

## Résumé

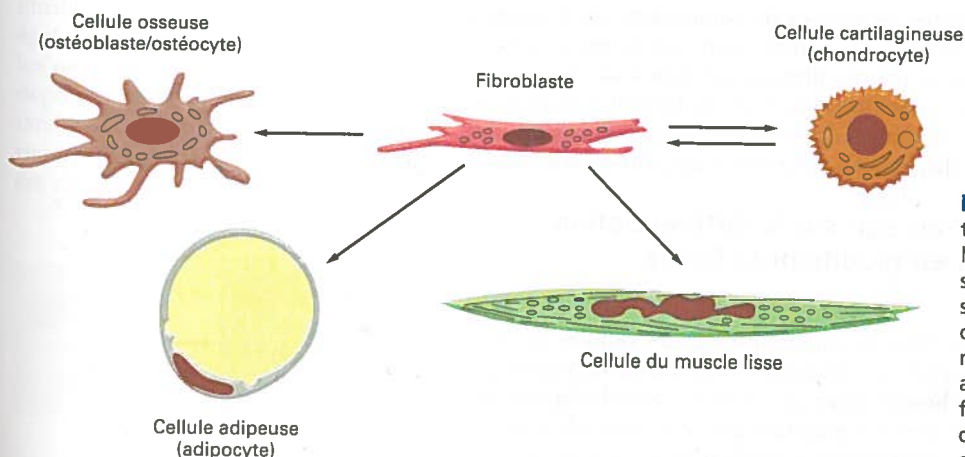
Les fibres du muscle squelettique représentent l'une des quatre principales catégories de cellules de vertébré, spécialisées dans la contraction. Elles sont responsables de la motricité volontaire. Chaque cellule du muscle squelettique est un syncytium, et se développe par fusion de nombreux myoblastes. Les myoblastes prolifèrent intensivement, mais une fois qu'ils ont fusionné, ils ne peuvent plus se diviser. La fusion myoblastique suit généralement le début de la différenciation du myoblaste, au cours de laquelle de nombreux gènes codant des protéines spécifiques du muscle sont activés de façon coordonnée. Dans le muscle adulte, quelques myoblastes persistent à l'état quiescent sous la forme de cellules satellites. En cas de lésion musculaire, ces cellules sont réactivées et prolifèrent et fusionnent, pour remplacer les cellules musculaires perdues. Elles sont les cellules souches du muscle squelettique. La masse musculaire est régulée homéostatiquement par un mécanisme de rétrocontrôle négatif, au cours duquel un muscle existant sécrète de la myostatine, qui inhibe toute croissance musculaire ultérieure.

## LES FIBROBLASTES ET LEURS TRANSFORMATIONS : LA FAMILLE DES CELLULES DU TISSU CONJONCTIF

Un grand nombre de cellules différenciées dans l'organisme adulte peuvent être groupées en familles dont les membres sont étroitement apparentés, tant par l'origine que par le caractère. La famille des **cellules du tissu conjonctif** constitue un exemple important ; ses membres ne sont pas seulement apparentés mais également interchangeables à un degré inhabituel. La famille comprend les *fibroblastes*, les *cellules du cartilage* et les *cellules de l'os*, toutes spécialisées dans la sécrétion d'une matrice extracellulaire de collagène, et conjointement responsables de la charpente architecturale du corps. La famille du tissu conjonctif comporte aussi les *adipocytes* et les *cellules du muscle lisse*. Ces types cellulaires, ainsi que leurs interconversions possibles, sont illustrés dans la **Figure 23-52**. Les cellules du tissu conjonctif jouent un rôle essentiel dans le soutien et la réparation de la majorité des tissus et des organes, et l'adaptabilité de leur caractère différencié est une caractéristique importante des réponses à de nombreux types de lésions.

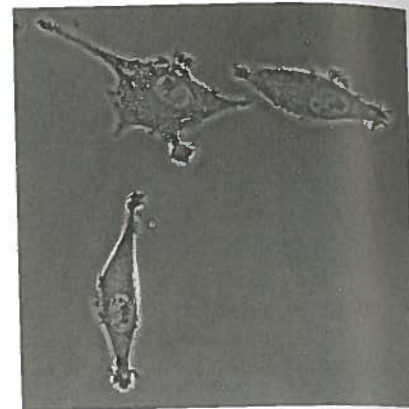
### Les fibroblastes modifient leur caractère en réponse à des signaux chimiques

Les fibroblastes semblent être les cellules les moins spécialisées de la famille des cellules du tissu conjonctif. Ils se trouvent dispersés dans tout le tissu conjonctif de l'organisme, où ils sécrètent une matrice extracellulaire souple, riche en collagène de type I et de type III, comme nous l'avons vu dans le Chapitre 19. Lorsqu'un tissu est lésé, les fibroblastes voisins prolifèrent, migrent vers la blessure et produisent de grandes quantités de matrice de collagène, qui contribue à isoler et réparer le tissu lésé. Cette aptitude à faire face à une lésion, ainsi que leur style de vie solitaire, peut expliquer pourquoi les fibroblastes sont les cellules les plus faciles à cultiver in vitro – une caractéristique qui en a fait le sujet favori pour des études de biologie cellulaire (**Figure 23-53**).



**Figure 23-52** Famille des cellules du tissu conjonctif. Les flèches indiquent les interconversions qui semblent se produire dans la famille. Pour simplifier, le fibroblaste est montré comme un type cellulaire unique, mais en réalité, nous ne savons pas avec certitude combien de types de fibroblastes existent, et si le potentiel de différenciation des différents types est limité de différentes façons.

**Figure 23-53 Le fibroblaste.** (A) Micrographie en contraste de phase de fibroblastes en culture. (B) Dessins d'une cellule vivante de type fibroblastique dans la queue transparente d'un têtard, montrant les changements de sa forme et de sa position, plusieurs jours de suite. Bien que les fibroblastes s'aplatissent en culture, noter qu'ils peuvent avoir des morphologies plus complexes dans les tissus, avec des prolongements. Voir aussi Figure 19-54. (A, d'après E. Pokorna et al., *Cell Motil. Cytoskeleton*. 28 : 25-33, 1994. B, redessiné d'après E. Clark, *Am. J. Anat.* 13 : 351-379, 1912. Les deux images avec autorisation de Wiley-Liss.)



(A)

10 µm



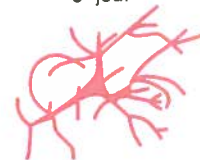
Premier jour



2<sup>e</sup> jour



3<sup>e</sup> jour



4<sup>e</sup> jour

(B)

Comme l'indique la Figure 23-52, les fibroblastes semblent être aussi les plus versatiles des cellules du tissu conjonctif, car ils possèdent la remarquable capacité de se différencier en d'autres membres de la famille. Il y a cependant quelques incertitudes à propos de leurs interconversions. Les fibroblastes dans les différentes régions de l'organisme sont intrinsèquement différents, et il peut même y avoir des différences entre les fibroblastes d'une même région. Des fibroblastes « matures », incapables de se transformer, peuvent coexister avec des fibroblastes « immatures » (appelés souvent cellules mésenchymateuses) qui peuvent se développer en une variété de types cellulaires matures.

