentelée et percée de nombreux pores nucléaires.

Cette enveloppe nucléaire est en continuité avec celle du réticulum endoplasmique rugueux (RER) qui est sans nul doute l'élément cytoplasmique le plus abondant de l'ostéoblaste.

Le RER est constitué d'un nombre important de citernes parallèles dispersées dans tout le cytoplasme et contenant un matériel amorphe. La face externe de la paroi des citernes de RER est tapissée d'un nombre impressionnant de ribosomes. Un certain nombre de ribosomes flotte également librement dans le cytoplasme. Cette concentration très élevée en ribosomes, libres ou liés en polysomes, est responsable de l'intense basophilie du cytoplasme.

D'un côté du noyau, souvent au centre de la cellule, on distingue en microscopie électronique, une zone relativement bien définie, peu colorée, appelée vacuole juxta-nucléaire contenant l'appareil de Golgi. Celui-ci est typiquement constitué d'un nombre variable de sacs aplatis et fréquemment empilés limités par des

membranes agranulaires. On y observe de fines lignes correspondant aux triples hélices de pro-collagène qui s'associent entre elles avant la sécrétion. Associé à ces sacs, on peut observer un nombre variable de vésicules golgiennes, elles aussi limitées par une membrane lisse.

Dispersées dans le cytoplasme, on observe également de nombreuses vésicules possédant un contenu de densité variable qui pourraient être des grains de polysaccharides.

Les mitochondries sont nombreuses et dispersées entre les citernes du RER. Elles possèdent une structure tout à fait typique, avec une double membrane limitante dont l'interne forme d'abondantes crêtes mitochondriales.

Les ostéocytes

Durant la synthèse de la matrice, une large part des ostéoblastes meurent, d'autres retournent à un état de repos, principalement sur les surfaces osseuses, d'autres encore sont emprisonnés dans la matrice qu'ils ont synthétisée.

Dans ce dernier cas, ils portent le nom d'ostéocytes et sont logés dans une lacune ménagée dans la matrice: l'ostéoplaste. Les ostéocytes communiquent entre eux et avec les ostéoblastes par l'intermédiaire de très longs et très fins prolongements cellulaires abrités dans des canalicules creusés dans le tissu osseux (figures 6 et 7).

Les substances nutritives qui proviennent du sang atteignent les ostéocytes en diffusant soit dans les canalicules autour des prolongements cellulaires,

soit dans les cellules elles-mêmes, passant de l'une à l'autre par des jonctions communicantes (GAP).

Puisque la diffusion est peu efficace, l'ostéocyte ne peut survivre que s'il se trouve à moins de 0,2 mm d'un vaisseau sanguin (Cross et Mercer, 1995). Cette limitation explique la taille des travées de l'os spongieux et la structure de base de l'os compact: l'os haversien.

Bien que son activité métabolique soit moindre par rapport à l'ostéoblaste, l'ostéocyte conserve un important appareil de Golgi ainsi que quelques citernes de RER (figure 8). Ceci suggère que les ostéocytes sont essentiels pour le renouvellement continu de la matrice organique de la zone périostéocytaire. (Banks, 1993a)

De plus, en microscopie électronique, on distingue, juste en périphérie de la lacune, un tissu osseux périlacunaire, de faible densité contenant moins de fibres de collagène mais plus de matrice minérale amorphe que le tissu osseux normal.

Sous l'action de la parathormone et de la vitamine D, les ostéocytes résorbent cette matrice plus labile, au cours d'un processus appelé l'ostéolyse ostéocytaire. Inversement, sous l'influence de la calcitonine, il y aura stockage de calcium au niveau de cette même matrice périlacunaire. Ces mécanismes assurent l'homéostasie du calcium dans le plasma.

Les ostéoclastes

Les ostéoclastes sont des cellules géantes, plurinucléées dérivant des monocytes sanguins.

Ces cellules sont polarisées: les noyaux se trouvent à l'opposé de la surface osseuse tandis que la zone en contact avec la matrice osseuse développe des dendrites, ce qui d'une part augmente la surface de contact entre l'ostéoclaste et le tissu osseux et d'autre part confine les changements de pH à une zone bien précise: les lacunes de Howship (figure 9). Ils réalisent l'ostéoclasie, c'est à dire la résorption du tissu osseux. Ils sécrètent en effet des acides organiques tels des citrates et des lactates qui assurent la dissolution des minéraux osseux ainsi que des hydrolases acides qui digèrent la matrice organique.

LES ENVELOPPES OSSEUSES

Les populations cellulaires de l'os se distribuent en deux lieux distincts:

- Les cellules ostéocytaires sont localisées dans la matrice osseuse;

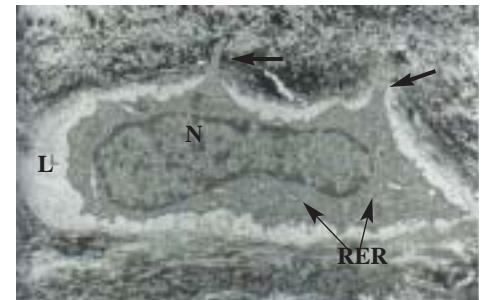


Figure 8: Ostéocyte
Electromicrographie d'un ostéocyte (x12000) (Cross et Mercer, 1995).
N: noyau; RER: réticulum endoplasmique rugueux réduit, signe d'une faible activité de synthèse; L: logette entourant l'ostéocyte = lieu de l'ostéolyse ostéocytaire; →: prolongements cytoplasmiques disposés dans des canalicules creusés dans l'os.

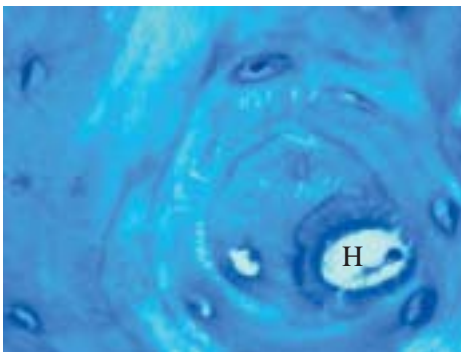


Figure 6: Organisation et interactions des ostéocytes au sein d'un ostéon

Micrographie d'une coupe réalisée sur une carotte osseuse prélevée dans la 2^e phalange postérieure d'un cheval, surface articulaire proximale. Coloration au bleu de toluidine. (X 1000). Disposition concentrique des ostéocytes autour du canal de Havers (H).



