

UE11 : Appareil locomoteur  
Pr Guimiot  
Le 30/01/2016 à 15h30  
Ronéotypeur : Jeanne Cornet  
Ronéolecteur : Sarah Belolo

## Cours n°4 : Embryologie du développement – squelette

*Ce cours n'a jusque là pas fait l'objet de questions à l'examen. Les points importants sont les mécanismes d'ossification et les différentes parties du crâne. Le prof a accepté de relire la ronéo.*

## Sommaire

### **I. Origine de l'appareil locomoteur : formation des somites**

### **II. Les deux processus d'ossification**

- a) Ossification endochondrale
- b) Ossification endomembraneuse

### **III. Le squelette axial**

- a) Le rachis
  - 1. Evolution des sclérotomes
  - 2. Histogenèse des vertèbres
- b) Le crâne
  - 1. Le neurocrâne
  - 2. Le viscérocrâne

### **IV. Le squelette appendiculaire**

- a) Morphogenèse : morphologie, bases moléculaires
  - 1. Morphologie
  - 2. Bases moléculaires
- b) Histogenèse : os longs, diarthroses
  - 1. Os longs
  - 2. Articulations

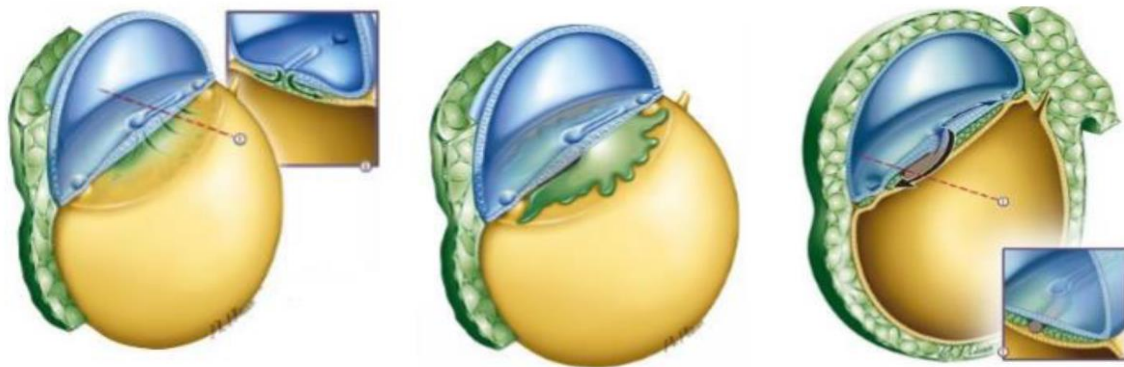
Rappel (reprise des schémas de l'année précédente) :

À la fin de la 2<sup>ème</sup> semaine de développement (SD), l'embryon est didermique c'est à dire qu'il est formé de deux feuillets embryonnaires : l'épiblaste (en bleu) qui est le feuillet le plus dorsal et qui tapisse la cavité amniotique, et l'hypoblaste (en jaune) représentant le feuillet le plus ventral et tapissant la vésicule vitelline.

La gastrulation est un phénomène se produisant au cours de la 3<sup>ème</sup> semaine de développement et permet d'obtenir un 3<sup>ème</sup> feuillet embryonnaire : le mésoblaste (en vert).

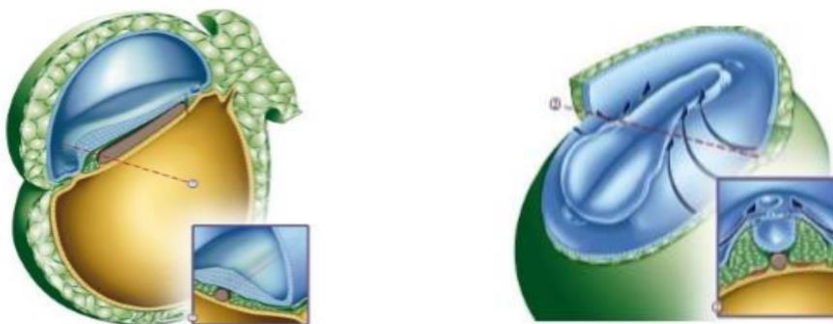
L'embryon est alors tridermique avec 3 feuillets embryonnaires :

- l'endoderme ou endoblaste (hypoblaste)
- l'ectoderme ou ectoblaste (épiblaste)
- le mésoderme ou mésoblaste



Le mésoblaste va ensuite se séparer en deux types de mésoblastes :

- le mésoblaste axial ou chordal qui aura un rôle inducteur
- le mésoblaste intra-embryonnaire (latéral) qui délimite deux feuillets : l'ectoblaste et l'entoblaste

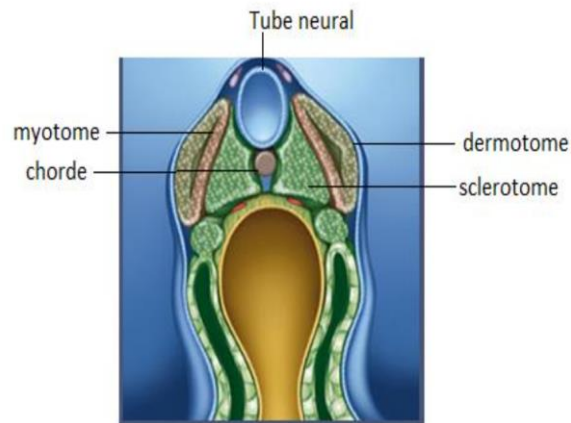


Sous l'influence de la chorde, le mésoblaste intra-embryonnaire se divise en 3 lames :

- la lame para-axiale
- la lame intermédiaire
- les lames latérales

La lame para-axiale va se métamériser en des structures qu'on appelle les somites qui vont être à l'origine de l'organisation segmentaire du corps. Le somite va s'individualiser en 3 régions : au

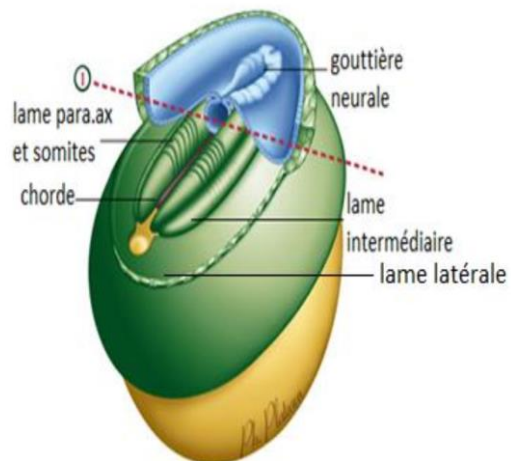
niveau ventral, il donnera le sclérotome à l'origine des vertèbres et l'autre partie du somite donnera le dermo-myotome constitué du dermatome à l'origine du derme et du myotome à l'origine des muscles.



