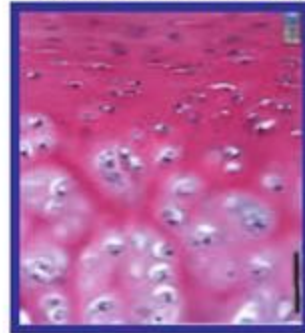


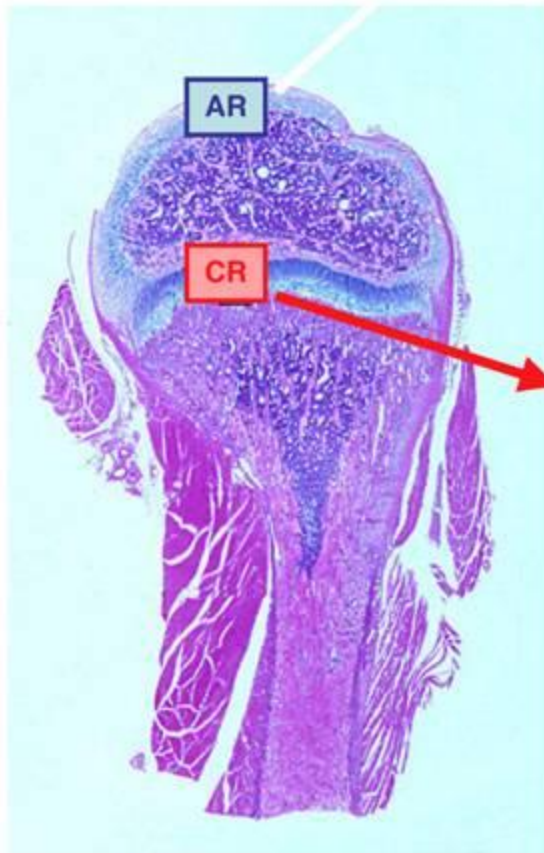
cartilage

ARTICULAIRE

Pas de différenciation terminale
des chondrocytes



SE MAINTIENT TOUTE LA VIE
Fonction mécanique



CROISSANCE

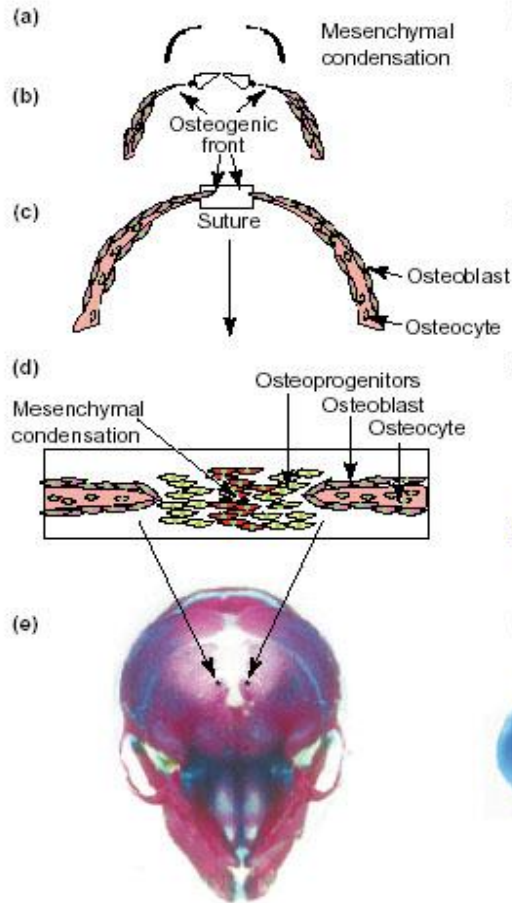
Différenciation terminale
Minéralisation
Apoptose