Figure 7: Prolongements cytoplasmiques de l'ostéocyte

Micrographie d'une coupe réalisée sur une carotte osseuse prélevée dans la 2^e phalange postérieure d'un cheval, surface articulaire proximale. Coloration au bleu de toluidine. (X 1000).

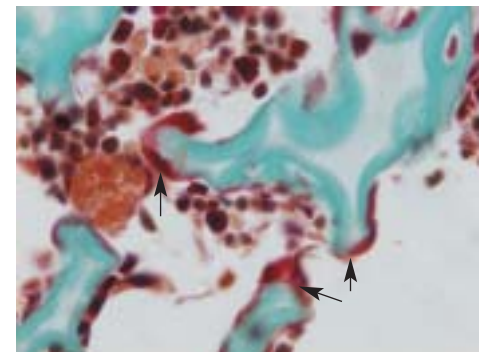


Figure 9: Ostéoclastes

Micrographie d'une côte de lapereau, Trichrome de Masson (T.M.) (X400). Ostéoclaste (→): cellule géante plurinucléée au cytoplasme acidophile, souvent située sur des spicules osseux.

- Les autres cellules sont localisées sur les surfaces cellulaires dans des enveloppes morphologiquement distinctes: l'endoste et le périoste.

Le périoste

Le périoste constitue l'enveloppe externe de l'os qu'il recouvre entièrement sauf au niveau des surfaces articulaires, des insertions tendineuses et ligamentaires et certains sites comme la zone sous-capsulaire du col du fémur (Burkitt *et al.*, 1993). Il est très vascularisé. Il est constitué de deux couches: le périoste fibreux, externe et le périoste cellulaire, interne (figure 10).

Le périoste fibreux est constitué d'un réseau dense de fibres de collagène. Les fibres collagéniques des tendons et des ligaments se mêlent à celles du périoste et les traversent pour s'insérer sur le tissu osseux sous-jacent.

La couche interne du périoste porte le nom de périoste cellulaire parce qu'elle abrite des cellules mésenchymateuses, des cellules ostéoprogénitrices, des ostéoblastes et des ostéoclastes. Pendant le développement et la croissance, les ostéoblastes du périoste permettent l'accroissement en épaisseur de l'os par des dépôts successifs d'os lamellaire. Chez l'adulte, elles assurent l'entretien des couches osseuses sous-jacentes, le remodelage osseux et la réparation en cas de fractures.

L'endoste

L'endoste tapisse l'os compact adjacent à la cavité médullaire (endoste

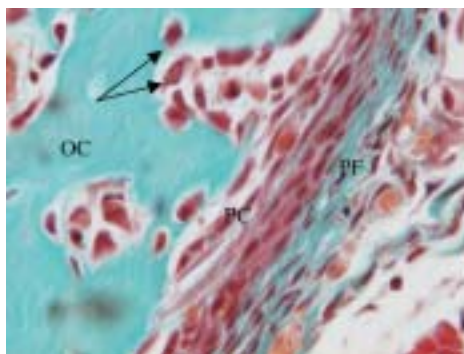


Figure 10: Ostéoclastes

Micrographie d'une côte de lapin trichrome de Masson (x400). PF : périoste fibreux très vascularisé, riche en fibres de collagène et contenant des cellules petites et fusiformes. PC : périoste cellulaire abritant les cellules ostéoprogénitrices. Les ostéoblastes actifs (→) sécrètent la matrice ostéoïde qui va rapidement se minéraliser.

cortical), les travées osseuses d'os spongieux qui bordent la moelle osseuse (endoste trabéculaire) ainsi que les canaux de Havers (endoste ostéonien). L'endoste cortical et l'endoste trabéculaire sont en continuité et forment la limite interne de l'os. L'endoste ostéonien met en relation le périoste et l'endoste cortical via les canaux de Volkman. Ceci explique pourquoi l'endoste contient des cellules identiques à celles du périoste cellulaire. Par contre, l'endoste fibreux contient du tissu conjonctif lâche.

Les surfaces osseuses peuvent, en alternance, se trouver dans trois états fonctionnels: formation, résorption, ou quiescence. Les surfaces osseuses actives sont caractérisées par la présence d'ostéoblastes actifs produisant de l'ostéoïde. Par contre, les surfaces osseuses en phase de résorption montrent de petites zones concaves, les lacunes de Howship, sur lesquelles ou près desquelles se trouvent des ostéoclastes (Ross et Romrell, 1989). Au niveau des surfaces quiescentes, on ne trouve ni ostéoblaste, ni ostéoclaste. Elles sont longées par des cellules ostéoprogénitrices au repos. Une couche ostéoïde de 1 µm d'épaisseur existe entre ces cellules et l'os minéralisé. La plupart des surfaces osseuses, chez l'homme adulte se trouvent à l'état quiescent.

L'HISTOGENÈSE OSSEUSE

Quelque soit le mode d'ostéogenèse, l'os se développe toujours par le remplacement du tissu conjonctif préexistant par du tissu osseux (Heinen, 2003).

On distingue :

- ♦ *L'ossification membranaire* au cours de laquelle le tissu osseux se forme directement à partir du tissu mésenchymateux organisé en membrane fibro-cellulaire ;
- ♦ *L'ossification périchondrale* ou *périostique*: le tissu osseux s'élabore à partir d'un tissu conjonctif fibreux recouvrant une pièce cartilagineuse ou osseuse ;
- ♦ *L'ossification endochondrale* : la formation osseuse s'opère à partir d'une ébauche cartilagineuse ;
- ♦ *L'ossification haversienne* : il s'agit d'une ossification tertiaire survenant suite au remaniement d'un tissu osseux déjà élaboré.

Ossification membranaire

L'ossification membranaire survient lors du développement des os plats. Il s'agit de la formation d'os *de novo* à partir des structures membraneuses environnantes (Dessy, 2000). Elle débute par la condensation de tissu mésenchymateux. Au départ, les cellules mésenchymateuses baignent dans une substance amorphe homogène. Progressivement, ces cellules, dotées d'un grand pouvoir de différenciation, se transforment en fibroblastes qui élaborent des fibres de collagène qui seront déposées sans ordre apparent entre les cellules mésenchymateuses et les fibroblastes. Ces fibres se condensent en une lame au sein de laquelle des cellules ostéoprogénitrices se rangent côte à côte le long des travées conjonctives. Une partie de ces cellules se transforme en ostéoblastes actifs. Ceux-ci sécrètent alors de l'ostéoïde qui sera par la suite progressivement minéralisé. Lorsqu'un spicule osseux est formé, la poursuite de la croissance des centres ostéogéniques dépend de deux facteurs :

1. le développement *de novo* perpétuel de tissu osseux ;
2. la croissance continue des spicules par la simple formation et apposition d'os sur le tissu osseux préexistant.