*La lame intermédiaire donnera les reins.*

*Les lames latérales sont divisées en deux :*

- *une en contact avec la cavité amniotique qu'on appelle la somatopleure intra-embryonnaire*
- *une en regard de la vésicule vitelline qu'on appelle la splanchnopleure intra-embryonnaire*



## I. Origine de l'appareil locomoteur : formation des somites

Les structures à l'origine de la formation du squelette embryonnaire et des muscles sont les somites (mésoblaste para-axial) qui dérivent du mésoblaste intra-embryonnaire (en bleu) qui se met en place à J18 et qui se segmente en 3 régions notamment grâce à l'influence de la corde. Ces 3 régions sont le **mésoblaste para-axial**, le **mésoblaste intermédiaire** et les **2 lames latérales**.

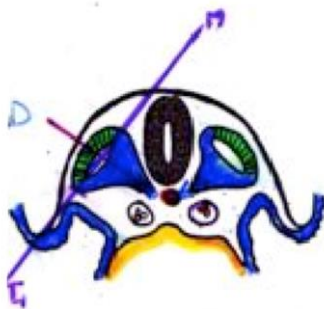
Ces 2 lames latérales sont la **somatopleure intra-embryonnaire** au contact de la cavité amniotique et la **splanchnopleure intra-embryonnaire** en regard de la vésicule vitelline.



18j **mésoblaste latéral**

De plus, des blocs de somites vont apparaître tout le long du tube neural. Au niveau du mésoblaste para-axial, les somites vont s'individualiser en 3 régions :

- une région externe : le **dermatome** (en vert) à l'origine du derme et de l'hypoderme
- une région intermédiaire : le **myotome** (en rouge) à l'origine des muscles
- une région ventrale : le **sclérotome** (en bleu) à l'origine du squelette axial



26j **sclérotome**  
**dermo-myotome**



28j **sclérotome**  
**dermatome**  
**myotome**

Tout ceci se met en place durant les 4 premières semaines de développement et à partir de la 5<sup>ème</sup> semaine commence réellement la formation du squelette.

## II. Les deux processus d'ossification

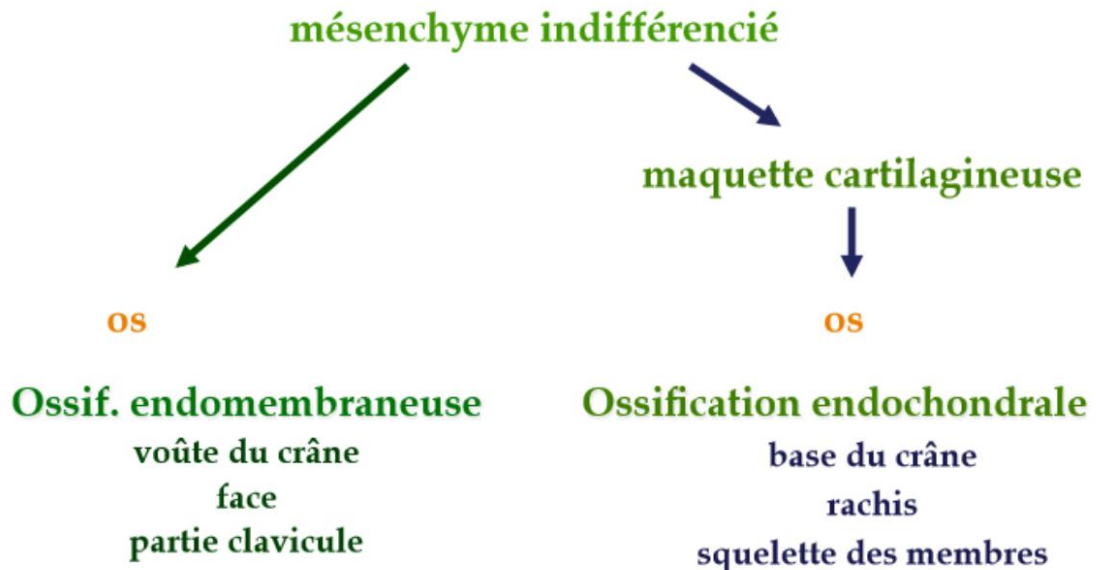
À partir du mésenchyme indifférencié (comme le mésoblaste para-axial) peuvent se produire deux mécanismes d'ossification : une endochondrale et une endomembraneuse.

### a) Ossification endochondrale

L'ossification endochondrale nécessite la formation d'une **maquette cartilagineuse**. Les cellules issues du mésenchyme indifférencié vont se différencier en chondrocytes pour former le cartilage qui va servir de guide pour le processus d'ossification par les ostéoblastes. Ce processus d'ossification concerne les **os de la base du crâne, le rachis et le squelette des membres**.

## **b) Ossification endomembraneuse**

L'ossification endomembraneuse ne fait pas intervenir de maquette cartilagineuse. Elle permet, à partir du mésenchyme indifférencié, la **production directe d'ostéoblastes**. Ce processus d'ossification concerne les **os de la voûte du crâne**, les **os de la face** en particulier la mandibule et les maxillaires, et **une partie de la clavicule**.



## **III. Le squelette axial**

### **a) Le rachis**

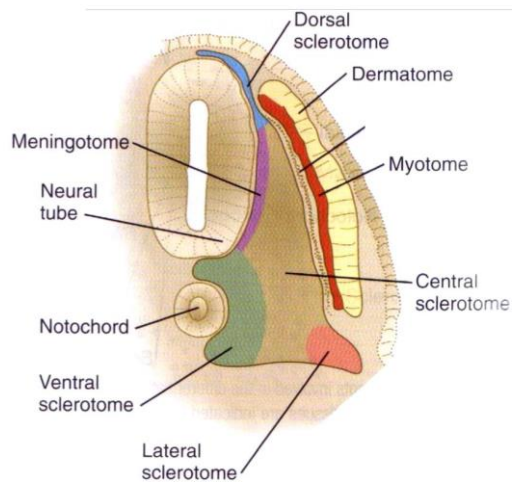
#### **1. Evolution des sclérotomes**

Les vertèbres dérivent du sclérotome et donc des somites.