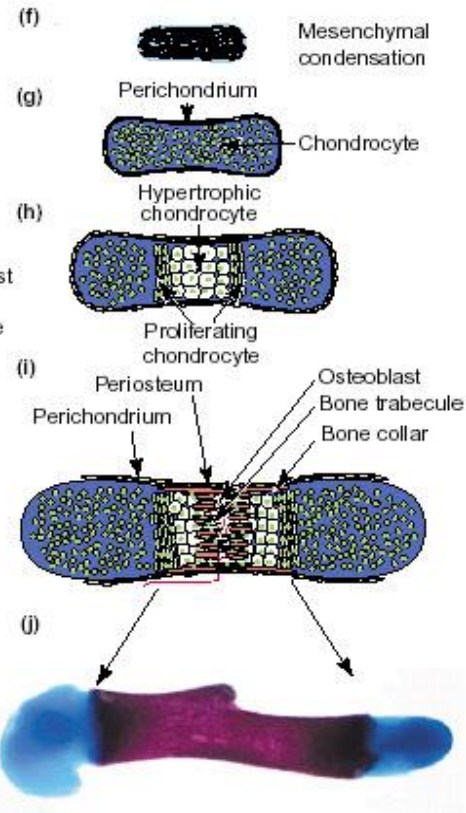
DUREE DE VIE TRANSITOIRE
DISPARAÎT APRES PUBERTE
Fonction: croissance des os

