

# Physiologie du développement du tissu osseux

Quelle que soit l'espèce animale considérée et les fins auxquelles cette espèce est élevée, il est indispensable de produire des animaux ayant un squelette bien développé et résistant. Le manque de résistance du squelette est l'une des causes majeures de réforme chez le cheval de selle et peut également entraîner une réforme précoce des reproducteurs mâles ou femelles. Les lésions osseuses des pattes, également fréquentes chez les vaches laitières et les poulains, entraînent des pertes importantes pour les éleveurs. Ces problèmes zootechniques soulignent la nécessité de mieux comprendre la physiologie du développement du tissu osseux chez les animaux de ferme.

Le squelette conditionne le format de l'animal et donc indirectement sa composition corporelle à un poids donné, sa capacité d'ingestion, au moins pour partie, et sa durée de vie productive. Il se compose du tissu osseux, du cartilage de conjugaison (pendant la croissance) et du cartilage articulaire. Le tissu

osseux est le siège d'un remodelage permanent (Frost 1973) qui, chez l'adulte, fait suite au modelage osseux qui se déroule jusqu'à la fin de la croissance. Modelage et remodelage coexistent pendant la croissance, alors que, chez l'adulte, seul le remodelage existe. Le remodelage permet à l'os d'exercer en premier lieu son rôle de réserve minérale, en particulier de calcium. D'autre part, l'os peut ainsi se renouveler et garder ses caractéristiques mécaniques.

## Résumé

Le tissu osseux est un tissu conjonctif qui a la particularité de se minéraliser. Ceci confère à l'os ses propriétés de banque minérale et de soutien mécanique de l'organisme. De son bon développement dépend celui de tous les autres tissus. Il est ainsi mis en place très tôt au cours de la période foetale et reste sous étroit contrôle, notamment endocrinien (GH et IGF-I), pendant toute la croissance mais aussi chez l'adulte dont le tissu osseux est le siège d'un remodelage permanent. La physiologie du développement du tissu osseux est bien connue, en particulier lorsqu'elle concerne l'ostéogenèse et la croissance des os longs. Le cartilage de conjugaison est le principal responsable de la croissance en longueur d'un os long, puisqu'il est le siège de la prolifération des chondrocytes ainsi que de l'ossification endochondrale, mécanisme par lequel le cartilage est transformé en os. La minéralisation de cet os néoformé constitue alors le stade ultime du développement du tissu osseux : elle se caractérise par la précipitation de cristaux d'hydroxyapatite au sein d'une matrice organique riche en collagène de type I. Des méthodes d'évaluation de plus en plus spécifiques (histomorphométrie et dosage sérique de l'ostéocalcine) peuvent être utilisées pour apprécier l'effet des principaux facteurs de variation de la croissance osseuse ; une meilleure connaissance de ces derniers permet d'envisager la possibilité de pouvoir agir directement sur l'os.

## 1 / Structure du tissu osseux

Le tissu osseux est un tissu conjonctif. Il est donc constitué de cellules et d'une substance intercellulaire qui a la particularité de se calcifier (figure 1).

### 1.1 / Les cellules du tissu osseux

#### a / Les ostéoclastes

Les ostéoclastes sont de grosses cellules multinucléées (figure 1). Ils résorbent le tissu osseux et forment dans l'os des encoches ou lacunes de Howship (Baron *et al* 1986). Cette résorption commence par une décalcification de la matrice organique puis cette dernière est dégradée.

Figure 1. Aspects typiques du remodelage osseux. Section non décalcifiée de biopsie osseuse transiliac. Coloration : trichrome de Goldner. Grossissement : 250 fois.  
R : foyer de résorption avec des ostéoclastes (Oc)  
A : foyer d'apposition avec des ostéoblastes (Ob)  
OL : os lamellaire typique  
Os calcifié en vert et ostéoïde (tissu préosseux non calcifié) en rouge.

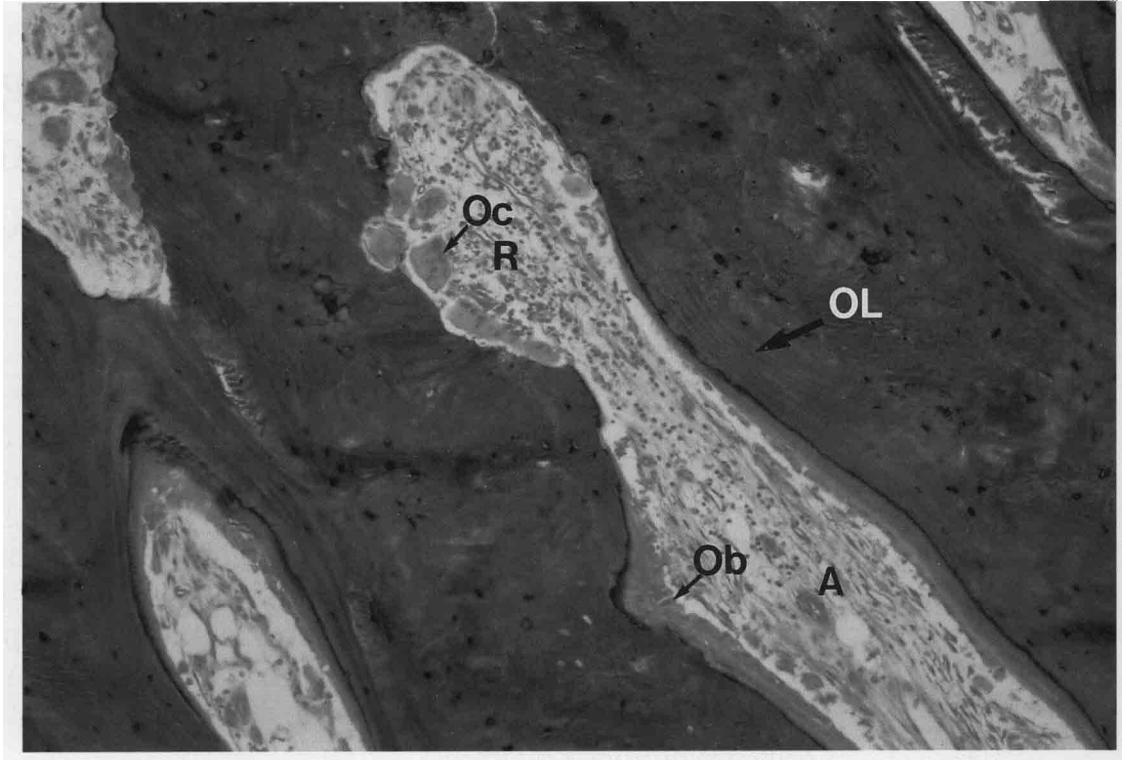
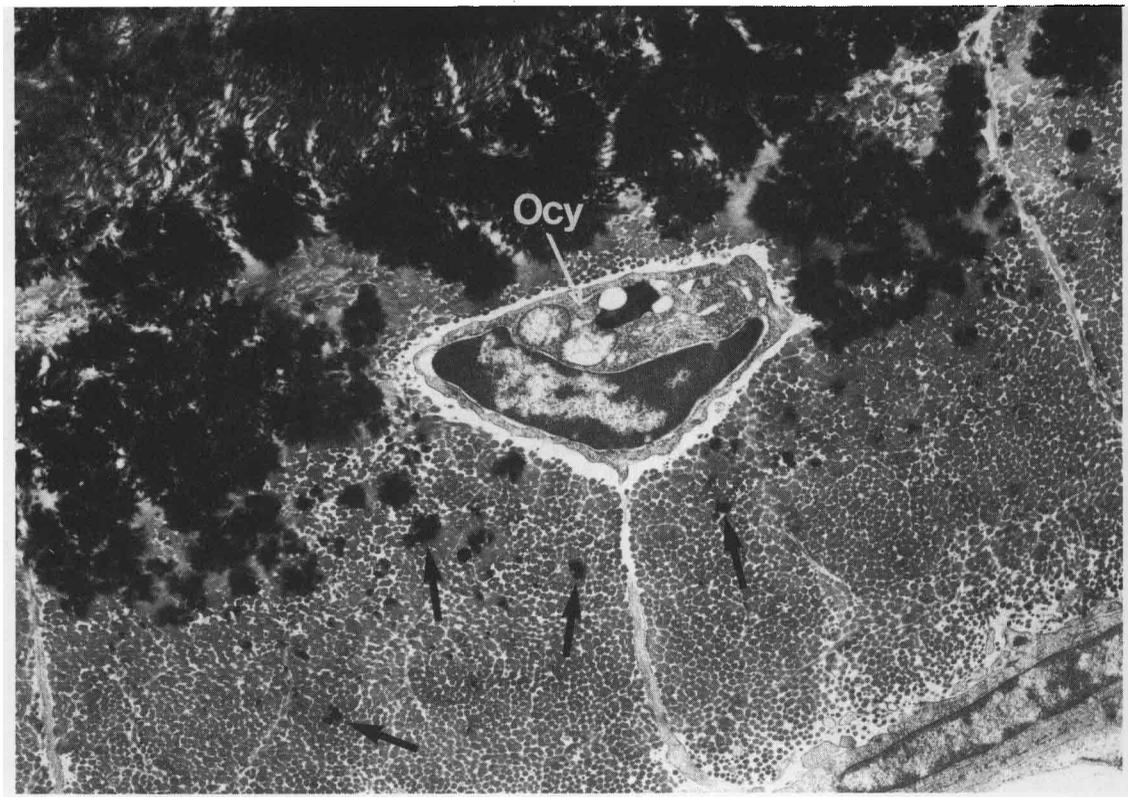