Au sein du sclérotome se mettent en place différentes régions :

- le sclérotome ventral entourant la corde
- le sclérotome dorsal entourant la partie dorsale du tube neural
- le sclérotome latéral
- le sclérotome central

Les cellules du sclérotome mésenchymateuses prolifèrent et vont migrer en venant entourer à la fois le tube neural et la corde. La partie ventrale sera à l'origine du corps vertébral de la vertèbre tandis que la partie dorsale donnera l'arc postérieur.

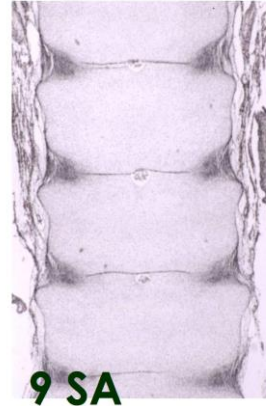
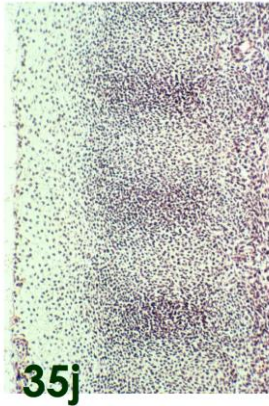


En fait, on a 4 hémi-sclérotomes, 2 de chaque côté de la chorde, avec une partie ventrale (en rouge) et une partie dorsale (en jaune). Dans un premier temps, les cellules vont migrer et proliférer puis les parties ventrales et dorsales des hémi-sclérotomes sus-jacents fusionnent avec les parties ventrales et dorsales des hémi-sclérotomes sous-jacents. Puis on va avoir une séparation pour aboutir à des blocs vertébraux avec une partie ventrale et une dorsale, la séparation entre ces blocs vertébraux conduira à la formation des disques intervertébraux.



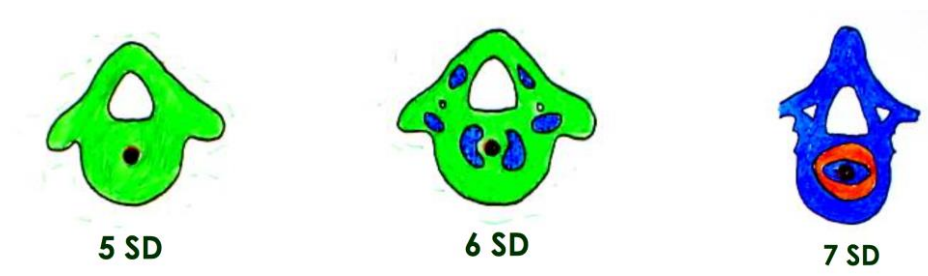
  J35, on observe une compaction plus ou moins importante, c'est à dire une condensation variable du mésenchyme. En blanc on distingue les futurs corps vertébraux et entre on remarque une condensation du mésenchyme qui correspond aux futurs disques intervertébraux.

  la 9SA, on distingue que les corps vertébraux et les disques intervertébraux commencent à se mettre en place. Le « point au centre » correspond au vestige de la chorde c'est ce qu'on appelle le **nucleus pulposus**.



## 2. Histogenèse des vertèbres

Seul le mésenchyme est présent à la 5<sup>ème</sup> SD, différents centres de chondrification vont apparaître à la 6<sup>ème</sup> SD, c'est à dire qu'il existe certaines régions où les cellules mésenchymateuses vont se différencier en chondrocytes. Puis progressivement ces centres vont se réunir pour ne former qu'une seule vertèbre à l'état de maquette cartilagineuse. À 7 SD, l'embryon a un squelette axial uniquement formé de cartilage (en bleu) et la zone d'ossification (en rouge) apparaît autour du tube neural.



Chez un enfant, le corps vertébral est pratiquement ossifié sauf au niveau de certaines zones : **les synchondroses** situées au niveau des disques intervertébraux. Les synchondroses sont indispensables pour permettre aux vertèbres de continuer leur croissance, ceci se fait grâce à la génération de chondrocytes au niveau de ces zones puis elles s'ossifieront dans un second temps.

Les zones d'ossification présentes à la naissance sont dites primaires tandis qu'à la puberté puis tout au long de la vie, on a des zones d'ossification secondaires (partie distale des vertèbres) qui apparaissent.

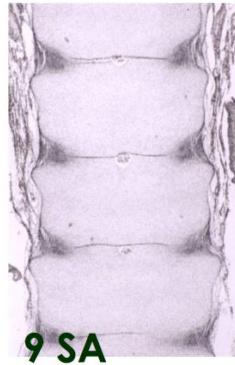
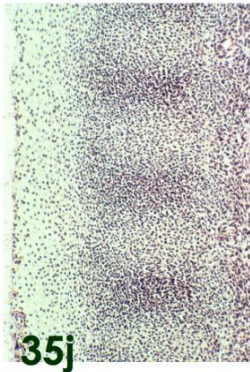




À J35, on distingue 2 types de mésoblastes : ventrale et dorsale réunifiées (on n'observe pas de disques et de corps vertébraux).

À 9SA, on identifie bien les corps vertébraux et commence à apparaître les disques intervertébraux.