Plaque de croissance et formation osseuse

Intramembranous ossification

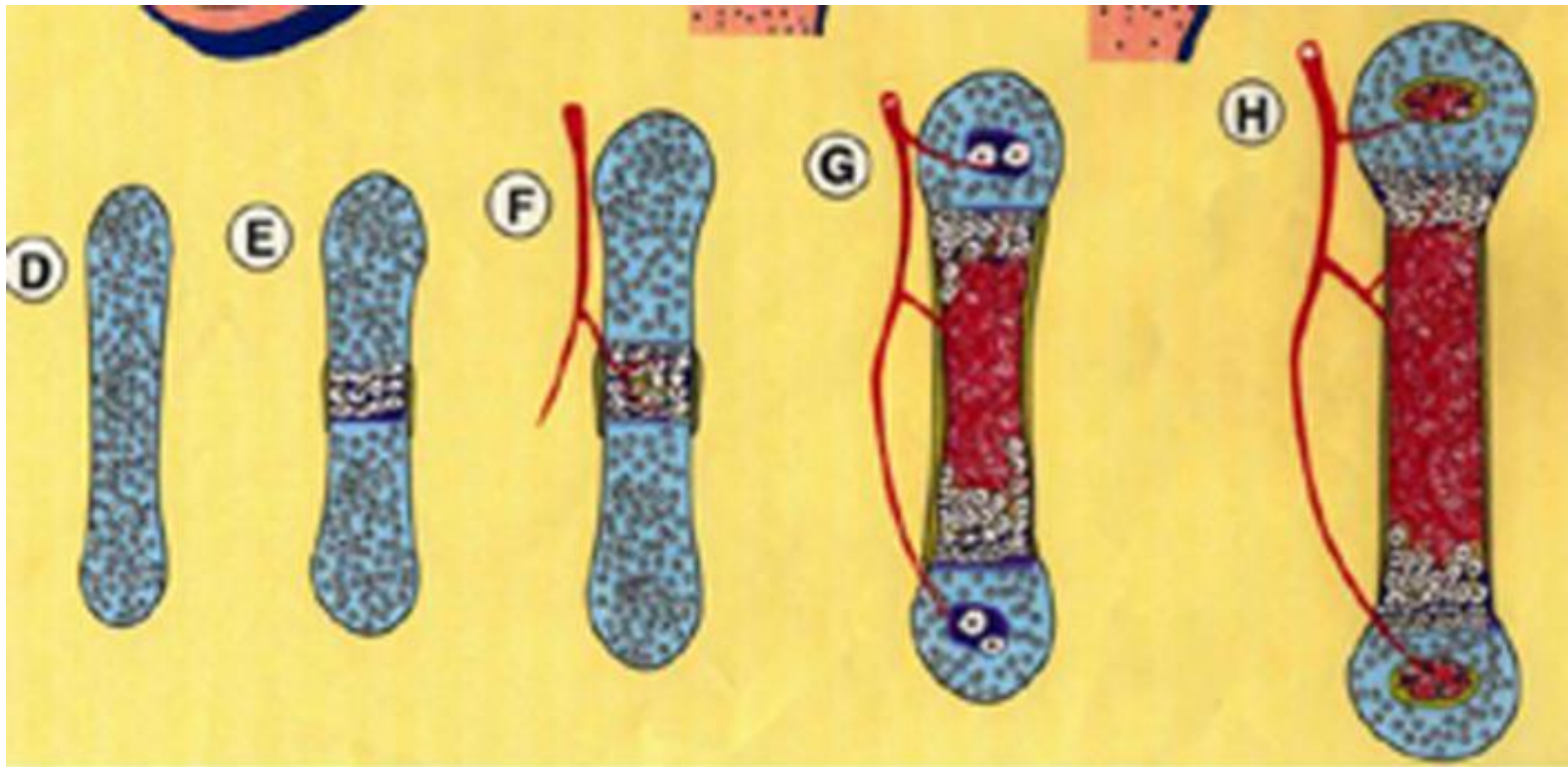


Endochondral ossification