Les cellules stromales de la moelle osseuse, mentionnées précédemment, sont un bon exemple de la versatilité du tissu conjonctif. Ces cellules, que l'on peut considérer comme une sorte de fibroblastes, peuvent être isolées de la moelle osseuse et cultivées. De grosses colonies de descendants peuvent être générées de cette façon à partir d'une unique cellule stromale ancestrale. Selon les protéines de signalisation ajoutées au milieu de culture, les membres d'un tel clone peuvent, soit continuer de proliférer pour produire plus de cellules du même type, soit se différencier en cellules adipeuses, cartilagineuses ou osseuses. À cause de leur auto-renouvellement et de leur caractère multipotent, elles sont appelées *cellules souches mésenchymateuses*.

Les fibroblastes de la couche dermique de la peau sont différents. Placés dans les mêmes conditions de culture, ils ne possèdent pas la même plasticité. Pourtant, ils peuvent eux aussi être amenés à changer de caractéristiques. Par exemple, lors de la cicatrisation d'une plaie, ils changent leur expression d'actine et acquièrent certaines propriétés contractiles des cellules musculaires, aidant ainsi au rapprochement des deux bords d'une blessure ; de telles cellules sont appelées *myofibroblastes*. Plus spectaculaire, si une préparation de matrice osseuse, obtenue en broyant un os en poudre fine, et en dissolvant le composant minéral dur, est implantée dans la couche dermique de la peau, certaines cellules (probablement les fibroblastes) se transforment en cellules cartilagineuses et d'autres, un peu plus tard, se transforment en cellules osseuses, créant ainsi, un petit morceau d'os. Ces expériences suggèrent que les composants de la matrice extracellulaire peuvent considérablement influencer sur la différenciation des cellules du tissu conjonctif.

Nous verrons que des transformations cellulaires analogues ont lieu au cours de la réparation naturelle des fractures osseuses. De fait, la matrice osseuse contient de fortes concentrations de plusieurs protéines de signalisation, capables de modifier le comportement des cellules du tissu conjonctif. Parmi elles se trouvent des membres de la superfamille du TGFβ, dont les BMP et le TGFβ lui-même. Ces facteurs sont des régulateurs de la croissance, de la différenciation et de la synthèse de matrice par les cellules du tissu conjonctif, et exercent des actions différentes en fonction du type de cellule cible, et de la combinaison d'autres facteurs et de composants de la matrice qui sont présents. Quand ils sont injectés dans un animal vivant, ces facteurs peuvent induire la formation de cartilage, d'os ou de matrice fibreuse, selon le site et les circonstances de l'injection. TGFβ est particulièrement important lors de la cicatrisation d'une blessure, où il stimule la conversion des fibroblastes en myofibroblastes et augmente la formation du tissu cicatriciel riche en collagène, ce qui donne à la cicatrice sa solidité.

### La matrice extracellulaire pourrait agir sur la différenciation des cellules du tissu conjonctif en modifiant la forme et l'ancrage des cellules

La matrice extracellulaire peut agir sur l'état de différenciation des cellules du tissu conjonctif, aussi bien chimiquement que physiologiquement. Cela a été démontré par l'étude de cellules cartilagineuses, ou *chondrocytes*, en culture. Dans des conditions de culture appropriées, ces cellules prolifèrent et maintiennent leur caractère différen-

tés d'une matrice cartilagineuse très caractéristique, dont elles s'entourent. Toutefois, si les cellules sont maintenues à une densité relativement faible et restent en monocouche sur la boîte de culture, elles se transforment. Les cellules perdent leur forme arrondie, caractéristique, s'aplatissent sur le support, et cessent de produire la matrice cartilagineuse ; elles cessent, en particulier, de produire du collagène de type II – caractéristique du cartilage – et se mettent à produire du collagène de type I – caractéristique des fibroblastes. Au bout d'un mois de culture, la majorité des cellules cartilagineuses ont commuté l'expression de leurs gènes de collagènes, et ont pris l'apparence de fibroblastes. La modification biochimique doit se produire brusquement, car très peu de cellules produisent simultanément les deux types de collagène.

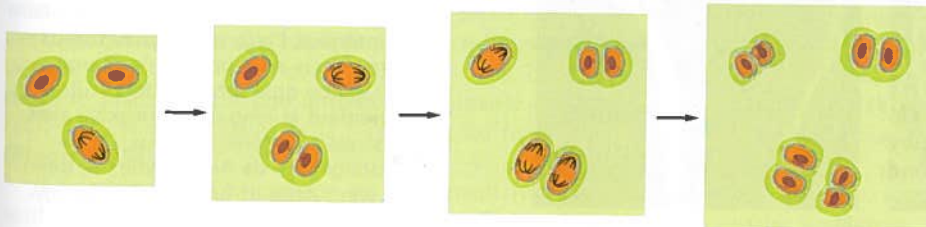
Le changement de forme et la modification des ancrages cellulaires semblent induire, en partie du moins, le changement biochimique. Les cellules cartilagineuses qui ont subi une transformation fibroblastique, par exemple, peuvent être délicatement détachées de la boîte de culture, et transférées dans une boîte d'agarose. En les entourant d'un gel, l'agarose maintient les cellules en suspension sans aucun point d'ancrage à un support, les forçant à adopter une forme arrondie. Dans ces conditions, les cellules retrouvent rapidement le caractère chondrocytaire et recommencent à produire du collagène de type II. La forme et l'ancrage des cellules pourraient contrôler l'expression des gènes par l'intermédiaire de signaux intracellulaires engendrés au niveau de contacts focaux, par les intégrines qui agissent comme des récepteurs de la matrice, comme nous l'avons vu dans le Chapitre 19.

Pour la majorité des types cellulaires, et notamment pour une cellule du tissu conjonctif, les possibilités d'ancrage et d'attachement dépendent de la matrice environnante, qui est généralement synthétisée par la cellule elle-même. Ainsi, une cellule peut créer un environnement qui réagit ensuite sur la cellule pour renforcer son caractère différencié. De plus, la matrice extracellulaire sécrétée par la cellule, agit également sur les cellules voisines et tend à les faire se différencier de la même façon. Un groupe de chondrocytes formant un nodule de cartilage, par exemple, dans un organisme en développement ou en culture *in vitro*, s'étendra du fait de la conversion des fibroblastes environnants en chondrocytes.