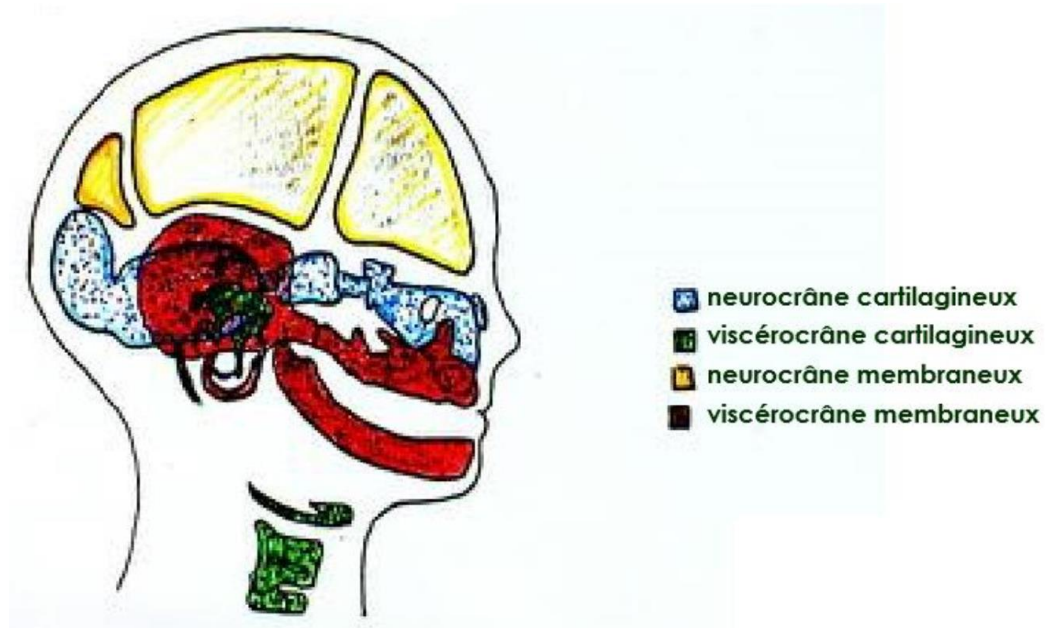
À la 21 SA, des centres d'ossification apparaissent au milieu des vertèbres et vont permettre son ossification.



### b) Le crâne

On distingue plusieurs parties dans le crâne :

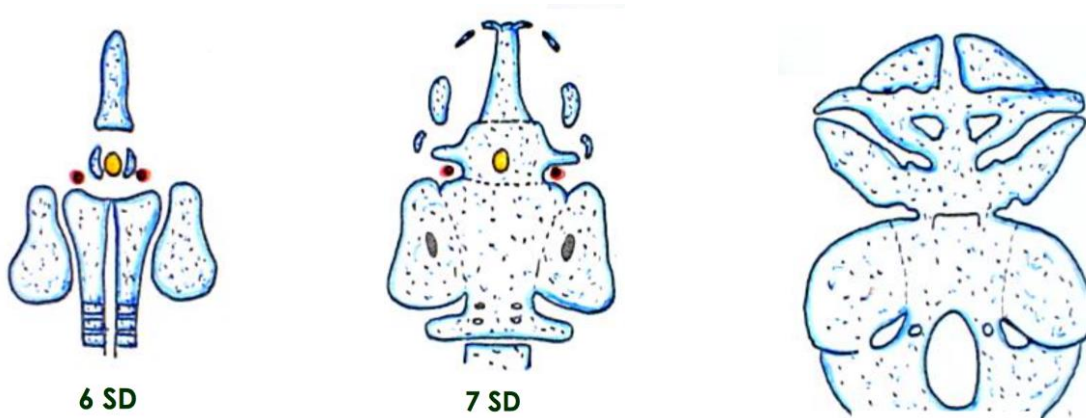
- le neurocrâne constitué des os de la voûte crânienne et des os de la base du crâne.
- le viscérocrâne constitué des os de la face (mâchoire, mandibule, osselets de l'oreille interne, cartilage cricoïde, os odontoïde, ...).



## 1. Le neurocrâne

### Le neurocrâne cartilagineux ou le chondrocrâne

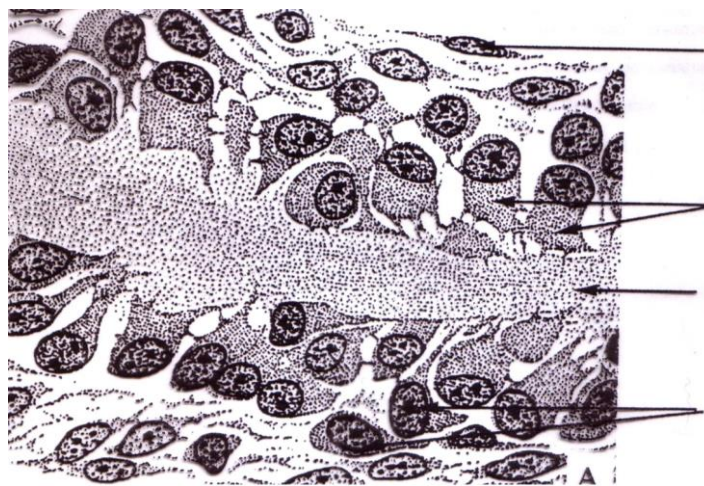
Ce neurocrâne correspond aux os de la base du crâne (ethmoïde, sphénoïde et os occipital) et suit un processus d'**ossification endochondrale** se faisant à partir du mésenchyme entourant le gros encéphale, qui va donner naissance à des centres de chondrification. Ces zones cartilagineuses vont venir s'ossifier dans un second temps.



### Le neurocrâne membraneux

Ce neurocrâne correspond aux os de la voûte crânienne et suit un processus d'**ossification membraneuse**, c'est à dire qu'on a une différenciation des cellules mésenchymateuses mésoblastiques (fibroblastes) en ostéoblastes (noyau condensé, cytoplasme plus large par rapport aux cellules mésenchymateuses indifférenciées) qui produiront l'os. À nouveau vont apparaître des centres d'ossification qui vont croître et s'élargir pour former les différents os du crâne.

Sur cette image, on observe une ossification au milieu par les ostéoblastes.

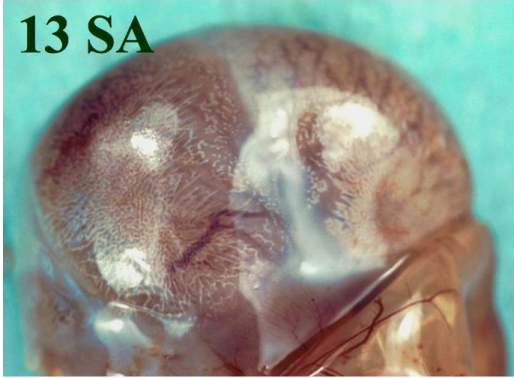


À 13 SA, les os du crâne du fœtus commencent à se former, plusieurs travées d'os sont en train de se former. Au niveau des os, on observe des sutures qui permettent à la boîte crânienne de croître.