L'essence même de ce processus repose sur un type de croissance appositionnelle. L'ossification progresse de proche en proche à partir de ce centre et il y a formation d'un réseau de travées osseuses qui donne à l'os son aspect spongieux. L'os formé au niveau de ces sites d'ossification est de l'os fibreux qui sera totalement résorbé et remplacé par du tissu osseux lamellaire.

Le tissu conjonctif qui entoure l'os spongieux se transforme en périoste ; sa face profonde élaborera, chez l'adulte, des lamelles osseuses de tissu osseux compact qui formeront les tables internes et externes de l'os.

Ossification périostique

Comme son nom l'indique, l'ossification périostique se produit autour des os, soit à partir du périchondre si l'ébauche osseuse initiale est du cartilage comme au début de l'ossification endochondrale, soit à partir du périoste si le tissu sous-jacent est déjà de l'os.

Le périoste ou périchondre selon le cas est formé de deux couches : l'une externe, le périchondre/périoste fibreux constitué de tissu conjonctif fibreux orienté parallèlement à la surface osseuse et une couche interne, le périchondre/périoste cellulaire essentiellement formé de cellules ostéoprogénitrices.

Autour des ébauches cartilagineuses formées durant les premiers stades de l'ossification endochondrale, les cellules de la couche interne du périchondre se transforment en cellules ostéoprogénitrices grâce la bonne oxygénation de ce tissu richement vascularisé. Ce phénomène débute autour de la partie moyenne de la future diaphyse et s'étend progressivement en direction des épiphyses. Les cellules ostéoprogénitrices se divisent activement. Une partie des cellules filles se transforme en ostéoblastes qui sécrètent la matrice pré-osseuse qui va rapidement se minéraliser. Bon nombre de ces ostéoblastes se trouvent emmurés dans la matrice qu'ils ont synthétisée et se transforment en ostéocytes. L'os généré par le périchondre est de type fibreux, contenant une proportion importante de fibres de collagène peu orientées. Il porte le nom de **virole osseuse périostique** et se dispose entre le périchondre et la maquette cartilagineuse de la future diaphyse osseuse (figure 11). Le périchondre qui a induit la formation de la virole osseuse prend alors le nom de périoste puisqu'il recouvre à présent une structure osseuse néoformée.

Dans un premier temps, et principalement autour de la diaphyse des os longs, les ostéoblastes du périoste cel-

lulaire déposent de larges travées osseuses parallèles à la surface diaphysaire, reliées entre elles par des travées plus obliques mais ménageant des espaces conjonctivo-vasculaires. Ce tissu d'aspect relativement spongieux porte le nom de **tissu osseux périostique primaire**. Il sera rapidement remanié en tissu osseux compact de type haversien.

Progressivement, les fibres de collagène sécrétées abondamment par les ostéoblastes du périoste cellulaire s'orientent, donnant naissance à un tissu osseux régulier et compact, le **tissu osseux périostique lamellaire** se déposant en lamelles concentriques autour de la virole osseuse. L'os périostique lamellaire sera lui aussi remanié en tissu haversien. Les fibres de collagène des lamelles externes de l'os périostique lamellaire s'entremêlent à celles du périoste, ancrant solidement ces deux tissus. De même, les fibres de collagène des couches les plus externes du périoste fibreux s'enchevêtrent avec celles des capsules articulaires et des tendons auxquels le périoste sert de point d'ancrage.

L'ossification périostique permet la croissance en épaisseur de l'os et assure une augmentation du diamètre de la diaphyse osseuse ainsi que la formation de structures osseuses particulières (apophyses,...).

Ossification endochondrale

L'ossification endochondrale est le processus survenant au cours du développement des os longs. Elle aboutit essentiellement à la formation d'os spongieux (figure 12). Chez

l'embryon, les os longs sont représentés par des ébauches mésenchymateuses qui se transforment par métaplasie, en cartilage hyalin entouré d'une gaine de tissu conjonctif : le périchondre. Chaque ébauche a la forme d'un cylindre renflé aux extrémités. La partie centrale formera la diaphyse, tandis que les extrémités formeront les épiphyses dont l'ossification est plus tardive.

L'ossification endochondrale comporte deux phases : la destruction du cartilage préexistant puis son remplacement, et non sa transformation en os.

Au centre de la future diaphyse, apparaît un centre primaire d'ossification (Banks,1993b). Les cellules mésenchymateuses se condensent et se transforment en chondrocytes qui se multiplient activement et commencent à sécréter une matrice cartilagineuse.

L'apparition de la virole osseuse périostique par ossification périostique, induit une modification du métabolisme des chondrocytes sous-jacents. Ceux-ci s'hypertrophient par accumulation intracytoplasmique de glycogène dont le rôle demeure, dans ce cas précis, encore inconnu (figure 13).

De part et d'autre de la zone recouverte extérieurement par la virole, les chondrocytes ne subissant par encore l'influence de cette structure, continuent à se multiplier activement. Les cellules filles forment des colonnes de groupes isogéniques axiaux. Cette zone porte le nom de cartilage sérié.

Dans la zone d'hypertrophie cellulaire (cartilage hypertrophié), la

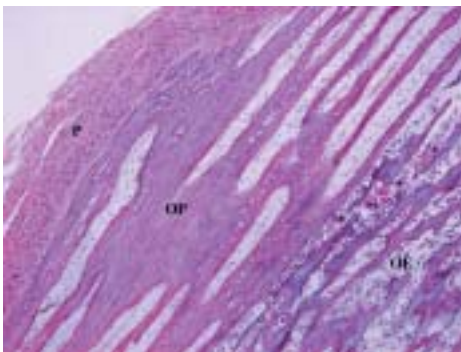


Figure 11: Ossification périostique

Ossification périostique. Micrographie d'une section longitudinale d'articulation fémoro-tibiale de fœtus de chat, coloration à l'hématoxyline éosine (x 100). P : périoste cellulaire ; OP : os périostique primaire ; OE : os endochondral

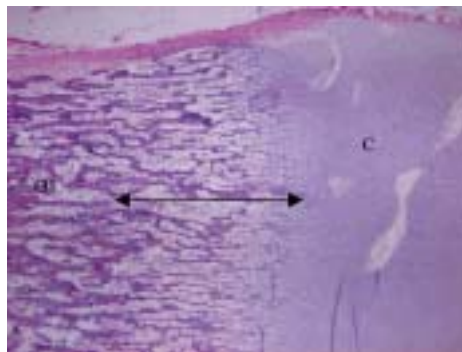


Figure 12: Ossification endochondrale.