Figure 2. Ostéocyte (Ocy) entouré de tissu osseux calcifié, (zone sombre), en voie de calcification et non encore calcifié (zone claire). Grossissement : 10000 fois  
Cristaux d'hydroxyapatite.



**b / Les ostéoblastes**

Les ostéoblastes sont les cellules impliquées dans la formation osseuse c'est-à-dire qu'ils élaborent la matrice organique osseuse (tissu ostéoïde) et contrôlent la calcification de ce tissu ostéoïde (Holtrop 1975, Frank 1979) (figure 1). Dans les zones en formation active, ces cellules bordent le tissu osseux et montrent toutes les caractéristiques des cellules impliquées dans la formation de matrice organique. Le tissu osseux va ensuite être progressivement calcifié sous le contrôle des ostéoblastes.

**c / Les ostéocytes**

Les ostéocytes sont des ostéoblastes progressivement entourés de tissu osseux (figure 2). Ils sont situés dans les lacunes périostéocytaires. Selon son activité métabolique, l'ostéocyte peut résorber du tissu osseux à proximité de sa lacune, mais est aussi capable de la formation secondaire d'une matrice organique calcifiée tout autour de cette même lacune.

**d / Les cellules bordantes**

La plupart des surfaces osseuses non impliquées dans une activité de remodelage sont couvertes par une couche de cellules bordantes. Ces cellules, très allongées et aplaties, séparent la surface du tissu osseux et sa fine couche de tissu ostéoïde, du tissu hématopoïétique de la moelle osseuse. Il se pourrait que ces cellules jouent un rôle important dans l'homéostasie minérale et dans la préparation des mécanismes de remodelage.

**1.2 / La substance intercellulaire osseuse**

La substance intercellulaire est faite d'une trame organique sur laquelle se déposent les constituants minéraux.

**a / La matrice organique**

La matrice organique est essentiellement composée de fibrilles de collagène de type I qui représentent 90 % de la trame organique de l'os sec dégraissé. Ces fibrilles sont séparées par une substance fondamentale interfibrillaire qui représente 10 % de la matrice organique osseuse. Elle est constituée de composants très variés tels que des glycoprotéines (ostéonectine et sialoprotéines en particulier), des phosphoprotéines, des protéolipides, des protéines contenant des acides gamma-carboxyglutamiques (ostéocalcine), des protéoglycans.

**b / La substance minérale**

La substance minérale du tissu osseux est un phosphate de calcium cristallisé sous forme d'hydroxyapatite. Les cristaux sont déposés dans les espaces interfibrillaires, le long des fibrilles de collagènes et parfois dans ces fibrilles.

La substance minérale représente 50 % du poids de l'os frais et 70 % du poids de l'os sec. Le squelette d'un adulte contient environ 99 % du calcium de l'organisme et de 80 à 90 % du phosphore.

**1.3 / La texture du tissu osseux (structure interstitielle)**

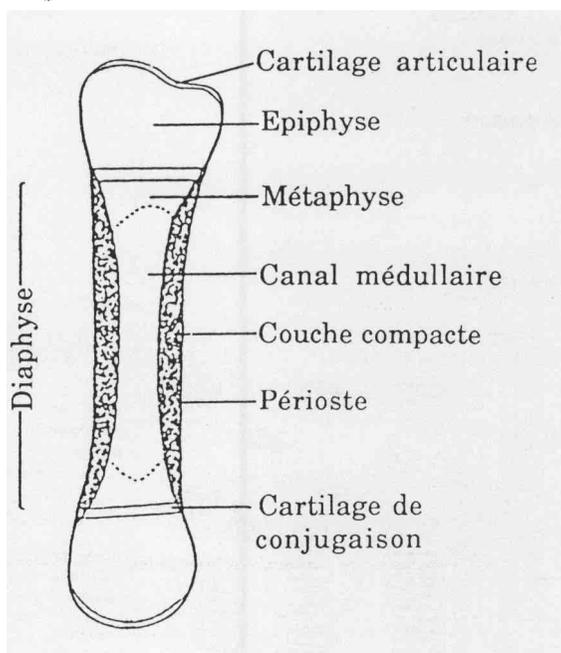
Chez le fœtus et le jeune, le cartilage est très vite remplacé par de l'os fibreux immature non lamellaire caractérisé par la disposition anarchique et enchevêtrée des fibrilles de collagènes de son armature protéique. Au contraire, chez l'adulte, l'os est caractérisé par une texture lamellaire qui lui garantit sa résistance mécanique (figure 1).