**La croissance de la boîte crânienne dépend de la croissance cérébrale.**

Sur la 2<sup>ème</sup> image à droite, on voit l'ossification que d'une seule partie de l'os occipital.

13 SA

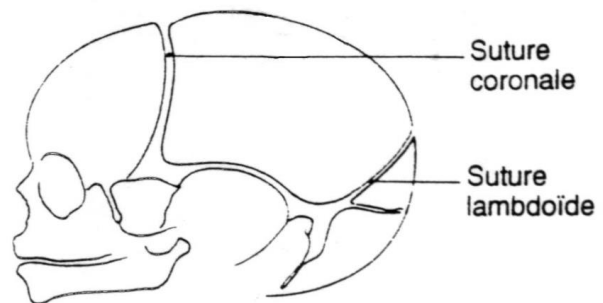
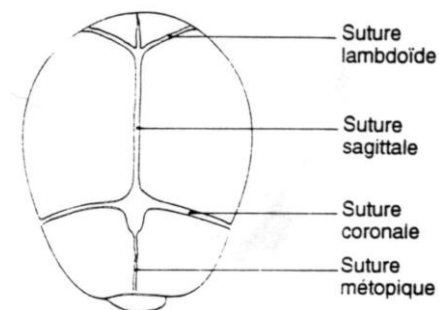


### Les différentes sutures

On a vu que la croissance de la boîte crânienne dépendait de la croissance cérébrale.

Le cerveau, en développement, est entouré de la dure-mère qui sécrète des facteurs diffusibles en direction du crâne pour permettre le processus d'ossification des différents os mais également pour inhiber l'ossification au niveau des sutures.

Les **sutures** séparent les différents os du crâne. Les **fontanelles** correspondent à la réunion des différentes sutures.



## 2. Le viscérocrâne

### Le viscérocrâne membraneux

Ce viscérocrâne concerne essentiellement **la mâchoire et l'os temporal**. À partir du mésoblaste et en particulier du 1<sup>er</sup> arc branchial (qui contribue à la formation de l'os temporal, du maxillaire supérieur et inférieur et de la mandibule), va se mettre en place un processus **d'ossification membraneuse**.

### Le viscérocrâne cartilagineux

Ce viscérocrâne concerne les osselets de l'oreille interne, l'enclume, le marteau, l'étrier, l'odontoïde et le cricoïde. Ils vont s'ossifier selon un **mode endochondrale**.

#### IV. Le squelette appendiculaire

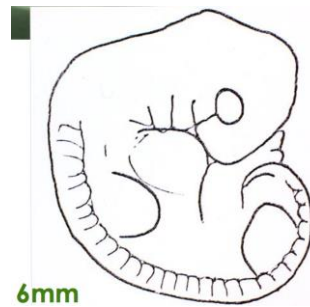
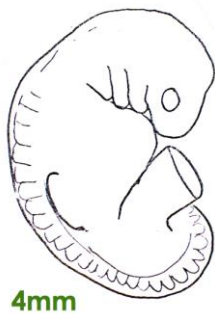
##### a) Morphogenèse (J25-J52) : morphologie, bases moléculaires

###### 1. Morphologie

Le développement des membres s'effectue au début de la 5<sup>ème</sup> SD jusqu'à la 8<sup>ème</sup> SD.  
On passe d'un embryon qui a des ébauches de membres à un fœtus qui a des membres.

###### Initiation

Des facteurs de transcription vont initier la formation des bourgeons de membres.  
À J25 ce bourgeon mesure 4mm tandis qu'à J28-30 il mesure 6mm.



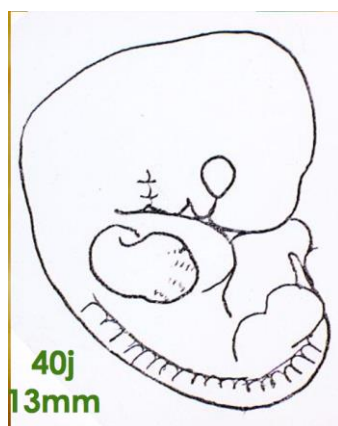
###### Elongation et différenciation

L'élongation est un mécanisme permettant la formation des 3 segments des membres,  
La différenciation a lieu lorsqu'un membre est en train de croître car si il peut grandir cela signifie que dans le mésenchyme on a la croissance d'un os.

Le membre initié va grandir pour former un premier segment lors de la 5<sup>ème</sup> SD.

Entre J35 et J40, la main est à l'état de palette puis le mésenchyme situé entre les rayons des doigts va disparaître par apoptose pour former les espaces que l'on possède entre les doigts et ainsi former les doigts. On aboutit à un fœtus constitué de 3 segments : un bras, un avant-bras et une main pour les membres supérieurs ; et une cuisse, une jambe et un pied pour les membres inférieurs.

Le passage de l'état d'embryon au fœtus se termine à la 8<sup>ème</sup> SD.