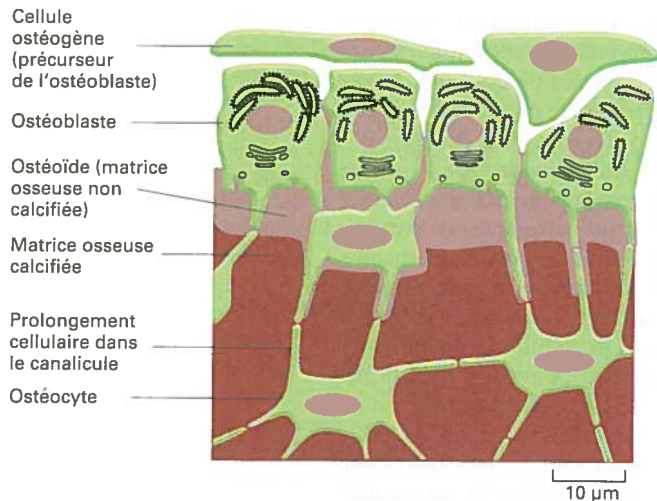
### Les ostéoblastes sécrètent la matrice osseuse

Le cartilage et l'os sont des tissus de caractères très différents ; mais ils ont des origines proches, et la formation du squelette dépend d'un partenariat intime entre eux.

Le **cartilage** est un tissu de structure simple, constitué de cellules d'un seul type – les chondrocytes – enchâssés dans une matrice plus ou moins uniforme, très hydratée et consistant en protéoglycanes et collagène de type II, dont nous avons déjà évoqué les propriétés très remarquables dans le Chapitre 19. La matrice du cartilage est déformable, et le tissu croît par extension lorsque les chondrocytes se divisent et sécrètent plus de matrice (Figure 23-54). L'os, au contraire, est dense et rigide ; il grandit par apposition – c'est-à-dire en déposant de la matrice supplémentaire sur les surfaces libres. Comme du béton renforcé, la matrice osseuse est essentiellement un mélange de fibres dures (fibrilles de collagène de type I), qui résistent aux forces d'étirement, et de particules solides (phosphate de calcium sous forme de cristaux d'*hydroxyapatite*), qui résistent à la compression. Dans un os adulte, les fibrilles de collagène sont organisées en couches régulières comme du contreplaqué, les fibrilles de chaque couche étant parallèles les unes aux autres, mais perpendiculaires aux fibrilles des couches voisines de chaque côté. Elles occupent un volume à peu près égal à celui occupé par le phosphate de calcium. La matrice osseuse est sécrétée par les **ostéoblastes** qui se trouvent à la surface de la couche matricielle existante, et y déposent de nouvelles couches d'os. Certains ostéoblastes restent libres à la surface, tandis que d'autres se trouvent peu à peu inclus dans leur propre sécrétion. Le matériel néoformé (constitué principalement de collagène de type I) est appelé *ostéoïde*. Il est rapidement transformé en matrice osseuse rigide, grâce aux dépôts de cristaux



**Figure 23-54** Croissance du cartilage. Le tissu se développe tandis que les chondrocytes se divisent et produisent davantage de matrice. La matrice nouvellement synthétisée dont chaque cellule s'entoure est figurée en vert foncé. Le cartilage croît aussi en recrutant des fibroblastes dans le tissu environnant et en les transformant en chondrocytes.



**Figure 23-55** Dépôt de matrice osseuse par les ostéoblastes. Les ostéoblastes qui tapissent la surface de l'os sécrètent la matrice organique osseuse (ostéoïde), et se transforment en ostéocytes au fur et à mesure de leur inclusion dans cette matrice. La matrice se calcifie peu après son dépôt. Les ostéoblastes eux-mêmes dérivent vraisemblablement de cellules souches ostéogènes, étroitement apparentées aux fibroblastes.

de phosphate de calcium. Une fois emprisonnée dans la matrice osseuse, la cellule à l'origine de la formation osseuse, appelée dès lors **ostéocyte**, ne peut plus se diviser, bien qu'elle continue à sécréter autour d'elle de la matrice en petite quantité. L'ostéocyte, comme le chondrocyte, occupe une petite cavité, ou *lacune*, dans la matrice, mais contrairement au chondrocyte, il n'est pas isolé de ses congénères. Des canaux minuscules, ou *canalicules*, rayonnent à partir de chaque cavité, et contiennent des prolongements cellulaires issus de l'ostéocyte résidant, qui leur permettent de former des jonctions communicantes avec les ostéocytes adjacents (**Figure 23-55**). Bien que les réseaux d'ostéocytes n'interviennent ni dans la synthèse ni dans l'érosion de la matrice, ils doivent probablement jouer un rôle dans le contrôle de l'activité des cellules qui en sont responsables. Des vaisseaux sanguins et des nerfs courent à travers le tissu, maintenant l'os vivant et réactif quand il est endommagé.

Un os mature a une architecture complexe et magnifique, dans laquelle des plaques denses d'*os compact*, entourent des espaces traversés par des cadres légers d'*os trabéculaire* – un filigrane délicat de flèches et d'arcs-boutants de tissu osseux, dont les interstices sont remplis de moelle molle (**Figure 23-56**). La création, l'entretien et la réparation de cette structure dépend non seulement des cellules de la famille du tissu conjonctif qui synthétisent la matrice, mais aussi d'une classe particulière de cellules, appelées *ostéoclastes*, qui la dégradent, comme nous allons le voir ci-dessous.

### La plupart des os sont construits autour d'un modèle de cartilage

La plupart des os, et en particulier les os longs des membres et du tronc, prennent leur origine dans de minuscules « modèles réduits » formés à partir de cartilage, chez l'embryon. Chaque modèle grandit, et au fur et à mesure que du nouveau cartilage se forme, l'ancien est remplacé par de l'os. Ce processus est appelé formation *endochondrale* de l'os. La croissance et l'érosion du cartilage ainsi que le dépôt d'os sont si ingénieusement coordonnés que l'os adulte, bien qu'il puisse avoir un demi-mètre de long, a presque la même forme que le modèle cartilagineux qui, lui, n'avait que quelques millimètres de long.

Pour en savoir plus!