**1.4 / La structure morphologique des os : exemple de l'os long**

Un os long comprend trois parties (figure 3) :

- la diaphyse : os compact creusé en son centre par la cavité médullaire remplie de moelle osseuse.
- les épiphyses : os spongieux, recouvert à l'extrémité par le cartilage articulaire.
- les métaphyses : sous la plaque de croissance, elles sont le siège de l'ossification endochondrale, responsable de la croissance en longueur de l'os.

Figure 3. Structure d'un os long.

**2 / Ostéogenèse et croissance**

Au cours du développement fœtal, mais aussi pendant la croissance postnatale, chaque pièce squelettique croît en longueur ainsi qu'en largeur, concomitamment aux phénomènes d'ossification (remplacement du cartilage par de l'os fibreux puis lamellaire) et de minéralisation (dépôts progressifs de cristaux d'hydroxyapatite sur la matrice osseuse néoformée).

Les mécanismes de la croissance en épaisseur des os font appel à l'ossification de membrane. Ce type d'ossification a une importance majeure dans le cas de la croissance des os

**Le squelette se met en place très tôt chez le fœtus sous la forme d'une maquette cartilagineuse.**

plats et des os de la face. Dans le cas des os longs, l'ossification de membrane se développe à partir du périoste et de la virole péri-chondrale qui assurent une croissance en épaisseur de l'os long tant au niveau de la diaphyse qu'au niveau du cartilage de conjugaison (Coutelier 1980). Le paragraphe suivant étant plus particulièrement consacré à l'étude de la croissance des os longs, nous insisterons uniquement sur les mécanismes de l'ossification endochondrale qui sont les plus impliqués dans la croissance en longueur de ces os.

## 2.1 / Ostéogenèse et croissance des os longs

Toute pièce osseuse dérive du mésenchyme primitif. Dès les premières semaines de la vie

embryonnaire, les cellules fusiformes dont il est constitué se divisent activement et élaborent une substance fondamentale déjà riche en collagène et protéoglycans. En se condensant, ces cellules s'isolent du mésenchyme environnant pour former l'ébauche primitive de la future pièce osseuse. Dans les os à croissance endochondrale, l'ébauche subit très rapidement une transformation cartilagineuse complète. Chez l'enfant par exemple, dès la 7<sup>e</sup> semaine de vie embryonnaire, toutes les cellules sont différenciées en chondrocytes (cellules caractéristiques du cartilage) et l'ébauche cartilagineuse constitue alors une véritable « maquette » ayant déjà la forme de l'os qui la remplacera.

Dans le cadre de l'ostéogenèse et de la croissance en longueur d'un os long, deux mécanismes principaux se déroulent simultanément. D'une part, les chondrocytes se multiplient et synthétisent la matrice cartilagineuse, contribuant ainsi à l'accroissement en taille de la pièce squelettique. D'autre part, cette matrice cartilagineuse est progressivement remplacée par de l'os. La transformation du modèle cartilagineux en os définitif de l'adulte (ossification endochondrale) débute chez l'embryon et se termine après la puberté. Elle comporte aussi plusieurs étapes étroitement imbriquées que l'on peut artificiellement séparer en trois : ossification primaire, ossification secondaire, croissance en longueur.

Figure 4. Schéma de l'ossification endochondrale.

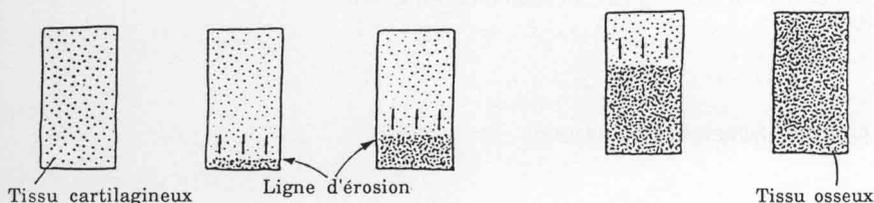
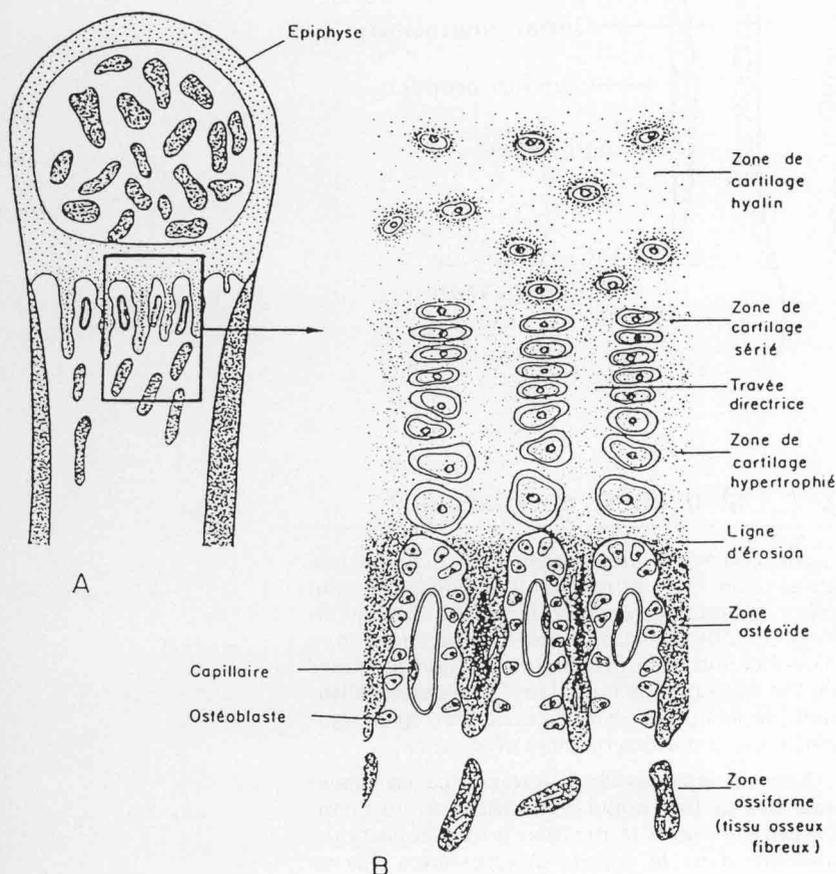


Figure 5. Le cartilage de conjugaison

A : localisation  
B : histologie.



