

LES TISSUS DE SOUTIENS – LES TISSUS OSSEUX

C'est un tissu de soutien dont la matrice est rigide du fait de la minéralisation. Les cellules qui secrètent cette substance sont les cellules de la lignée **ostéoblastique**. Le tissu osseux subit un renouvellement et aura donc une activité cellulaire importante.

Tissu adapté à son rôle:

- **Soutient** de l'organisme
- Par sa rigidité permet la **protection** des **organes** vitaux comme le SNC, cage thoracique
- Le diaphragme s'appuie sur ce tissu osseux
- **Réserve de calcium** de l'organisme intervenant dans le métabolisme phospho-calcique
- Les cavités médullaires ont la **moelle osseuse hématogène**, dont l'endoste intervient dans l'hématopoïèse.

Moyen d'observation:

- Au MO: observable grâce à
 - ➔ **Déminéralisation** des tissus via chélateur de Calcium: étudie **cellule** et la **SFA** (détruit la phase minérale)
 - ➔ Technique de **meulage** jusqu'à avoir une tranche fine (10-20 μ), détruisant la phase organique.
- **On ne peut pas observer les deux phases à la fois, minérale et organique.**
- Au ME on voit du **REG** légèrement **dilaté** avec entre autre un **golgi développé**. Ces cellules sécrètent la matrice qui va se calcifier. L'ostéoblaste va sécréter de la matrice tout autour de sa surface de sorte qu'il sera entouré de matrice et deviendra un ostéocyte.

Deux variétés de cellules:

- Celles responsables de la **formation** osseuse: **lignée ostéoblastique**
 - Cellule mature est l'**ostéocyte** se trouvant à l'intérieur du tissu osseux et sera entièrement entouré de matrice calcifiée. Corps cellulaire **petit et ovalaire**, se logant dans des petits espaces (ostéoplastes), envoyant des **prolongements** qui le lient aux cellules voisines. Dans les tissus osseux il y a un réseau d'espace continu à travers. Communication par **jonction** de type **GAP**.
 - **Ostéoblastes** est la cellule jeune trouvée à la surface du TO, se dispose en **rangée** contre la matrice osseuse, cellules plus globuleuses (**cubique**) à **noyau** très **actif** et un **cytoplasme** qui est **basophile**, elles sont en contact avec la matrice osseuse. Les ostéoblastes peuvent devenir des ostéocytes, soit mourir par apoptose ou devenir quiescente. Deux origines: Se forme à partir des **cellules quiescentes** soit à partir de **précurseur présent** dans le stroma de la moelle hématogène ou graisseuse.
 - **Cellule quiescente** qui bordent le tissu, cellules allongées au contact de la matrice calcifiée et appelé soit *Endoste* soit *cellules bordantes*.
- Celles responsables de la **destruction** osseuse: **lignée ostéoclastique**
 - Aspect strié correspondant à une **bordure en brosse**. **50-100 μ** avec une **dizaine** de **noyau** au contact du tissu osseux calcifié en train de creuser une lacune de Howship.
 - Au ME: on voit la multi-nucléation avec du côté de la moelle osseuse. Au contact du tissu osseux on trouvera un **anneau d'actine**, surmonté d'une **zone claire dépourvue d'organites cellulaires**. On aura un domaine d'appui au tissu osseux et un domaine de lacunes comportant des microvillosités, vacuole d'endocytose. **Dans les lacunes on trouvera des débris minéraux et collagène**.
 - **Détermine** un **microenvironnement** qui est totalement **isolé** du reste tissulaire grâce à l'anneau d'actine, laissant un **espace** dans lequel va pouvoir se faire la **lyse** du tissu osseux.
 - **Origine:** famille des **macrophages**. Se forment à partir des **précurseurs** de types **monocytes**, mononucléée qui vont être activés, fusionnés... formant les préostéoclastes qui seront activés de manière définitive s'associant à l'os et commencer son travail.