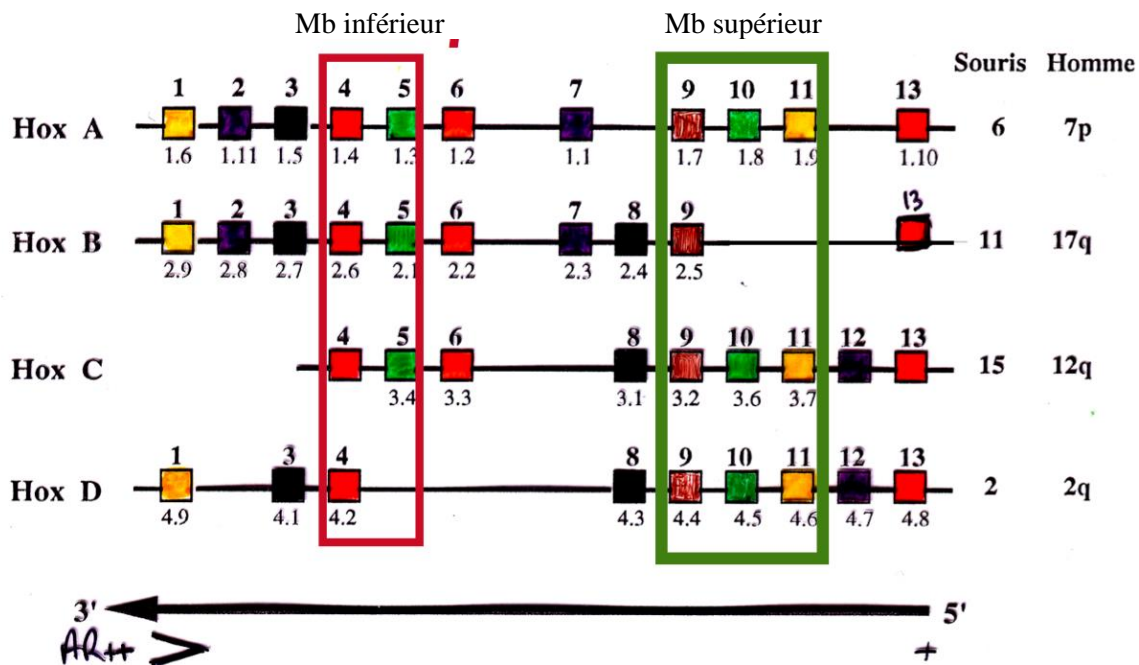
## 2. Bases moléculaires

### Initiation

Les membres sont constitués de mésoblaste revêtu d'ectoblaste. C'est la synthèse des facteurs dans ces deux tissus qui va être responsable de la croissance des membres, de la phase d'initiation et de la différenciation.

Les **gènes HOX** sont très importants pour la croissance des membres en particulier HOX A et D. Des mutations de ces gènes peuvent être à l'origine de maladies conduisant à des raccourcissements des membres. Il existe 4 gènes HOX : HOX A, HOX B, HOX C et HOX D, qui sont répartis sur différents chromosomes (le 7, le 17, le 12 et le 2 chez l'homme).

De plus, certains domaines de ces gènes vont être responsable de la formation des membres supérieurs (exons 9, 10 et 11 de tous les gènes HOX) et des membres inférieurs (exons 4 et 5 de tous les gènes HOX). Il existe donc une **spécificité** des exons pour la formation des membres supérieurs et inférieurs. Les gènes HOX ont une **expression différentielle** tout le long du tube neural de part et d'autre dans le mésoblaste environnant avec un gradient d'expression. L'expression de ces gènes est dépendante de l'**acide rétinol**.



## acide rétinol

Les **gènes brachyury** jouent également un rôle dans la formation des membres, ils s'expriment dans les bourgeons de membres :

- **TBX5** pour le membre supérieur
- **TBX4** pour le membre inférieur

Une mutation de ces gènes provoque l'absence de la phase d'initiation.

L'expression des FGFs (Fibroblast Growth Factor) et de ses récepteurs (FGFR1 et FGFR2) intervient dans la phase d'initiation également.

FGFR1 est exprimé dans le mésoblaste de manière diffuse et FGFR2 est exprimé au niveau de l'ectoblaste de surface (= crête apicale) qui génère une intense prolifération au niveau du membre. **FGF8** est le ligand de FGFR1 et participe ainsi à cette phase d'initiation. En revanche, FGFR2 a pour ligand **FGF10**.

## Polarisation dorso-ventrale

La polarisation dorso-ventrale des cellules de la **crête apicale (ectoblaste)** est due à :

- **Wnt7a** (wingless) qui s'exprime au niveau dorsal
- **En1** (engrailed) qui s'exprime au niveau ventral

L'expression de ces facteurs va induire l'expression sous-jacente dans le **mésoblaste** de deux autres facteurs de transcription :

- **Lmx1** (LIM) qui s'exprime au niveau dorsal
- **EphA7** (éphrine) qui s'exprime au niveau ventral

Tous ces facteurs là contribuent à la phase d'initiation du bourgeon de membres.

## Elongation

Les cellules de la crête apicale (AER) sont responsables de l'élongation du membre.

Dans le mésoblaste sous-jacent, il existe deux régions :

- la **zone de progression (ZP)**
- la **zone à activité polarisante (ZPA)**

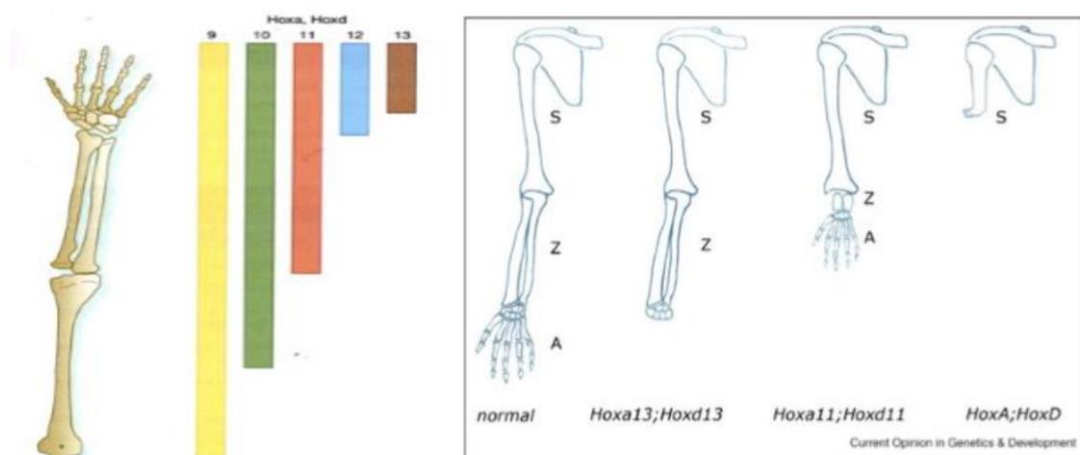
**En résumé, la croissance et la différenciation des membres font appel à des facteurs génétiques qui vont s'exprimer au niveau de la AER et de la ZP (FGFs et ses récepteurs). FGF8 est exprimé au niveau du mésoblaste de la ZP qui exprime le FGFR1 et contribue à cette croissance. De même, FGF10 s'exprime au niveau de la AER qui exprime elle-même son récepteur FGFR2.**

## HOX et polarisation proximo-distale

Les gènes HOX sont responsables de la polarisation proximo-distale en particulier HOX A et HOX D (9, 10, 11, 12 et 13) qui fonctionnent ensemble. On a un gradient d'expression tout le long du membre en fonction des différents gènes HOX. HOXA13 et HOXD13 sont exprimés uniquement au niveau de la main donc une non-expression de HOXA13 ou HOXD13 entraîne un non-développement de la main. Il n'existe pas de redondance de la part des autres gènes HOX. Il existe donc une spécificité des gènes HOXA13 et HOXD13.