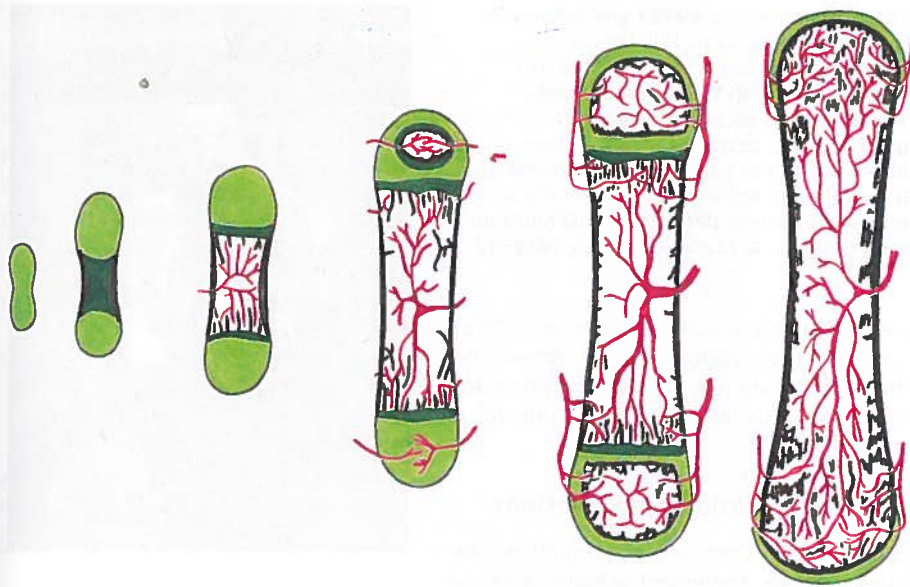


(A)



(B)

**Figure 23-56** Os trabéculaire et os compact. (A) Photographie en microscopie électronique à balayage à faible grossissement de l'os trabéculaire d'une vertèbre d'homme adulte. (B) Coupe à travers la tête du fémur, après élimination de la moelle osseuse et des autres tissus mous, révélant l'os compact du pourtour et l'os trabéculaire à l'intérieur. Parce que le tissu osseux se remodèle en réponse à la charge mécanique qu'il subit, les trabécules s'orientent le long des principaux axes de stress à l'intérieur de l'os. (A, dû à l'obligeance de Alan Boyde ; B, de J.B. Kerr, Atlas of functional histology. Mosby, 1999.)



**Figure 23-57** Développement d'un os long. Les os longs (comme le fémur ou l'humérus) se développent à partir d'une matrice cartilagineuse miniature. Le cartilage non calcifié est représenté en vert clair, le cartilage calcifié en vert foncé, l'os en noir et les vaisseaux sanguins en rouge. Le cartilage n'est pas converti en os, mais l'os le remplace progressivement, grâce à l'action des ostéoclastes et des ostéoblastes qui envahissent le cartilage, associés aux vaisseaux sanguins. Les ostéoclastes érodent le cartilage et la matrice osseuse, alors que les ostéoblastes sécrètent de la matrice osseuse. Le processus d'ossification commence chez l'embryon et n'est terminé qu'à la fin de la puberté. L'os qui en résulte est constitué d'un cylindre creux à bords épais d'os compact enfermant une grande cavité centrale occupée par la moelle osseuse. Tous les os ne se développent pas de cette façon. Les os membraneux du crâne, par exemple, se forment directement comme des plaques osseuses sans aucune matrice cartilagineuse préalable. (Adapté de D.W. Fawcett, *A Textbook of Histology*, 12th ed. New York : Chapman et Hall, 1994.)

Le processus commence chez l'embryon avec l'apparition de « condensations » vaguement définies – groupes de cellules de tissu conjonctif embryonnaire, qui se serrent les unes contre les autres plus que leurs voisines, et commencent à exprimer un groupe caractéristique de gènes – dont en particulier *Sox9* et un peu plus tard, *Runx2*. Ces deux gènes codent des protéines régulatrices de gènes, critiques pour le développement respectivement, du cartilage et de l'os. Les cellules mutantes, déficientes en *Sox9*, sont incapables de se différencier en cartilage, mais peuvent former de l'os (et dans certaines parties du corps, vont faire de l'os, là où il devrait y avoir du cartilage). À l'inverse, les animaux dépourvus d'un *Runx2* fonctionnel, ne font pas d'os, et naissent avec un squelette constitué uniquement de cartilage.

Peu après le début de l'expression de *Sox9*, les cellules au centre de la condensation commencent à sécréter la matrice du cartilage, tout en se divisant et en grossissant chacune individuellement. De cette manière, elles forment un bâton de cartilage qui s'agrandit, entouré de cellules non cartilagineuses plus tassées. Les cellules cartilagineuses dans la partie centrale du bâton deviennent hypertrophiées (excessivement grosses), et cessent de se diviser ; en même temps, elles commencent à sécréter Indian Hedgehog – une molécule de signalisation de la famille Hedgehog – ce qui provoque une augmentation de la production de certaines protéines Wnt, qui activent la voie Wnt dans les cellules qui entourent le bâton de cartilage. Le résultat est l'extinction de l'expression de *Sox9* dans ces cellules, alors qu'elles continuent à exprimer *Runx2* et commencent à se différencier en ostéoblastes, créant un collier d'os autour du pilier de cartilage du modèle. Une surexpression artificielle de la voie Wnt, pousse une plus grande proportion de cellules à faire de l'os plutôt que du cartilage ; une inhibition artificielle de la voie Wnt fait le contraire. Dans ce système, c'est donc la signalisation par Wnt qui contrôle le choix entre deux voies de différenciation alternatives, l'expression de *Sox9* conduisant vers le cartilage et celle de *Runx2* vers l'os.

Les cellules de cartilage hypertrophiées au centre du modèle meurent rapidement, laissant de grandes cavités dans la matrice, et la matrice elle-même se minéralise, comme de l'os, par dépôt de cristaux de phosphates de calcium. Les ostéoclastes et les vaisseaux sanguins envahissent les cavités et érodent la matrice cartilagineuse restante, créant un espace pour la moelle osseuse, et les ostéoblastes, qui attendent leur tour, commencent à déposer de l'os trabéculaire dans les parties de la cavité où il reste de la matrice cartilagineuse comme modèle. Le cartilage aux extrémités de l'os, n'est remplacé par de l'os que beaucoup plus tard, par un procédé un peu similaire comme le montre la **Figure 23-57**. L'élongation continue de l'os, jusqu'au moment de la puberté, dépend d'une plaque de cartilage (cartilage de conjugaison) qui se développe entre le pilier central et la tête de l'os. Un déficit de croissance du cartilage de cette plaque, dû à une mutation dominante du gène codant un récepteur FGF (*FGFR3*), est responsable de la forme la plus fréquente de nanisme, l'*achondroplasie* (**Figure 23-58**).

Le cartilage de conjugaison est finalement remplacé par de l'os et disparaît. La seule survivance de ce cartilage dans l'os long adulte est une couche fine, mais

Pour en savoir plus!

**Figure 23-58 Achondroplasie.** Ce type de nanisme présente une fréquence d'une naissance sur 10 000-100 000. Dans plus de 99 p. 100 des cas, il est dû à une mutation dans le codon correspondant à l'acide aminé 380 d'un récepteur FGF, FGFR3 (une glycine en position transmembranaire). La mutation est dominante, et presque tous les cas sont dus à une nouvelle mutation survenue indépendamment, ce qui implique un taux extraordinairement élevé de mutations sur ce site particulier du génome. Le déficit dans la signalisation du FGF entraîne un nanisme, en interférant avec la croissance du cartilage durant le développement des os longs. (D'après une peinture de Sebastian de Morra par Velasquez. © Musée du Prado, Madrid.)