La matrice osseuse contient deux phases:

- **Une phase organique**
 - Protéines collagéniques prépondérantes: **Collagène I** (90% du poids sec déminéralisé) formant de volumineuses fibres, et collagène V (1-2%)
 - **GAG** et **PG** en quantité **faible** (1%)
 - Protéines non-collagéniques:
 - **Séalo protéine**
 - **Ostéonectine** associée aux fibrilles de **collagène** et à la phase **minérale**
 - **Ostéocalcine**: à forte affinité pour le **calcium**, pourra être mesurée pour avoir une indication de la formation osseuse.
 - **Ostéopontine**: formant un **lien** entre **ostéoclastes** par l'intermédiaire des **intégrines**.

LES TISSUS DE SOUTIENS – LES TISSUS OSSEUX

- **La phase minérale** présente des **cristaux** de **phosphate** de Ca^{++} (Hydroxy apatite) se déposant le long de la fibrille de collagène et lorsque le tissu osseux est normal, l'ensemble des fibrille de collagène est masqué par ces cristaux. Il y aura une phase centrale, vraiment cristallisée, mais tout autour on aura un nuage ionique de calcium et phosphate qui va constituer une partie échangeable avec le reste de l'environnement osseux.

Le **renouvellement** osseux se fait de l'ordre de **10% par année**. A pour but d'adapter le squelette aux modifications de postures et également va avoir pour rôle de maintenir la quantité de la qualité du tissu osseux.

I. Le modelage osseux

Se fait dans les BMU (Bone Modeling/Multicellulaire Unit) en quatre phases:

- Phase **d'activation**
- Phase de **résorption** du tissu osseux
- Phase **d'inversion**
- Phase de **formation** du tissu osseux

Résorption: 1-2 semaines ; Formation: 3 mois

1. Activation

La travée quiescente est bordé d'endoste ou cellules bordantes, reposent sur l'os calcifié mais entre l'os calcifié et la cellule bordante il y a un très fin **liseré** qui est constitué uniquement de la **Matrice organique** appelé **Osteoïde**.

Les **ostéoclastes** ne peuvent **adhérer** que sur l'os **calcifié**: la **première phase** va correspondre à la **retraction** des **cellules bordantes** et à la **destruction** du liseré **d'ostéoïde** permettant l'adhérence des ostéoclastes. On aura aussi une **prolifération** des précurseurs médullaire des ostéoclastes sous l'effet du **M-CSF** (myeloïde colony stimulating factor) sécrété par les ostéoblastes. Stimulé aussi par:

- **Parathormone** sécrété par la parathyroïde, où la vitamine D3
- **Prostaglandine**
- Facteur de stimulation des précurseurs

2. Différenciation des précurseurs et resorption

Dépendante de 3 facteurs:

- **OPG** (ostéoprotégerine)
- **RANK** (recepteur activator of nucléar factor kappa B)
- **RANK-L** (Ligand)

Le RANK-L se trouve à la surface des ostéoblastes, le récepteur **RANK** se trouve à la **surface** des **pré-ostéoclastes**. Lorsqu'il y a liaison entre le récepteur RANK et son ligand, il y aura différenciation définitive en ostéoclastes.

- **Stimulé** par les **facteurs hormonaux**, comme la **parathormone** ou les **glucocorticoïde**
- **Inhibé** par des **facteurs locaux** comme les **cytokines** ou l'**oestradiol**.

Ostéoprotégerine est sécrété par les cellules de la lignée ostéoblastique, ce facteur soluble est reconnu par le RANK-ligand porté par les ostéoblastes et lorsqu'il y a fixation de l'ostéoprotégerine sur le RANK-L, il ne pourra **plus y avoir activation** des cellules de la lignée ostéoclastique: **inhibition de la résorption osseuse**.

La **parathormone** et les **glucocorticoïdes** vont **empêcher** la prolifération des **OPG**, et **favorisé** par les **cytokines** et les **oestrogènes**.