### a / L'ossification primaire

L'ossification primaire, avec modèle cartilagineux, se déroule lors de la mise en place de la diaphyse et de l'épiphyse, ainsi que pendant la phase de croissance au niveau du cartilage de conjugaison. Elle comprend toujours (voir figure 4) :

- une hypertrophie suivie d'une dégénérescence des chondrocytes qui crée des cavités séparées par des cloisons (septa) de matrice cartilagineuse calcifiée ;
- une invasion des cavités par des vaisseaux sanguins, des ostéoclastes et des ostéoblastes. Les ostéoclastes (ou chondroclastes) détruisent partiellement les cloisons interchondrocytaires. Les ostéoblastes, par appositions successives, déposent la substance préosseuse sur les vestiges des septa. La progression de cette érosion est schématisée sur la figure 4. Finalement, des travées d'os fibreux sont rapidement déposées.

### b / L'ossification secondaire

L'ossification secondaire est le mécanisme par lequel le tissu osseux fibreux est progressivement remplacé par du tissu osseux lamellaire.

### c / La croissance en longueur

Elle s'effectue par la prolifération du cartilage de conjugaison, ultime zone cartilagineuse restant active jusqu'à la fin de la croissance. Celle-ci est en effet le siège de nombreuses mitoses des chondrocytes, donnant des groupes de cellules prolifératives (cartilage sérié ; figure 5). Ces cellules, à fort potentiel de synthèse, produisent de la matrice qui est ensuite remplacée par du tissu osseux selon le processus d'ossification endochondrale. La fin de la croissance en longueur signifie l'arrêt du

pouvoir mitotique des chondrocytes ainsi que l'ossification du cartilage de conjugaison (figure 6).

## 2.2 / Dépendances hormonales

Comme tous les tissus, l'os est sous un étroit contrôle endocrinien pendant sa phase de croissance ainsi que pendant la période de remodelage. L'action des hormones va surtout s'exercer sur le cartilage de conjugaison. Pendant la croissance, le cartilage de conjugaison peut ainsi être considéré comme un véritable organe dont l'activité métabolique reste intense jusqu'à la maturité osseuse, âge squelettique adulte marqué par la fusion osseuse métagyso-épiphysaire et l'arrêt de croissance. En particulier, il constitue très précocement le tissu cible des hormones de l'axe somatotrope (hormones chargées de réguler la croissance).

### a / L'hormone de croissance

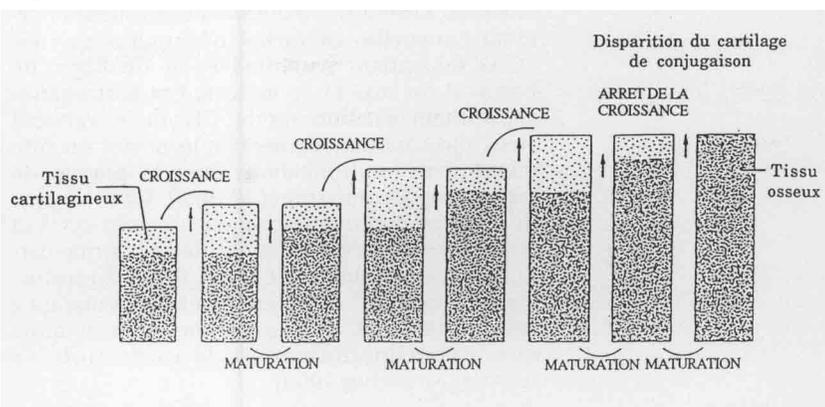
L'hormone de croissance (GH, somatotropine), d'origine hypophysaire, est nécessaire pour assurer une croissance normale après la naissance. Il est d'une part bien admis que, chez l'enfant insuffisant hypophysaire, le retard statural induit est caractéristique et qu'il peut être corrigé par une injection de GH (Albertsson-Wikland *et al* 1986). D'autre part, l'hypophysectomie d'animaux immatures induit un retard significatif de la croissance et la GH administrée à des rats hypophysectomisés stimule la croissance longitudinale de l'os, l'effet dépendant de la dose et de la durée de l'administration (Thorngren *et al* 1973a,b). La GH présente avant tout une action anabolique avec stimulation de la synthèse protéique dans tous les organes. Elle intervient sur le métabolisme lipidique en mobilisant les acides gras et en fournissant une certaine quantité d'énergie utilisée pour la multiplication des chondrocytes. Mais la GH agit aussi directement sur la croissance longitudinale de l'os (Isaksson *et al* 1982, Isgaard *et al* 1986).

L'action de la GH pendant la croissance est prépondérante et beaucoup d'études récentes portent sur la régulation de sa sécrétion et sur les facteurs de sa stimulation. A cet égard, le GRF (Growth Hormone Releasing Factor, somatotrope), neuropeptide hypothalamique, a un rôle stimulateur de la sécrétion de GH (Thorner *et al* 1986). Injecté chez l'animal, ses effets sur la sécrétion de GH sont très significatifs (Charrier *et al* 1984, Lapiere *et al* 1985).

### b / La somatomédine C (IGF-1)

L'action de la GH est aussi indirecte puisqu'elle s'exerce également par l'intermédiaire d'un métabolite : la somatomédine C ou IGF-1 (Salmon et Daughaday, 1957). Le terme de somatomédine a été créé pour désigner des substances apparaissant comme les médiateurs de la GH sur la croissance squelettique. L'IGF-1 est sécrétée en majeure partie au niveau du foie sous l'action de la GH (Schwander *et al* 1983). Cependant, des travaux récents ont démontré que d'autres tissus que le foie synthétisent cette protéine. En effet, des tibias de foetus de rats maintenus en milieu de culture ont libéré de l'IGF-1 dans le milieu et l'addition de GH a

Figure 6. Schéma des mécanismes de la croissance en longueur des os.



provoqué une augmentation de la concentration en IGF-1 dans ce même milieu (Stracke *et al* 1984). Ses sites d'action sont en fait multiples, mais son effet le plus manifeste s'exerce au niveau du cartilage de conjugaison en favorisant la prolifération des chondrocytes (Burch *et al* 1986). Agissant aussi sur l'activité ostéoblastique (Chenu *et al* 1986), l'IGF-1 semble influencer l'ensemble du processus de croissance en longueur de l'os puisque des injections locales chez le rat ont abouti à une stimulation rapide de la croissance longitudinale de l'os (Isgaard *et al* 1986). En fait l'action de l'IGF-1 est intimement liée à celle de la GH. Pour résumer un ensemble de mécanismes relativement complexes, la GH stimule la croissance longitudinale de l'os, directement en favorisant la différenciation des cellules précurseurs de la plaque de croissance et indirectement en augmentant leur réceptivité à l'IGF-1 et la production locale d'IGF-1. Tout ceci contribue alors à la prolifération des chondrocytes différenciés (Isaksson *et al* 1987).

### c / Les autres hormones

La GH et l'IGF-1 sont les deux principales hormones impliquées dans la régulation de la croissance squelettique. Quelques études ont toutefois démontré que d'autres hormones pouvaient intervenir soit directement, soit indirectement en potentialisant les effets de la GH ou de l'IGF-1.