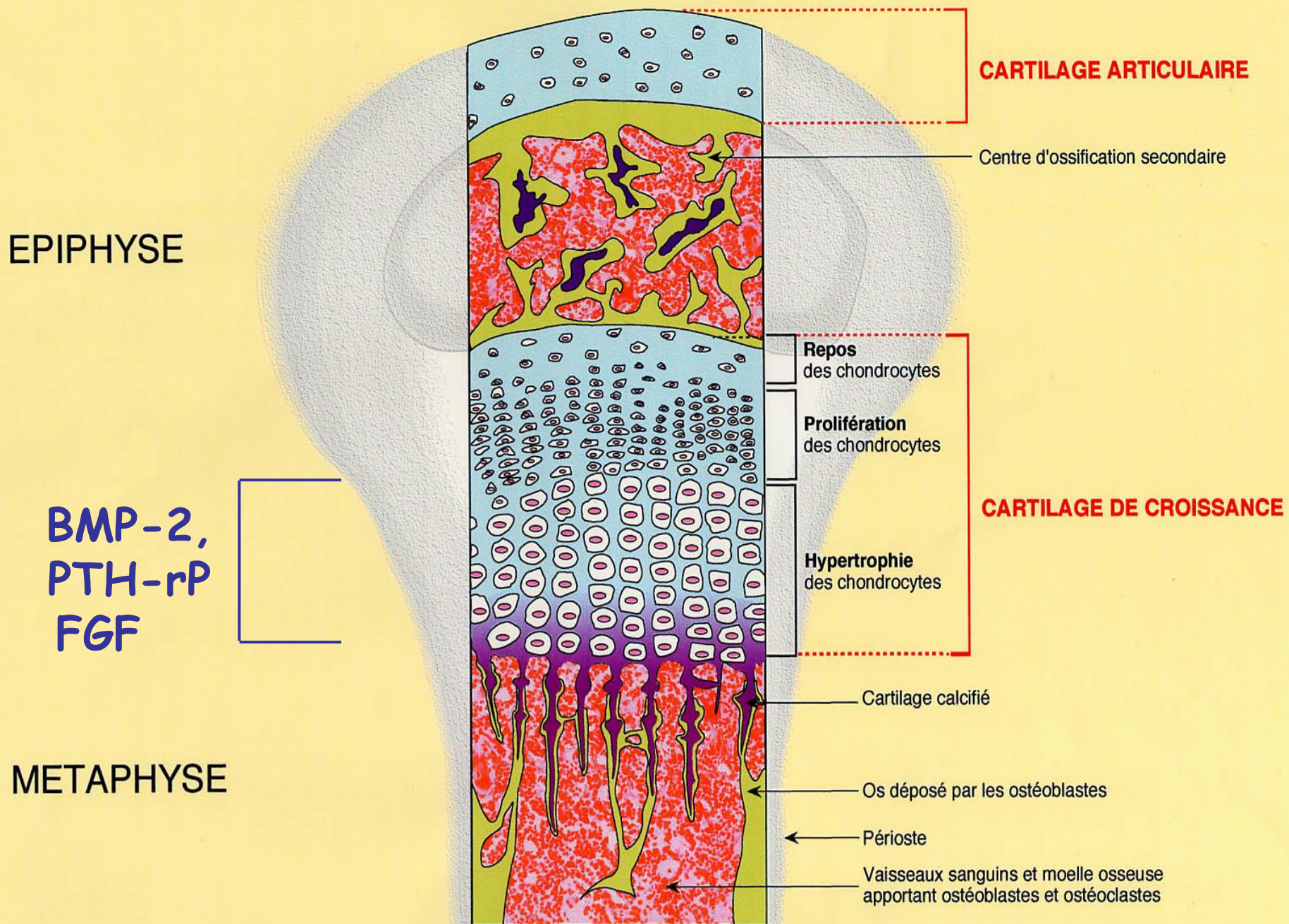


Cartilage de croissance et formation osseuse

- Ébauche cartilagineuse (d)
- Formation du périchondre
- Fronts d'ossifications etc...



