

Il existe deux types de tissus mésenchymateux :

- Les tissus conjonctifs
- Les tissus squelettiques tels que le cartilage et l'os

Ils ont plusieurs rôles : mécanique, métabolique important et défense de l'organisme.

I. Les tissus conjonctifs → origine mésenchymateuse

La structure de base des tissus conjonctifs et squelettiques repose sur :

- la présence de cellules non jointives tel-le-s que
 - les fibroblastes/fibrocytes → tissus conjonctifs
 - les chondroblastes/chondrocytes → cartilages
 - les ostéoblastes/ostéocytes – os
- les cellules dispersées dans une MEC :
 - les macromolécules : - collagènes
 - élastine
 - glycoprotéines de structure
 - protéoglycanes
 - eau et substances dissoutes
 - substance fondamentale = MEC amorphe en MO

Selon la nature et la proportion relative des éléments de base → répartition des tissus conjonctifs en plusieurs variétés.

1. Les fibres

Fibres de collagène	Fibres élastiques	Fibres de réticuline
→ donnent de la résistance aux tissus conjonctifs aux forces d'étirement et de traction. → très grande superfamille → 28 collagènes recensés en 7 familles : • collagènes fibrillaires : I, II, III, V → striation périodique • collagène formant des filaments perlés • collagène des fibrilles d'ancrage • collagènes dits FACITs : XII, XIV • collagènes transmembranaires • groupe des multiplexines 0,5 à 40µ, JAMAIS ANASTOMOSEES.	→ réservoir, certaines molécules maintenues sous forme latente L'élastine est la principale molécule des fibres élastiques. → potentiel d'étirement de 120 à 150% par rapport à leur état de repos puis retournent à cet état initial en s'enroulant de façon aléatoire. → Mise en évidence par des colorations spéciales en MO : • Orcéine • Fuschine résorcine Elles sont fines, violet noir ou brique, anastomosées et ondulées ou rectilignes.	→ Mise en évidence par des colorations spéciales : colorations argentiques Elles sont noires, fines et PSEUDO-ANASTOMOSEES. → Les fibres de réticuline sont principalement localisées : • dans les organes lymphoïdes et hématopoïétiques : → particulièrement abondantes → rate, ganglions lymphatiques, moelle osseuse, foie. → constitution du TC réticulaire • à proximité des lames basales - des adipocytes - des cellules de Schwann - de toutes les cellules musculaires
Fibres Fibrilles Calibre régulier 30 à 150nm, striation	→ Les fibres oxytalanes appartiennent au réseau élastique → observation par oxydation par l'oxone avant coloration par l'orcéine. En ME, les fibres élastiques matures sont douées d'élasticité et vues après	En ME, observation de fibrilles à striation périodique de 67nm, d=30-40nm → Isolées les unes des autres ou en petits trousseaux, avec passage en pont de fibrilles entre 2 trousseaux, expliquant l'aspect pseudo-anastomosé en MO.

périodique de 67nm.

Pathologies des fibres de collagènes :

→ **Syndrome d'Ehlers-Danlos**

Maladie héréditaire, déficience de la précollagène peptidase = fibrilles défectueuses = plus de résistance à l'étirement : hyperélasticité de la peau, hyperlaxité ligamentaire (ou déficience de la lysyl oxydase)

→ **Syndrome de Strickler**

Mutation du gène COL2A1 affectant le collagène II (cartilage)

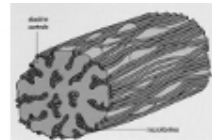
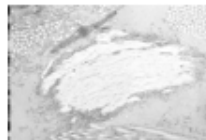
→ **Anomalies de l'ostéogénèse**

Mutation du gène COL1A1 affectant la production de collagène I (os)

coloration simple par l'orcéine sans oxydation préalable ≠ trousseaux de microfibrilles.

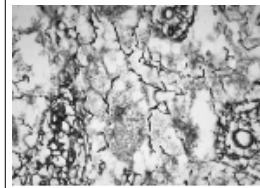
→ fibres élastiques matures possèdent 2 zones :

- Zone amorphe : centrale
→ claire aux électrons
→ constituée d'élastine et est donc douée d'élasticité
- Zone périphérique :
→ dense aux électrons
→ formée de microfibrilles tubulaires, diamètre=12nm

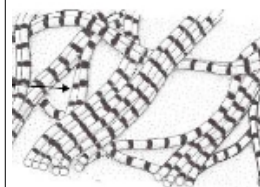


→ constituées principalement de collagènes III (fibrillaire, striation périodique).

→ entourées d'une gangue de protéoglycanes = argyrophilie.



Fibre de réticuline en MO



Fibre de réticuline en ME

→ Formation des faisceaux de fibres de collagène à striation périodique : collagène I, III et V

Les faisceaux de fibres de collagène sont constitués de fibres de collagène qui sont elles-même composées de fibrilles de collagène.

Les fibrilles de collagène sont formées à partir de molécules élémentaires synthétisées et sécrétées par exocytose dans le milieu EC par les fibroblastes à partir des procollagènes. Ces procollagènes sont des répétitions hétérotrimères de chaînes α polypeptidiques reprenant un motif de 3 a-a de type : GLY-X-Y. X et Y sont souvent des prolines et des lysines qui vont être hydroxylés en hydroxyprolines et en hydroxylysines.

→ Chaque chaîne α s'enroule d'abord en hélice gauche, puis en super hélice droite et enfin association des 3 chaînes α formant une triple hélice.

Ces molécules de procollagène vont être synthétisées par le fibroblaste dans le milieu IC → exocytose :

Maturation dans le milieu EC par clivage des :

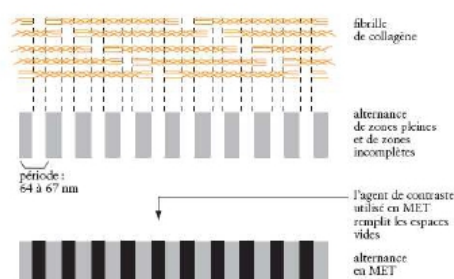
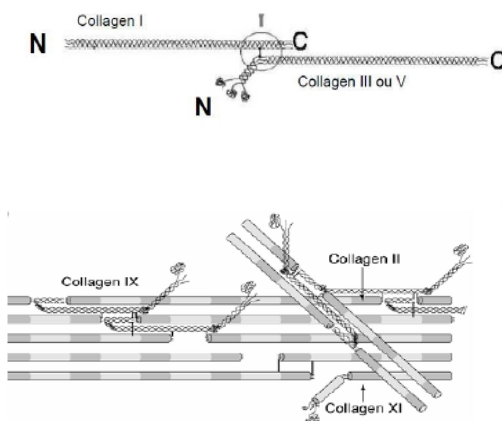
- propeptides C et N-term des molécules de procollagène I
- propeptides C-term des molécules de procollagène III et V

≠ partie centrale non clivée ; les extrémités sont lisses et vont être clivées par des procollagènes peptidases et vont donner les molécules de tropocollagène.

Les tropocollagènes vont s'assembler dans la MEC pour former les fibrilles de collagène, bout à bout, selon un mode dit « tête à queue » et en s'alignant grâce à une lysyl oxydase. Ces molécules de tropocollagène vont également s'empiler pour donner l'épaisseur à la fibrille : leur propeptide N-term non clivée des tropocollagène III et V vont empêcher la fixation latérale d'autres molécules de tropocollagène I, III ou V → Augmentation du diamètre des fibrilles (0,5 à 40 μ m selon les organes).

→ Les striations périodiques des fibrilles, visibles en ME, sont dues aux espaces entre les molécules de tropocollagène.

Ces fibrilles de collagène vont s'organiser entre elles en fibres de collagène grâce aux collagènes FACITs XII/XIV par leur flexibilité = servent de ligand entre les fibrilles de collagènes et les autres constituants de la MEC (protéoglycanes...) ou les cellules. Ces fibres de collagènes vont elles-même s'organiser entre elles pour former des faisceaux de fibres de collagène.



Fibrilles de collagène
→ striation
périodique en ME

Fibroblastes



→ Formation des fibres élastiques : molécules solubles de tropoélastines (codée par un seul gène) synthétisées par les fibroblastes ou les CML dans les parois artérielles. Dans le REG, synthèse de la proélastine, MAGP et Fibrilline 1 et 2. Dans l'appareil de Golgi, sécrétion de proélastines. → Assemblage de tropoélastines + MAGP en fibres élastiques immatures en EC sous l'action de la lysyl oxydase dépendante du cuivre sur une trame de microfibrilles (composées de protéines : fibrilline 1 et 2, FLP, émiline ou GP115, MAGP, lysyl oxydase, LTBP) → Dégradation possible de l'élastine par des élastases (pancréatiques, des neutrophiles, des mastocytes, des macrophages). Activation des macrophages pulmonaires par le tabac : vieillissement prématuré du réseau élastique chez les fumeurs. Inhibition des élastases par l' α -1 antitrypsine.

2. Substance fondamentale

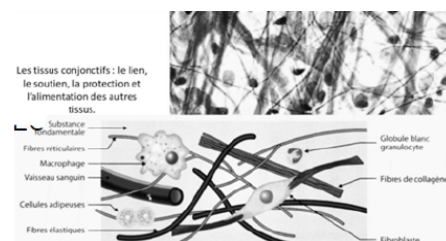
En MO → optiquement vide, coloration par le PAS ou le bleu de toluidine. En ME → claire aux électrons.

La substance fondamentale possède de nombreuses fonctions :

- résistance aux forces de compression
- circulation d'eau et de petites molécules qui y sont dispersées
- réservoir de molécules sous forme latente
- contrôle de la fibrillogénèse des fibres de la MEC
- lien entre les fibres de la MEC et les cellules
- contrôle de l'adhésion et de la migration des cellules

Elle est composée de :

- GAG non sulfaté telle que l'acide hyaluronique ou hyaluronate
- GAG sulfatés tels que :
 - l'héparane sulfate
 - chondroïtine sulfate
 - dermatane sulfate
 - l'héparine
- PG constitués de GAG sulfatés fixé sur un axe protéique
- glycoprotéines telles que la fibronectine et la tenascine



La proportion des différents constituants varie d'un organe à l'autre + nombreuses interactions de tous ces constituants entre eux et avec les molécules de surface des cellules.

Glycoaminoglycanes	Protéoglycanes	Fibronectine
→ longues chaînes polysaccharidiques non ramifiées → répétitions d'un même motif disaccharidique • monosaccharide A = acide uronique - acide glucuronique - acide iduronique - galactose • monosaccharide B = osamine - N-acétylglycosamine - N-acgalactosamine Principaux GAGs dans la MEC : - Acide hyaluronique → longue chaîne unique de résidus sucrés, répétitif de dimère <u>Ac. Glucuronique + N-acétylglycosamine</u> sans sulfate → liaisons possibles avec : • de nombreuses protéines de la MEC : collagènes, fibronectines, laminines • des récepteurs de surface comme le CD44.	Ils se forment à partir d'un noyau protéique sur lequel se lient des GAGs. Les plus répandus : • Décorine : dans tous les TCs → chondroïtine sulfate - dermatane sulfate • Perlecan : membranes basales → héparane sulfate • Aggrécane → abondant dans les cartilages Agrégats de protéoglycanes → Ensemble de très grande taille Une molécule d'acide hyaluronique sur laquelle se tient de multiples protéoglycanes grâce à des protéines de liaison.	→ maillon-clé de l'adhérence des cellules à la MEC. C'est une glycoprotéine extracellulaire ubiquitaire : • sous forme soluble → dans les liquides de l'organisme • sous forme insoluble → dans la MEC et sécrétée par : - cellules mésenchymateuses, fibroblastes - certaines cellules épithéliales

→ pas de participat° aux protéoglycanes Principaux GAGs présents dans la MEC : - Chondroïtine sulfate - Dermatan sulfate - Héparane sulfate - Héparine - Kératane sulfate → hydrophiles	→ charge négative élevée => permet la réten-tion de grandes quantités d'eau : - résistance à la compression - diffusion des molécules hydrosolubles - migration cellulaire → capacité des PGs → fixation de certaines cytokines ou facteurs de croissance = modulation de leur disponibilité	Elle possède de nombreux sites de liaison : - protéines de la MEC : collagènes - récepteurs membranaires : intégrines - protéines du sang circulant : fibrine - GAGs : héparine et chondroïtine sulfate
--	--	---

3. Une variété particulière de la MEC : Membranes basales

= organisation et composition particulière de la MEC formant une couche complexe autour de tout ou une partie de la membrane plasmique de certaines cellules

En MO, les membranes basales ne sont pas visibles en coloration standards : colorées au PAS ou marquées par immunofluorescence.

En ME, observation des membranes basales par imprégnation à l'argent donnant un trait noir.

→ Distribution topographique ubiquitaire :

- Interface de tous les épithéliums avec le TC : face basale des cellules épithéliales et MEC sous-jacente
- Interface entourant complètement :
 - les adipocytes de leur TC
 - les cellules musculaires de leur TC
 - les cellules de Schwann de leur TC (nerf périph.)
- Interface entourant certaines régions des astrocytes

En ME = fin feutrage de filaments entremêlés s'orientant dans les 3 plans de l'espace.

→ 3 couches superposées de la membrane plasmique vers la MEC successivement :

- Lamina rara/lucida = transparente aux électrons, zone claire, laminine en réseau
- Lamina densa → dense aux e-, collagène IV en réseau
- Lamina réticula → aspect réticulé

→ variation de la MB selon les types cellulaires pour leur aspect morphologique, composition moléculaire et l'épaisseur

→ non identifiable par des coloration standards telle que l'hématoxyline/éosine, mais comme le PAS ou en immunofluorescence.