#### Les hormones thyroïdiennes

In vitro, la triiodothyronine (T3) a un effet sur le cartilage de conjugaison (Burch et Van Wyk 1987). Il est tout d'abord probable qu'elle stimule la prolifération des chondrocytes en potentialisant les effets de l'IGF-1. Par ailleurs, elle pourrait favoriser la maturation du cartilage en accélérant le mécanisme de différenciation des chondrocytes prolifératifs en chondrocytes dégénératifs.

Thorngren et Hansson (1973) ont démontré que la thyroxine (T4) stimulait la vitesse de croissance longitudinale de l'os chez le rat hypophysectomisé en potentialisant les effets de la GH.

#### Les hormones stéroïdiennes sexuelles

Les oestrogènes et androgènes ont un effet sur la croissance de l'os qui est à peu près antagoniste de celui de la GH (Silberberg 1971).

Leurs mécanismes d'action sont encore mal élucidés. Les études expérimentales sur les hormones sexuelles montrent néanmoins que les effets dépendent essentiellement de l'âge, de l'espèce, du sexe et de la dose. Les oestrogènes suppriment l'action de la GH mais agissent aussi directement sur les chondrocytes en bloquant leur multiplication dans la plaque de croissance (Gustafsson *et al* 1975). En revanche, ils accélèrent la maturation des chondrocytes et contribuent à la calcification de la matrice cartilagineuse (Koshino et Olsson 1975). La testostérone accélère simultanément la croissance longitudinale et la maturation osseuse alors que, expérimentalement, la castration les retarde (Morscher 1968).

Les hormones sexuelles jouent un grand rôle dans la phase terminale de la croissance du squelette car il est à peu près évident qu'elles sont directement impliquées dans l'arrêt de la croissance des os. Mais les mécanismes par lesquels la plaque de croissance cesse son activité sont encore mal élucidés.

### 3 / La minéralisation du tissu osseux

On peut considérer que la minéralisation (ou calcification) constitue le stade ultime et primordial du développement du tissu osseux néoformé, lui conférant son rôle de banque minérale et lui permettant de remplir ses fonctions mécaniques en tant que tissu dur. La minéralisation se traduit au microscope électronique par l'apparition de cristaux minéraux qui viennent emplir les espaces interfibrillaires du collagène (figure 2). Le mécanisme histochimique de la calcification du tissu préosseux est mal connu. Le collagène osseux n'est en effet pas très différent des collagènes tendineux ou cutanés mais a pourtant la propriété d'induire la nucléation cristalline. Certains facteurs sont nécessaires à cette nucléation, telle une concentration suffisante au niveau des sites de calcification des ions calcium (Ca) et phosphore (P). Les ostéocytes situés au sein de l'ostéoïde jouent un rôle important dans la minéralisation par l'intermédiaire de petites vésicules calcifiantes (matrix vesicles d'Anderson) riches en phosphatases alcalines, libérées à distance de la cellule. La vitamine D permettrait au calcium de se fixer sur ces vésicules.

La vitamine D3 est nécessaire à cette calcification par l'intermédiaire de ses métabolites actifs. Elle est transformée dans le foie en 25-hydroxycholecalciférol. Ce 25-OHCC est à son tour transformé dans le rein en 1,25 (OH) 2D3 surtout synthétisé dans les conditions d'hypocalcémie, avec un effet synergique de la parathormone. Ce métabolite qui agit directement sur l'absorption intestinale du calcium en augmentant la synthèse de la Calcium Binding Protein (CaBP), agit aussi directement sur le tissu osseux pour induire sa minéralisation par l'intermédiaire probablement de son effet sur les ostéoblastes dont la présence apparaît nécessaire à la minéralisation.

La carence en vitamine D et toutes les perturbations dans son métabolisme, qui aboutissent

à un déficit en 1,25 (OH) 2D3 ou à un produit phosphocalcique bas, arrêtent le processus de minéralisation du tissu préosseux.

## 4 / Les méthodes d'évaluation de la croissance squelettique

Les méthodes d'évaluation de la croissance du squelette peuvent être classées en trois catégories : méthodes globales (morphométrie, radiographie), méthodes histologiques (histomorphométrie) et méthodes biochimiques (dosage sérique de l'ostéocalcine).

### 4.1 / Les méthodes globales

#### a / Les méthodes morphométriques

Le simple enregistrement de la hauteur totale du corps au cours de la croissance reste la méthode la plus largement utilisée en pédiatrie pour calculer la vitesse de croissance en hauteur et pour établir les courbes « standard » correspondantes (Tanner et Davies 1985). Chez l'animal, après abattage, un plus grand nombre de mesures peuvent être effectuées directement sur les os. Cette méthode a été ainsi largement utilisée, notamment chez les bovins (Robelin 1978).

#### b / Les méthodes radiographiques

L'évaluation morphométrique de la croissance du squelette reste imprécise ou bien trop coûteuse chez l'animal puisque dépendante de son sacrifice. Parmi les méthodes globales, l'importance de l'analyse radiomorphométrique reste prépondérante. Elle permet le suivi de la maturation du squelette pendant la phase foetale par l'observation des centres d'ossification primaire et secondaire (bovins : Lindsay 1969, ovins : Wenham 1977, porcins : Wenham *et al* 1973). Grâce à cette méthode, la répétition des mesures sur le même animal permet une estimation assez précise de la dimension des os longs et de leur vitesse de croissance en longueur. Des équations de modélisation mathématique de ces 2 derniers paramètres ont même pu être présentées (Mc Donald *et al* 1977).

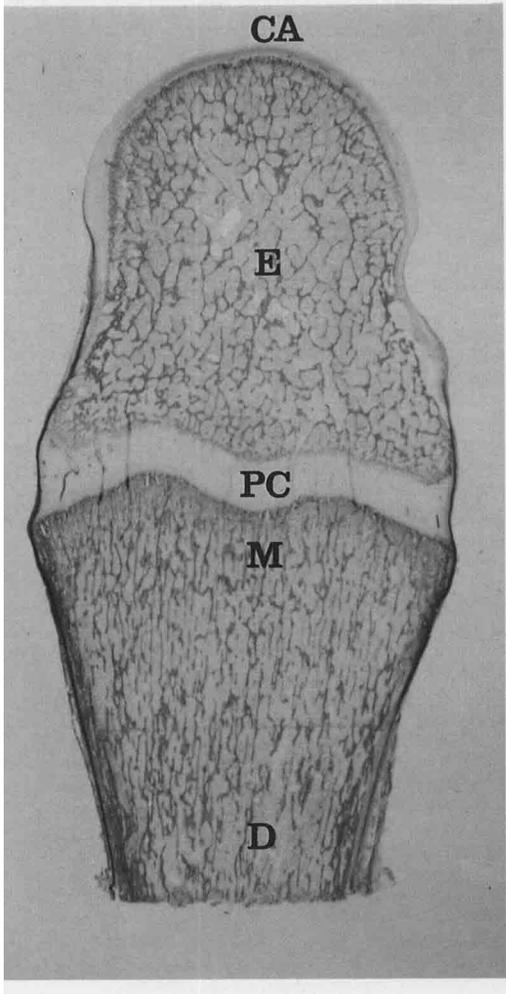
### 4.2 / La méthode histomorphométrique

L'analyse quantitative au niveau histologique (histomorphométrie) des os en croissance reste la méthode la plus précise pour en apprécier notamment la vitesse de croissance en longueur. Cette méthode consiste à quantifier un certain nombre de paramètres représentatifs de la morphologie de la plaque de croissance, de l'activité proliférative des chondrocytes, de l'intensité de l'ossification métaphysaire et de la vitesse de minéralisation du tissu osseux néoformé. Ces paramètres se mesurent en principe sur des coupes histologiques d'os longs non décalcifiés présentant une plaque de croissance bien différenciée (figure 7).