LE CARTILAGE EPIPHYSAIRE EN DEVELOPPEMENT

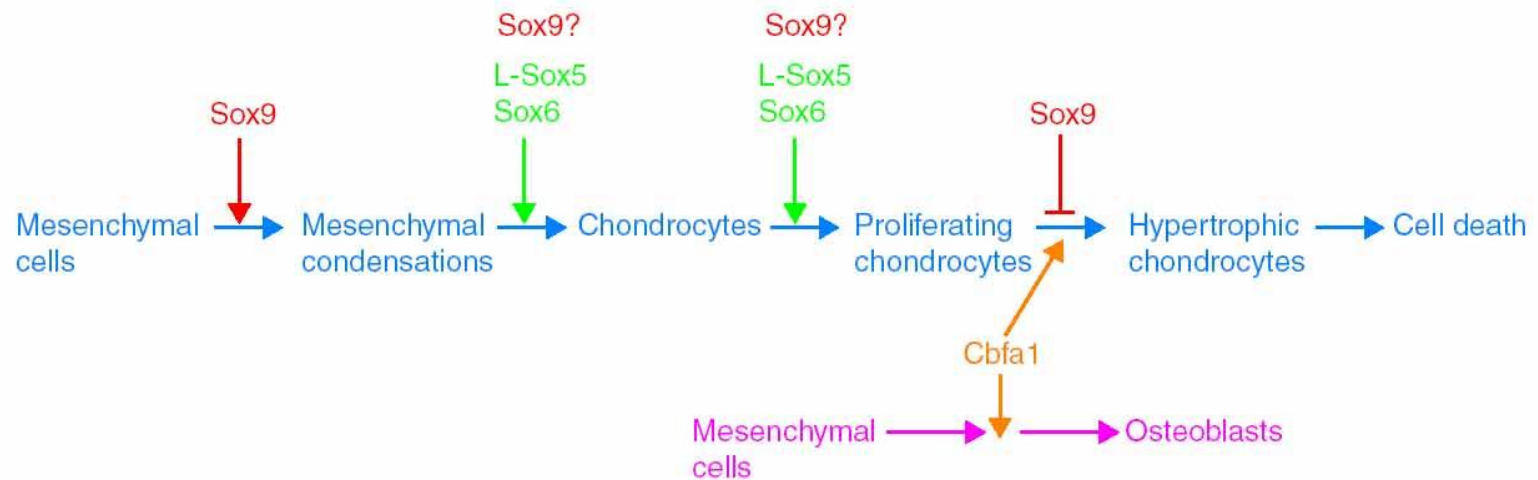


Cartilage de croissance

Histo encore

Growth plate chondrocyte differentiation

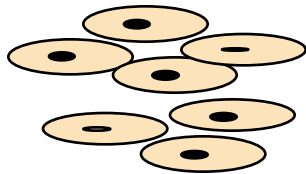
Figure 2



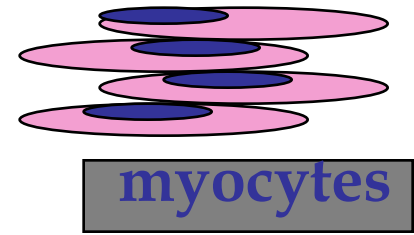
Current Opinion in Cell Biology

De Combrughe, 2001

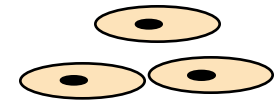
Cellules souches
mésenchymateuses



Myo D, MEF2

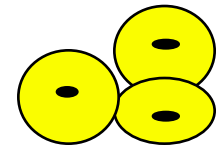


Cbfa1 / runx2



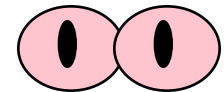
ostéoblastes

PPAR γ 2



adipocytes

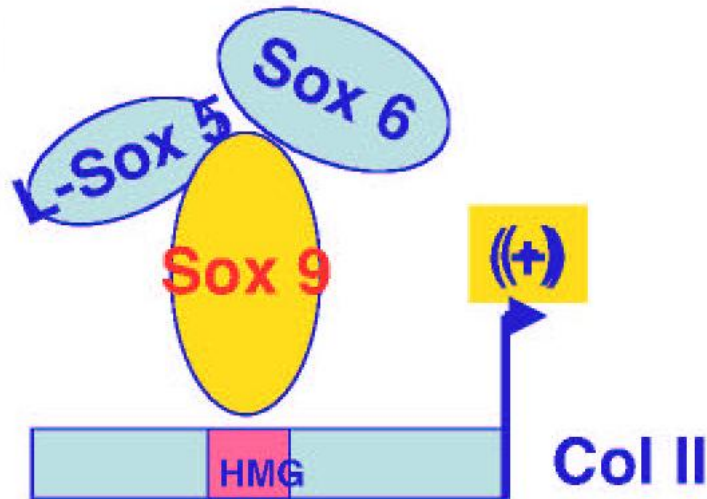
Sox 9



chondrocytes

Différenciation chondrocytaire

- Sox 9 : cofacteur sox 5 et 6
- Se lie sur le promoteur de Col II
- Induit la condensation mésenchymateuse
- Inhibe l'hypertrophie



Dysplasie campomélique
Hypoplasie de tous les os
Inversion sexuelle chez les sujets XY
Mort à la naissance par insu. resp

Différenciation chondrocytaire : Sox5 and 6

Souris KO *Sox5* ou *Sox6* : anomalie minime du squelette

Souris KO *Sox5Sox6* mort in utero

Condensation mésenchymateuse normale

Pas de différenciation chondrocytaire

Plaque de croissance altérée : hypertrophie chondrocytaire précoce

Différenciation chondrocytaire :

Runx-2 (Cbfa1)

- Runt-domain family
- Exprimé dans ostéoblastes, chondrocytes hypertrophiques
- Différenciation ostéoblastes
- Souris KO *Cbfa1* :
 - Pas de formation osseuse endochondrale ni intramembraneuse
 - Inhibition de l'hypertrophie chondrocytaire