Les constituants de la membrane basale :

Constituants intrinsèques = principaux	Constituants extrinsèques
→ Synthétisés et sécrétés par les cellules entourées par la membrane basale ou en contact avec. Ex : Collagène IV, laminines, nidogènes/entactine, perlecan, SPARC, fibuline 1. <u>Famille des collagènes IV</u> = formant des réseaux stables caractéristiques des MB, au niveau de la lamina densa 2. <u>Familles des laminines</u> = constituant majeur des MB avec des sites d'association avec le collagène IV, nidogène et intégrines cellulaires, au niveau de la lamina lucida : - Laminine 1 : assemblage → réseau en mailles, associé au réseau du collagène IV = trame de fond de la MB - Laminine 2 : grand rôle dans le maintien de la fonction normale du muscle squelettique - Laminine 5 : région de la MB en regard des hémidesmosomes	→ sécrétés par d'autres types cellulaires au voisinage tels que les fibroblastes → participation à la constitution de la MB par la : - fibronectine : sites d'association avec le collagène et le perlecan - collagène III de la lamina reticulata (ne font pas partie des constituants extrinsèques) Les autres collagènes présents dans certaines membranes basales : - collagène XVII = transmembranaire et présent au niveau des hémidesmosomes - collagène VII = présent au niveau des fibrilles d'ancrage (ne font pas partie des constituants extrinsèques)

3. <u>Nidogène ou entactine</u> → relie au sein du double réseau de collagène IV et de laminine, des molécules : - Perlecan : PG d'héparane-sulfate des MB - SPARC - Fibuline → réseaux de laminines et de collagène IV interconnectés par l'intermédiaire du nidogène avec fixation de l'extrémité de la chaîne α de la laminine aux intégrines transmembranaires.	En regard de la MB, la surface cellulaire présente de nombreux récepteurs à des molécules de la MEC : • les intégrines en particulier les récepteurs à la fibronectine, aux laminines, au collagène IV • complexe dystroglycane/sarcoglycane = des cellules musculaires, récepteur de la laminine 2 • les récepteurs à l'acide hyaluronique (CD44) et à de nombreuses cytokines.
---	---

La membrane basale possède de multiples fonctions :

- rôle de structure → ancrage des cellules dans le TC
- dans de nombreux processus physiologiques : selon sa localisation → détermination des barrières physiologiques avec le milieu extérieur tel que l'épithélium de revêtement et avec le compartiment vasculaire
- rôle de filtre sélectif → ex : barrière glomérulaire
- rôle important dans la détermination de la polarité et la différenciation cellulaire
→ ex: cellules épithéliales
- rôle important dans les processus de réparation tissulaire = support à la migration cellulaire

La MB est antiapoptotique.

4. Les cellules des tissus conjonctifs

Fibroblastes	Adipocytes blancs	Adipocytes bruns
→ sont ubiquitaires = principales cellules des TC, toutes variétés origine : cellule souche mésenchymateuse tout comme : - cellules adipeuses : adipoblastes - squelettiques : chondroblastes, ostéoblastes - musculaires : myoblastes Ce sont des cellules fusiformes/étoilées → L=20-30μm → capable de se mobiliser à l'intérieur de la MEC surtout lors des phases activités intenses. Au repos = fibrocytes Ils secrètent des enzymes impliquées dans le remodelage de la MEC : • Métalloprotéinases et leurs inhibiteurs • Sérines protéases En MO → noyau central En ME → distinction de tous les organites impliqués dans la synthèse des protéines dans le cytoplasme : • RER développé • Ribosomes libres très nombreux • Appareil de Golgi développé → en quantité importante lorsque les cellules sont en phase d'activité intense. → cytosquelette = comporte des microfilaments orientés selon le grand axe des cellules. Implications des fibroblastes : → Élaboration des constituants macromoléculaires de la MEC = synthèse des macromolécules protéiques et polysaccharides.	Grandes cellules sphériques → d=100-150μm Leur principale caractéristique morphologique = volumineuse inclusion lipidique unique → non limitée par une membrane. → entourée par une mince couronne cytoplasmique : e=0,5μm Usage à tort = dénomination de vacuole lipidique. Elle est constituée de : • 95% de triglycérides • acides gras libres • pigments caroténoïdes : donnent souvent la couleur jaune à ce type de graisse. Le noyau est aplati et refoulé à la périphérie contre la membrane plasmique. En MO → optiquement vide = disparition de l'inclusion lipidique due à l'utilisation de solvants des graisses lors des préparations histologiques. → mise en évidence des lipides <u>uniquement sur des coupes</u>	Ce sont des cellules polyédriques d = 50μm → noyau central <u>Ils sont groupés en amas autour de capillaires sanguins.</u> Chaque adipocyte brun est au contact d'une terminaison nerveuse sympathique noradrénergique. En ME, le cytoplasme renferme de multiples inclusions lipidiques de petite taille = cellule multiloculaire avec de <u>très nombreuses mitochondries</u>.

→ Métabolisme du cholestérol et des lipoprotéines → récepteurs aux LDL
 → Défense anti-infectieuse et anti-virale par sécrétion de cytokines (interféron β , facteurs chimiotactiques)
 → Rôle important dans les mécanismes de réparation tissulaire (cicatrisation) et inflammation par la synthèse de facteurs de croissance et d'enzymes.

Transformation possible en myofibroblastes dans certaines circonstances (ex: processus de cicatrisation)
 Myofibroblastes = double caractéristique de cellules synthétisant la MEC et de cellules contractiles → **NON ENTOURÉS D'UNE MB.**

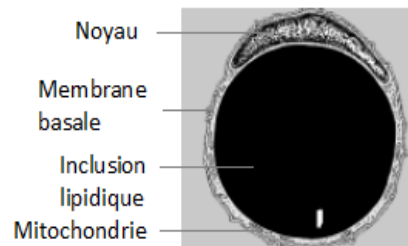
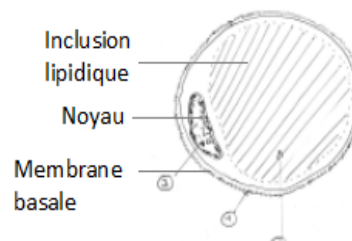
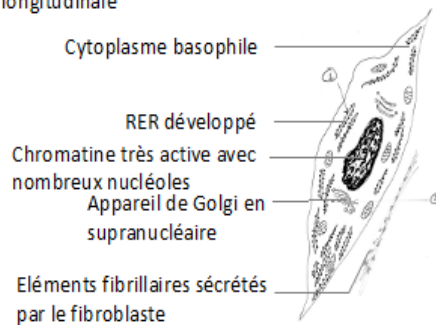
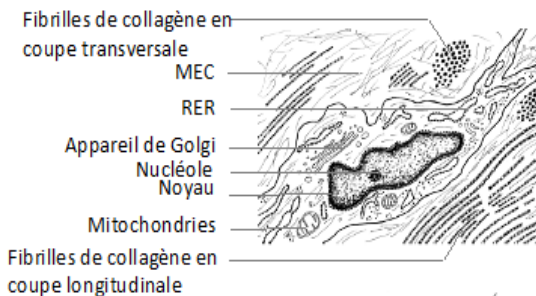
En immunohistochimie, détection d' α -actine du muscle lisse et de myosine.

En ME, présence en périphérie de nombreux microfilaments d'actine et de filaments de myosine.

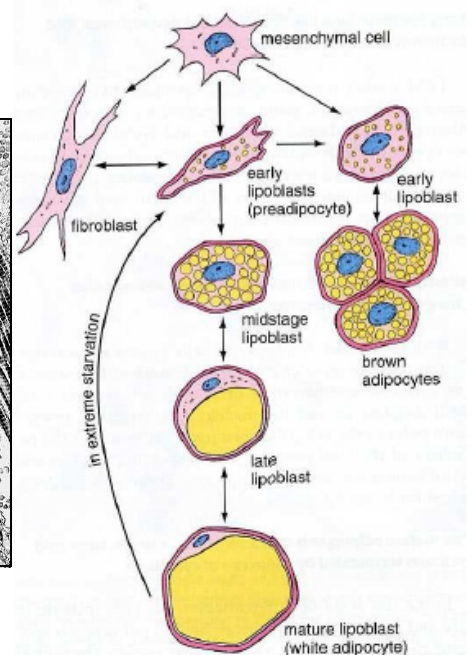
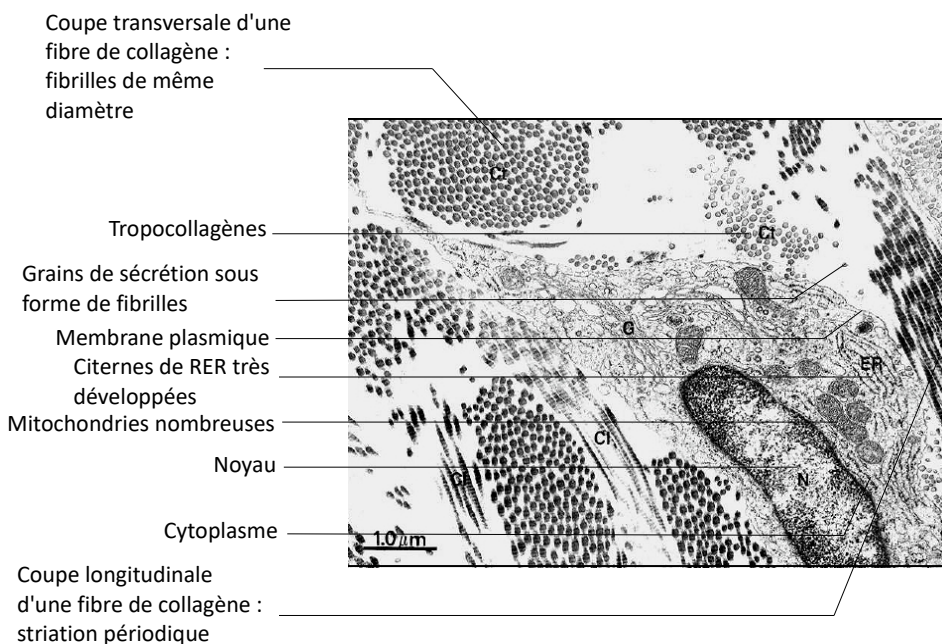
congelées et après utilisation de colorants liposolubles
 = rouge Soudan

En ME, ils sont entourés d'une MB
 La couronne de cytoplasme contient :

- de nombreuses mitochondries
- de vésicules
- de l'appareil de Golgi en position juxtanucléaire



=> formation des adipocytes blancs et bruns à partir de cellules mésenchymateuses = les lipoblastes.



Les cellules libres du TC lâche :

Elles sont en grand nombre dans les TC. Origine médullaire → sang, moelle osseuse hématopoïétique. Elles migrent et finissent leur maturation dans le compartiment sanguin.

Elles migrent dans les tissus à partir du sang => cellules nomades impliquées dans :

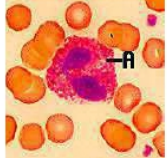
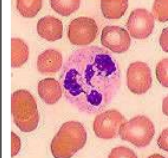
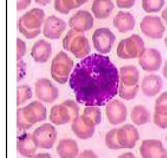
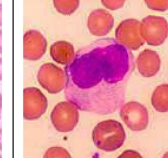
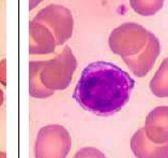
- les réactions inflammatoires
- la défense immunitaire de l'organisme : innée ou acquise

→ Il existe plusieurs types de cellules :

- à la demande : granulocytes neutrophiles
- effectrices de la réaction immune : lymphocytes, plasmocytes
- résidentes : macrophages du TC ou histiocytes, mastocytes, plasmocytes

Et 2 types de leucocytes = globules blancs :

→ 3,5 – 5,5 millions d'hématies circulant par mm² de sang vs 4000 à 10 000 leucocytes circulant par mm² de sang.

GRANULEUX			NON GRANULEUX	
Éosinophiles (Sensibles aux colorants acides)	Neutrophiles (Sensibles ni aux colorants basiques ni aux acides)	Basophiles (Sensibles aux colorants basiques)	Polynucléaires (un seul noyau polylobé, macrophages)	Mononucléés (lymphocytes, mastocytes)
				

Macrophages	Plasmocytes	Mastocytes
<u>Lignée myéloïde</u> // cellules mobiles En MO et en histologie standard → importantes variations de forme et de taille : 20 à 50µm → noyau rond ou encoché (réniforme), excentré et souvent nucléolé. → cytoplasme faiblement éosinophile (peu de globules blancs), parfois existence de corps étrangers phagocytés → suffisamment gros pour être observé au MO. En ME, membrane cytoplasmique émet des pseudopodes tentaculaires = expansions et voile cytoplasmique. → noyau aux contours irréguliers et <u>riche en hétérochromatine</u>. → le cytoplasme, avec grand nombre de lysosomes primaires. Appareil vacuolaire très développé avec : • vésicules d'endocytose • endosomes • phagosomes avec parfois corps étrangers phagocytés • phagolysosomes	En MO → cellules ovoïdes d=10-20µm → noyau excentré : chromatine en « rayons de roue » → cytoplasme très basophile En ME → membrane plasmique lisse → noyau excentré à chromatine disposée en mottes. → cytoplasme aux caractéristiques typiques d'une cellule synthétisant des protéines en grande quantité : - RER très développé - Appareil de Golgi volumineux en position supranucléaire → <u>Les plasmocytes représentent l'étape finale de la différenciation des lymphocytes B.</u> → normalement présents en abondance dans les TC lâches des muqueuses (= chorions) digestives et respiratoires et dans la moelle hématopoïétique et les ganglions lymphatiques. → synthèse et sécrétion des 5 classes d'Ig : - IgA ; IgD ; IgE ; IgG ; IgM	Ils se situent principalement dans les TC de la peau (= derme) et des muqueuses (= chorion) mais aussi dans tous les organes à des degrés variables. En MO, la cellule est mononucléée : d=8-20µm à forme variable (ronde, ovale, polygonale ou fusiforme). Le noyau est rond et central. Le cytoplasme est rempli de très nombreuses et très volumineuses granulations basophiles. → Identification essentiellement par la mise en évidence de la métachromasie de ses granulations colorées en violet par le bleu de toluidine ou par la mise en évidence de certaines activités enzymatiques par des réactions cytochimiques : la tryptase. → Les granulations sont constituées de médiateurs chimiques : • Sérotonine • Histamine • Tryptase • Héparine

→ très grande étendue de leurs fonctions objectivée par marquages en immunohistochimie :

- au niveau membranaire = présence d'un grand nombre de récepteurs (1)
- au niveau cytoplasmique = marqueurs des lysosomes primaires : myéloperoxydases négatives, phosphatases acides positives, activité estérasiq positive, lysosome positif.

→ Monocytes au macrophages
Ils dérivent de la moelle hématopoïétique → progéniteur commun avec les granulocytes neutrophiles (CFU-GM) puis finalement dérivés de à partir d'un progéniteur déterminé de la lignée monocyttaire (CFU-M, GM-CSF, M-CSF)
→ ils quittent le compartiment médullaire au stade monocyte = cellules circulantes dans le compartiment sanguin.

→ gagnent les tissus à partir du sang pour se différencier en macrophages ou cellules dendritiques selon l'environnement.

Macrophages = phagocytes mononuclés et CPA aux lymphocytes TH.

→ Rôle majeur dans les défenses innées et acquises de l'organisme grâce à 3 propriétés :

- phagocytose :
 - Défense anti-infectieuse (phagocytose des bactéries après opsonisation ou non)
 - Défense anti-tumorale
 - Épuration des particules étrangères à l'organisme (charbon chez les tabagiques)
 - Épuration d'auto-constituants de l'organisme (hématies, cellules apoptotiques...)
- présentation des Ag exogènes par des molécules de classe II du CMH aux lymphocytes TH.
- sécrétion de centaines de molécules (2) – production en coopération avec les autres cellules du TC et les cellules endothéliales.