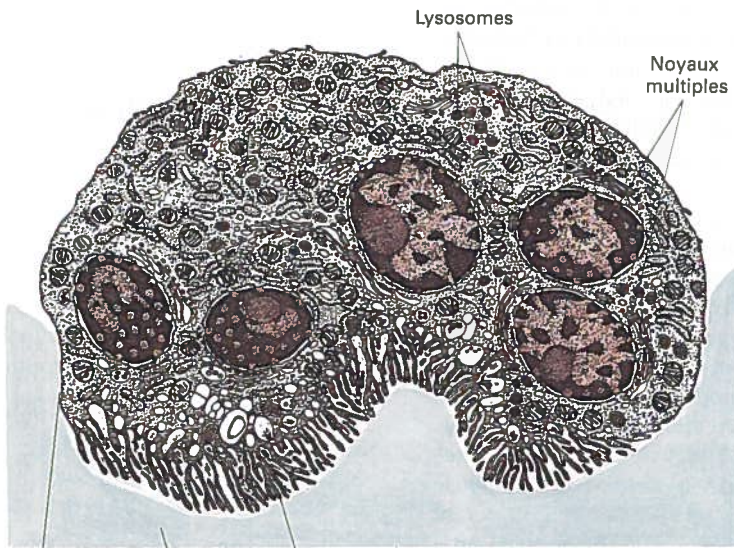
importante, qui forme une couverture lisse et glissante à la surface de l'os au niveau des articulations, où un os s'articule avec un autre (voir Figure 23-57). L'érosion de cette couche de cartilage, par l'âge, un dommage mécanique, ou une atteinte auto-immune, conduit à l'arthrose, l'une des affections les plus fréquentes et les plus douloureuses de la vieillesse.

### L'os est continuellement remodelé par les cellules qu'il contient

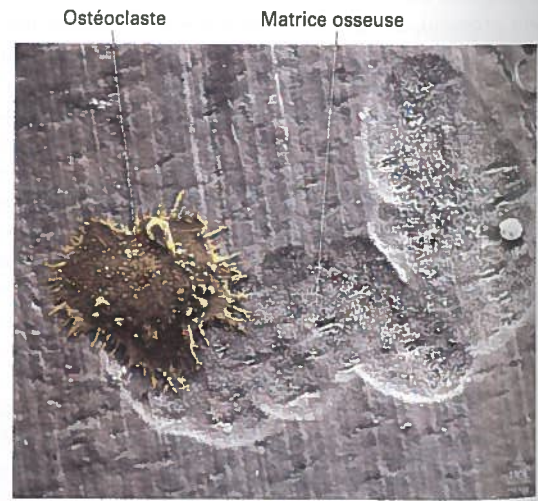
En dépit de sa rigidité, l'os n'est en aucun cas un tissu permanent et immuable. Des canaux et des cavités, occupés par des cellules vivantes, traversent sa matrice extracellulaire rigide. Ces cellules représentent 15 p. 100 du poids de l'os compact, et sont engagées dans un processus continu de remodelage : pendant que les ostéoblastes déposent une nouvelle matrice osseuse, les ostéoclastes démolissent la vieille. Ce mécanisme permet un renouvellement et un remplacement continu de la matrice à l'intérieur de l'os.

Pour en savoir plus!

Les **ostéoclastes** (Figure 23-59) sont de grandes cellules multinucléées qui proviennent, comme les macrophages, des cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse. Les précurseurs sont libérés sous forme de monocytes dans le courant sanguin et se rassemblent sur les sites de résorption osseuse, où elles fusionnent pour former les ostéoclastes multinucléés, qui s'accrochent à la surface de la matrice osseuse et la détruisent. Les ostéoclastes sont capables de creuser des tunnels profondément dans la substance de l'os compact, formant des cavités qui seront ensuite envahies par d'autres cellules. Un capillaire sanguin pousse au centre de ce tunnel,

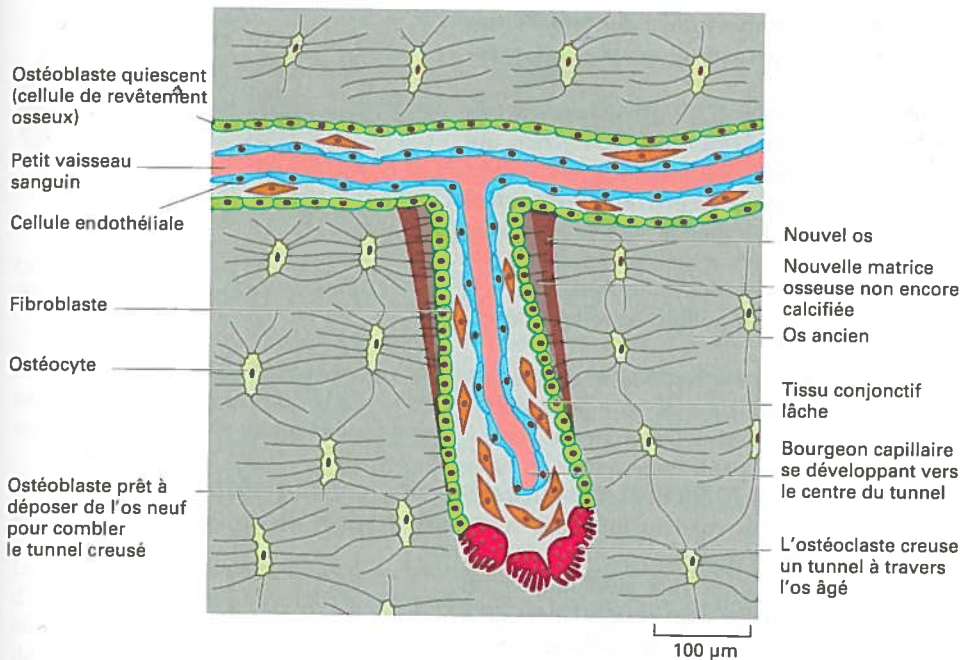


(A) Joint étanche avec la matrice osseuse Bord irrégulier « ondulé » de l'ostéoclaste



(B)

**Figure 23-59 Ostéoclastes.** (A) Dessin d'un ostéoclaste en section transversale. Cette cellule géante multinucléée érode la matrice osseuse. La membrane « à bord ondulé » est le site de sécrétion d'acides (pour dissoudre les composés minéraux de l'os) et d'hydrolases (pour digérer les composés organiques de la matrice). Les ostéoclastes sont de forme variable, ils sont mobiles et envoient souvent des prolongements pour éroder l'os en de nombreux sites. Ils se développent à partir des monocytes et peuvent être considérés comme des macrophages spécialisés. (B) Un ostéoclaste sur la matrice osseuse, vu en microscopie électronique à balayage. L'ostéoclaste a rampé sur la matrice, en la grignotant et en laissant une trainée de puits là où il est passé. (A, d'après R. V. Krstic, *Ultrastructure of the Mammalian Cell : an Atlas*. Berlin : Springer, 1979 ; B, dû à l'obligeance de Alan Boyde.)