Lors de l'**activation** il y a **prolifération cellulaire** pour former des cellules pluri-nuclées qui seront les pré-ostéoclastes. Dans la différenciation en ostéoclastes, il faut que la cellule adopte son phénotype pour permettre de résorber la matrice osseuse.

LES TISSUS DE SOUTIENS – LES TISSUS OSSEUX

Au cours de la **différenciation** il va y avoir

- Relocalisation des intégrines ($\alpha V \beta 3$) au niveau de l'anneau, permettant la fixation à l'ostéopontine
- Vont apparaître au niveau de la membrane cytoplasmique des pompes à protons qui vont être apporté par des vésicules, permettant par la même d'augmenter la surface cellulaire et produisant la bordure en brosse.

L'ostéoclaste mature pourra former son **microcompartiment** où l'os sera en regard de la bordure en brosse qui contient des pompes à protons. Permet de déverser ce qui est nécessaire à la lyse:

- **Protons** permettant l'acidification et la dissolution du minéral, mais restreinte au micro environnement, se faisant grâce à une enzyme qui est **l'anhydrase carbonique** qui va permettre la formation de proton et des bi-carbonates qui seront rejeté de l'autre côté.
- La région acide va permettre de permettre d'activer les **enzymes lysosomiales**, enzymes variées, permettant la **resorption** du **collagène** et autres éléments et les débris qui restent seront **phagocyté** par **l'ostéoblastes**.

Lorsqu'une taille limite est atteinte, il y a un mécanisme **d'inversion**

3. Phase d'inversion

L'ostéoclaste va se **résorber**, soit pour **aller** sur un **autre site** soit pour **entrer** en **apoptose**. Il y a une ligne glycoprotéine qui marquera l'endroit où s'est fait la lyse.

On aura **recrutement** de cellules de la **lignée ostéoblastique** soit à partir de **cellules bordantes** ou **cellules stromales**, se différenciant en **ostéoblastes**, qui viennent border le tissu osseux.

4. Synthèse osseuse

Synthèse première de **l'ostéoïde** (cad de la matrice organique), dont le principal constituant est le **collagène**. En un second temps, l'ostéoïde va être **calcifié**.

Des morceaux d'ostéoblastes se détachent et forment des vésicules de **phosphatase alcaline**, intervenant dans **l'hydrolyse** de **pyrophosphate**, qui sont des **inhibiteurs de la calcification**. Il y a augmentation de concentration de calcium et de phosphate, supérieur à ce qu'on trouve ailleurs dans l'organisme permettant le début de formation de cristal. Phénomène de **nucléation** des **vésicules**.

Ce phénomène se répète jusqu'à ce qu'une nouvelle vague d'ostéoblastes viennent à la surface osseuse

Facteur d'apposition osseuse: recrutement de cellules de la lignée ostéoblastique. Ostéoïde puis minéralisation.

Production d'ostéoïde stimulée par:

- La **vitamine D**, la PTH
- **Oestrogène**
- Facteur de croissance qui ont été sécrétés au préalable par les ostéoblastes, qui sont restés inactifs dans l'os du fait de la liaison avec des protéoglycannes, de la matrice et qui ont été libérés par la destruction osseuse (BMP)

II. Le tissu osseux fibreux

C'est le **premier tissu osseux** formé lors de l'ostéoformation et qui très rapidement est remplacé par le tissu osseux lamellaire qui va se disposer soit dans le tissu osseux compact (haversien) soit dans l'os spongieux.