→ fonctions multiples, spécialisées selon leur localisation tissulaire.

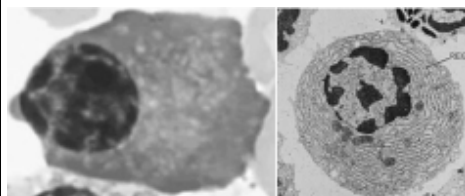
La majorité des plasmocytes meurent par apoptose :

- au bout de qqs jours : plasmocytes à IgM
- au boiut de qqs semaines : plasmocytes à IgG et à IgA

→ Existence d'une sous population de plasmocytes à durée de vie longue dans la moelle hématopoïétique = plasmocytes mémoires.

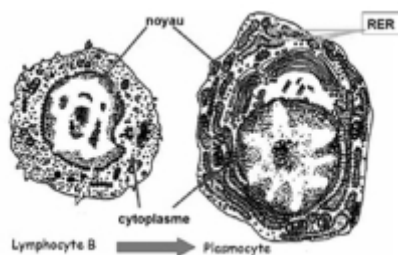
Aspects de la différenciation d'un lymphocyte B en plasmocyte sécréteurs d'Ac :

- Augmentation de la taille de la cellule
- Augmentation du volume relatif du cytoplasme par rapport au noyau
- Acquisition d'un volumineux RER = organite permettant la fabrication de protéines destinées à être sécréter.



Lymphocyte B

Macrophage (ME)



Lymphocyte B

Plasmocyte

Les mastocytes proviennent de la moelle osseuse

→ dérivent des cellules souches hématopoïétiques non engagées : donnent naissance à des progéniteurs mastocytaires sous l'influence de cytokines (SCF)
→ passage des progéniteurs dans le sang = colonisation des tissus + fin de la différenciation en mastocytes, toujours sous l'action de cytokines libérées localement (SCF)

Selon les tissus, la maturation des progéniteurs donne naissant :
- mastocytes exprimant maj. la tryptase → muqueuse du tube digestif et des bronches
- mastocytes exprimant maj. la chymase → peau, ganglions et la sous-muqueuse digestive

Rôle dans les réactions allergiques :

Expression du récepteur de haute affinité des IgE à leur membrane plasmique :

→ activation par fixation de complexes IgE-allergène

→ entraîne la **dégranulation mastocytaire** = à l'origine des réactions d'hypersensibilité immédiate

→ Exocytose des granules dans le TC causant une réaction allergique aiguë (dilatation des capillaires, extravasation du contenu des capillaires dans le TC = formation d'oedèmes)

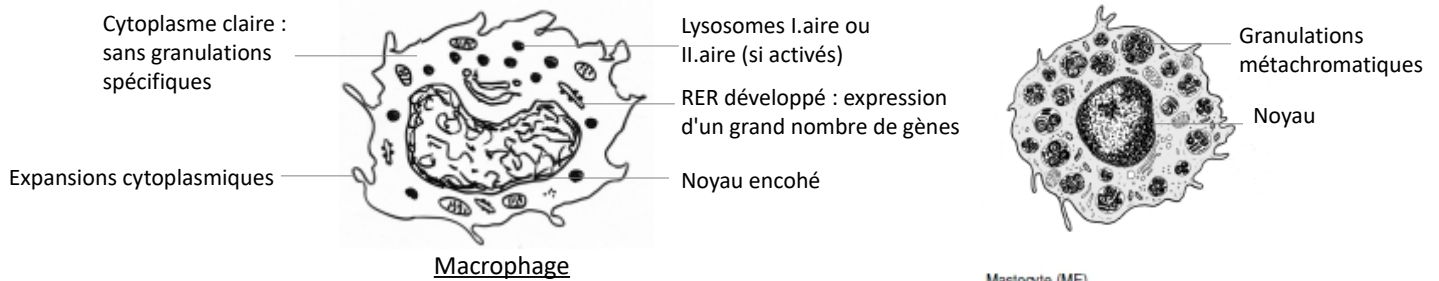
Dans la muqueuse respiratoire, anaphylaxie = réact° allergique grave aiguë = oedème de Quincke.

Médiateurs produits par les mastocytes :

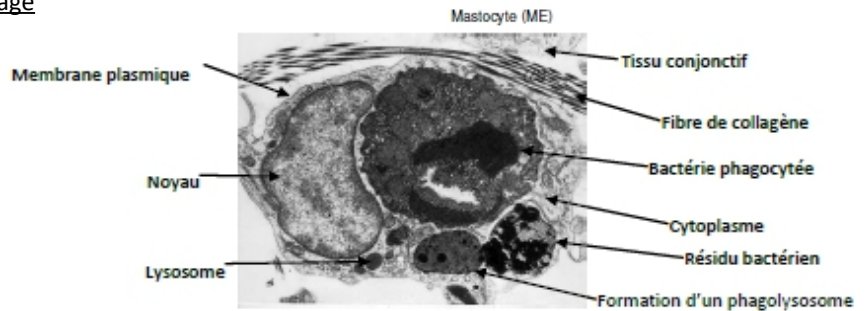
- Histamine
- Tryptase
- Leucotriènes
- Cytokines

→ Rôle important dans les processus :

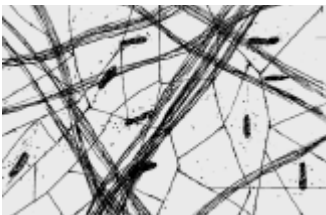
- Hypersensibilité immédiate
- Inflammation
- Défense vis-à-vis de certaines bactéries ou parasites
- Réponse à une prolifération tumorale
- Processus de cicatrisation et de fibrose
- Angiogenèse



Macrophage



II. Classification des tissus conjonctifs

Tissu conjonctif mucoïde : embryonnaire → relativement <u>peu cellulaire</u> <u>MEC abondant</u> : peu de fibres, très riches en PG (très hydraté) Ils se localisent durant les phases de développement embryonnaire : → au niveau du cordon ombilical appelé la <u>gelée de Wharton</u> → au niveau de la <u>pulpe des dents chez l'adulte</u>	Tissus conjonctifs denses → Pauvre en cellules → fibrocytes à activité ralentie → La MEC est pauvre en substance fondamentale mais riche en fibres protéiques → rôle essentiellement mécanique → distinction selon la nature des fibres de collagènes ou élastiques : • TC fibreux denses : fibres de collagène • TC denses élastiques : fibres élastiques
Tissu conjonctif lâche → le plus commun des tissus conjonctifs, le plus répandu → nombreuses cellules non jointives → MEC abondante : fibres de nature protéique : - fibres de collagène (collagène I) - fibres de réticuline - fibres élastiques → au milieu de la substance fondamentale  Répartition dans l'organisme : • au contact des épithéliums : - constituant le derme superficiel - chorion des muqueuses : des voies digestives, respiratoires, urinaires • tissu interstitiel : du testicule, de la région médullaire des ovaires • sous-muqueuse du tube digestif • adventice des vaisseaux • charpente et enveloppe : stroma de nombreux organes	Tissus conjonctifs fibreux denses → Principalement des fibres de collagène I : le plus <u>résistant aux forces mécaniques</u>. → groupées en faisceaux dont l'orientation, liée principalement aux forces mécaniques qui s'y exercent, permet de les classer en deux sous-groupes : • TC fibreux non orientés : → faisceaux de fibres de collagène entrecroisés et souvent mêlés à des fibres élastiques - Peuvent se situer : - Derme profond - Capsule des organes pleins : foie, rate, rein - Périoste - Dure-mère - Capsules articulaires • TC fibreux orientés : → fibres orientées selon l'axe des <u>forces d'étirement</u> - Orientation préférentielle nette des fibres : - Tissus unitendus → Ligaments → Tendons - Tissus bitendus : fibres parallèles entre elles plan par plan → Aponévroses → Stroma de la cornée

Rôle du TC lâche :

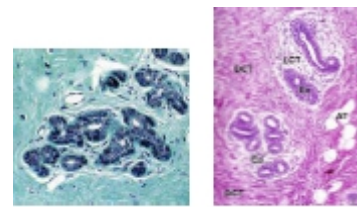
- Remplissage et soutien des tissus grâce aux propriétés des macromolécules de la MEC
- Emballage et cloisonnement de nbx organes
- Passage des nutriments à partir du sang
- Modulation des réactions immunitaires et inflammatoires : c'est le siège d'action de nombreuses cellules libres provenant de la moelle hématopoïétique (monocytes et macrophages, lymphocytes et plasmocytes, granulocytes, mastocytes)
- Implication dans les processus de cicatrisation grâce aux propriétés de division et de synthèse de macromolécules par les fibroblastes

Ex de TC lâche : chorion des muqueuses intestinales

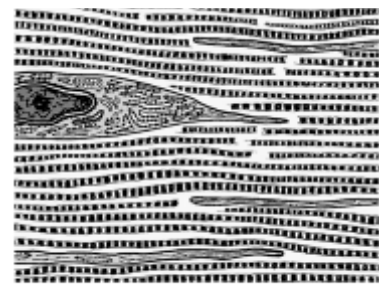
La muqueuse est constituée de l'épithélium de revêtement et de son tissu conjonctif lâche sous-jacent = le chorion.

Plusieurs fonctions à ce chorion grâce à sa riche vascularisation :

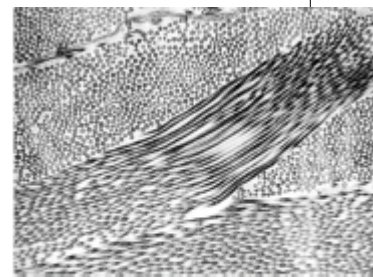
- Nutrition de l'épithélium : collecte des nutriments absorbés par les entérocytes
- Résidence de plasmocytes sécrétant des Ac qui transitent par les entérocytes et se localisent à la surface de l'épithélium = assurent une des défenses immunitaires.



Derme profond



TC fibreux denses unitendus

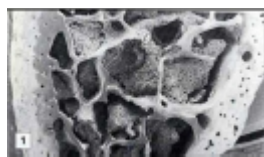
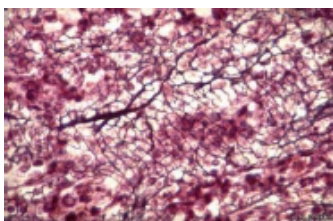


TC fibreux denses bitendus
Stroma cornéen

Tissu réticulaire

Le tissu réticulaire forme le stroma :

- des organes hématopoïétiques et lymphoïdes :
 - ganglions lymphatiques
 - moelle osseuse
 - rate
- du foie



Il doit son nom aux fibres de réticuline = constituant fibreux majoritaire + collagène III et PG

En MO → visualisation par imprégnations argentiques

En ME → observation d'une périodicité 64-67nm

Le stroma de la moelle osseuse possède :

- des fibres de réticuline
- des adipocytes
- des cellules stromales : fibroblastes

→ c'est une niche pour l'hématopoïèse.

Tissus conjonctifs élastiques denses

→ Fibres ou lames élastiques prédominantes : organisées en larges faisceaux.

Localisation :

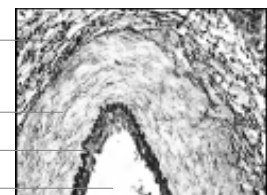
- les fibres entre de rares fibroblastes :
 - Ligament jaune de la nuque
 - les fibres entre des cellules musculaires lisses :
 - Média des gros vaisseaux sanguins
- Ex : aorte

Adventice : TC lâche

Média : lames élastiques festonnées

Intima

Lumière de l'artère



Grosse artère élastique

Exemple de pathologie : **Syndrome de Marfan**

= Maladie autosomique dominante due à une déficience de la protéine fibrilline 1.

Conséquences : les enfants atteints présentent souvent des grandes mains et grands bras = arachnodactylie, une déformation thoracique et la paroi artérielle de l'aorte finit par se rompre en conduisant à la mort = dissection aortique.

Les tissus adipeux

→ Principales réserves énergétiques de l'organisme

→ Source de production de chaleur

→ Une variété du TC à prédominance cellulaire : amas de cellules adipeuses ou adipocytes :

- Formation du tissu adipeux blanc ou graisse blanche
- Constitution du tissu adipeux brun ou graisse brune

1. Graisse blanche

Chez l'adulte, elle constitue entre 15 et 20% du volume corporel en situation normale. Elle est organisée en lobules séparés par de fines cloisons conjonctives.

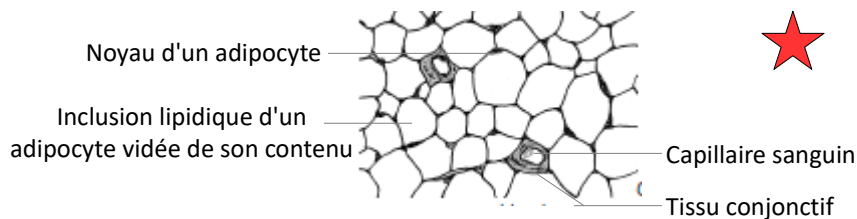
Elle possède plusieurs rôles :

- Réserve énergétique la plus importante de l'organisme
- Isolant thermique
- Protection mécanique

La graisse blanche est composée d'adipocytes blancs, regroupés le plus souvent en de très larges amas constituant le tissu adipeux blanc. Les cellules sont tassées les unes contre les autres, en forme polyédrique.

Elles sont entourées d'une très fine couche de TC lâche autour des adipocytes :

- riche en fibres de réticuline : présence de collagènes III et PG
- nombreux capillaires sanguins
- **abondante innervation sympathique noradrénergique** : fibres nerveuses amyéliniques



Les adipocytes blancs sont : (cf. I. 4. les cellules du TC)

- isolés ou en petits amas d'adipocytes : au sein du TC lâche ; dans le tissu réticulaire de la moelle osseuse → formation du principal élément occupant la cavité médullaire des os longs.

- sous forme de regroupements → la plus grande partie des adipocytes blancs → formation du tissu adipeux blanc.

Une localisation anatomique bien précise de la graisse blanche :

- ➔ dans le panicule adipeux sous-cutané :
 - diffus chez le nouveau-né
 - Homme : nuque et épaules
 - Femme : poitrine, hanches, cuisses et fesses
- ➔ dans les régions profondes de l'organisme : rôle métabolique important et sensible au jeûne
 - Mésentère
 - Épiploons
 - Loges rétropéritonéales
- ➔ orbites, paumes et face palmaire des doigts, plantes et face plantaire de orteils :
 - fonction mécanique de soutien et d'amortissement
 - **ne fond pas lors des périodes de jeûne**

L'obésité est liée à un excès de la masse de graisse blanche, deux types :

→ **Hyperplasie adipocytaire** = augmentation du nombre d'adipocytes, principalement dues à des facteurs génétiques

→ **Hypertrophie adipocytaire** = augmentation du volume de chaque adipocyte due à des facteurs nutritionnels

Mesure par l'IMC = rapport entre le poids (kg) et le carré de la taille (m)

→ doit être compris entre 18,5 et 24,9 kg/m². Surpoids : 25 à 29,9 kg/m². Obésité à partir de 30.