L'histomorphométrie se base notamment sur la pratique du double marquage par l'oxytétracycline (OTC) qui permet l'introduction de la dimension « temps » lisible sur une coupe histologique, offrant ainsi la possibilité d'étudier

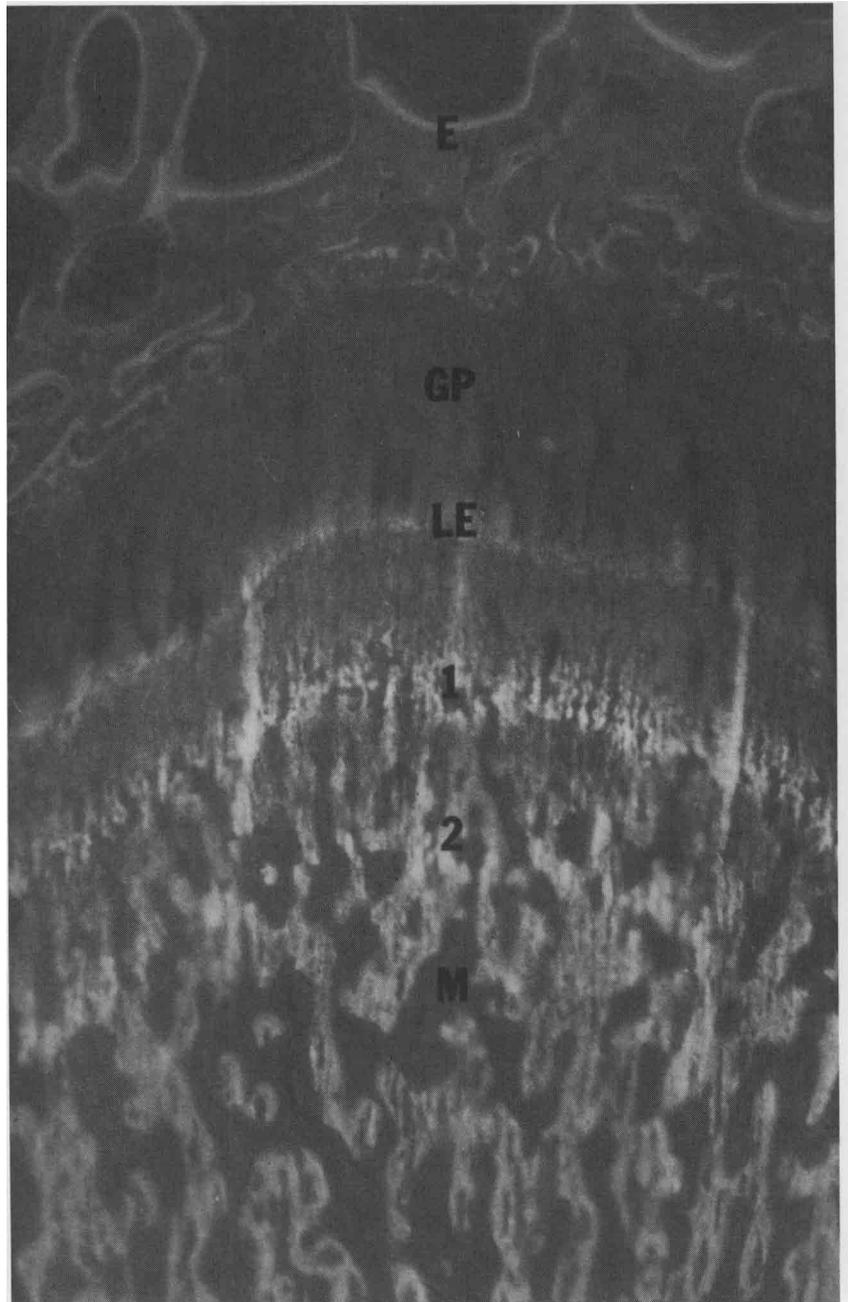
**La minéralisation constitue le stade ultime du développement du tissu osseux.**

Figure 7. Section non décalcifiée de métacarpe d'agneau. Coloration : trichrome de Goldner. Grossissement : 5 fois.  
 CA : cartilage articulaire  
 E : épiphyse  
 PC : plaque de croissance  
 M : métaphyse  
 D : diaphyse.



cette distance au nombre de jours séparant les deux marquages successifs (Hansson 1967). Le TCL se caractérise par une évolution caractéristique au cours de l'âge (Hansson *et al* 1972), variable selon l'espèce et le stade de développement. Par ailleurs, ce paramètre a été très utilisé pour tester l'effet des principaux facteurs de la croissance squelettique (Thorngren *et al* 1973a,b), et récemment à l'INRA pour l'étude du GRF chez l'agneau en croissance (Pastoureau *et al* 1989).

Figure 8. Double marquage par la tétracycline matérialisé par les fronts fluorescents 1 et 2.  
 E : épiphyse  
 GP : plaque de croissance  
 LE : ligne d'érosion  
 M : métaphyse.



la croissance osseuse dans ses aspects dynamiques. Si elle est injectée dans la circulation sanguine, l'OTC a la particularité de se déposer sur la matrice osseuse néoformée en cours de minéralisation par liaison avec les cristaux d'hydroxyapatite (Skinner et Nalbandian 1975). L'OTC émet une fluorescence lorsqu'elle est excitée par des rayons ultraviolets, la bande fluorescente observée matérialise ainsi la situation du front de minéralisation dans les heures qui suivent l'injection, et deux marquages successifs introduisent ainsi la variable « temps ». Au sein de la métaphyse, siège de l'ossification endochondrale, deux marquages successifs par l'OTC se matérialisent par deux fronts fluorescents, chaque front étant situé sur l'ancienne limite cartilage-métaphyse au jour du marquage (figure 8). La mesure de la distance dans le sens de la longueur entre les deux fronts fluorescents permet alors d'estimer le taux de croissance longitudinale (TCL) si l'on ramène