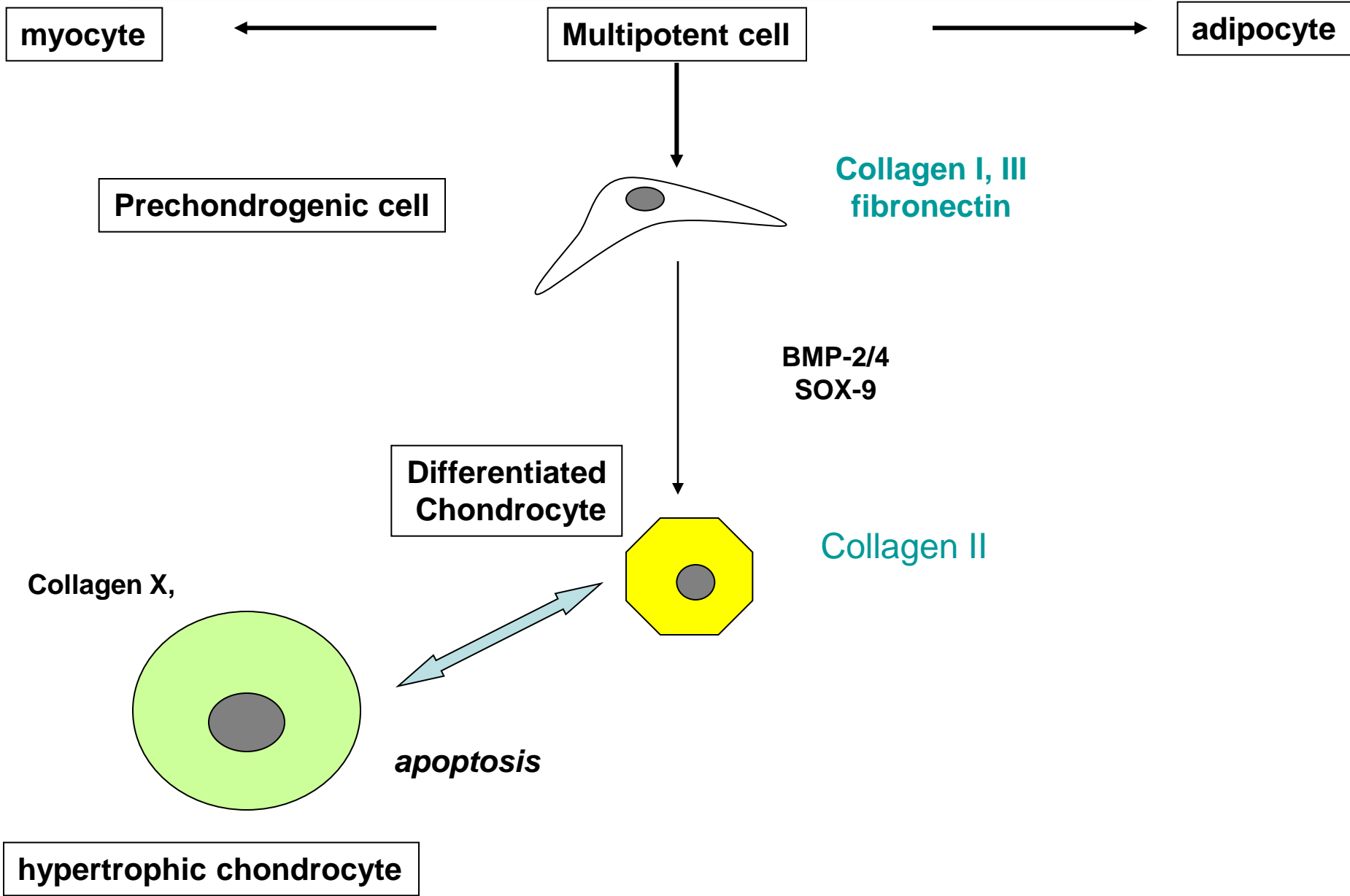
GP chondrocyte differentiation: Runx-2 (Cbfa1)

Haploinsufficiency of Runx-2 in human

Cleidocranial dysplasia

- Hypoplastic clavicles
- Large open spaces between frontal and parietal bones
- Skeletal dysplasia

PHENOTYPIC MODULATION OF CHONDROCYTE



le chondrocyte hypertrophique

Synthèse de

- Collagène de type X,
- Facteur induisant la formation des vaisseaux (VEGF),
- de phosphatase alcaline → Calcification du cartilage,
- Apoptose

BMP et cartilages

- Famille de Facteurs de croissance et membres de la famille du TGF β
- BMP 2 et 7, Impliqués dans le développement du cartilage
- Stimulent la synthèse de collagène et de protéoglycannes
- Induit « de novo » la formation de cartilage
- Induit expression de IHH par les chondrocytes pre-hypertrophiques

Indian Hedge hog

Hedgehog and cartilage

Hedgehog family

- Sonic HH : organe polarisation
- Desert HH : germinal cells in human
- Indian HH : endochondral bone development

Ihh receptor : Patched-1 (Ptc-1)