Adipocyte blanc = cellule très active sur le plan métabolique → synthèse, stockage et libération des lipides.

Lipogénèse = Synthèse des lipides à partir des triglycérides d'origine alimentaire et du glucose apporté par les nombreux capillaires sanguins. → Pénétration du glucose dans la cellule grâce à 2 transporteurs : • GLUT1 : situés préférentiellement dans la membrane plasmique • GLUT4 : en réserve dans la membrane des vésicules cytoplasmiques Sous l'action de l'insuline → fusion très rapide des vésicules cytoplasmiques à la membrane plasmique → Augmentation du nb de GLUT4 à la surface cellulaire → stimulation de la synthèse de GLUT4 par l'adipocyte	Stockage des lipides À l'intérieur de l'inclusion lipidique centrale des adipocytes, sous forme triglycérides : principale réserve et apport énergétique de l'organisme après épuisement des réserves glucidiques. Lipolyse Hydrolyse des triglycérides en acides gras non estérifiés → turn over rapide, action de 2 lipases différentes présentes dans le cytoplasme. Activation des lipases par les catécholamines (adrénaline, noradrénaline) par l'intermédiaire d'un récepteur β-adrénergique. Acides gras non estérifiés → circulation sanguine pour une utilisation par les autres cellules à des fins énergétiques de façon direct ou après néoglycogénèse.
--	--

Sécrétion endocrine et autocrine/paracrine des adipocytes blancs → équilibre énergétique de l'organisme dépend des apports alimentaires et les adipocytes blancs participent à leur régulation par la synthèse de la leptine.

La leptine à action endocrine (hormone protéique de 167 a-a).

Elle agit comme un **facteur de satiété au niveau hypothalamique** → modification du comportement alimentaire en fonction de la masse du tissu adipeux : sécrétion si augmentation de la masse de graisse blanche :

- Activation de voie anorexigène = Satiété
- Inhibition de la voie orexigène = Appétit

→ Le gène OB humain de la leptine se trouve sur le bras long du chromosome 7 = homologue du gène ob chez la souris dont les mutations à l'état homozygote provoquent une obésité par modification génétique de la prise alimentaire.

→ Le gène OB-R sur le bras court du chromosome 1 = récepteur membranaire de la leptine

→ Les actions dépassent le cadre du métabolisme énergétique : s'exercent également sur la gamétogenèse.

Un déficit en leptine chez l'homme entraîne :

- une obésité d'installation précoce
- une hyperphagie
- une hyperinsulinémie
- une hypogonadisme
- un déficit de l'immunité lymphocytaire T

→ **Les adipocytes blancs régulent leur propre activité**, ce sont des cellules sécrétrices :

- à action autocrine/paracrine : cytokines
→ TNF- α et interleukine IL 6 → diminution de l'entrée des acides gras dans le tissu adipeux
- à action paracrine : facteurs angiogéniques (=facteurs de croissance de nbx vaisseaux sanguins) → action sur leur propre vascularisation
- de prostaglandines
- à action endocrine : œstrogènes
→ **transformation des androgènes surrénaliens en œstrogènes = activité aromatasase**

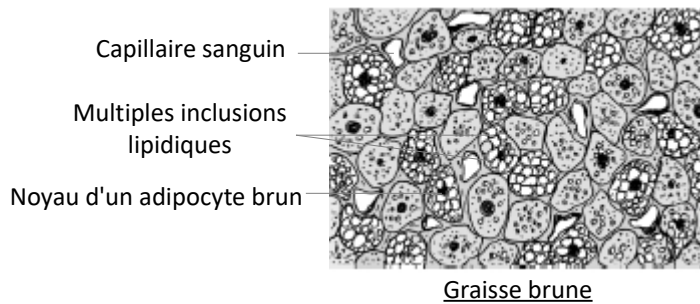
Les adipocytes blancs sont la source la plus importante d'angiotensinogène après le foie dans l'organisme.

→ cellules sécrétrices à action endocrine pourraient expliquer l'hypertension artérielle fréquemment observée chez les obèses.

2. La graisse brune

La graisse brune est très développée chez les animaux hibernants. Dans l'espèce humaine, elle est présente uniquement :

- pendant la vie fœtale
- chez le nourrisson



Certaines données d'imagerie médicale laissent penser qu'elle puisse persister chez certains adultes notamment sous la forme d'une tumeur bénigne rare : l'**hibernome**.

La graisse brune est organisée en larges travées plutôt qu'en lobules, dans la région interscapulaire : autour du cœur, des reins et des gros vaisseaux sanguins du cou et des aisselles.

Elle est innervée par des **fibres nerveuses amyéliniques sympathiques noradrénergiques**.

→ Les mitochondries des adipocytes bruns sont différentes des mitochondries d'autres cellules : **elles ne possèdent pas l'équipement enzymatique nécessaire à la phosphorylation oxydative et à la production d'ATP.**

→ La thermogénine ou UCP1 est une protéine mitochondriale particulière :

- elle convertit directement de l'énergie libérée par oxydation des acides gras en chaleur
- le niveau d'expression est contrôlé par les catécholamines par l'intermédiaire du **récepteur β 3-adrénergique** porté par les adipocytes bruns

→ **rôle purement thermogénique** :

- à proximité immédiate des vaisseaux sanguins → contribution au réchauffement de l'organisme par diffusion de la chaleur produite par l'activité des cellules de la graisse brune à la circulation générale
- thermogénèse sans frisson : intervention en post-natal lorsque le système nerveux n'est pas encore assez développé pour assurer une thermorégulation de type adulte

(1) La très grande étendue des fonctions des macrophages est observable par marquages immunohistochimie :

→ au niveau membrane par la présence de nombreux récepteurs tels que :

- Aux opsonines
- Aux fragments du C3
- Aux IgG : Fc γ -RI ; Fc γ -RII ou CD16
- Aux IgA et IgE : Fc γ -R ; Fc ϵ -RII
- Récepteurs Toll
- Récepteurs éboueurs ou scavengers
- CD14 : récepteur protéique aux liposaccharides bactériens (différents des récepteurs Toll) et spécifique des monocytes/macrophages
- Molécules de classe II du CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

(2) Les macrophages sécrètent des centaines de molécules :

- Radicaux libres oxygénés = oxydants
- Oxyde d'azote (NO)
- Composants du complément
- Prostaglandines
- Eicosanoïdes
- IL 10
- PAF
- Cytokines
- Interférons
- IL1
- TNF α

II. Les tissus cartilagineux

Les tissus squelettiques ont la particularité d'avoir une MEC rigide et minéralisée pour l'os. Ils constituent la charpente du corps avec le squelette : 208 os + articulations, composé de tissu cartilagineux, de tissu osseux et de TC associé → fonctions métaboliques et physiologiques importantes.

Les tissus cartilagineux → plusieurs variétés mais ayant toutes une MEC rigide et :

- non minéralisée
- non innervée
- non vascularisée

→ Observation d'aucune structure fibreuse dans le tissu cartilagineux en MO : présence de fibres de collagène de type II visibles seulement en ME.

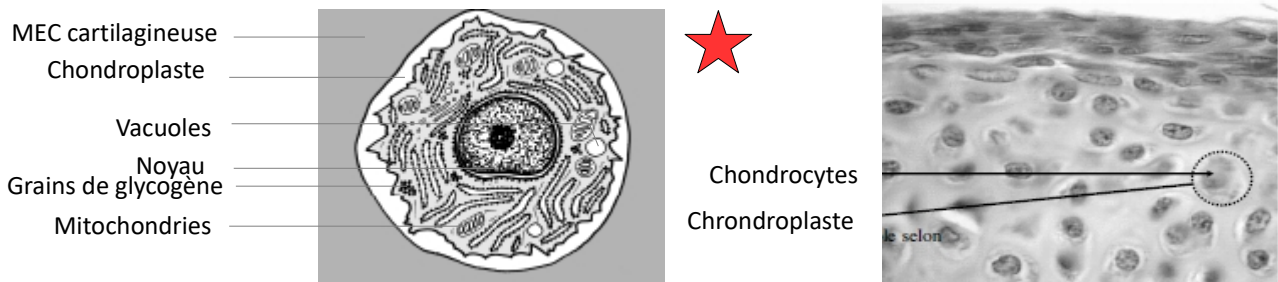
Le périchondre = couche de TC autour des pièces cartilagineuses **sauf au niveau de la surface des cartilages articulaires.**
(cf. II. 3. Organisation et caractéristiques des cartilages)

1. Les chondrocytes → type cellulaire unique des tissus cartilagineux

Les chondrocytes occupent entre 1 et 10% du volume du cartilage. La densité cellulaire est variable selon l'épaisseur du cartilage. Les chondroblastes, situés en périphérie, sont moins matures que les chondrocytes.

Les chondrocytes sont responsables de l'élaboration de la MEC qui les entoure.

Les chondroplastes = petites logettes à l'intérieur de la MEC dont le volume est occupé par un ou plusieurs chondrocytes.

**2. La matrice extracellulaire cartilagineuse**

→ Elle assure le caractère semi-rigide des pièces cartilagineuses avec une **teneur très forte en eau.**

En MO, la MEC apparaît relativement amorphe = ne rend pas compte de la grande complexité de sa composition et de ses propriétés bio-mécaniques.

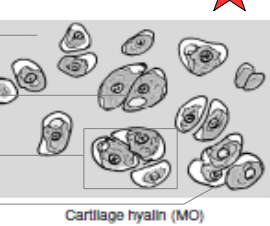
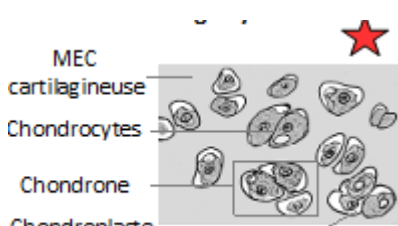
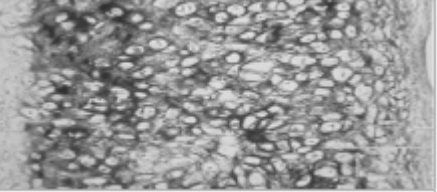
La MEC cartilagineuse est constituée de :

- collagènes : fibres de collagène II, molécules de collagènes non fibrillaires de type IX
→ assurent la résistance à la tension
- élastines, parfois
- complexes de PG et de GAGs : surtout chondroïtine-sulfate et kératane-sulfate formant l'aggrégane associée à l'acide hyaluronique

=> La résistance à l'étirement des tissus cartilagineux est conditionnée par la richesse en fibres et par leur nature.

3. Organisation et caractéristiques des cartilages

Il existe 3 variétés de cartilages distinguées selon la richesse relative en fibres de collagènes d'autres types : collagène I en particulier et de fibres élastiques.

Cartilage hyalin	Cartilage fibreux	Cartilage élastique
→ le plus répandu : • Cartilage articulaire • Cartilages costaux • Cartilage des voies aériennes supérieures : nez, larynx, trachée • Ébauches embryonnaires du squelette osseux → La MEC tire son nom de son aspect vitreux du fait qu'elle ne renferme pas de fibres visibles en MO et contient : • des fibres de collagène II → la richesse et l'orientation des fibres sont liées aux contraintes mécaniques qui s'y exercent • des PG → MEC avasculaire. Les cellules du cartilage hyalin sont des chondrocytes. Le périchondre est présent au niveau de tous les cartilages hyalins sauf ceux à l'intérieur des articulations des surfaces articulaires.	Localisation où les contraintes mécaniques sont importantes : • Disques intervertébraux • Ménisques articulaires • Symphyse pubienne • Insertion du tendon d'Achille en association avec du TC dense • Articulation sterno-claviculaires → La MEC est riche en faisceaux de fibres de collagène I visibles en MO, en plus des fibres de collagène II. → forte résistance à l'étirement tout en donnant une souplesse aux structures où il se situe. → orientation des fibres de collagène liée aux forces mécaniques très importantes que subit cette variété de cartilage = fibres orientées. → La MEC généralement avasculaire Les cellules sont : • des chondrocytes • des fibroblastes Le périchondre est non identifiable.	Localisation, restreinte : • Pavillon des oreilles • Conduit auditif externe • Trompes d'Eustache • Ailes du nez • Épiglote → Il possède les caractéristiques du cartilage hyalin (collagènes II, PG, propriétés de résistance et déformation) → La MEC est riche en faisceaux de fibres élastiques : - Mise en évidence par l'orcéine → forment un réseau 3D <u>sans orientation préférentielle</u> : capable de restituer à une pièce cartilagineuse sa forme initiale après déformation. Sa MEC est avasculaire. <u>La densité en chondrocytes est importante</u> et le périchondre est présent.
Cartilage hyalin  Cartilage hyalin (MO)	Cartilage fibreux  Cartilage hyalin (MO)	Cartilage élastique  <u>Cartilage élastiques (MO)</u>

Le concept du chondrone = une unité structurale, fonctionnelle et métabolique.

→ Il se forme par un ensemble de un ou plusieurs chondrocytes dont la MEC avoisinante forme une zone péricellulaire riche en collagène VI et IX. Cette zone péricellulaire permet la transmission des contraintes mécaniques entre MEC et chondrocytes

→ rôle important des intégrines au niveau du revêtement cellulaire des chondrocytes.

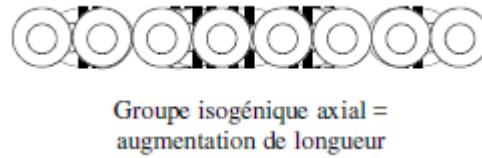
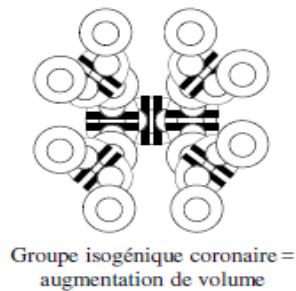
Le cartilage absorbe les chocs grâce à la composition de sa MEC :

- PG sulfatés : agrecane = très forte résistance à la compression
→ 60% de chondroïtine-sulfate et 40% de kératane-sulfate
→ riches en radicaux acides très hydrophiles qui retiennent l'eau.
- Formation d'agrégats spiralés → reliés à de longues chaînes d'acide hyaluronique et à la COMP
- L'ensemble confère au cartilage une consistance de gel et une résistance à la compression et à la déformation : propriétés de compressibilité et d'élasticité importantes.