Micrographie d'une coupe d'articulation fémoro-tibiale de fœtus de chat, coloration à l'hématoxyline éosine (x 40). C : maquette cartilagineuse à partir de laquelle se produit l'ossification endochondrale ; ◀ ▶ : plaque de croissance ; O1 : Os primaire d'aspect spongieux

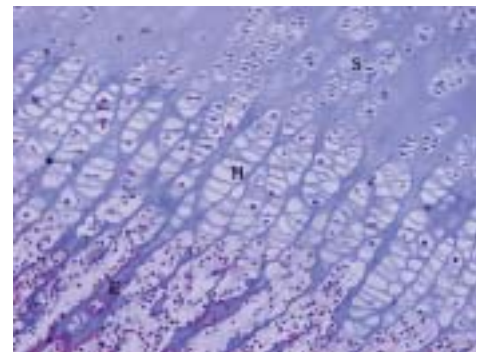


Figure 13: Plaque de croissance, ossification endochondrale.

Micrographie d'une coupe d'articulation fémoro-tibiale de fœtus de chat réalisée au niveau d'une plaque de croissance, coloration à l'hématoxyline éosine (x200). S : zone de cartilage sérié ; H : zone de cartilage hypertrophié ; E : zone de cartilage calcifié et érodé.

matrice cartilagineuse se réduit à de fines travées. Par des moyens encore mal connu mais probablement identiques à ceux de la minéralisation osseuse, des sels phosphocalciques précipitent sur cette matrice cartilagineuse, donnant naissance à du cartilage calcifié. Les chondrocytes hypertrophiés prisonniers de cette matrice calcifiée, voient leurs apports nutritionnels réduits en raison de la faible diffusion des nutriments au travers de cette barrière minéralisée. Ils dégènèrent et deviennent incapables de sécréter des angio-inhibiteurs. Ce modèle cartilagineux, au départ avasculaire, puisque les vaisseaux sanguins se trouvent dans le périoste, va subir une néovascularisation et une recolonisation par des cellules souches. Des bourgeons conjonctivo-vasculaires amènent des monocytes sanguins qui fusionnent en chondroclastes. Ces derniers creusent des cavités dans le cartilage calcifié. Les travées de matrice cartilagineuse calcifiée échappant à l'action lytique des chondroclastes servent de support aux cellules ostéoprogénitrices accompagnant les bourgeons conjonctivo-vasculaires. Ces cellules une fois fixées sur la travée se multiplient et se transforment en ostéoblastes qui élaborent une substance pré-osseuse autour de la travée de cartilage calcifié. L'ostéoïde se minéralise ensuite, formant un tissu osseux spongieux primaire dont les trabécules enveloppent des restes de cartilage calcifié (figure 14).

Le tissu osseux spongieux primaire nouvellement formé au centre de la diaphyse est séparé de chaque côté de la zone de cartilage préexistant par

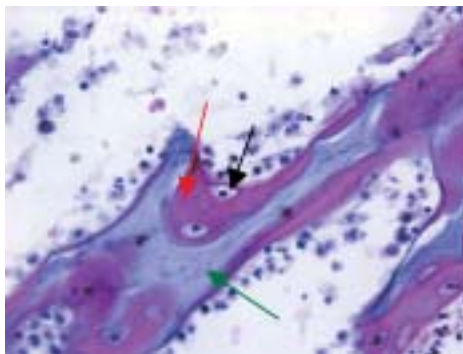


Figure 14 : Zone d'ossification.

Micrographie d'une coupe d'articulation fémoro-tibiale de fœtus de chat réalisée au niveau d'une plaque de croissance, coloration à l'hématoxyline éosine (x400). Les ostéoblastes (flèche noire) dérivant des cellules ostéoprogénitrices amenées par les bourgeons conjonctivo-vasculaires se fixent sur les travées acellulaires de cartilage calcifié (flèche verte) qui leur servent de support pour le dépôt de la matrice ostéoïde (flèche rouge).

une ligne d'érosion générée par les chondroclastes. Ces lignes d'érosion s'éloignent du centre de la diaphyse en creusant des septa transversaux et longitudinaux qui convergent pour former des lacunes de plus en plus grandes créant la cavité médullaire. L'os spongieux résiduel sera soit remanié en os compact haversien dans la zone interne de la diaphyse des os longs, soit remodelé en os spongieux secondaire dont les trabécules ne contenant plus d'axe cartilagineux, se réorientent en fonction des pressions (os courts et épiphyses des os longs), soit encore dégradé et remplacé par de la moelle jaune.

En conclusion, en passant progressivement du cartilage vers l'os, on rencontre donc successivement les zones suivantes (Vermette *et al.*, 2002) dans la plaque de croissance:

- ♦ une zone de **cartilage hyalin** plus ou moins importante selon le degré de croissance de l'os ;
- ♦ une zone de **cartilage sérié** où les chondrocytes se multiplient activement ;
- ♦ une zone de **cartilage hypertrophié** ;
- ♦ une zone de **cartilage calcifié** où les cellules sont en voie de nécrose ;
- ♦ une zone de **cartilage érodé**, où des chondroclastes amenés par des bourgeons conjonctivo-vasculaires creusent des lacunes qui seront envahies par les précurseurs de la moelle osseuse hématopoïétique ;
- ♦ une zone **d'ossification** où les travées cartilagineuses ayant échappé à l'érosion servent de guide au

dépôt d'ostéoblastes. Ces derniers sécrètent une matrice pré-osseuse qui va rapidement se minéraliser.