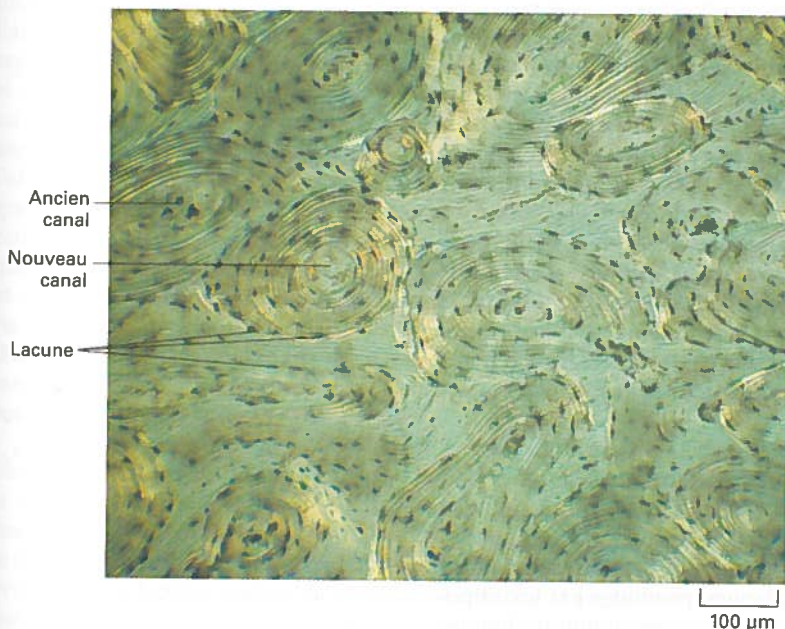
**Figure 23-60 Remodelage de l'os compact.** Des ostéoclastes agissant ensemble en petits groupes, creusent un tunnel à travers l'os ancien, à une vitesse d'environ 50 µm par jour. Les ostéoblastes pénètrent dans le tunnel à leur suite, tapissent ses parois et commencent à former de l'os nouveau, déposant des couches successives de matrice à la vitesse de 1 à 2 µm par jour. En même temps, un capillaire bourgeonne vers le centre du tunnel. Ce tunnel se remplit finalement de couches concentriques d'os, laissant un canal central étroit. Chacun de ces canaux est une voie d'accès pour les ostéoclastes et les ostéoblastes, mais contient en outre un ou plusieurs vaisseaux sanguins qui apportent les nutriments nécessaires à la survie des cellules osseuses. Généralement, 5 à 10 p. 100 de l'os chez un mammifère adulte sain, sont ainsi remplacés chaque année. (D'après Z.F.G. Jaworski, B. Duck et G. Sekaly, *J. Anat.* 133 : 397-405, 1981. Avec autorisation de Blackwell Publishing.)

et les parois se tapissent d'une couche d'ostéoblastes (Figure 23-60). Pour produire la structure de type contreplaqué de l'os compact, ces ostéoblastes déposent des couches concentriques de nouvelle matrice, qui remplissent progressivement la cavité, ne laissant qu'un étroit canal autour du nouveau vaisseau sanguin. Beaucoup de ces ostéoblastes sont piégés dans la matrice osseuse et survivent sous forme d'anneaux concentriques d'ostéocytes. En même temps que certains tunnels se remplissent d'os, d'autres sont creusés par les ostéoclastes, traversant des systèmes concentriques plus anciens. Les conséquences de ce remodelage perpétuel sont remarquablement exposées dans le schéma des couches de matrice observé dans l'os compact (Figure 23-61).

### Les ostéoclastes sont contrôlés par des signaux en provenance des ostéoblastes

Les ostéoblastes, qui produisent la matrice, produisent aussi des signaux qui attirent et activent les ostéoclastes en vue de sa dégradation. Deux protéines semblent jouer ce rôle : l'une est le CSF des macrophages (M-CSF), que nous avons déjà rencontré dans notre étude de l'hématopoïèse (voir Tableau 23-2) ; l'autre est le TNF11, un

### Pour en savoir plus!



**Figure 23-61 Coupe transversale d'une partie extérieure compacte d'un os long.** La micrographie montre les contours des tunnels formés par les ostéoclastes, puis envahis d'ostéoblastes lors des différentes étapes de remodelage osseux. La coupe a été préparée par broyage ; la matrice rigide a été préservée, mais pas les cellules. Les lacunes et les canalicules occupés auparavant par les ostéocytes sont pourtant clairement visibles. Les anneaux concentriques clairs et sombres alternés, correspondent à une orientation alternée des fibres de collagène dans les couches successives de matrice osseuse, déposées pendant la vie par les ostéoblastes qui tapissent la paroi du canal. (Cette distribution est révélée ici par visualisation de l'échantillon entre deux filtres polarisants partiellement croisés). Noter comment le système plus ancien de couches osseuses concentriques a été partiellement sectionné et remplacé par un système plus nouveau.

membre de la famille TNF (aussi appelé RANKL). Le comportement des ostéoblastes attirant leurs opposants peut sembler suicidaire, mais permet de localiser les ostéoclastes là où ils sont nécessaires.

Pour empêcher une dégradation excessive de la matrice, les ostéoblastes sécrètent, en même temps que M-CSF et TNF11, une autre protéine, l'*ostéoprotégérine*, qui tend à bloquer l'action de TNF11. Plus le niveau d'activation de Wnt est élevé dans les ostéoblastes, plus ils sécrètent d'ostéoprotégérine, et donc l'activation des ostéoclastes et la dégradation de la matrice sont au plus bas. La voie de signalisation Wnt semble donc avoir deux fonctions distinctes dans la formation de l'os : au début, elle contrôle l'engagement des cellules vers un destin d'ostéoblastes ; plus tard, elles agit sur les ostéoblastes différenciés et les aident à maintenir l'équilibre entre le dépôt de matrice et son érosion.

Un déséquilibre entre ces deux voies peut conduire à l'*ostéoporose*, avec une érosion excessive de la matrice osseuse et un affaiblissement de l'os, ou à la condition inverse, l'*ostéopétrose*, où l'os devient trop épais et trop dense. Des signaux hormonaux, dont les estrogènes, les androgènes et l'hormone peptidique *leptine*, connue pour son rôle dans le contrôle de l'appétit (voir ci-dessous), ont des effets puissants sur cet équilibre. Certains de ces effets au moins, passent par leur influence sur la production, par les ostéoblastes, de TNF11 et d'ostéoprotégérine.