Les chondrocytes ont la capacité à proliférer, à se diviser : bien qu'en étant enfermés à l'intérieur des chondroplastes, formation de groupes isogéniques issus d'une même cellule.

Il existe deux modes de multiplication :

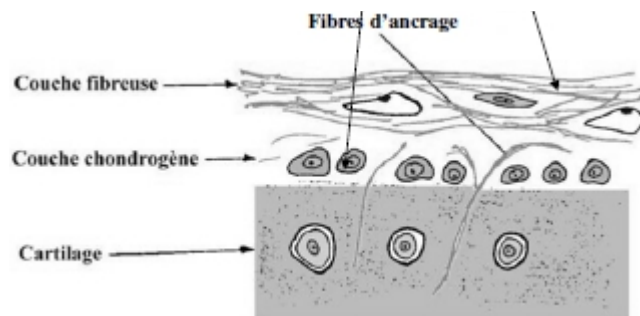
- Groupes isogéniques coronaires : augmentation de volume
- Groupes isogéniques axiaux : augmentation de longueur



→ Absence de vascularisation et d'innervation du tissu cartilagineux sauf dans des conditions pathologiques : la pénétration du cartilage par des vaisseaux sanguins aboutit à :

- une surcharge de la MEC en sels de calcium = chondrocalcinose
- une mort des chondrocytes

→ La nutrition et l'apport en oxygène des cellules cartilagineuses à partir du périchondre par diffusion contenant les vaisseaux sanguins et les nerfs. Le périchondre comporte deux couches :



La couche profonde // Couche chondrogène

= couche interne de **TC lâche** au contact du cartilage

→ capacité de différenciation des fibroblastes qui la composent en chondroblastes :

- élaboration d'une MEC cartilagineuse avec production de collagène II
- participation à la croissance du cartilage par apposition

→ l'autre type de croissance étant interstitiel par multiplication des chondrocytes



La couche externe // tendiniforme

→ composée de **TC fibreux** riche en vaisseaux sanguins et envoie vers le cartilage des fibres de collagène I arciformes qui permettent son ancrage

La croissance du cartilage s'effectue ainsi de 3 manières :

- La croissance en épaisseur par apposition à partir de la couche chondrogène du périchondre.
- La croissance interstitielle en volume : groupes isogéniques coronaires.
- La croissance en longueur : groupes isogéniques axiaux.

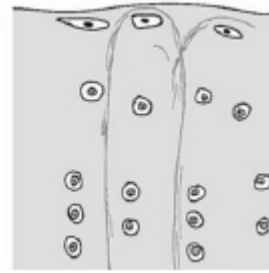
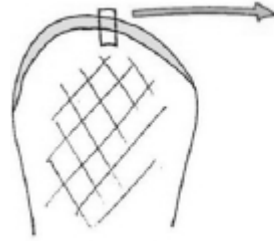
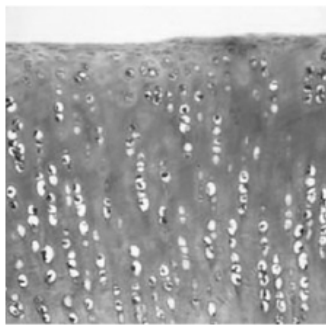
Le cas particulier du cartilage articulaire :

→ aspect nacré de la surface articulaire dû à l'orientation particulière des fibres qui deviennent parallèles à la surface.

→ Les chondrocytes sont :

- en colonnes, en profondeur
- aplatis vers la surface

→ Le cartilage articulaire est dépourvu de périchondre → nutrition du cartilage directement par diffusion à travers le liquide synovial produit par la membrane synoviale située au niveau de la face interne de la capsule articulaire.



Cas particulier :
Cartilage articulaire

III. Le tissu osseux

Le tissu osseux est une variété de tissu conjonctif avec une MEC particulière : MEC calcifiée, minéralisée à caractère rigide et imperméable et est constituée de deux matrices :

→ partie ou matrice organique = fibres de collagène I principalement

→ partie ou matrice calcifiée = opaque aux rayons X permettant l'exploration du squelette in vivo par radiographie.

3 fonctions des os : résistance mécanique (déplacement, mouvement), protection des organes nobles (boîte crânienne et cerveau, grill costal et cœur/poumon) et réserve d'ions (Ca, P, Mg)

Le tissu osseux est soumis à beaucoup de contraintes mécaniques et physico-chimiques importantes → va être en permanence dégradé et donc possède un taux de renouvellement important = dualité cellulaire :

Les cellules du tissu osseux sont :

- les cellules ostéoformatrices :
 - cellules bordantes
 - ostéoblastes
 - ostéocytes
- les cellules responsables de la destruction osseuse :
 - ostéoclastes = ostéorésorbantes

Le tissu osseux est particulièrement vivant et en perpétuel remaniement :

- pour renouveler les cellules qui le composent
- pour adapter le squelette à la croissance de l'individu et aux modifications des contraintes mécaniques qui ont lieu tout au long de la vie → remodelage osseux

Le tissu osseux possède plusieurs fonctions :

- Fonction mécanique : de soutien, protection
ex : la boîte crânienne protégeant le SNC
- Fonction métabolique importante :
 - métabolisme phospho-calcique : réserve de Ca^{2+} , phosphates
 - équilibre acido-basique : réserve tampons par les ions carbonates qui neutralisent les protons acides
- Fonction hématopoïétique : n'est pas propre au tissu osseux
→ dans la moelle osseuse, un tissu un peu différent du tissu osseux : elle colonise les os spongieux au niveau d'une logette osseuse et génère tous les éléments figurés du sang.
= implication dans la multiplication et la différenciation des cellules sanguines = hématopoïèse

Méthodes d'analyse du tissu osseux

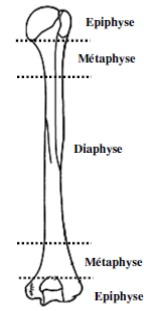
- Radiographie aux rayons X.
- Scanner avec reconstitution 3D.
- Ostéodensitométrie.
- Scintigraphie.
- Imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) :
ex : mise en évidence d'un tassement vertébral d'un cancer du sein.

Critères de classification du tissu osseux

- Anatomiques
- Macroscopiques
- Microscopiques
- De mode de formation.

Les os sont des pièces anatomiquement distinctes et constituent le tissu osseux et le squelette.
Il existe 3 variétés anatomiques d'os :

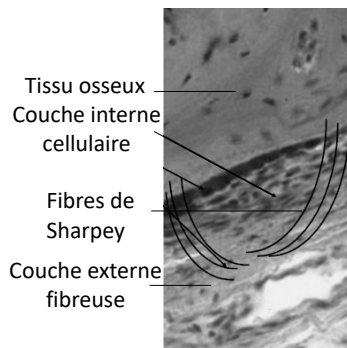
- Les os longs en 3 parties :
 - l'épiphyse = extrémités élargies et arrondies
 - la métaphyse = parties intermédiaires coniques
 - la diaphyse = fût central
 Ex : fémur, tibia, humérus
- Les os courts : os du carpe, phalanges, vertèbres
- Les os plats : le sternum, les côtes, os du bassin ou du crâne, les omoplates



→ Les os sont reliés entre eux par 2 types d'articulations :

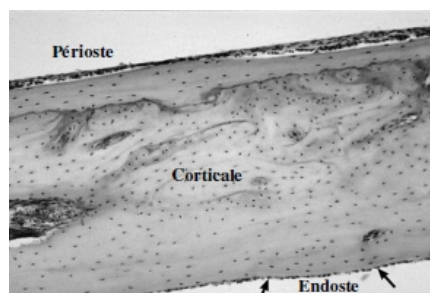
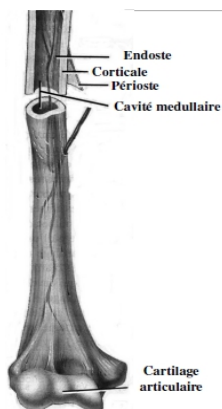
- fixées = zones de contact constituées d'os, de cartilage fibreux ou de TC dense
- mobiles = existence d'une cavité articulaire, zones de contact osseux constituées de cartilages articulaires : cartilage hyalin

La surface de tous les os est recouverte par le périoste = gaine conjonctive à l'exception des cartilages articulaires et de l'insertion des ligaments. Le périoste est constituée de deux couches :



- La couche interne // couche cellulaire
 - contient des cellules bordantes qui peuvent se différencier en ostéoblastes
- La couche externe fibreuse
 - constituée de **TC dense** et de fibres de collagène groupées en faisceaux arciformes = les fibres de Sharpey → traversent la couche interne pour se lier étroitement au tissu osseux sous-jacent

L'endoste recouvre toutes les cavités vascularisées à l'intérieur des os contiennent du tissu conjonctif lâche :
→ L'endoste est une fine couche de TC lâche renfermant des cellules ostéo-progénitrices capables de se transformer en ostéoblastes et borde la cavité centrale ou cavité médullaire des os longs.



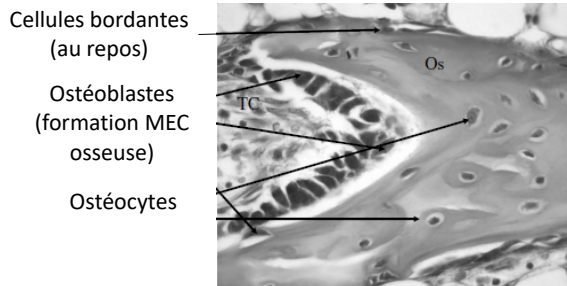
1. Les types cellulaires du tissu osseux

Les deux types de cellules ont des actions antagonistes et des origines différentes :

- Les cellules ostéoformatrices = formation du tissu osseux → **origine mésenchymateuse**
→ ostéoblastes, ostéocytes, cellules bordantes
- Les cellules destructrices = résorption du tissu osseux → dérivent de la **lignée sanguine hématopoïétique monocytaire/macrophagique** → ostéoclastes

Les cellules ostéoformatrices

→ continuum entre les différentes cellules provenant de cellules souches à potentialité ostéoformatrice :
→ persistance chez l'adulte au niveau de l'endoste, provenant des cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse.



1. Les cellules bordantes = ostéoprogénitrices

Elles se situent à la périphérie des pièces osseuses.
Une fois activées, elles deviennent des ostéoblastes qui synthétisent la MEC osseuse :

→ une partie seulement s'intégrera complètement dans l'os en prenant le nom d'ostéocytes à l'intérieur de petites logettes ou ostéoplastes.

→ **Pas d'activité métabolique importante** : pauvre en organites intracytoplasmiques.

2. Les ostéoblastes

Ce sont des cellules très actives apposées à la surface des pièces osseuses en cours de formation.

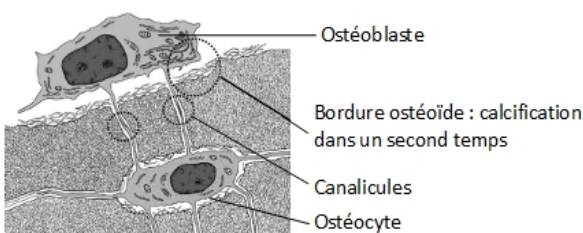
Elles sont de forme cubique au noyau ovalaire et possèdent de nombreux prolongements cytoplasmiques, à activité phosphatase alcaline, s'enfonçant dans la MEC.

→ Ils possèdent un cytoplasme basophile riche en organites impliqués dans la synthèse protéique :

- nombreuses mitochondries
- granules renfermant des sels de calcium

La communication entre eux et avec les ostéocytes par de nombreuses jonctions communicantes = jonctions GAP.

Ils synthétisent une MEC riche en fibres de collagène I = formation de la bordure ostéoïde puis minéralisation, à distance de la cellule ostéoblaste, par sécrétion de sels de calcium, phosphates, carbonate de calcium et leur précipitation sous formes de cristaux.



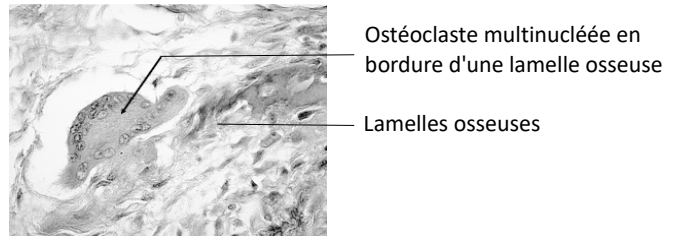
Les ostéoclastes = ostéorésorbantes

Ce sont les seules cellules capables de résorber une MEC minéralisée.

Ce sont des cellules volumineuses : d=50-100µm.

Ils ont la particularité d'être **multinucléées** avec 30 à 50 noyaux par cellule.

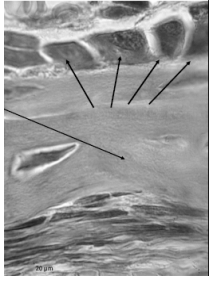
Ce sont des cellules d'**origine hématopoïétique** : dérivent de monocytes différenciés qui ont fusionnés entre eux sous l'effet du M-CSF = origine commune avec les cellules de la lignée monocytes/macrophages.



Ce sont des cellules très mobiles.

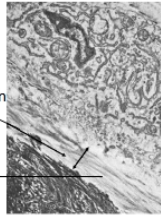
Étapes de la résorption de la MEC osseuse :

1. Fixation des ostéoclastes comme des ventouses sur la MEC osseuse grâce à certaines intégrines :
 - Intégrines $\alpha\beta3$
 - Intégrines $\alpha2\beta1$→ Reconnaissance des protéines de la MEC portant un motif d'a-a de type RGDS : arginine – glycine – acide aspartique – sérine
Ou motif RGD : arginine – glycine – aspartate
→ se fixent au niveau des macromolécules de la MEC tels que : vitronectine, collagène, fibronectine, thrombospondine.
2. C'est un système d'ancrage multiple ou podosomes :
→ liaison au cytosquelette, relié aux microfilaments d'actine par des protéines de connexion (taline, vinculine).
Les microfilaments d'actine sont disposés de manière perpendiculaire à la surface de la cellule.
3. C'est un système ventouse = anneau périphérique de scellage :
→ aboutit à la formation d'une chambre étanche = lacune de Howship au niveau de laquelle l'ostéoclaste émet de très nombreuses microvillosités = bordure en brosse.
Cela permet une augmentation de la surface d'échange et l'intégration de nombreux transporteurs.