### 4.3 / La méthode biochimique

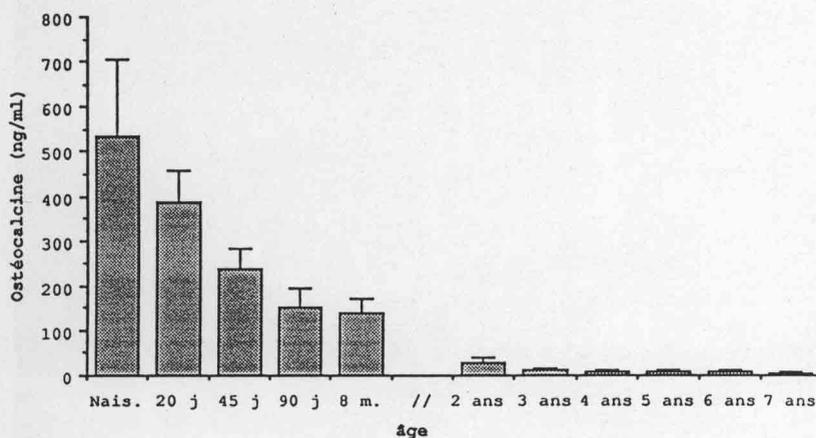
L'exploration de tout métabolisme passe de plus en plus par la recherche de marqueurs biologiques spécifiques dosables notamment dans la circulation sanguine. En effet, les méthodes citées précédemment sont généralement lourdes à mettre en œuvre ou nécessitent le sacrifice systématique de l'animal.

Le besoin de nouveaux paramètres spécifiques et sensibles du métabolisme osseux a conduit à la mise en évidence d'un marqueur intéressant : l'ostéocalcine. C'est la plus abondante des protéines non collagéniques de l'os (15 à 20 % des protéines non collagéniques). Elle est synthétisée par les ostéoblastes ; une fraction ne se fixe pas à l'os et passe dans la circulation sanguine où elle peut être dosée par méthode radioimmunologique.

Chez l'homme, plusieurs études ont montré que la mesure des teneurs en ostéocalcine sérique constituait un marqueur sensible de la croissance du squelette (Delmas *et al* 1986) ainsi que du remodelage osseux dans les principales ostéopathies (Price *et al* 1980, Deftos *et al* 1982, Delmas *et al* 1983, Slovik *et al* 1984). A l'INRA, nous avons montré que les teneurs en ostéocalcine sérique diminuaient après la naissance chez les bovins (Coxam *et al* 1987) et chez les ovins (Pastoureau *et al* 1988) (figure 9). Les teneurs en ostéocalcine sont significativement corrélées aux valeurs des principaux paramètres histomorphométriques de la croissance squelettique (Pastoureau 1988). L'étude des teneurs sériques en ostéocalcine nous a permis par ailleurs d'analyser les conséquences de l'hypotrophie foetale sur la croissance squelettique chez l'agneau (Pastoureau *et al* 1988).

**L'ostéocalcine sérique est un marqueur sensible de la formation osseuse et de la croissance du squelette.**

Figure 9. Evolution des teneurs en ostéocalcine selon l'âge chez des moutons mâles.



### Conclusion

La croissance du tissu osseux conditionne le développement de la charpente squelettique sur laquelle tous les autres tissus vont s'édifier. C'est un tissu dont le développement intervient

très tôt au cours de la période foetale ; c'est ce qui explique notamment la difficulté de la maîtrise de sa croissance. Celle-ci peut néanmoins être contrôlée en veillant notamment aux apports phosphocalciques. L'amélioration de nos connaissances sur les facteurs de la régulation de la croissance osseuse nous permet aussi d'envisager la possibilité de pouvoir agir directement sur l'os comme cela a été le cas avec le GRF. Par ailleurs, nous disposons à présent d'outils d'évaluation spécifique pour apprécier les effets des principaux facteurs de variation du métabolisme osseux (histomorphométrie et marqueurs biochimiques).

### Références bibliographiques

- ALBERTSSON-WIKLAND K., WESTPHAL O., WESTGREN U., 1986. Daily subcutaneous administration of human growth hormone in growth hormone deficient children. *Acta Paediatr Scand*, 75, 89-97.
- BARON R., NEFF L., TRAN Van P., NEFUSSI J.R., VIGNERT A., 1986. Kinetic and cytochemical identification of osteoclast precursors and their differentiation into multinucleated osteoclasts. *Am. J. Pathol.*, 122, 363-378.
- BURCH W.H., WEIR S., Van WYK J.J., 1986. Embryonic chick cartilage produces its own somatomedin-like peptide to stimulate cartilage growth in vitro. *Endocrinology*, 119, 1370-1376.
- BURCH W.M., Van WYK J.J., 1987. Triiodothyronin stimulates cartilage growth and maturation by different mechanisms. *Am. J. Physiol.*, 252, (Endocrinol. Metab. 15), E176-E182.
- CHARRIER J., BARENTON B., DIAZ J., BATIFOL V., FRAYSSE A., DELECTANG F., 1984. Induction de la décharge GH chez l'agneau par un hGRF (1-44) de synthèse. Communication at International Conference « Peptide Hormone Receptors. Regulation and Transmission of Information ». INSERM, Paris, Sept. 1984.
- CHENU C., VALENTIN-OPRAN A., DELMAS P.D., CHAVASSIEUX P.M., HARTMANN D.J., SAEZ S., MEUNIER P.J., 1986. Growth hormone and somatomedin C activity on human osteoblasts in short term culture. *J. Bone Min. Res.*, 1, Abstract 154.
- COUTELIER L., 1980. L'encoche d'ossification : aspect particulier de la croissance d'un os long. 48-57, in Doin Ed. Notions fondamentales en orthopédie.
- COXAM V., PASTOUREAU P., DELMAS P.D., DAVICCO M.J., BARLET J.P., 1987. Markers for bone metabolism in plasma from growing cattle. In : Cohn D.V., Martin T.J. & Meunier P J (eds). *Calcium Regulation and Bone Metabolism, Basic and Clinical Aspects*, volume 9, 640, Elsevier, Amsterdam.
- DEFTOS L.J., PARTHMORE J.G., PRICE P.A., 1982. Changes in plasma bone GLA-protein during treatment of bone disease. *Calcif Tissue Int*, 34, 121-124.
- DELMAS P.D., WAHNER H.W., MANN K.G., RIGGS B.L., 1983. Assessment of bone turnover in postmenopausal osteoporosis by measurement of serum bone GLA-protein. *J. Lab. Clin. Med.*, 102, 470-476.
- DELMAS P.D., CHATELAIN P., MALAVAL L., BONNE G., 1986. Serum bone Gla-protein in growth-hormone deficient children. *J. Bone Min Res.*, 1, 333-338.
- FRANCK R.M., 1979. Electron microscope autoradiography of calcified tissues. *Int. Rev. Cytol*, 56, 183-253.
- FROST H.M., 1973. Bone remodeling and its relation to metabolic bone disease. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois.
- GUSTAFSSON P.O., KASSTROM H., LINDBERG L., OLSSON S.E., 1975. Growth and mitotic rate at the proximal tibial epiphyseal plate in hypophysectomized rats given estradiol and human growth hormone. *Acta Radiol*, 344, 69.
- HANSSON L.I., 1967. Daily growth in length of diaphysis measured by oxytetracyclin in rabbit normally and after medullary plugging. *Acta Orthop Scand*, 101, 1-199.