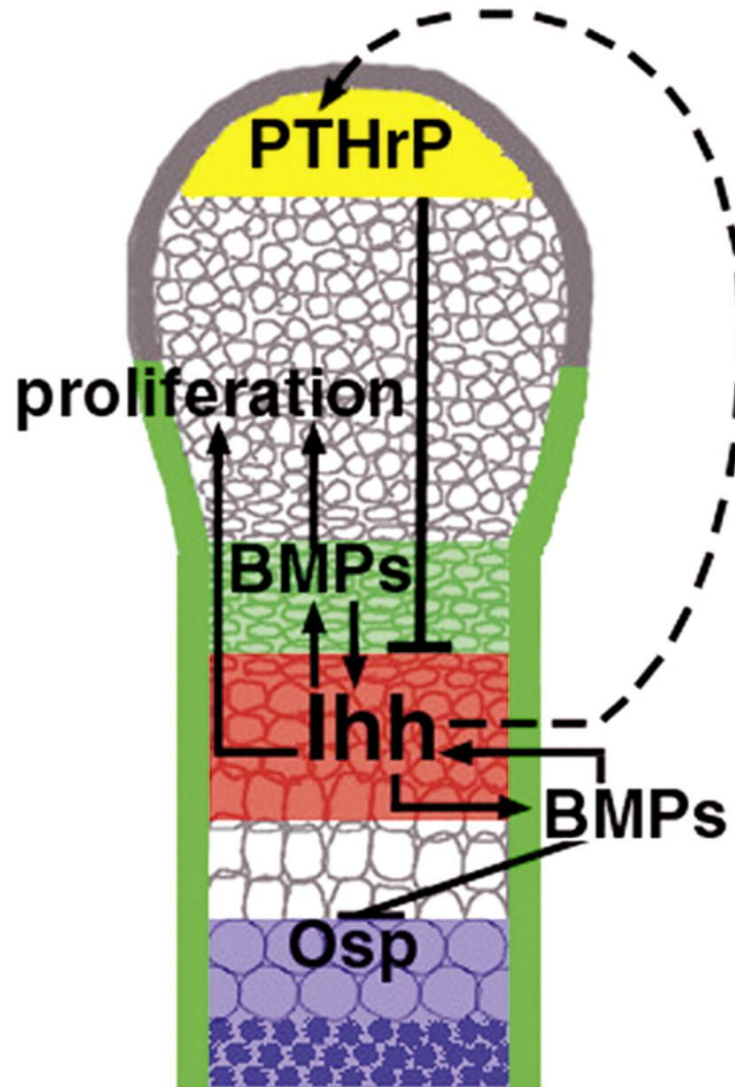
Ptc-1 binding activates Smoothed

Ihh secreted by pre/hypertrophic chondrocytes

Ihh null mice

- Decrease chondrocyte proliferation
- Increase chondrocyte hypertrophy
- Absence of osteoblast at bone collar

Prolifération des chondrocytes : rôle des BMP et de Ihh



IHH sécrété par chondrocyte ZZ
BMP sécrété par chondrocyte YY
BMP et Hedgehoge augmentent
tous deux la prolifération des chondrocytes
D'une manière indépendante,
Et n'ont pas d'effet direct sur
leur différenciation en chondrocytes
hypertrophiques

BMP induit Ihh et Ihh induit BMP???