Bordure ostéoïde : calcification dans un second temps

Striation du collagène I



→ Le devenir des ostéoblastes :

- mort par apoptose
- s'enfoncent progressivement dans la MEC minéralisée et finissent par être complètement entourés de celle-ci pour devenir des ostéocytes
- cellules bordantes de nouveau

3. Les ostéocytes

Les ostéocytes sont des ostéoblastes totalement différenciés, de forme allongée et parallèle à la surface osseuse.

Ils émettent de longs prolongements cytoplasmiques cheminant dans des canalicules au sein de la MEC minéralisée pour permettre le contact par l'intermédiaire de jonctions communicantes avec :

- les ostéocytes voisins
- les ostéoblastes de la surface

→ Diffusion de l'eau et des nutriments au travers de l'os par l'intermédiaire du réseau des canalicules.

Les ostéocytes restent à l'intérieur des ostéoplastes et sont toujours séparés de la MEC minéralisée par un espace péri-ostéocytaire :

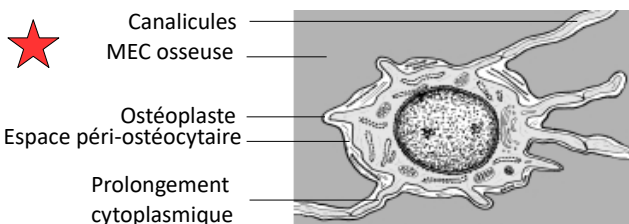
- non minéralisé
- riche en fibres de collagène I et en PG

Leur activité métabolique est réduite, ils sont **incapables de se diviser** et impose que le renouvellement du tissu osseux qui les entoure ne peut se réaliser uniquement par des étapes du remodelage avec destruction/synthèse = résorption et renouvellement permanent du tissu osseux.

→ Les ostéocytes captent toutes les informations sur l'état de l'os et plus particulièrement sur l'état de la MEC.

Ils les transmettent aux ostéoblastes de surface qui décident de synthétiser de la MEC (en cas de contraintes mécaniques importantes) ou non.

Les ostéocytes participent ainsi de manière fondamentale au remodelage osseux.



Les ostéoclastes vont s'accoler à la surface des lamelles osseuses, lorsqu'elles ont été recrutées par les ostéoblastes qui eux ont reçu l'information des ostéocytes, et vont résorber cet os par largage de protons acides.

Ces protons proviennent de l'appareil lysosomal extrêmement développé des ostéoclastes (car ils ont la même origine que les monocytes/macrophages = appareil lysosomal développé pour phagocytose).

→ certaines enzymes des ostéoclastes fonctionnent à pH acide tels que les hydrolases et les enzymes hydrolytiques.

4. Dans la lacune de résorption :

→ Injection des ions H^+ grâce aux pompes à protons de la paroi des microvillosités = acidification de la lacune de Howship

→ Déversement des enzymes lytiques responsables de la dégradation du tissu osseux dont l'activité nécessite un pH acide :

- Collagénases
- Métalloprotéinases
- Phosphatase acide
- Cathepsine
- Sérine protéases

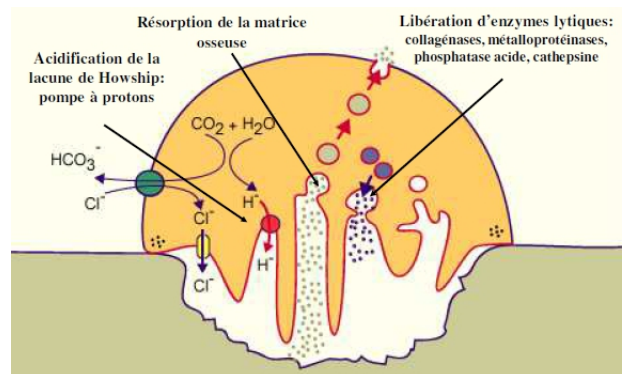
La résorption est stimulée par :

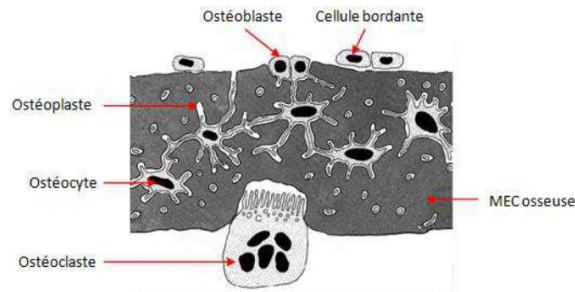
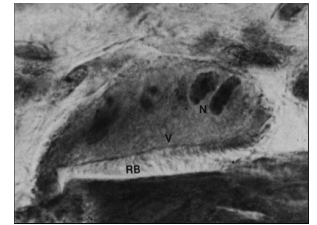
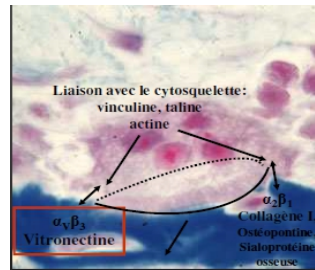
- les hormones parathyroïdienne, PTH
- la vitamine D

et elle est inhibée par la calcitonine.

Le devenir des ostéoclastes après avoir creusé une lacune dans l'os de 40µm de profondeur :

- Déplacement pour une nouvelle phase d'adhésion-résorption-migration
- Mort par apoptose
- Remplacés par des macrophages : nettoyage des débris





Les 4 types de cellules du tissu osseux.

2. La matrice extracellulaire de l'os

L'os est le tissu le moins hydraté de l'organisme bien que la MEC comporte 50% d'eau.

Elle est caractérisée par sa calcification, sa minéralisation et comporte deux phases : organique et minérale.

La phase organique

= 30% du poids sec de l'os.

→ Le composant principal est le collagène I avec des PG en faible quantité.

Elle est synthétisée par les ostéoblastes dans la bordure ostéoïde : MEC non minéralisée.

Elle comporte également de nombreuses autres protéines :

- Ostéopontine
→ liaison entre les ostéocytes et la phase minérale
→ fixation des ostéoclastes
- Ostéonectine
→ liaison, affinité pour le collagène I et calcium de la phase minérale.
→ permet la croissance des cristaux
- Ostéocalcine
= protéine non collagénique la plus importante
→ liaison avec la phase minérale
→ marqueur de l'ostéoformation
→ stimulation des ostéoclastes
- Sialoprotéines
- Thrombospondine
→ liaison des ostéocytes à la MEC par des intégrines

La phase minérale

= 70% du poids sec de l'os.

→ Fonction de soutien mécanique liée à sa dureté.

Elle est essentiellement composée de cristaux d'hydroxyapatite = phosphate de calcium cristallisé = sels de calcium

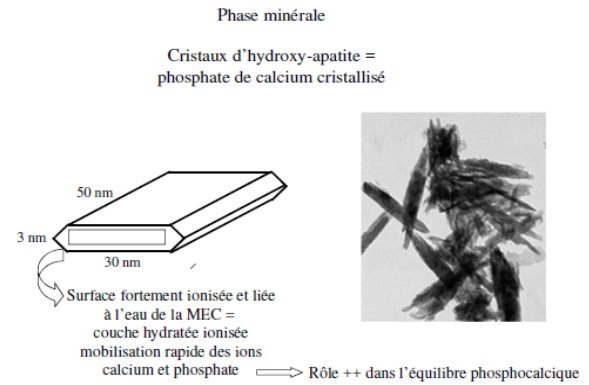
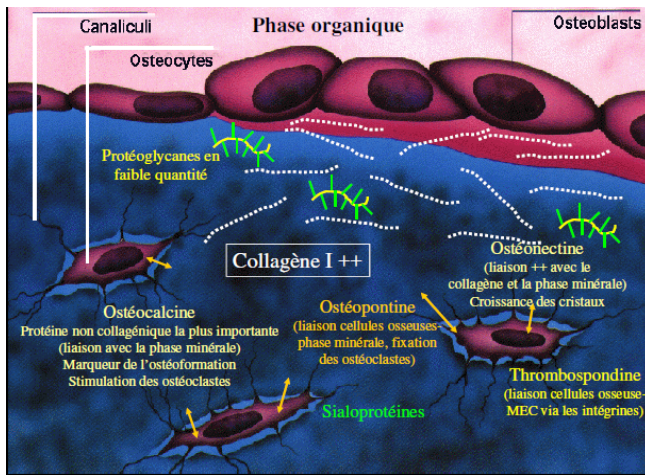
→ visibles en ME, forme hexagonale (50nm de long, 30nm de large et 3nm d'épaisseur).

Sa surface est fortement ionisée et liée à l'eau de la matrice => forme une couche hydratée ionisée = zone où les ions calcium et phosphates sont facilement mobilisables pour être remis en circulation.

→ Rôle majeur dans l'équilibre phosphocalcique :

MEC osseuse renferme 98% du calcium de l'organisme.

→ substitution possible des ions carbonate aux ions phosphates : formation des cristaux de carbonates de calcium.



Les phases de formation du tissu osseux : (résumé)

→ Disposition de cellules ostéoprogénitrices (= cellules bordantes) sur la matrice érodée : division et transformation en ostéoblastes

1. Élaboration de la bordure ostéoïde par les ostéoblastes : (phase organique de la MEC osseuse)
 - MEC non minéralisée
 - Synthèse stimulée sous l'influence variée :
 - Hormones : androgènes, œstrogènes
 - Vitamine D
 - Facteurs de croissance
 - BMP
2. Processus de minéralisation de la MEC nouvellement élaborée **à distance des ostéoblastes**.
 - La phase minérale est formée au niveau d'un front de minéralisation par précipitation des sels de calcium sécrétés par les ostéoblastes formant les cristaux d'hydroxyapatite sur les fibres de collagène.
 - Cette minéralisation se fait grâce à des phosphatases alcalines émises par les prolongements cytoplasmiques des ostéoblastes.
 - Une fois à saturation en calcium et phosphates atteinte → cristallisation en hydroxyapatite peut être rapide (phase minérale de la MEC osseuse)

La concentration en calcium est un élément clé de ce processus → toute diminution des réserves en calcium dans l'organisme peut avoir des conséquences pathologiques (rachitisme, ostéomalacie).

→ Carence en vitamine D3 : favorise l'absorption du calcium intestinal et sa fixation sur l'os.

3. Les modes d'organisation du tissu osseux

→ Organisation de l'architecture du tissu osseux selon 2 schémas par des critères microscopiques : la disposition des fibres de collagène dans la MEC permet de distinguer les 2 types de tissus osseux :

- x L'os réticulaire = tissé = immature
- x L'os lamellaire = mature

Les critères de mode d'apparition :

- Selon la nature du tissu à partir duquel se forme l'os :
 - directement à partir du mésenchyme ou d'un TC = ossification intraconjonctive
 - à partir d'un modèle cartilagineux = ossification endochondrale
- Selon le moment d'apparition :
 - Os primaire = réticulaire
 - Os secondaire = lamellaire

Os non lamellaire / Os réticulaire / tissé / immature

L'os réticulaire se forme à partir d'un tissu non osseux :

- à partir du mésenchyme ou TC = ossification intraconjonctive ou endomembranaire
- à partir du cartilage = ossification endochondrale

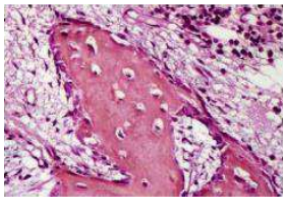
Les ostéocytes présents dans l'os réticulaire ont une disposition sans ordre apparent et sont peu nombreux.

Les fibres de collagène I sont regroupées en faisceaux entrecroisés sans ordre apparent, sans direction préférentielle au sein d'une MEC peu minéralisée → peu minéralisée car peu de contraintes mécaniques.

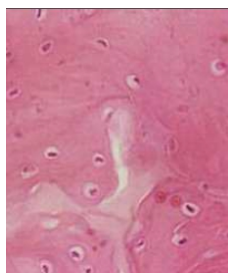
Les os non lamellaire résulte de l'ossification primaire : → type d'organisation transitoire visible lors des phases d'ossification primaire :

- Fœtus
- Enfant à la fin de l'adolescence
- Chez l'adulte :
 - après une fracture, type transitoire
 - lors de certaines maladies comme la maladie de Paget
 - aux zones d'insertion des gros tendons

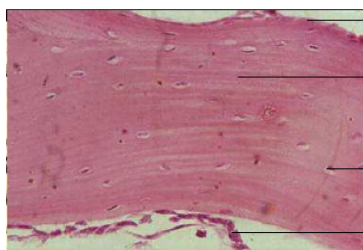
L'os immature est amené à disparaître complètement chez l'adulte, remplacé par l'os lamellaire en dehors des zones d'insertion des gros tendons.



Tissu non lamellaire mais tissé



Tissu réticulaire : fibres de collagène I en faisceaux non orientés (non visible ici)



- Endoste en bordure
- Aspect de striation = apposition des lamelles osseuses
- Ostéocytes
- Bordure ostéoblastique

Tissu osseux lamellaires (plus de place de l'autre côté...)

Os lamellaire / Os adulte / Os mature

Chez l'adulte, le tissu osseux toujours organisé en lamelles superposées = os type lamellaire et ne peut pas se former à partir d'un tissu non osseux : se forme à partir de l'os réticulaire, suite à l'ossification primaire et résulte de l'ossification secondaire.

Il existe 2 types de lamelles en alternance :

- Lamelles fibrillaires : très riches en fibres de collagène, épaisseur et minéralisation moindre
- Lamelles cimentantes : plus épaisses et fortement minéralisées

Les fibres de collagène I au sein des lamelles osseuses sont parallèles entre elles pour former des lamelles superposées → modification de direction d'une lamelle à l'autre d'un angle d'environ 90° = orientation multidirectionnelle.

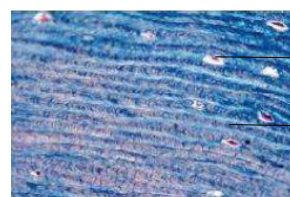
- Les ostéocytes sont disposés à la frontière entre 2 lamelles contiguës.
- Les ostéoblastes sont disposés en périphérie. → Ils synthétisent les lamelles osseuses en périphérie puis deviennent des ostéocytes lorsque d'autres lamelles osseuses sont synthétisées et se superposent : les ostéocytes entre 2 lamelles.

Les os lamellaires sont le siège de remaniement important tout au long de la vie dû aux contraintes mécaniques changeantes et à l'environnement = remodelage osseux.

Selon l'agencement des lamelles, il existe 2 types :

- Os lamellaire spongieux ou trabéculaire
- Os lamellaire compact ou os Haversien

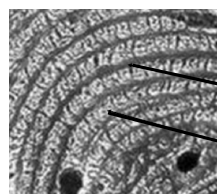
→ Selon le degré d'organisation des lamelles osseuses, l'os sera plus ou moins poreux.