En revanche HOXA11 et HOXD11 sont exprimés au niveau de la main et de l'avant-bras. Dans ce cas, une mutation de ces gènes entraîne un non-développement de l'avant-bras.

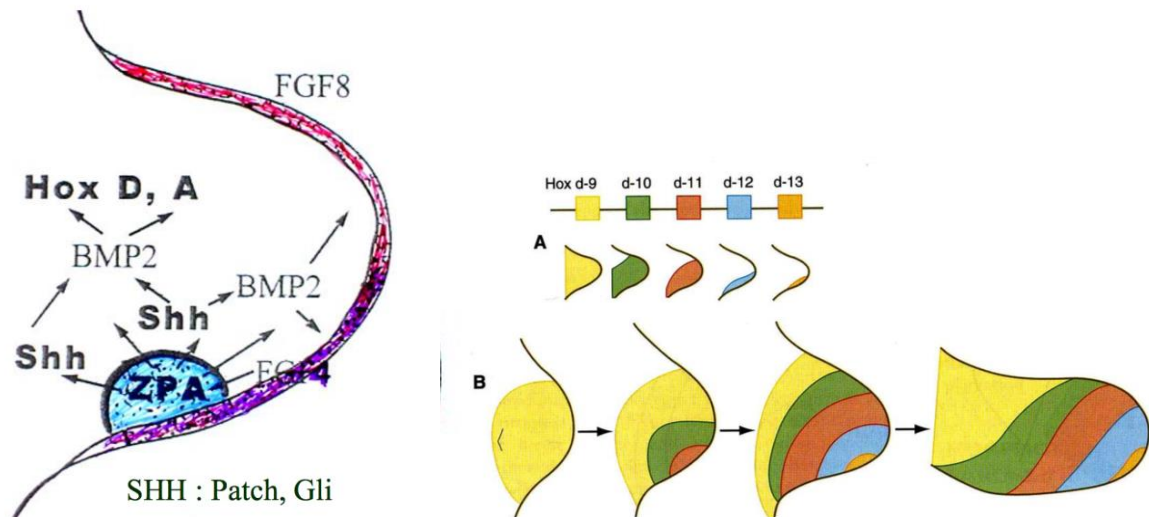
Une non-expression de tous les gènes HOX A et HOX D entraîne un non-développement du membre supérieur.



## Polarisation antéro-postérieure

La ZPA est responsable de la polarisation antéro-postérieure, plus précisément cette polarisation est due à l'expression du gène **Shh** (sonic hedgehog) dans cette ZPA.

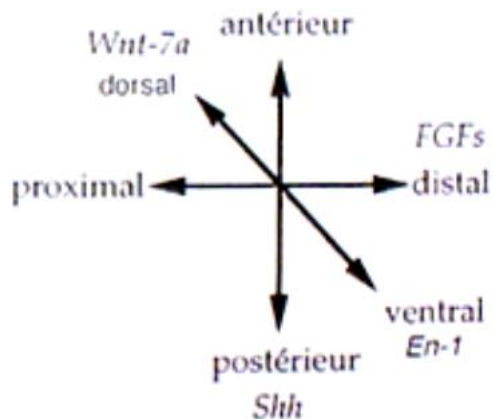
Shh induit l'expression de BMP en particulier **BMP2** qui agit sur la synthèse des gènes HOX A et HOX D responsable de la croissance des membres.



## En résumé

Il existe 3 axes :

- antéro-postérieur : expression du gène **Shh** → **BMP2** → **HOX A** et **HOX D**
- dorso-ventral : expression de **Wnt7a** (dorsal) et **En1** (ventral)
- proximo-distal : expression des gènes **HOX A** et **HOX D**, et surtout des **FGFs** (**FGF8/FGFR1** et **FGF10/FGFR2**)



## **b) Histogenèse**

### **1. Les os longs**

Lors de la phase d'initiation, il y a une condensation mésenchymateuse pré-cartilagineuse sous la dépendance des facteurs suivants : **SOX9**, GDF et BMPs. Ces facteurs s'expriment dans le mésoblaste et plus particulièrement dans les chondrocytes pour **SOX9**.

Au fur et à mesure de l'élongation du membre, le mésenchyme sous-jacent commence à se différencier en chondrocytes. Progressivement, des centres de chondrification apparaissent le long du membre en croissance et permettront la formation des différents os du membre.

→ Au sein de ces maquettes cartilagineuses, on va donc avoir un **processus d'ossification endochondrale**.

L'ossification débute vers la 8<sup>ème</sup> SD.

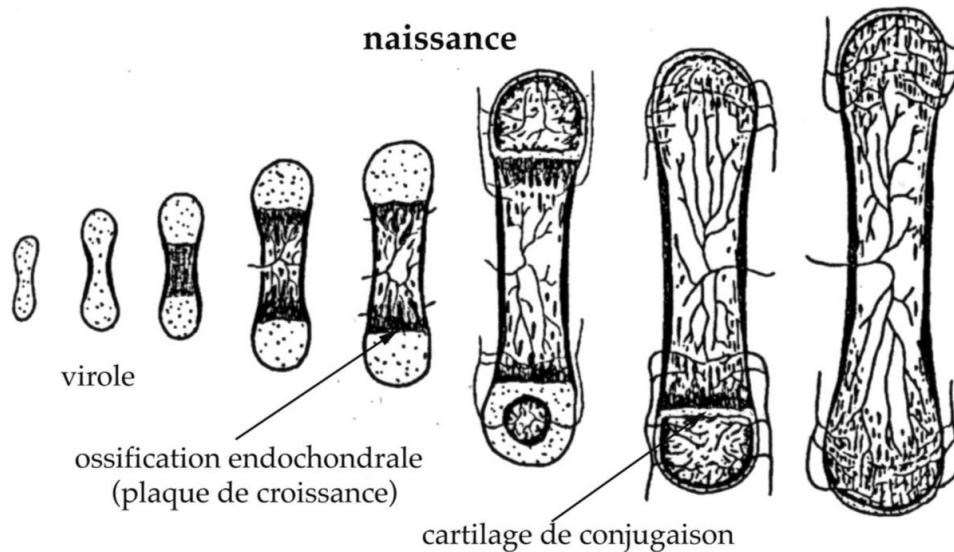
L'os est divisé en 3 parties :