Comme l'illustre la figure 15, au fur et à mesure que la virole osseuse périostique s'étend le long de la diaphyse, le processus global de formation, dégénérescence, résorption du cartilage et remplacement par de l'os, s'étend lui aussi, de proche en proche, en direction des épiphyses. **L'ossification endochondrale assure donc le remplacement d'une structure cartilagineuse en os et la croissance en longueur des os longs.**

L'ossification des épiphyses se produit après celle de la diaphyse, généralement après la naissance. Toutefois, déjà durant la vie fœtale, des bourgeons conjonctivo-vasculaires venant du périchondre envahissent les futures épiphyses et y creusent des canaux. Un centre d'ossification dit secondaire apparaît au centre de l'épiphyse. Son évolution est identique à celle du centre d'ossification de la diaphyse avec toutefois la différence que son expansion se fait dans les trois plans de l'espace et que la ligne d'érosion est par conséquent circulaire. La multiplication des chondrocytes du cartilage hyalin assure la croissance excentrique de l'épiphyse, mais à un moment donné, l'édification de l'os endochondral épiphysaire cesse et ce qui reste de cartilage devient du cartilage articulaire. A ce moment, l'os endochondral épiphysaire n'est plus séparé de l'os diaphysaire que par une fine bande de cartilage en division isogénique axiale: le cartilage de croissance ou de conjugaison. Celui-ci permettra la croissance en longueur

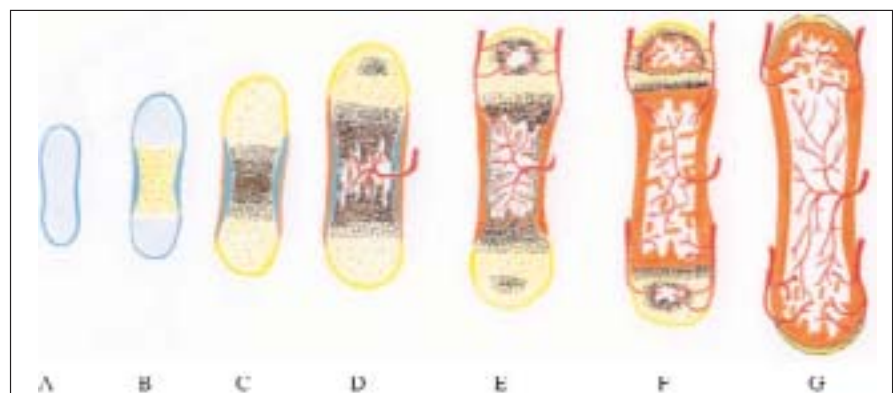


Figure 15 : L'ossification endochondrale. A et B

Condensation du tissu mésenchymateux et transformation des cellules en chondroblastes. Apparition du périchondre autour de l'ébauche cartilagineuse ; C : Dépôt de la virole osseuse (en vert) autour de la région médiane de la diaphyse, induisant une modification du métabolisme des chondrocytes qui s'hypertrophient ; D et E : calcification de la matrice cartilagineuse induisant une dégénérescence des chondrocytes hypertrophiés. Envahissement de la diaphyse par des bourgeons conjonctivo-vasculaires amenant des cellules ostéoprogénitrices qui se fixent sur les travées de cartilage calcifié et sécrètent la matrice ostéoïde. Dans le même temps, apparition de centres d'ossification secondaire dans les épiphyses ; F :

de l'os jusqu'à l'âge adulte. A ce moment, le cartilage de croissance disparaît et est remplacé par de l'os.

Le processus d'ossification de la diaphyse et de l'épiphyse a mené à la formation d'une pièce osseuse caractérisée par :

- un cylindre osseux diaphysaire constitué des vestiges de la virole osseuse entourant la cavité médullaire où se loge la moelle osseuse hématopoïétique. Cette couche vestigiale d'os périostique primaire est entourée de couches d'os lamellaire générées par le périoste ;
- deux cartilages de conjugaison situés de part et d'autre de la diaphyse ;
- deux épiphyses formées de tissu osseux spongieux recouvert de cartilage articulaire.

L'ossification haversienne

Les tissus osseux préexistants vont subir de nouveaux remaniements qui leur permettront de mieux résister aux contraintes mécaniques : c'est la formation des ostéones ou systèmes de Havers, structures très orientées qui rendent les os plus résistants aux pressions, surtout verticales, qui s'exercent sur le squelette. *L'ossification haversienne* survient principalement au niveau de la diaphyse des os longs et dans une moindre mesure dans les tables des os plats et les couches superficielles des os courts. Au cours de ce type d'ossification, des bourgeons conjonctivo-vasculaires amenant des ostéoclastes abordent la diaphyse, tant du côté de la cavité médullaire que du périoste. Les ostéo-

clastes s'enfoncent dans l'os lamellaire de la paroi du cylindre osseux et y creusent des canaux d'abord obliques puis longitudinaux. Sous l'action lytique des ostéoclastes, ces canaux vont, dans un premier temps, s'élargir. Ils sont colonisés par des cellules ostéoprogénitrices attachées à la paroi du canal et se transformant en ostéoblastes. Les ostéoblastes sécrètent de la matrice ostéoïde qui va rapidement se minéraliser. De nouvelles cellules ostéoprogénitrices se déposent sur la matrice osseuse ainsi formée, se transforment en ostéoblastes qui sécrètent à leur tour une matrice dans laquelle ils se retrouvent emmurés, et ainsi de suite jusqu'à ce que le tunnel primitif soit réduit à un étroit canal, le canal de Havers contenant un vaisseau sanguin et un peu de conjonctif (figure 16). Cette phase de construction dure de 60 à 90 jours. En certains points, le vaisseau sanguin central est relié à des branches collatérales perpendiculaires : les canaux de Volkmann. L'os haversien va entièrement se substituer à l'os lamellaire périostique. Il subsistera toutefois jusqu'à l'âge adulte, de minces couches circonférentielles d'os lamellaire du côté interne et externe de la diaphyse déposées directement sous l'endoste et sous le périoste. Ces zones sont définies comme le système fondamental interne et externe.

Les ostéones eux-mêmes subissent le processus de remaniement. Les plus anciens sont attaqués et érodés par des ostéoclastes, tandis qu'un nouvel ostéone se met en place. La destruction de la substance osseuse provoque la libération de sels calciques. Le remaniement microscopique de l'os est l'expression figurée de la mise en réserve temporaire et de l'utilisation du calcium : il joue un rôle dans le maintien de la calcémie.

VASCULARISATION ET INNERVATION DU TISSU OSSEUX

La vascularisation osseuse est assurée par un réseau périphérique cheminant dans le périoste. Les vaisseaux sanguins abordent les couches externes de l'os et le pénètrent perpendiculairement par les canaux de Volkmann. Ces derniers relient entre eux, les canaux de Havers qui parcourent l'os selon son grand axe.