- Chondrocytes entre deux lamelles osseuses
- Lamelles osseuses superposées



- Ostéoclaste et chambre de résorption
- Os spongieux : travées osseuses
- Ostéocytes, lamelles osseuses
- Logette osseuse
- TC lâche avec ou sans activité hématopoïétique
- Endoste tapissant les logettes osseuses avec cellules ostéoformatrices



- Lamelles fibrillaires
- Lamelles cimentantes

Selon l'agencement des lamelles, il existe deux types d'os mature : spongieux/trabéculaire ou compact/Haversien.

Tissu lamellaire des os spongieux // trabéculaire

Les os spongieux peuvent se localiser au niveau :

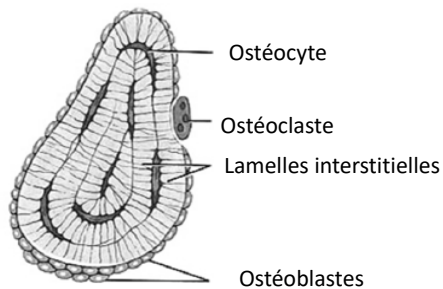
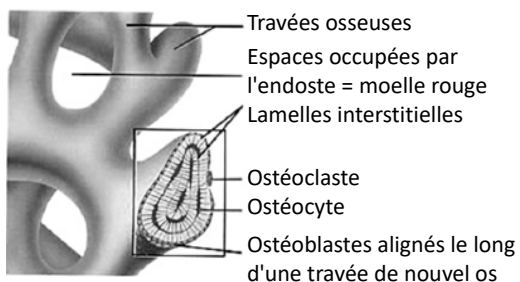
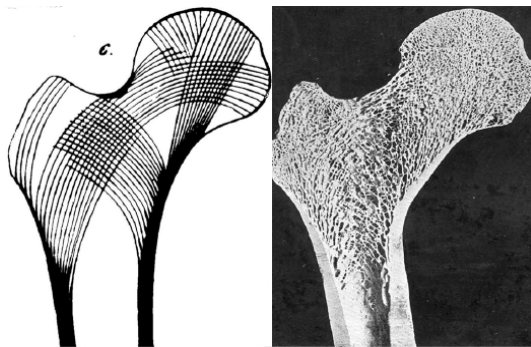
- épiphyses et métaphyses des os longs
- partie médullaire = interne des os plats et des os courts

Les lamelles osseuses forment un réseau 3D de travées anastomosées entre elles = constitution d'un véritable labyrinthe dont les espaces libres sont occupés par l'endoste formant la moelle osseuse.

La moelle osseuse est constituée de **TC très riche en fibres de réticuline** donc est **riche en tissu adipeux**.

Elle a une fonction hématopoïétique = moelle rouge dans certains os plats chez l'adulte tels que le sternum et l'os iliaque.

Malgré son aspect désordonné, l'os spongieux a une architecture soumise aux contraintes mécaniques et est très solide : la disposition des travées est non aléatoire.



Tissu lamellaire des os compacts // Haversien

Les os compacts peuvent se localiser au niveau :

- diaphyses des os longs
- partie corticale = externe des os plats et des os courts

L'ostéone est l'unité de base, petit cylindre de lamelles osseuses concentriques : d=1mm ; L = plusieurs cm

Chaque ostéone est centré par un canal de Havers = canal longitudinal, d=80µm et renferme :

- TC lâche
- Capillaires sanguins et lymphatiques
- Fibres nerveuses amyéliniques

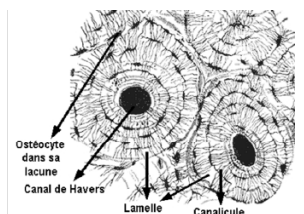
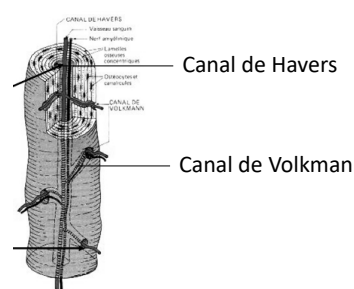
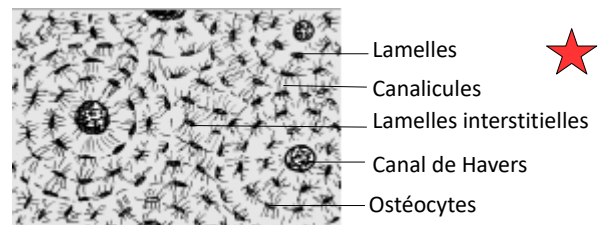
Les canaux de Volkman = canaux transversaux ou obliques permettant la communication des canaux de Havers soit entre eux, soit vers l'extérieur, périoste et endoste.

Le système de Havers correspond à l'ensemble des ostéones, imbriqués les uns à côté des autres dans le sens de la longueur de l'os. Il est particulièrement développé dans la diaphyse des os longs.

En coupe transversale, les ostéones apparaissent circulaires, séparés les uns des autres par des lamelles osseuses concentriques ou système interstitiel :

- Le système interstitiel
→ représente d'anciens ostéones partiellement dégradés par le processus continu de remaniement osseux = lamelles interstitielles
- Le système circonférentiels externe et interne :
→ correspond aux parois de l'os constituées de lamelles osseuses circonférentielles autour de l'endoste (dans la canal médullaire) ou du périoste (autour de l'os).

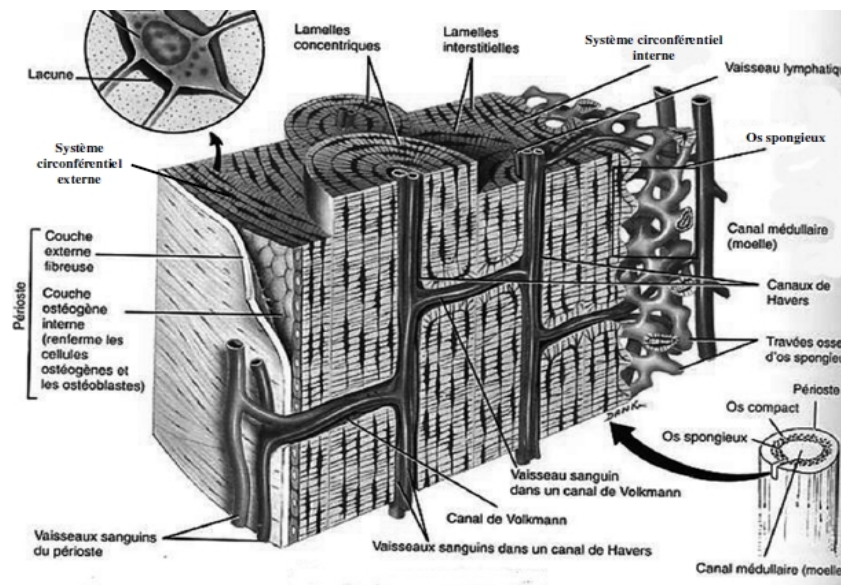
Le système circonférentielle interne fusionne avec les travées osseuses de l'os spongieux.



Selon des localisations propres à chaque os, le tissu adulte lamellaire organisé en lamelles apparaît spongieux ou compact :

- Exemple d'un os long, le tibia en coupe longitudinale :
 - La diaphyse = partie centrale de l'os = os lamellaire compact
 - Les épiphyses et métaphyses = extrémités, structure en éponge = os lamellaire spongieux
- Dans les os courts et les os plats :
 - La partie corticale = externe = os compact
 - La partie médullaire = interne = os spongieux

La jonction entre os trabéculaire et os corticale (= compact) est **brutale**.



4. Les mécanismes d'ossification et de croissance des os

Le tissu osseux apparaît de façon séquentielle : au cours de la vie fœtale à partir d'un modèle de squelette mésenchymateux préexistant : ce sont les points d'ossification. Ensuite, le tissu osseux se développe en suivant la croissance de l'enfant jusqu'à la fin de l'adolescence qui signe la fin de la croissance osseuse. Les os se remanient continuellement chez l'adulte pour se renouveler et s'adapter aux contraintes mécaniques changeantes : c'est le remodelage osseux.

Il existe deux types de mécanismes d'ossification au cours de la vie :

- Mécanismes d'ossification primaire :
 - Fabrication de novo de tissu osseux
 - = Os primaire ou immature ou réticulaire ou tissé
- Mécanismes d'ossification secondaire :
 - Remodelage du tissu osseux en place
 - = Os mature ou secondaire ou lamellaire

- L'ossification primaire

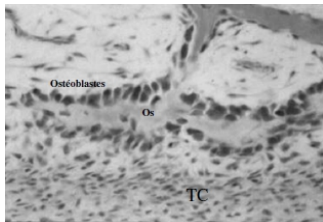
L'ossification primaire permet l'apparition ou remplacement du tissu osseux toujours au sein d'un tissu mésenchymateux qui peut être du au tissu conjonctif (= ossification intraconjonctive) ou au cartilage (=ossification endochondrale).

Ossification intraconjonctive

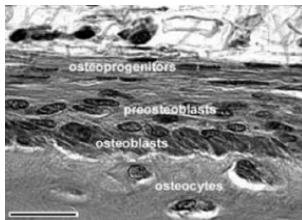
L'ossification se fait à partir d'un tissu conjonctif.

→ Exemple de lieux de l'ossification :

- *L'ossification de membrane ou endomembraneuse :*
a lieu lors du remplacement des pièces mésenchymateuses qui constituent, par ex, la boîte crânienne chez le fœtus et le/la nouveau-né-e (= fontanelles).



- *L'ossification périostique :*
a lieu pendant la croissance, au niveau de la face profonde du périoste pour assurer la **croissance en épaisseur des os**.



Processus :

- 1. Différenciation** des cellules mésenchymateuses en cellules ostéoprogénitrices, puis en ostéoblastes directement dans un tissu de nature conjonctive.
- 2. Elaboration d'une MEC osseuse** par les ostéoblastes :
- Formation d'une pièce osseuse particulière (ex : boîte crânienne)
OU
- Apposition de nouvelles lamelles osseuses à un os existant.

Ossification endochondrale

L'ossification se fait à partir de cartilage hyalin préexistant.

→ Invasion de ce modèle par des vaisseaux sanguins provoquant des modifications du tissu cartilagineux et aboutir à son remplacement par de l'os.

→ Exemple de lieux de l'ossification :

- Au niveau des cartilage de conjugaison des os longs
→ assure la **croissance en longueur des os**.

Les cartilages de conjugaison sont situés entre la métaphyse et l'épiphyse.

Processus :

- 1. Condensation et différenciation** des cellules mésenchymateuses en cartilage = **Formation d'un modèle squelettique de nature cartilagineuse**.
- Des cellules du périchondre se transforment en ostéoblastes = **Formation de la virole osseuse périostique** et ossification intraconjonctive.
- À proximité du front d'ossification, de chaque côté de la virole, les chondrocytes se multiplient de façon intense pour former des groupes isogéniques axiaux (aplatés, empilés les uns sur les autres)
= **cartilage sérié** : permet au tissu cartilagineux
→ de ne pas disparaître complètement face au tissu osseux
→ mais seulement de reculer et d'être repoussé vers les extrémités de la pièce osseuse en cours de fabrication ou de croissance.
- Augmentation de volume des chondrocytes sous-jacents = **cartilage hypertrophié**, zone hypertrophiée.
- Synthèse de collagène X et de la phosphatase alcaline par les chondrocytes aboutissant à la calcification de la MEC = **cartilage calcifié**.
- La calcification du cartilage la sécrétion de VEGF (*vascular endothelial growth factor*) par les chondrocytes et recrutent ainsi des vaisseaux sanguins (= **bourgeons conjonctivo-vasculaires**) qui envahissent les zones cartilagineuses.
- Dégénérescence** des chondrocytes hypertrophiés par apoptose et via les chondroclastes d'origine monocytaire, apportés par les vaisseaux sanguins, qui détruisent les parois calcifiées des chondrocytes hypertrophiés.
- Remplacement par des ostéoblastes** d'origine ostéoprogénitrice, apportés par les vaisseaux sanguins, qui élaborent une **MEC osseuse non minéralisée** (= bordure ostéoïde) sur les reliquats du cartilage calcifié pour

former un tissu osseux non lamellaire.

9. Destruction de ce tissu osseux immature par les ostéoclastes et est remplacé par du tissu osseux lamellaire, mature.

10. Le cartilage sérié est détruit au fur et à mesure que le front d'ossification est repoussé au cours de la croissance.

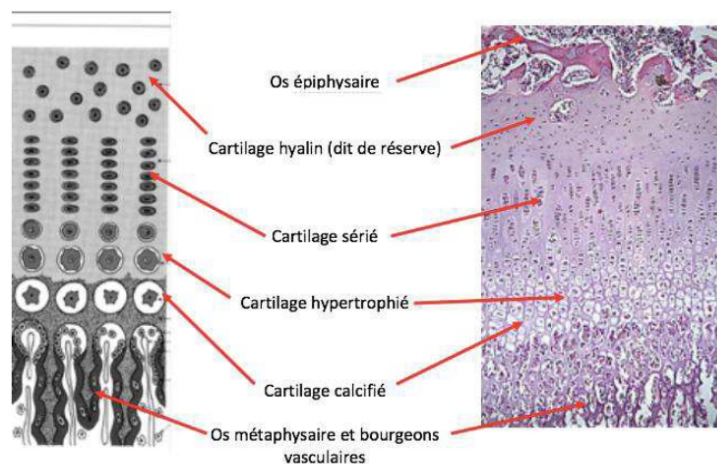
→ **Apparition de centres d'ossification épiphysaires.**

→ Aux extrémités, du cartilage hyalin persiste et correspond aux cartilages de conjugaison. Après la puberté, sous l'influence des modifications hormonales notamment les stéroïdes sexuelles, les chondrocytes s'arrêtent de se multiplier avec disparition des cartilages de conjugaison et du cartilage sérié.

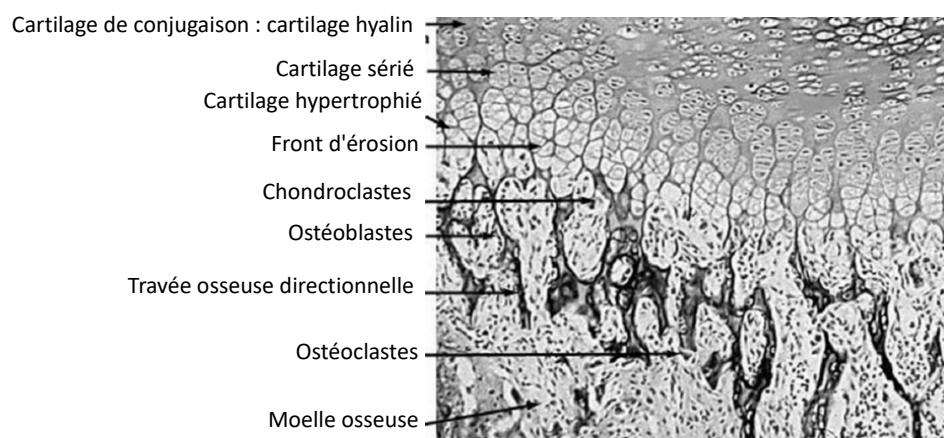
= Fin de la croissance de l'os : croissance en taille de l'individu est alors terminée.