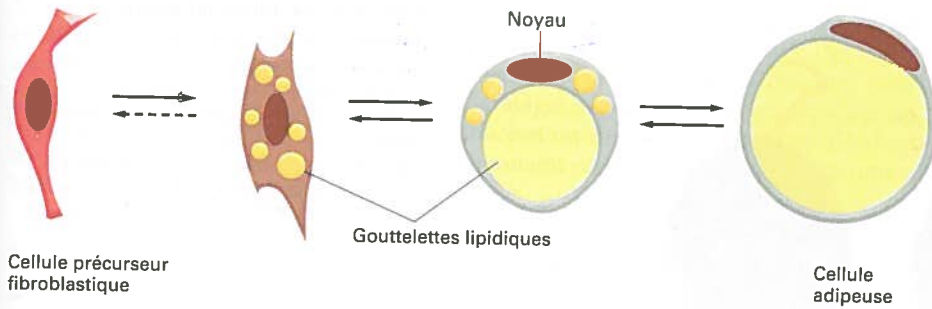
Les hormones circulantes agissent sur tous les os du corps. Tout aussi importants sont les contrôles locaux qui permettent à l'os d'être déposé à un endroit, alors qu'il est résorbé à un autre. Grâce à ces contrôles sur le processus de remodelage, les os ont la capacité remarquable d'ajuster leur structure aux variations à long terme de la charge qui pèse sur eux. C'est ce qui rend possible l'orthodontie, par exemple : une force constante appliquée par un appareil sur une dent, va la faire bouger progressivement, en plusieurs mois, dans l'os de la mâchoire, en remodelant le tissu osseux devant et derrière elle. L'adaptation de l'os implique que le dépôt et l'érosion de la matrice soient contrôlés par le stress mécanique local (voir Figure 23-56). Quelques données suggèrent que le stress mécanique du tissu osseux active la voie Wnt dans les ostéoblastes ou les ostéocytes, ce qui contrôle la production par ces cellules des signaux de régulation de l'activité des ostéoclastes.

L'os peut aussi subir une reconstruction plus rapide et plus spectaculaire, en cas de besoin. Quelques cellules capables de former un nouveau cartilage, persistent dans le tissu conjonctif entourant un os. Si l'os est cassé, les cellules au voisinage de la fracture le réparent par une sorte de récapitulation du processus embryonnaire de développement : du cartilage est d'abord déposé pour unir les deux bords de la fracture, et il est ensuite remplacé par de l'os. Cette capacité d'auto-réparation, illustrée de façon si frappante par les tissus du squelette, est une propriété des structures vivantes qui n'a pas d'équivalent parmi les objets modernes faits de la main de l'homme.

### Les cellules adipeuses peuvent se développer à partir des fibroblastes

Les **cellules adipeuses** ou **adipocytes** se développent aussi à partir de cellules de type fibroblastique, aussi bien au cours du développement normal des mammifères, que dans différentes conditions pathologiques – par exemple, dans les tissus où les cellules musculaires meurent, elles sont peu à peu remplacées par du tissu conjonctif adipeux, probablement par une conversion locale des fibroblastes. La différenciation des adipocytes, qu'elle soit normale ou pathologique, commence avec l'expression de protéines régulatrices de gènes de deux familles : la famille *CEBP* (*CCAAT/enhancer binding protein*), et la famille *PPAR* (*peroxisome proliferator-activated receptor*), en particulier, *PPAR $\gamma$* . Comme les familles *MyoD* et *MEF2* dans le développement du muscle squelettique, les protéines *CEBP* et *PPAR $\gamma$*  dirigent et maintiennent l'une l'autre leurs expressions, grâce à de nombreuses boucles de contrôle transversal ou d'auto-contrôle. Elles agissent ensemble pour contrôler l'expression d'autres gènes caractéristiques des adipocytes.

La production d'enzymes nécessaires à l'importation d'acides gras et de glucose et à la synthèse lipidique, entraîne l'accumulation de gouttelettes de graisse, constituées principalement de triglycérides (voir Figure 2-81). Ces gouttelettes fusionnent et grossissent jusqu'à ce que la cellule soit extrêmement distendue (jusqu'à 120  $\mu\text{m}$  de diamètre), avec uniquement une fine bordure de cytoplasme autour de la masse lipidique (Figures 23-62 et 23-63). Les lipases sont également produites par les adipocytes, leur donnant la possibilité d'inverser le processus d'accumulation de lipides,



**Figure 23-62 Développement d'un adipocyte.** Une cellule précurseur de type fibroblastique est convertie en une cellule adipeuse mature par l'accumulation et la fusion de gouttelettes lipidiques. Ce processus est partiellement réversible, comme l'indiquent les flèches ; la flèche en pointillé indique l'incertitude quant à la possibilité pour une cellule adipeuse différenciée de jamais redevenir un fibroblaste. Les cellules peuvent se diviser aux stades précoce et intermédiaire, mais la cellule adipeuse mature ne le peut pas.

en réduisant les triglycérides en acides gras, qui peuvent être sécrétés pour une utilisation par d'autres cellules. L'adipocyte peut modifier son volume jusqu'à 1000 fois, selon qu'il accumule ou libère les lipides.

### La leptine sécrétée par les adipocytes opère un rétrocontrôle pour réguler l'ingestion de nourriture

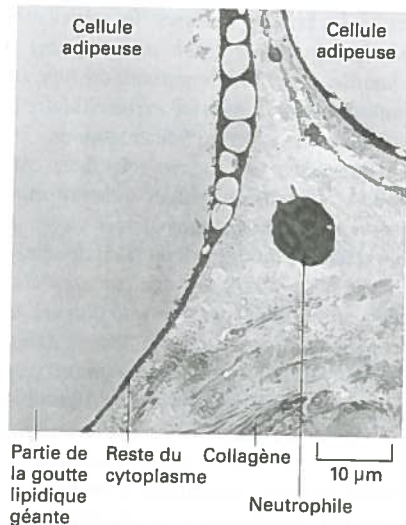
La plupart des animaux, dans des conditions de vie sauvage, doivent tenir compte d'apports alimentaires variables et imprévisibles. Les adipocytes ont le rôle vital de stocker des réserves de nourriture en période d'abondance, et de les libérer en cas de pénurie. Il est donc essentiel, pour le fonctionnement du tissu adipeux, que sa quantité puisse être ajustée tout au long de la vie, selon les apports de nutriments. Pour nos ancêtres, c'était une bénédiction ; dans la moitié bien nourrie du monde moderne, c'est devenu aussi une malédiction. Aux États-Unis, par exemple, plus de 30 p. 100 de la population souffre d'obésité, définie par un indice de masse corporelle (poids/taille<sup>2</sup>), supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>, équivalent à un surpoids de 30 p. 100 environ par rapport à un poids idéal.

Il n'est pas facile de déterminer dans quelle mesure les changements de quantité de tissu adipeux sont dus à des changements du nombre des adipocytes, ou à des changements de taille cellulaire. Le changement de taille est probablement le facteur principal chez les adultes non obèses, mais en cas d'obésité sévère, au moins, le nombre de cellules augmente aussi. Les facteurs qui dirigent le recrutement des nouveaux adipocytes ne sont pas bien compris, mais l'hormone de croissance et l'IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*) en font partie. Cependant, il est clair que l'augmentation ou la diminution de la taille cellulaire est régulée directement par le niveau des nutriments circulants et par des hormones, comme l'insuline, qui reflète les apports de nutriments. Dès que l'apport de nourriture est supérieur aux dépenses énergétiques, il y a accumulation de tissu adipeux.