- Très **peu résistant** et **transitoire**
- **Disposition aléatoire** des **ostéocytes**, et une **matrice** qui n'a **pas** la **densité** de la matrice de l'os lamellaire où les **fibres de collagènes** ont une **disposition** qui n'est **pas stricte** comme elle l'est dans l'os lamellaire.
- La **SFA** sont plus **abondant** que dans l'os lamellaire.
- **Apparaît** lors de l'apparition des **fractures**
- **Rapidement remplacé** par l'os lamellaire

LES TISSUS DE SOUTIENS – LES TISSUS OSSEUX

III. Le tissu osseux lamellaire

- Disposition en lamelle osseuse parallèle séparées par des rangées alignées d'ostéocytes
- Superposition de lamelles
- Dans les lamelles osseuses, on a une disposition parallèle des fibres de collagène, qui seront orthogonale d'une couche à l'autre.

Les ostéoclastes sont stimulés par les ostéoblastes, les facteurs systémiques auront des repercussions sur les deux cellules. Les **ostéoclastes** peuvent être **inhibés** de manière directe par **la calcitonine**

Un os long est fait d'os lamellaire, et persistera du cartilage hyalin qu'au niveau des articulations.

Constitué d'une cortical d'os compact/haversien. L'os (sauf au niveau de cartilage hyalin) sera entouré d'une enveloppe appelée le périoste, équivalent du perichondre.

Chez l'adulte, le canal médullaire sera rempli de moelle grasseuse, et au niveau des épiphyse on trouve l'os spongieux avec la moelle osseuse hématogène

1. Le tissu osseux diaphysaire

Du côté externe à l'interne:

- **Périoste**
- **Système fondamental externe**
- Structure arrondies ou ovalaire: **ostéone** ou système de Havers avec canal de Havers.
- Entre les structures osseuses des systèmes incomplet appelé **système intermédiaire**
- Système de **lamelle interne**
- **Endoste**
- Cavité médullaire

Ostéone ou Système de havers: structure concentrique centré par un canal placé dans le grand axe de la diaphyse, d'un diamètre de 0,5mm. Marqué par une ligne plus dense qui résulte des premiers dépôts appelée la **ligne cémentante**.

Autour du canal de havers on trouve des lamelles concentriques séparées par des lamelles concentriques régulièrement disposé dont les prolongements feront des GAP junctions

L'ostéone sera bordé par des cellules de l'endoste (au repos, aplati). Dans le canal on trouve un peu de TC (collagène avec des fibrocytes/fibroblastes), la vascularisation et l'innervation.

Les **lamelles osseuses** sont **orthogonales** d'une couche à l'autre. Très **peu** de **PG**, les fibres sont régulières. Les canaux de Havers vont communiquer les uns avec les autres par l'intermédiaire de **canaux** transversaux appelé **Canaux de Volkmann**, visible en coupe longitudinale de tissu osseux. Il y aura une communication par l'intermédiaire des canaux de Havers et des canaux de Volkmann

a. Le périoste

Constitué de deux couches:

- Une **externe** riche en **fibre de collagène** avec des cellules allongées
- Une **interne** où le nombre de **cellule** est plus important par rapport à la MeC, couche **Osteogénique** (couche de différenciations des ostéoblastes).

b. L'endoste

Couche de cellules aplaties capable de se transformer en ostéoblaste en fonction des demandes.

2. Les tissus osseux spongieux

Constitué de tissu lamellaire délimitant de grand espaces remplis de moelle osseuse hématogène et les travées osseuses qui vont border ces cavités sont toutes interconnectées.

On trouve les ostéocytes séparé par des lamelles de MeC calcifiées, et ce tissu osseux va être bordé par des cellules de l'endoste ou cellules bordantes. Lieu de forte présence des ostéoclastes chez l'adulte. Sous les cellules bordantes on a une fine lame d'ostéoïde puis de l'os minéralisé.

LES TISSUS DE SOUTIENS – LES TISSUS OSSEUX

IV. L'ossification

Est un phénomène qui se fait en deux temps:

- Ossification **primaire** qui correspond à la formation du **tissu osseux fibreux** qui sera remanié
- Ossification **secondaire** pour aboutir à de l'os mature (**lamellaire compact** ou **spongieux**)

En fonction de la localisation des os, l'ossification va se faire de deux manières différentes:

- Ossification en **milieu conjonctif** (ossification directe pour les os de la face/crane)
- Ossification sur une **maquette cartilagineuse** appelée ossification **enchondrale**.