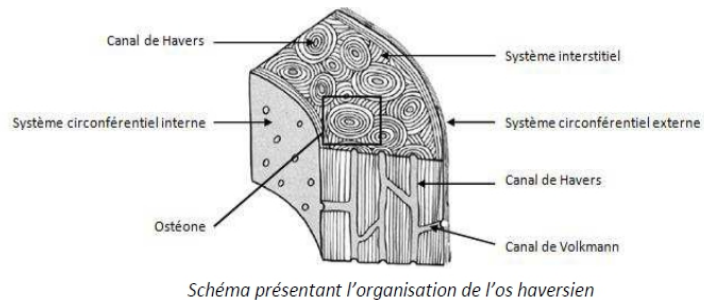
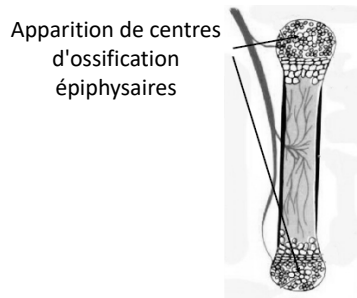
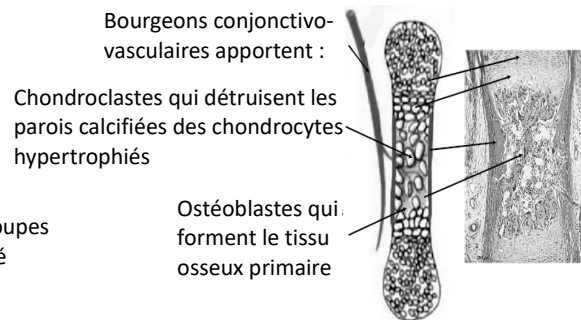
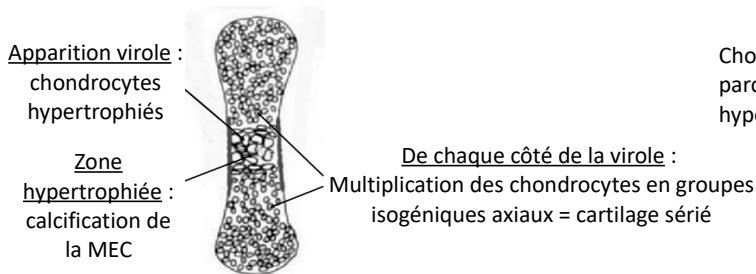
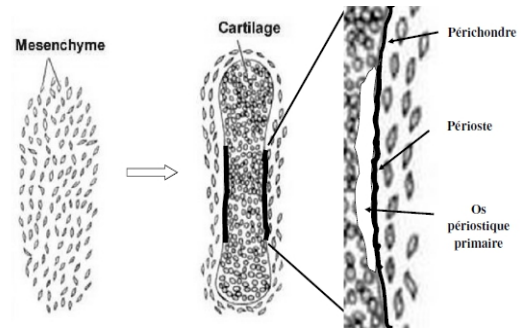
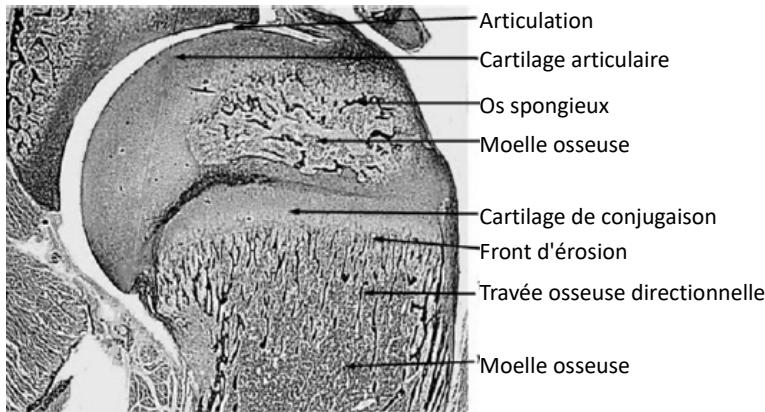
Exemple de pathologie :

- *Puberté précoce* : due à un dérèglement hormonal. Les mécanismes d'ossification sont dépendantes des hormones surrénaliens également → sécrétion anormalement élevée et précoce (d'oestrogène par exemple) entraîne la disparition rapide des cartilages de conjugaison expliquant la petite taille.
- *Mutation des récepteurs aux oestrogènes* entraîne l'insensibilité de ces derniers aux oestrogènes → croissance ne s'arrête pas et continue.



Parallèle entre un schéma et une photo (MO) permettant de situer les différents type de cartilage.





● L'ossification secondaire

Ce sont tous les mécanismes de remplacement d'un tissu osseux préexistant de type os primaire par un nouveau tissu de type os secondaire : intervient à la suite des ossifications primaires (intraconjonctives et endochondrales) cf. III. 3.

x Les phases du remodelage osseux

Ensemble des mécanismes étroitement contrôlés permettant l'adaptation du squelette :

- à la croissance
- aux nouvelles contraintes mécaniques pouvant apparaître au cours de la vie :
 - augmentation du poids
 - conditions de travail particulières
- à la réparation des microlésions
- au maintien de l'équilibre phosphocalcique de l'organisme

Association étroite ou coopération entre les ostéoclastes et les ostéoblastes, comportant des phases de quiescence, phases de destruction et phase de formation de l'os.

Au sein d'unités fonctionnelles de remodelage dans lesquelles l'activité des 2 types cellulaires est couplée dans le temps et l'espace.

→ 4 phases :

- Activation de la phase de résorption
- Résorption
- Inversion
- Formation du tissu osseux

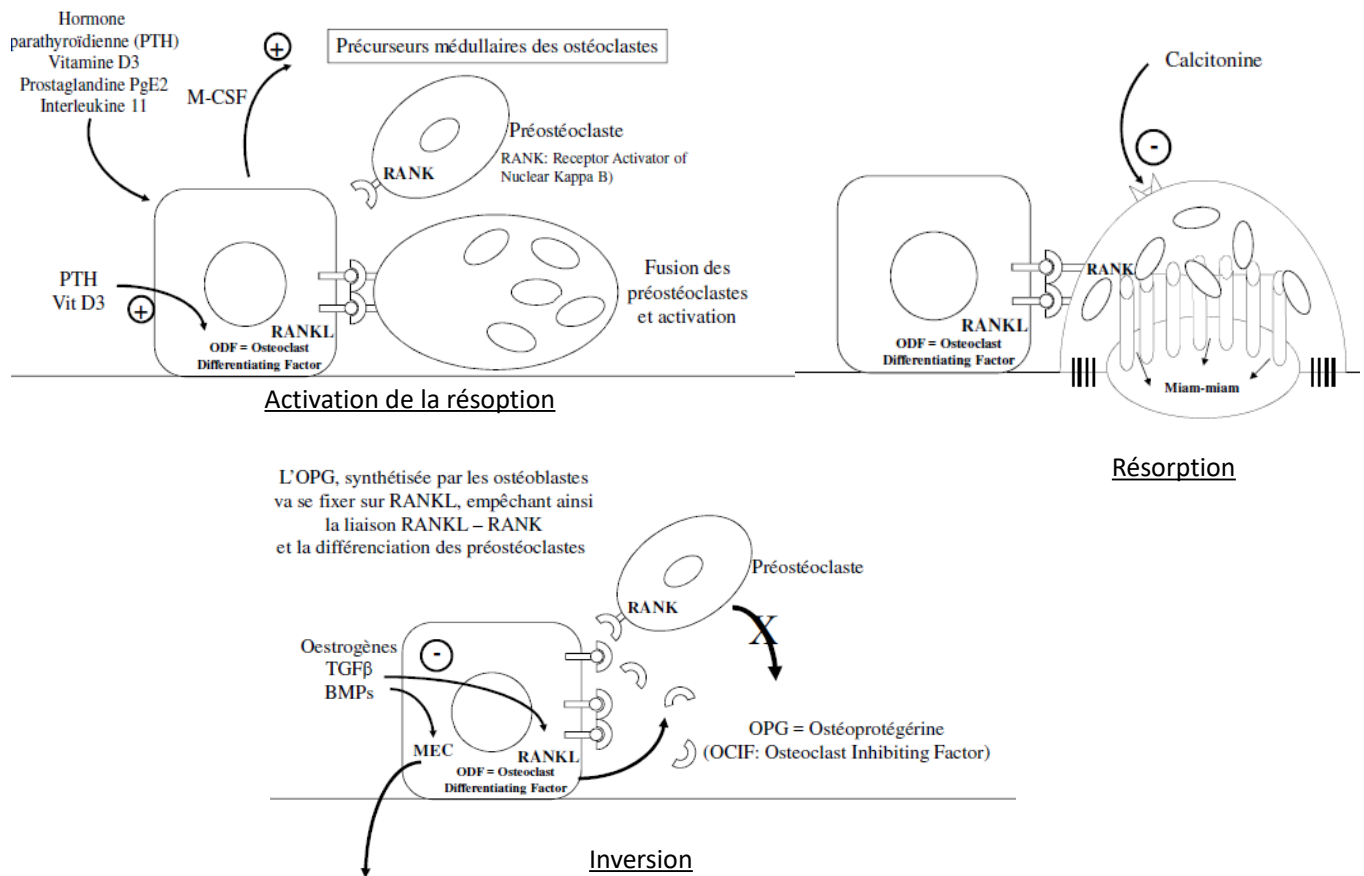
Phase d'activation	Phase de résorption	Phase d'inversion	Phase de formation
1. Recrutement des préostéoclastes : multiplication des précurseurs médullaires des préostéoclastes sous la dépendance du M-CSF. → M-CSF est sécrété par les ostéoblastes en réponse à : • PTH • Vitamine D3 • PgE2 2. Différenciation des préostéoclastes en ostéoclastes actifs : contrôlée par les ostéoblastes par la synthèse de : • ODF = RANKL • OPG = ostéoprotégérine → Activation de la différenciation des préostéoclastes en ostéoclastes par l'association de ODF au récepteur membranaire RANK des préostéoclastes → Inhibition de la différenciation ostéoclastique par OPG se liant à ODF car empêche la fixation de l'ODF sur RANK. 3. Rétraction des cellules bordantes et libèrent l'accès à la surface osseuse pour les ostéoclastes.	Une fois les ostéoclastes fixés sur la matrice osseuse grâce à leur système d'ancrage particulier → Libération dans la lacune de Howship : • protons H⁺ • enzymes lytiques : - Collagénases - Métalloprotéinases - Phosphatase acide - Cathepsine La phase de résorption stimulée par : • PTH • Vitamine D La phase de résorption est inhibée par : • Calcitonine • PgE2	Fixation de l'OPG synthétisée par les ostéoblastes sur RANK : → Blocage de la liaison RANKL-RANK = blocage de la différenciation des préostéoclastes Le devenir des ostéoclastes une fois avoir creusé une lacune dans l'os de 40µm de profondeur : ➤ Déplacement pour une nouvelle phase d'adhésion-résorption-migration ➤ Mort par apoptose ➤ Remplacés par des macrophages qui vont nettoyer les débris	Les cellules ostéoprogénitrices se disposent sur la matrice érodée, se divisent et se transforment en ostéoblastes. 1. Élaboration d'une MEC non minéralisée par les ostéoblastes = bordure ostéoïde Synthèse stimulée sous l'influence variée : • Hormones : androgènes œstrogènes • Vitamine D • Facteurs de croissance • BMP (<i>Bone Morphogenic Protein</i>) 2. MEC nouvellement élaborée subit dans un 2ème temps un processus de minéralisation à distance des ostéoblastes : grâce à la sécrétion par les ostéoblastes de : • Phosphatase alcaline • Ions calcium → Une fois la saturation en calcium et en phosphates atteinte, la cristallisation en hydroxyapatite peut survenir rapidement. Concentration en calcium = élément clé de ce processus.

→ Invalidation du gène codant pour OPG chez la souris entraîne l'**ostéoporose** = diminution de la masse osseuse par augmentation de la destruction osseuse

→ Invalidation du gène codant pour ODF chez la souris entraîne l'**ostéopétrose** = diminution nette des capacités de résorption osseuse.

→ La minéralisation de la bordure ostéoïde n'intervient que si la concentration en calcium est suffisante = concentration en calcium est un élément clé du remodelage osseux.

Exemple : *Carence en vitamine D3 favorise l'absorption intestinale du calcium. Une carence en cette vitamine peut donc avoir des conséquences pathologiques (rachitisme, ostéomalacie).*



x Le capital osseux et la perte osseuse

La masse osseuse :

- augmente pendant la croissance de l'individu jusqu'à l'âge de 20 ans = bilan positif
 - reste stable pendant plusieurs années
 - puis diminue régulièrement avec l'âge : bilan négatif
- diminution de la masse osseuse (=ostéoporose) existe chez les 2 sexes mais surtout nette chez la femme : Après la ménopause, la carence en oestrogènes entraîne souvent des fractures du col du fémur du fait de la déminéralisation globale du squelette chez les femmes ménopausées → augmente le risque de fracture. Nécessite d'une surveillance régulière voire un traitement hormonal substitutif des oestrogènes de synthèse en période pré-ménopausique ou plus tôt pour éviter ces problèmes osseux secondaires.
- + Levée de l'inhibition sur la synthèse de RANKL = activation oscléoclastique.

x Réparation d'une fracture

Le tissu osseux est également capable de se restaurer, se réparer après des fractures en plus des remaniements.

1. Au niveau de la fracture → **destruction tissulaire et hémorragie** qui attirent des granulocytes neutrophiles et des macrophages.
 2. **Ossification primaire** → La zone lésée comblée par du TC puis du cartilage élaboré par des cellules mésenchymateuses. Le tissu est remplacé par de l'os immature → action des cellules ostéogénitrices qui se différencient en ostéoblastes à partir du périoste et de l'endoste avoisinant.
 3. **Ossification secondaire** → Un cal osseux se constitue et est remodelé secondairement par les ostéoclastes puis par de nouveaux ostéoblastes qui élaborent de l'os mature lamellaire.
- => Réduction de la fracture par alignement et maintien grâce aux plâtres, broches, fixateurs externes.