En outre, dans les os longs, une ou

plusieurs artères nourricières entrent dans la partie médiane de la diaphyse. Elles fournissent la plus grande partie de la vascularisation de la moelle osseuse et des deux tiers internes de la diaphyse. De plus, des artères métaphysaires et épiphysaires pénètrent par les extrémités de l'os. Après la disparition des plaques de croissance, elles s'anastomosent aux artères diaphysaires. Le retour veineux s'effectue, quant à lui, par des voies parallèles. Les nombreuses anastomoses vasculaires présentes au niveau de l'os permettent de pallier à une interruption accidentelle de la circulation normale (Banks, 1993c ; Shingleton *et al.*, 1997 ; Ekman et Carlson, 1998 ; Heinen, 2003).

Les fibres nerveuses myélinisées ou non, sont présentes dans le périoste et dans l'os. Elles sont d'origine à la fois sensibles et autonomes (système sympathique). Les fibres efférentes destinées à l'os prennent leur origine dans les ganglions sympathiques, tandis que les fibres afférentes sensibles sont issues des ganglions spinaux et trigéminaux (Chenu, 2001). Le périoste des tibias, de la calotte crânienne et des mandibules est riche en fibres nerveuses. Certaines se terminent par un renflement à l'interface os-périoste, mais de petites branches de nerfs ou des fibres nerveuses isolées peuvent pénétrer dans l'os cortical par les canaux de Havers ou les canaux de Volkmann. Le tronc nerveux diaphysaire pénètre quant à lui dans le canal médullaire avec les vaisseaux nourriciers tandis que les nerfs de l'épiphyse passent par les canaux artériels et veineux. De petits nerfs sont aussi présents dans l'endoste à partir duquel plusieurs fibres pénètrent dans l'os cortical. Les fibres sympathiques sensibles sont surtout abondantes près de la plaque de croissance épiphysaire et dans la métaphyse des os longs, formant des travées parallèles très denses à proximité des vaisseaux sanguins adjacents aux travées osseuses.

FACTEURS ALIMENTAIRES ET HORMONAUX INTERVENANT DANS LE CONTRÔLE PHYSIOLOGIQUE DU TISSU OSSEUX

Les processus qui déterminent la structure et la forme interne des os sont soumis à plusieurs types de régu-

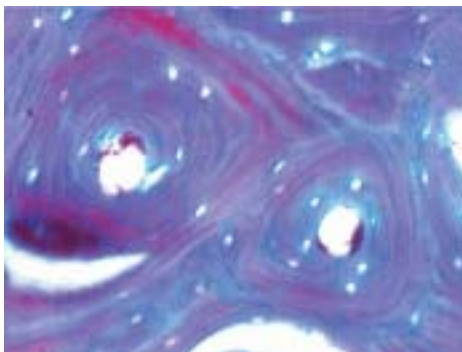


Figure 16: Ostéons.

Micrographie d'un os haversien. 2^{ème} phalange postérieure de cheval, surface articulaire proximale. (x 400). Coloration à l'azan de Heidenhain. Orientation concentrique des lamelles osseuses autour du canal de Havers.

lations (Marie, 2001): des déterminants génétiques établissent les limites de leur taille et forme, des forces gravitationnelles et mécaniques influencent le modelage et le remodelage des os déterminant ainsi leurs variations structurelles. De plus, le tissu osseux manifeste une activité métabolique intense, particulièrement durant la croissance du squelette. Des facteurs nutritionnels peuvent favoriser ou limiter le développement optimal du potentiel osseux.

Les apports alimentaires

Les acides aminés sont indispensables lors de synthèses protéiques intenses. Une carence en acides aminés conduit à une déficience de synthèse de collagène, de protéoglycans et glycosaminoglycans qui composent la matrice ostéoïde.

La vitamine C intervient dans l'hydroxylation de la proline lors de la synthèse des fibres de collagène. Lors d'une carence, on assiste à une diminution ou un arrêt de la synthèse de la matrice préosseuse.

Le calcium est indispensable à la minéralisation du tissu osseux. Un apport insuffisant ou une perte excessive conduit à une moindre minéralisation et donc à des os mous et mécaniquement peu résistants (rachitisme chez l'enfant, ostéomalacie chez l'adulte).

La vitamine D. Son rôle est lié à celui du calcium dont elle favorise la résorption intestinale.

La vitamine A semble contrôler l'activité concomitante des ostéoblastes et des ostéoclastes (Heinen 2003). En cas de carence, l'activité des ostéoclastes est ralentie. Par contre, lors d'excès de vitamine A, on assiste à une augmentation de l'activité des ostéoclastes par rapport à celle des ostéoblastes. Ce phénomène a des conséquences désastreuses sur le développement du squelette car il induit une ossification précoce des cartilages de conjugaison et un arrêt de la croissance.

La vitamine K est nécessaire pour la formation des groupes d'acides γ -carboxylglutamique qui favorisent la liaison matrice - cristaux d'HAP

Un excès de **phosphore** dans l'alimentation peut induire une malabsorption du calcium et conduire à des malformations squelettiques.

Des carences en **zinc** et en **cuivre** chez de jeunes chevaux en croissance ainsi que chez la jument gestante peuvent être à l'origine de divers désordres musculo-squelettiques connus sous le nom de *developmental orthopedic disease* (DOD). Ces minéraux interviennent comme cofacteurs enzymatiques lors de la formation de l'os et du cartilage. Cependant, un excès de zinc dans l'alimentation peut réduire l'absorption du cuivre et induire une carence secondaire en cuivre.

Enfin, un excès **d'hydrates de carbone, de protéines et de graisse** vont augmenter le poids de l'individu et par conséquent le stress sur le squelette. Par contre, une alimentation pauvre en protéines et en sources énergétiques prédispose aussi aux malformations squelettiques et induit un ralentissement de la vitesse de croissance.

Les facteurs hormonaux

L'hormone de croissance (GH) stimule la division des chondrocytes et active les cellules ostéoprogénitrices et les ostéoblastes. Lors d'hypersécrétion survenant pendant la croissance osseuse, les chondrocytes du cartilage sérié se multiplient à outrance et les os s'allongent de manière excessive (gigantisme). Si l'hypersécrétion de GH survient après la fermeture des plaques de croissance, les os, et plus particulièrement ceux de la face, ont tendance à s'épaissir exagérément causant une pathologie appelée acromégalie. Par contre une hyposécrétion de GH survenant durant la croissance conduit à des individus de petite taille.