1. Ossification en milieu conjonctif

Ossification directe car ce sont **les cellules mesenchymateuses** qui vont **directement** se **transformer** en cellules de la lignée **osteoblastique** qui vont sécréter de la matrice.

Cellule à aspect stellaire (mesenchymateuse) sécrétant du **GAG** et du **Collagène III** donnant un **aspect clair** à la matrice. Ces cellules vont se transformer en osteoblastes qui par leur différenciation vont sécréter de **l'ostéïde** (collagène I qui pourra être calcifié par l'intermédiaire des vésicules matricielles que libère ces osteoblastes).

Transformation in-situ dans plusieurs endroits du tissu mesenchymateux: Apparition à différents endroits de travées osseuses qui vont progressivement augmenter de volume pour aller se rejoindre et former ainsi l'os primaire. L'os sera remanié pour former l'os définitif.

2. Ossification sur un modèle cartilagineux

- Ossification **primaire** donnant l'os immature
 - **ossification diaphysaire**
 - **ossification épiphysaire**
- Ossification **secondaire**: os mature

L'ossification primaire se fait sur un cartilage hyalin qui aura déjà la forme de l'os définitive et cette maquette osseuse va se transformer en tissu osseux:

a. Ossification diaphysaire

- **Condensation mesenchymateuse, disparition de vascularisation**
- Différenciation en **chondroblaste** et **chondrocyte** et formation de la **maquette cartilagineuse**
- Formation de **collagène** de type II et de l'aggrecan
- **Disparition** des **cellules** mesenchymateuses par **apoptose** et **formation** des **articulations**
- Formation d'un **cartilage jeune** (beaucoup de cellules) entouré d'un **perichondre**
- **Virole osseuse** diaphysaire et au centre de la diaphyse le **point d'ossification**:
 - **Hypertrophie cartilagineuse** (colerette déterminant la région où vont se faire les premières modifications dans la maquette elle-même)
 - Le **perichondre** devient **osteoblastique**: la couche interne se transforme en osteoblaste, qui par la périphérie sécrète du collagène I qui fera de la calcification
 - Les **osteoblastes** se transforment en **osteocytes**, apparition de **perioste**.
 - Les **cellules cartilagineuses** prennent une forme différentes, **s'hypertrophient**.
 - Sécrétion de **collagène** de type **X** spécifique des chondrocytes hypertrophiés, **calcification de l'intérieur de l'os**.
 - Le **cartilage** sera **détruit**.
 - **Entrée** des **bourgeons conjonctivo-vasculaire** se formant à partir du perioste apportant avec eux du tissu mesenchymateux qui sera à l'origine de chondroclastes et des cellules qui occuperont la moelle osseuse.
 - Les vaisseaux sanguins peuvent détruire une matrice calcifiée
 - **Creusement** de la cavité médullaire primitive
 - Aux deux extrémités de la cavité il y aura une disposition régulière des cellules qui va être toujours la même jusqu'à la formation complète de cet os long: formation de **groupe isogénique axiaux** de chondrocytes hypertrophiés sécrétant du collagène X
 - Les vaisseaux sanguins apportent des **chondroclastes** détruisant les cellules, ne laissant que de petites travées de cartilage
 - Ces **fragments** de **cartilages** vont servir de **maquette** pour l'ossification, formation de travées osseuses

LES TISSUS DE SOUTIENS – LES TISSUS OSSEUX

- Disposition de haut en bas:
 - **Cartilage de reserve**
 - Cartilage **serié**
 - Cartilage **hypertrophié**
 - Cartilage **hypertrophié calcifié**
 - Zone **d'érosion**
 - Zone **d'ossification**
- Les cellules aux extrémités qui sont des cellules cartilagineuses désorganisées formeront le cartilage de reserve
- Ossification sur les travées cartilagineuses restantes, ligne d'erosion
- **Ossification epiphysaire** et formation du cartilage de conjugaison

Phénomène d'osteolyse et remodellement permanent jusqu'à trouver la cavité médullaire définitive. Mécanisme d'aposition directe pour la diaphyse et la maquette cartilagineuse est détruite par la prolifération/hypertrophie/destruction/ossification. L'os s'épaissit et croît en longueur.