Mais comment la consommation de nourriture et les dépenses énergétiques sont-elles régulées ? Des facteurs comme la cholecystokinine, sécrétée par les cellules intestinales en réponse à la présence de nourriture dans l'intestin, comme nous l'avons vu plus haut, sont responsables d'un contrôle à court terme, au cours d'un repas ou d'une journée. Mais nous avons aussi besoin de contrôles à long terme, si nous ne voulons pas devenir de plus en plus gros, ou de plus en plus maigre, au cours de notre vie. Plus important du point de vue de l'évolution, et pour nos ancêtres pour lesquels les apports de nourritures étaient souvent rares et incertains, l'absence de nourriture doit provoquer la faim et la recherche de nourriture. Ceux qui ont connu une vraie famine prolongée peuvent témoigner de la force absolue de cette compulsion. Le signal clé semble être une hormone protéique appelée **leptine**, qui circule normalement dans le sang, quand les réserves lipidiques sont adéquates, et disparaît, provoquant une faim chronique, quand elles ne le sont pas. Les souris mutantes, déficientes en leptine ou en son récepteur, sont extrêmement grosses (**Figure 23-64**). Des mutations dans les mêmes gènes surviennent parfois, quoique rarement, dans l'espèce humaine. Les conséquences sont les mêmes : faim constante, suralimentation, obésité invalidante.

La leptine est normalement produite par les adipocytes ; plus ils sont grands, plus ils en fabriquent. La leptine agit sur beaucoup de tissus, et en particulier dans le cerveau, sur les cellules de la région régulatrice du comportement alimentaire dans l'hypothalamus. L'absence de leptine est un signal d'insuffisance alimentaire, et actionne le comportement qui restaurera les réserves de graisses à leur niveau approprié. Ainsi, la leptine, comme la myostatine libérée par les cellules musculaires est un mécanisme de rétrocontrôle, régulant la croissance du tissu qui la sécrète.

### Pour en savoir plus!



**Figure 23-63 Cellules adipeuses.** Cette micrographie en microscopie électronique à faible grossissement montre une partie de deux cellules adipeuses. Un neutrophile qui se trouve par hasard dans le tissu conjonctif adjacent donne une idée de l'échelle. Chaque cellule adipeuse est plus de dix fois plus grosse que le neutrophile et est entièrement remplie d'une unique gouttelette lipidique. Les plus petites gouttelettes (*formes pâles ovales*) dans le bord restant de cytoplasme sont destinées à fusionner avec la gouttelette centrale. Les noyaux de ces deux cellules adipeuses ne sont pas visibles sur cette image. (Dû à l'obligeance de Don Fawcett, d'après D. W. Fawcett, A Textbook of Histology, 12th ed. New York : Chapman and Hall, 1994.)



**Figure 23-64** Effets du déficit en leptine. Une souris normale (à droite), comparée avec une souris présentant une mutation dans le gène *Obèse*, qui code la leptine (à gauche). Le mutant déficient en leptine n'arrive pas à limiter son alimentation, et devient énorme (trois fois le poids d'une souris normale). (Dû à l'obligeance de Jeffrey M. Friedman.)

Chez beaucoup d'obèses, les concentrations de leptine dans le sang sont continuellement élevées, et pourtant l'appétit n'est pas supprimé, bien que les récepteurs de la leptine soient présents et fonctionnels. Le rétrocontrôle par la leptine s'est développé, semble-t-il, pour nous éviter de mourir de faim, plutôt que pour nous protéger d'une obésité due à une suralimentation. Dans les régions bien nourries du monde, nous dépendons de bien d'autres mécanismes, encore mal compris pour la plupart, pour nous empêcher de devenir trop gros.

## Résumé

La famille des cellules du tissu conjonctif comprend les fibroblastes, les cellules cartilagineuses, les cellules osseuses, les adipocytes et les cellules du muscle lisse. Il semble que certaines catégories de fibroblastes puissent se transformer en n'importe quel autre membre de la famille. Ces transformations de type cellulaire du tissu conjonctif sont contrôlées par la composition de la matrice extracellulaire environnante, par la forme de la cellule, et par des hormones et des facteurs de croissance.

Le cartilage et l'os sont tous deux constitués de cellules et d'une matrice solide, sécrétée autour d'elles par les cellules – chondrocytes dans le cartilage, ostéoblastes dans l'os (les ostéocytes n'étant que des ostéoblastes piégés dans la matrice osseuse). La matrice du cartilage est déformable, ce qui permet au tissu de se développer en gonflant, alors que celle de l'os est rigide et ne peut se développer que par apposition. Les deux tissus ont des origines apparentées et collaborent étroitement. Ainsi la plupart des os longs se développent à partir de « modèles » de cartilage, qui en grandissant servent de matrice pour le dépôt de l'os. La voie de signalisation Wnt oriente le choix entre les deux voies de différenciation – en chondrocytes (nécessitant l'expression de *Sox9*), ou en ostéoblaste (nécessitant l'expression de *Runx2*). Alors que les ostéoblastes sécrètent la matrice osseuse, ils produisent aussi des signaux qui recrutent des monocytes dans la circulation sanguine, et les transforment en ostéoclastes qui dégradent la matrice osseuse. Ostéoblastes et ostéocytes contrôlent l'équilibre entre le dépôt et la dégradation de matrice, en ajustant les signaux qu'ils envoient aux ostéoclastes. Par l'activité de ces classes de cellules antagonistes, l'os est soumis à un remodelage perpétuel, qui lui permet de s'adapter aux changements des charges qu'il supporte, et de modifier sa densité en réponse à des signaux hormonaux. De plus, l'os adulte a gardé la capacité de se réparer, en cas de fracture, en réactivant les mécanismes qui gouvernent son développement embryonnaire : des cellules, au voisinage de la fracture, se convertissent en cartilage qui est ensuite remplacé par de l'os.

Tandis que la principale fonction de la plupart des membres de la famille du tissu conjonctif est de sécréter la matrice extracellulaire, les adipocytes, eux, servent de lieu de stockage de la graisse. Un mécanisme de rétrocontrôle empêche la quantité de tissu adipeux de devenir trop faible : les adipocytes libèrent une hormone, la leptine, qui agit sur le cerveau, et la disparition de la leptine est un signal de danger de famine, ce qui stimule le comportement qui restaurera les réserves de graisses à un niveau adéquat.

## INGÉNIERIE DES CELLULES SOUCHES

Comme nous l'avons vu, de nombreux tissus dans le corps sont non seulement capables de se renouveler, mais aussi de se réparer, et cela est largement dû aux cellules souches et aux systèmes de rétrocontrôles qui régulent leur comportement.