- HANSSON L.I., MENANDER-SELLMANN K., STENSTRÖM A., THORNGREN K.G., 1972. Rate of normal longitudinal bone growth in the rat. *Calc. Tiss. Res.*, 10, 238-251.
- HOLTROP M.E., 1975. The ultrastructure of bone. *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 5, 264-271.
- ISAKSSON O.G.P., JANSOON J.O., CAUSE I.A.M., 1982. Growth hormone stimulates longitudinal bone growth directly. *Science*, 216, 1237.
- ISAKSSON O.G.P., LINDAHL A., NILSSON A., ISGAARD J., 1987. Mechanism of the stimulatory effect of growth hormone on longitudinal bone growth. *Endocrinology Rev.*, 8, 426-438.
- ISGAARD J., NILSSON A., LINDAHL A., JANSOON J.O., ISAKSSON O.G.P., 1986. Effect of local administration of GH and IGF-I on longitudinal bone growth in the rat. *Am. J. Physiol.*, 250, E367-E372.
- KOSHINO T., OLSSON S.E., 1975. Normal and estradiol-induced calcification of the femoral head in rats. *Acta Radiol.*, 344, 47.
- LAPIERRE L., PELLETIER G., PETITCLERC D., MORISSET J., COUTURE Y., BRAZEAU P., 1985. Effects of human growth hormone releasing factor 44-NH2 (h-GRF) on bovine growth hormone (bGH) release and milk production in lactating dairy cows. *Federation Proc.*, 44, 1358.
- LINDSAY F.E.F., 1969. Observations of the loci of ossification in the prenatal and neonatal bovine skeleton. I. The appendicular skeleton. *The Brit. Vet. J.*, 125, 101-110.
- MCDONALD I., WENHAM G., ROBINSON J.J., 1977. Studies on reproduction in prolific ewes. 3. The development in size and shape of the foetal skeleton. *J. Agric. Sci., Camb.*, 89, 373-391.
- MORSCHER E., 1968. Strength and morphology of growth cartilage under hormonal influence of puberty. Animal experiments and clinical study on the etiology of local growth disorders during puberty. *Reconstr. Surg. Traumatol.*, 10, 1.
- PASTOUREAU P., 1988. Croissance squelettique chez l'agneau normal et hypotrophique : évaluation histomorphométrique et biochimique. Thèse de Doctorat de l'Université Lyon I, 102pp.
- PASTOUREAU P., MERLE B., DELMAS P.D., 1988. Specific radioimmunoassay for ovine bone gla-protein (osteocalcin). *Acta Endocrinol (Copenh)*, 119, 152-160.
- PASTOUREAU P., CHARRIER J., BLANCHARD M., BOVIN G., DULOR J.P., THERIEZ M., BARENTON B., 1989. Effects of a chronic GRF treatment on lambs having low or normal birth weight. *Domestic Anim. Endocrinol.*, 6(4), 321-329.
- PRICE P.A., PARTHEMORE J.G., DEFTOS L.J., 1980. New biochemical marker for bone metabolism. *J. Clin. Invest.*, 66, 879-883.
- ROBELIN J., 1978. Développement différentiel du squelette chez les bovins. *Ann. Biol. Anim. Biochim. Biophys.*, 18, 1-4.
- SALMON W.D., DAUGHADAY W.H., 1957. A hormonally controlled factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro. *J. Lab. Clin. Med.*, 43, 825-839.
- SCHWANDER J., HAURI C., ZAPF J., FROESCH E.R., 1983. Synthesis and secretion of insulin-like growth factor and its binding protein by the perfused rat liver: Dependence on growth hormone status. *Endocrinology*, 113, 297.
- SILBERBERG R., 1971. Skeletal growth and aging. *Documenta Geigy. Acta Rheumatol.*, 26, 1.
- SKINNER H.C.W., NALBANDIAN J., 1975. Tetracyclines and mineralized tissues : review and perspectives. *Yale J. Biol. Med.*, 48, 377-397.
- SLOVİK D.M., GUNDBERG C.M., NEER R.M., LIAN J.B., 1984. Clinical evaluation of bone turnover by serum osteocalcin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 59, 228-230.
- STRACKE H., SCHULTZ A., MOELLER D., ROSSOL S., SCHATZ H., 1984. Effect of growth hormone on osteoblasts and demonstration of somatomedin-C/IGF-I in bone organ culture. *Acta Endocrinol.*, 107, 16.
- TANNER J.M., DAVIES P.S.W., 1985. Clinical longitudinal standards for weight and height velocity for North American children. *J. Pediatr.*, 107, 317-329.
- THORNER et al. (21 auteurs), 1986. Physiological and clinical studies of GRF and GH. *Rec. Prog. Horm. Res.*, 42, 589-640.
- THORNGREN K.G., HANSSON L.I., 1973. Effect of thyroxine and growth hormone on longitudinal bone growth in the hypophysectomized rat. *Acta Endocrinol.*, 74, 24-40.
- THORNGREN K.G., HANSSON L.I., MENANDER-SELLMANN K., STENSTRÖM A., 1973a. Effect of hypophysectomy on longitudinal bone growth in the rat. *Calc. Tiss. Res.*, 11, 281-300.
- THORNGREN K.G., HANSSON L.I., MENANDER-SELLMANN K., STENSTRÖM A., 1973b. Effect of dose and administration period of growth hormone on longitudinal bone growth in the hypophysectomized rat. *Acta Endocrinol.*, 74, 1-23.
- WENHAM G., 1977. Studies on reproduction in prolific ewes. 2. A radiographic study of the primary and secondary ossification centres in the foetus. *J. Agric. Sci., Camb.*, 88, 553-566.
- WENHAM G., FOWLER V.R., Mc DONALD I., 1973. A radiographic study of skeletal growth and development in the pig. Temporal pattern of growth. *J. Agric. Sci., Camb.*, 80, 125-133.

## Summary

### *Developmental physiology of bone.*

As a mineralized connective tissue, bone is both the mineral bank and the mechanical support of the body. Its development influences the development of all the other tissues. Its differentiation takes place early in the fetus and its development continues during the growth period under strict regulation (GH and IGF-1). In adults, bone undergoes a permanent remodelling. The developmental physiology of bone is well known, particularly osteogenesis and long bone growth. The growth-plate, in which chondrocytes proliferate, plays a major role in the growth in length of the bone. It induces the endochondral ossification (transformation of cartilage into bone). The mineralization of the newly synthesized bone matrix constitutes the last stage of bone development : it is characterized by the precipitation of hydroxyapatite crystals inside the organic matrix enriched in type I collagen. Specific methods have been developed (bone histomorphometry, radioimmunoassay of osteocalcin) to study the effects of regulating factors on bone growth, in order to consider the use of these factors in the future as a possible way of directly modulating bone growth.

PASTOUREAU P., 1990. Physiologie du développement du tissu osseux. *INRA Prod. Anim.*, 3 (4), 265-273.