La croissance en **largeur** se fait par le phénomène **d'aposition/destruction**. Dans la région centrale apparaissent des ostéoclastes.

L'ossification **epiphysaire**: intervient relativement **tard**

- Le fût diaphysaire est constitué de tissu osseux, cavité médullaire s'est étendue
- L'épiphyse est constituée de **cartilage hyalin** présentant des encoches qui sont bordées par l'équivalent de périchondre et qui permettent l'arrivée de vaisseaux jusqu'au centre de cette épiphyse qui est volumineux.
- Apparition d'un **point d'ossification epiphysaire** suivant les mêmes mécanismes:
 - Formation de **cartilage hypertrophié** qui se calcifie qui pourra être détruit par des bourgeons conjonctivo-vasculaire qui vont provenir des vaisseaux
 - Phénomène de régularisation spatiale se faisant en tenant compte de la forme de l'épiphyse.
 - Entre la diaphyse et l'épiphyse apparaît un **socle de tissu osseux** qui va faire la limite entre la zone d'ossification épiphysaire et l'ossification diaphysaire dont l'augmentation en longueur va dépendre de petite zone de cartilage qui reste: le **cartilage de conjugaison/croissance**
- Le **cartilage de reserve** peut **s'épuiser**, il n'y a plus de division cellulaire et empêche le phénomène de formation d'os. (Peut provoquer un retard de croissance)
- Le **socle de tissu osseux disparaît** et il y a **fusion** entre **l'épiphyse** et la **diaphyse**: arrêt de la croissance.

Ce mécanisme se reproduit chez l'adulte en cas de fracture: il va se former un callus de fracture qui va être la répétition des processus précédents:

- Rupture de l'os et des vaisseaux
- Hémorragie
- Détertion, tous les débris qui proviennent de cette rupture devront être éliminés par les macrophages.
- Formation de travées osseuses à partir des lignées ostéoblastiques d'abord anarchique
- Différenciation des cellules conjonctives en chondroblastes.
- Dans les régions sous périostiques apparaît du cartilage
- Transformation du cartilage en TO, selon le modèle enchondrale.

Lors de croissance d'ostéone, l'un des ostéone **envoie** des **ostéoclastes**, érodant les ostéones à côté. Au centre de la cavité créée se placera un vaisseau formant un **nouveau canal de Havers**. Des lames concentriques vont se replacer.

3. Phénomène de contrôle de la formation osseuse

- **Condensation mésenchymateuse**
 - **Cellules mésenchymateuses** sécrètent du collagène I et III et de l'AH qui **facilite** la **migration** des **cellules** et **empêche** les **contacts intercellulaires**
 - Quand la **condensation augmente**, on voit **augmentation** de **l'activité hyaluronidase** et diminution de AH
 - D'où **installation d'interactions** par N-cadhérines et N-CAM et des GAPS qui disparaîtront dans le cartilage (vu que les cellules n'auront plus de contact à ce moment là)