La vitamine D/hormone D est hypercalcémiant. La vitamine D₂ (calciférol) est amenée exclusivement par l'alimentation tandis que la vitamine D₃ ou cholécalférol est ingérée en petites quantités lors des repas mais est également synthétisée au niveau des glandes sébacées des follicules pileux, à partir du 7-déhydrocholestérol qui subit une photoactivation par les rayons ultraviolets. L'hormone D₃ est ensuite transportée vers le foie où elle est hydroxylée en 25-hydroxycholécalférol (25-HCC ou 25-(OH)D₃), métabolite peu actif à faible concentration. Si les besoins en calcium augmentent, elle est transformée en hormone active, la 1,25 dihydroxycholécalférol (1,25-DHCC ou

1,25-(OH)₂D₃) par une nouvelle hydroxylation dans les mitochondries des cellules des tubes rénaux. La 1,25-DHCC favorise l'absorption intestinale de calcium (Ca²⁺) et phosphate inorganique (P_i) dans des proportions identiques. Cependant l'équilibre Ca²⁺/P_i sera rétabli grâce une résorption de calcium et une excrétion de phosphate accrues au niveau rénal. La 1,25-DHCC stimule également l'ostéoclasie et l'ostéolyse ostéocytaire. D'autre part, elle sensibilise les cellules intestinales à l'action de la parathormone.

La parathormone (PTH) est une hormone peptidique synthétisée par la glande parathyroïde, située contre la glande thyroïde, à la base du cou. C'est une hormone hypercalcémiant dont les mécanismes d'action sont multiples :

- elle induit la libération d'un facteur activateur des ostéoclastes par les ostéoblastes et réduit l'activité de synthèse de ces derniers. Les ostéoblastes diminuent de volume, laissant ainsi des plages de matrice osseuse libre pour la fixation des ostéoclastes. Ceux-ci se multiplient rapidement, accroissent leur activité lytique et assurent une libération rapide de calcium à partir de la substance osseuse résorbée ;
- elle stimule l'ostéolyse ostéocytaire ;
- elle augmente la synthèse de 1,25-DHCC en activant la synthèse de la 1-hydroxylase par les cellules des tubes rénaux.

La calcitonine est une hormone hypocalcémiant, antagoniste de la parathormone. Elle est synthétisée par les cellules parafolliculaires (cellules C) de la glande thyroïde. C'est en réalité une hormone d'urgence pour éviter l'hypercalcémie post-prandiale. Elle diminue l'activité ostéoclastique et l'ostéolyse ostéocytaire et stimulerait à court terme l'activité des ostéoblastes favorisant le stockage de calcium dans les os. En outre, la calcitonine diminue indirectement l'absorption intestinale de Ca⁺⁺ et de P_i en inhibant la synthèse de 1,25-DHCC.

Les oestrogènes et stéroïdes sexuels contrôlent le moment d'apparition des différents centres d'ossification et celui de la fusion épiphyse-diaphyse. Une maturation sexuelle précoce

déclenchera une ossification prématurée des cartilages de conjugaison et un arrêt de la croissance. Dans le cas contraire ou lors d'une stérilisation avant maturité sexuelle, les individus seront généralement de plus grande taille. Chez l'adulte, les stéroïdes sexuels atténuent la sensibilité du tissu osseux à la PTH. Ils auraient, de plus, une influence positive sur la transformation de 25-DHCC en 1,25-DHCC. Ceci explique pourquoi, lorsque leur production diminue avec l'âge ou après stérilisation, on assiste à une augmentation de la résorption osseuse alors que la synthèse reste normale. Ce processus est générateur d'ostéoporose (Banks, 1993).

Chez l'individu en croissance, les **corticostéroïdes** en excès inhibent la croissance du squelette et provoquent un retard de développement des centres secondaires d'ossification. Ils induisent une diminution de la prolifération et de l'hypertrophie des chondrocytes durant l'ossification endochondrale et réduisent l'activité ostéoblastique. De manière générale, ils influencent négativement l'absorption intestinale de calcium ainsi que sa résorption au niveau du rein. Ils perturberaient également le métabolisme de la vitamine D. Ainsi, un traitement médicamenteux de longue durée ou des maladies métaboliques comme le syndrome de Cushing (hyperadrénocorticisme) provoquent une ostéoporose progressive.

Les **hormones thyroïdiennes** (T3 et T4) agissent en concordance avec l'hormone de croissance. La thyroxine (T4) est nécessaire à la prolifération et à la maturation des chondrocytes. Elle module également la prolifération des cellules ostéoprogénitrices. Dans certains cas rares d'hyperthyroïdie chez l'enfant, elles provoquent un excès de croissance. Par contre, certains cas de nanisme peuvent être dus à une insuffisance thyroïdienne.

Chez l'adulte, l'hyperthyroïdie induit une hypercalcémie et une augmentation du remodelage osseux.

Le **diabète mellitus**, caractérisé par une diminution du taux d'insuline, induit une malabsorption intestinale de Ca^{2+} , en partie via une diminution de la synthèse de 1,25-DHCC.

La **prolactine** provoque une augmentation du taux de 1,25-DHCC circulant tandis que les **prostaglandines**, et surtout les prostaglandines E_2 (PGE_2) stimulent la résorption osseuse.

CONCLUSION

Comme on a pu le constater, les mécanismes qui mènent à l'élaboration d'un os sont très complexes et nombreux sont les paramètres intervenant dans cette genèse. La succession précise d'événements liés dans le temps et dans l'espace mènera à la formation d'une structure devant être fonctionnelle, tant sur le plan biomécanique que métabolique et ce, non seulement pendant la croissance mais durant toute la vie de l'individu. Tout élément perturbateur, quel qu'il soit, de l'une de ces étapes peut avoir des conséquences désastreuses sur la faculté du tissu osseux à jouer correctement son rôle.

Une connaissance approfondie des facteurs alimentaires, hormonaux, génétiques et environnementaux qui influencent le métabolisme osseux, ainsi que la compréhension de leurs interactions, pourra à plus ou moins court terme apporter des solutions à différents dérèglements de la formation et de la croissance osseuse. Les problèmes de dégénérescence ou d'ostéoporose liés au vieillissement, à des maladies métaboliques ou même consécutive à l'utilisation de certains médicaments pourraient aussi être traités de manière plus efficace. Face à une population vieillissante, l'ostéoporose est devenue un véritable problème de société dans nos pays industrialisés. De nombreuses recherches sont actuellement menées afin de préciser quels gènes interviennent dans le contrôle des cellules osseuses, et plus particulièrement des ostéoblastes au cours des phases de différenciation, prolifération, maturation et apoptose. L'identification de ces gènes puis l'activation ou la répression de certains d'entre eux pourrait s'avérer être une thérapie intéressante pour contrer l'ostéoporose ou l'ostéopénie. De même, l'identification de marqueurs osseux détectables dans le sang permet un diagnostic précoce et une évaluation de la gravité de ces maladies.