- l'**épiphyse** = partie distale. Elle est constituée du **cartilage de réserve**. Les chondrocytes y prolifèrent puis ils vont devenir hypertrophiques. Au fur et à mesure qu'on se rapproche de la métaphyse, les chondrocytes deviennent de plus en plus hypertrophiques.
- La **métaphyse** qui correspond à la zone d'ossification. Elle contient le **cartilage de conjugaison** (= plaque de croissance) de l'os. L'os y croît en **longueur** et prend sa forme, c'est le **remodelage métaphysaire**.
- La **diaphyse** = partie centrale, c'est la zone où l'os est ossifié. La zone en périphérie s'appelle le périoste ou la corticale. C'est au niveau de la diaphyse qu'a lieu **l'ossification corticale** responsable de la **croissance en largeur** de l'os.

Les chondrocytes sécrètent la matrice extra-cellulaire (MEC) située entre les corps cellulaires des chondrocytes. Les travées de la MEC s'affinent de plus en plus. Au niveau de la **métaphyse**, les chondrocytes hypertrophiques vont mourir par apoptose. Les noyaux vont disparaître, seul le cytoplasme de la cellule ainsi que les travées de MEC, **travées primaires**, persistent. C'est au niveau de ces travées que se fixent les ostéoblastes qui commencent **l'ossification endochondrale**. Les orifices laissés par les chondrocytes se remplissent par des cellules de la moelle hématopoïétique.



## ossification endochondrale : croissance en longueur



## ossification corticale : croissance en largeur

### remodelage métaphysaire : forme

2011-12

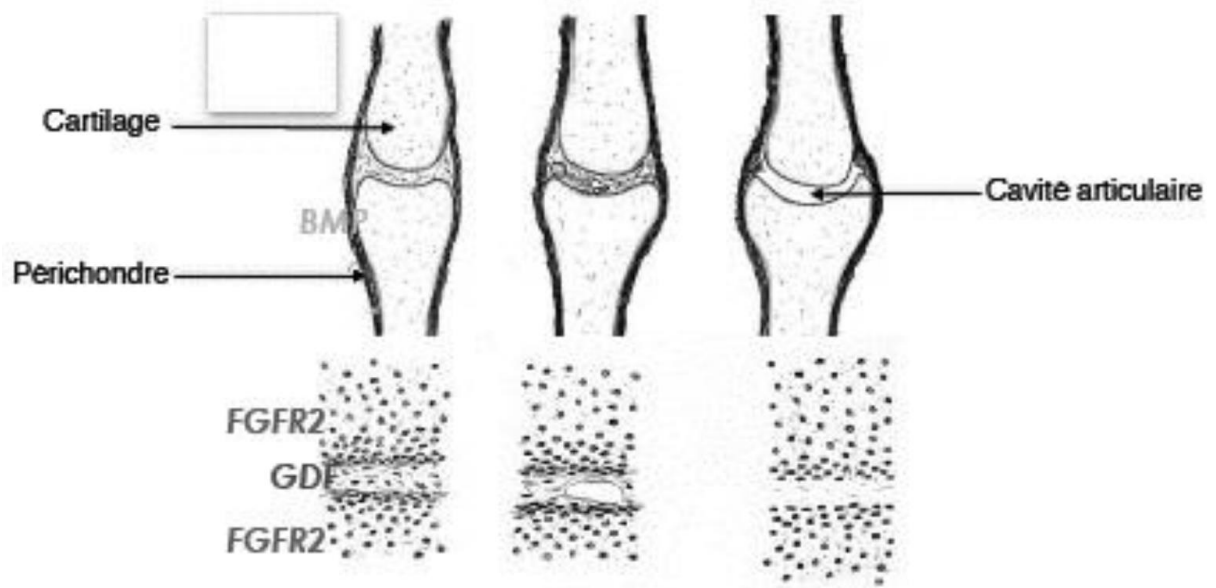
Sur les radios, à la 8<sup>ème</sup> SA (donc 6<sup>ème</sup> SD), on commence à voir des points d'ossification. La clavicule est un des 1<sup>er</sup> os à s'ossifier. À la 9<sup>ème</sup> SA, commencent à apparaître les autres os. Enfin à la 17<sup>ème</sup> SA, on distingue bien tout le squelette axial, le rachis, les corps vertébraux, le os de la face, les membres supérieurs et inférieurs, ... → Tous les os apparaissent ossifiés en radio.

Le processus d'ossification est sous la dépendance du gène codant pour la **PTHrP**. En fonction d'où on se situe dans le cartilage on aura une expression différentielle des différents gènes.  
(Le prof n'a pas détaillé à l'oral les autres facteurs).

## 2. Les articulations

La formation des articulations synoviales (=diarthroses) débute entre la 6<sup>ème</sup> et la 8<sup>ème</sup> SD par une résorption du mésoblaste, les chondrocytes vont ensuite mourir par apoptose laissant du tissu fibreux apparaître puis au sein de ce tissu, des cavités se forment qu'on appelle les **cavités synoviales** et le pourtour sera encadré par le périoste.

FGFR2 est exprimé au niveau des chondrocytes tandis que GDF est exprimé au niveau de l'articulation synoviale.



*DEDICACES :*

- à ma ronéoficheuse pour m'avoir supporter pendant ces 2 ronéos
- à la chambre 202 et 401 (aka le jeu du bâton aka flèche de platine)
- à ce bon vieux forceur de Nicolas Roineau
- à mon parrain du love aka Théo Montet aka la tour de contrôle <3
- à mes parrains du oups (oupsi) <3
- à Laurine et ses tisanes nuit calme
- à mes co-stagiaires du love
- à cette fac de l'ambiance et à toutes les assos

*Merci à l'AVC pour ce ski de foliiiiiiiie <3<3<3*