LES TISSUS DE SOUTIENS – LES TISSUS OSSEUX

- **Chondrogenèse** sous le contrôle
 - de **facteurs locaux**: molécules de signalisation sécrétées, mature de la MEC
 - de **l'expression de facteurs de transcriptions** spécifiques
 - Résultat: mise en place de la maquette cartilagineuse par le jeu des trois types de facteurs
- **Différenciation des chondroblastes/chondrocyte**, par le **SOX9** nécessaire pour transformation en chondroblastes et pour la suppression de leur transformation prématurée en cartilage hypertrophique
 - Haplo-insuffisance en SOX9 (*dysplasie campomélique*): troubles sévères du développement squelettique, troubles respiratoire
 - SOX9 induit par les facteurs de la famille des **TGF-Beta**
- **MeC**: Action **stimulante d'hormone de croissance** et **stéroïde sexuels**
- **Facteur Systémique** (apporté par la circulation sanguine) comme les hormones
 - **Hormones de croissance** (Growth Hormone) agit sur la prolifération du cartilage, induit la prolifération des cellules à partir du cartilage de réserve
 - Agit via les récepteur de **Somatomédine** ou **Insuline Like Growth Factor (IGF)** produit au niveau du foie, entraînant la **multiplication des cellules cartilagineuses**.
 - L'hormone de croissance agit aussi directement sur le cartilage, secretant désormais de l'IGF qui par un effet para/auto crine induiront la **multiplication cellulaire**.
 - L'hormone de croissance est créé par l'hypophyse, si dérèglement, on aura un **gigantisme**, si il y a anomalie des IGF ou récepteur, on aura un **nanisme**
 - **L'hormone thyroïdienne** T3 stimule **l'hypertrophie** et la production de **collagène X**
- **Facteur locaux**
 - **IGF** produit sous l'effet de l'hormone de croissance
 - **Indian Hedgehog (morphogène)**: appartient à la famille des Hedgehog
 - Desert: dev nerf et spermatogénèse
 - Sonic: assymétrie latérale, axe dorsoventral, anteropostérieur, dev SNC
 - Indian: ossification enchondrale.

En absence de HH, un facteur de signalisation intracellulaire est clivé et la forme clivée réprime les gène cible de HH

En présence de HH: liaison à récepteur, **levée d'inhibition** et le facteur intact **active** les **gènes cibles**

IHH est exprimé par les chondrocytes préhypertrophiés

 - agit sur la stimulation de prolifération
 - de manière indirecte, empêche l'hypertrophie en stimulant la production de **PtHRP (Parathyroïde Hormone Related Peptide)**, exprimé par les cellules du perichondre et des chondrocyte à un stade précoce de prolifération, ensuite diffuse à distance pour aller agir sur le récepteur du PtHRP/PTH
 - Ce récepteur est exprimé à un niveau faible dans les chondrocyte en prolifération mais le niveau augmente dès que la prolifération cesse.
 - Le PTHrP maintient les chondrocytes en prolifération et empêche leur hypertrophie
 - En limitant la transition prolifération/hypertrophie, il limite l'expression des IHH pour les pré-hypertrophie, et ainsi à une boucle négative qui régule sa propre expression et le degrés de différenciation des chondrocytes
 - **BMP** de la famille du **TGF Beta**, interviennent à différent niveau de la squelettogénèse.
 - **FGF** (fibroblastique) R3 entraînant une inhibition de croissance et inhibition de prolifération des chondrocytes. Si il est trop exprimé, il en résultera un nanisme, chondroplasie.
 - **Matrice extracellulaire**
 - Le collagène II est nécessaire pour la survie des chondrocytes... lors de dégradation du collagène II une partie de la molécule vont induire l'hypertrophie des chondrocytes et prolifération de collagène X.
- Facteurs de Transcription
 - SOX 9 par les chondrocytes en prolifération et interviennent par l'action du peptide PthRP

Lors de l'arrêt de la croissance, le cartilage de conjugaison s'épuise et il y a fusion diaphyse/épiphyse.
Les hormones sexuelles et les oestrogènes vont intervenir dans l'arrêt de la croissance.

Senescence du cartilage de conjugaison et fusion épiphysaire: Si transplantation de Cartilage de conjugaison, il y a arrêt de croissance dépend du donneur et non du receveur: **Programme intrinsèque**