Bone tissue: morphology, growth and modeling.

SUMMARY

Bone is an essential part of the skeleton. Besides its mechanic properties, bone has an important role in metabolism regulation because it acts as a reservoir for the storage of minerals essential to provide homeostasy. This article describes bone morphology and different ways of classification of this tissue. It gives the composition of organic and mineral extracellular bone matrix, underlines the dynamic character of bone tissue, details the cellular morphology and the metabolism of the elements acting on the synthesis/resorption mechanisms: osteoprogenitor cells, osteoblasts, osteocytes and osteoclasts. It relates the histogenesis of bone tissue and develops the different types of ossification: intramembranous, periosteal, endochondral and osteonal remodeling. The last part of this article describes some dietary and hormonal influences on bone tissue.

BIBLIOGRAPHIE

- ALBERTS B., BRAY D., LEWIS J., RAFF M., ROBERTS K., WATSON J.D., Jonctions cellulaires, adhérence cellulaire et matrice extracellulaire. In : Alberts B., Bray D., Lewis J., Raff M., Roberts K., Watson J.D. *et al.* Biologie Moléculaire de la Cellule. 3^e Edition. Médecine-Sciences, Flammarion : Paris, 1995, 949-1010
- BANKS W.J. Supportive Tissues – Bone. In: Banks W.J., Applied Veterinary Histology, 3rd Edition. Mosby Year Book Inc: Baltimore, 1993a, 107-126.
- BANKS W.J. Osteogenesis. In: Banks W.J., Applied Veterinary Histology ,3rd Edition. Mosby Year Book: Baltimore, 1993b,127-141
- BANKS W.J. Musculoskeletal System. In: Banks W.J., Applied Veterinary Histology ,3rd Edition. Mosby Year Book : Baltimore, 1993c, 210-231
- BARON R. L'ostéoclaste et les mécanismes moléculaires de la résorption osseuse. *Med.Sci.*, 2001, **12**, 1260-1269.
- BOYDE A., VESELY P., GRAY C., JONES S.J. High temporal and spatial resolution studies of bone cells using real-time confocal reflection microscopy. *Scanning*, 1994, **16**, 285-294.
- BURKITT H.G., YOUNG B., HEATH J.W. Skeletal tissues. In: Burkitt H.G., Young B., Heath J.W. Weather's Functionnal Histology – a text and colour atlas. 3rd Edition. Churchill Livingstone: Edinbourg, 1993, 170-190.
- CHENU C. Innervation de l'os. *Med.Sci.*, 2001, **12**, 1276-1280.
- COUSSEMENT A., CAILLE J.M., DUVANFERRIER R. Université de rennes, faculté de médecine. Cours de troisième cycle. Pathologies ostéo-articulaires. [en ligne] (02/07/2003) Adresse URL : <http://www.med.univ-rennes1.fr/cerf/edicerf/OSTEO-ARTICULAIRE/index.html>, consulté le 07/07/2003.
- CROSS P.C., MERCER K.L., Le tissu conjonctif. In: Cross P.C., Mercer K.L. Ultrastructure cellulaire et tissulaire, approche fonctionnelle. De Boeck-Université: Bruxelles, 1995, 69-93.
- DESSY C. L'appareil ostéo-articulaire. In: Dessy C., Godisiabois Y., Histologie Générale des Animaux Domestiques. Office des cours Université de Liège, Faculté de Médecine Vétérinaire: Liège, 2000, 143-152.
- DUCY P. Contrôle génétique de la squelettogenèse. *Med.Sci.*, 2001, **12**, 1242-1251.
- EKMAN S., CARLSON C.S. The pathophysiology of osteochondrosis. *V.C.N.A.: Small Anim. Pract.*, 1998, **28**, 17-31.
- FAUCHEUX C., NESBITT S.A., HORTON M.A., PRICE J.S. Cells in regenerating deer antler cartilage provide a microenvironment that supports osteoclast differentiation. *J.Exp. Biol.*, 2001, **204**, 443-455.
- FAWCETT D.W. Bone. In: Fawcett D.W., A textbook of histology. Chapman & Hall: New York, 1994, 194-233.
- GORI F., HOFBAUER L.C., DUNSTAN C.R., SPELSBERG T.C., KHOSLA S., RIGGS B.L., The expression of osteoprotegerin and RANK ligand and the support of osteoclast formation by stromal-osteoblast lineage cells is developmentally regulated. *Endocrinology*, 2000, **12**, 4768-4776.
- HEINEN E., Le tissu osseux. In: Heinen E. Histologie Humaine – Tome 2. Association Royale des Etudiants de Médecine: Liège, 2003, 63-94.
- HODGES R.D., Bone Structure. In: Hodges R.D., The Histology of the Fowl. Academic Press: London, 1974, 273-294.
- LEPAGE O.M., Description histologique de l'os normal chez le poney Shetland. *Prat. Vét. Equine*, 1996; **28**, 269-277.
- MARIE P. Différenciation, fonction et contrôle de l'ostéoblaste. *Med.Sci.*, 2001, **12**, 1252-1259.
- ROSS M.H., ROMRELL L.J. Bone. In: Ross M.H., Romrell L.J., Histology: a text and atlas. 2nd Edition. Williams & Wilkins: Baltimore, 1989, 141-180
- SHINGLETON W.D., MACKIE E.J., CAWSTON T.E. Cartilage canals in equine articular/epiphyseal growth cartilage and a possible association with dyschondroplasia. *Equine Vet. J.*, 1997, **29**, 360-364.
- STEVENS A., LOWE J. Musculoskeletal System. In: Stevens A., Lowe J., Histology. Gower Medical Publishing: London, 1992, 226-248.
- THEILL L.E., BOYLE W.J., PENNIGER J.M., RANK-L and RANK: T cells, bone loss, and mammalian evolution. *Annu. Rev. Immunol.*, 2002, **20**, 795-823.
- VERMETTE L., HARVEY D., GUERTIRE N. Université de Montréal, faculté de médecine vétérinaire. Atlas d'histologie: Les diapositives du tissu osseux. [en ligne] (18/09/2002) Adresse URL : <http://www.medvet.umontreal.ca/histologie/Toss/cadres7.htm>. Consulté le 07/07/2003.
- YOUNG D.R., KOBLUK C.N. Disease of Bone. In: The horse: disease and clinical management. Saunders: Philadelphia, 1995, 737-790.