PTHrP

Cartilage and PTHrP

Without fonctionnal PTH/PTHrP receptor

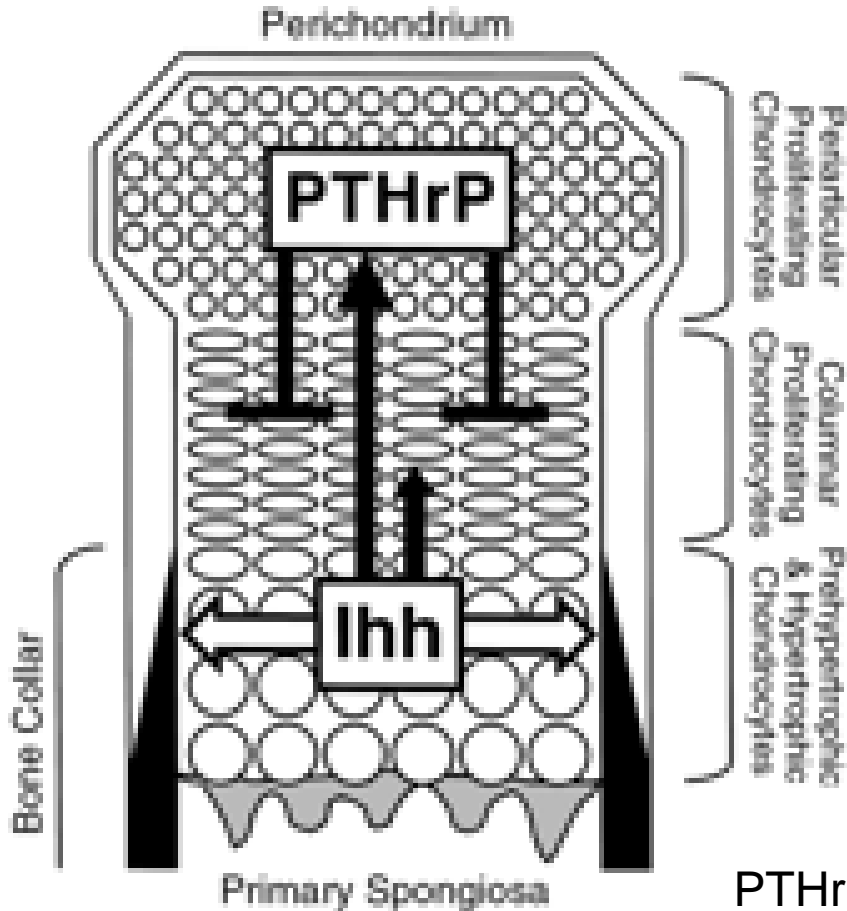
Hypoplastic bone

Precocious endochondral ossification



Karaplis 1994, Lanske 1996

Acquisition du phénotype hypertrophique : rôle de Ihh et PTHrP



Hedgehog : sécrétion
par chondrocytes hypertrophiques
induit la sécrétion de PTHrP
par les chondrocytes proliférant
Dont les récepteurs sont sur les
Chondrocytes préhypertrophiques

PTHrP prévient la
différenciation des chondrocytes
préhypertrophiques en hypertrophiques

PTHrP = Parathyroid hormone related protein
Ihh = Hedgehog

FGF et cartilage

- FGF : famille de facteurs de croissance (9) avec plusieurs récepteurs (5)
- Facteur accélérant la différenciation des chondrocytes dans le phénotype hypertrophique et diminuant leur prolifération.
- Mutation activatrice de FGF-R3 \Rightarrow maturation trop rapide de la plaque de croissance \Rightarrow nanisme avec membres courts = achondroplasie

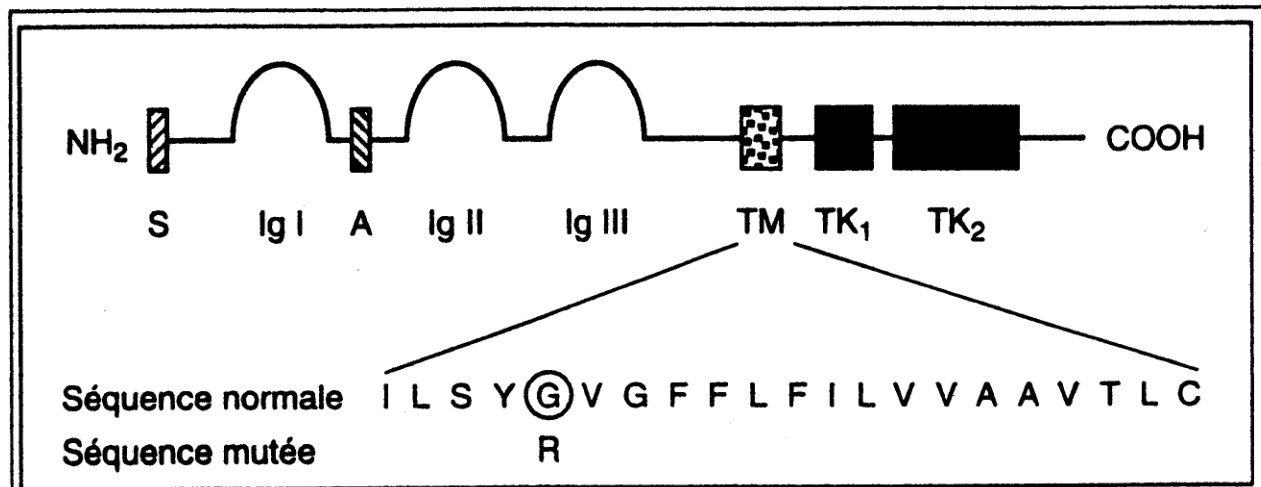
Achondroplasia



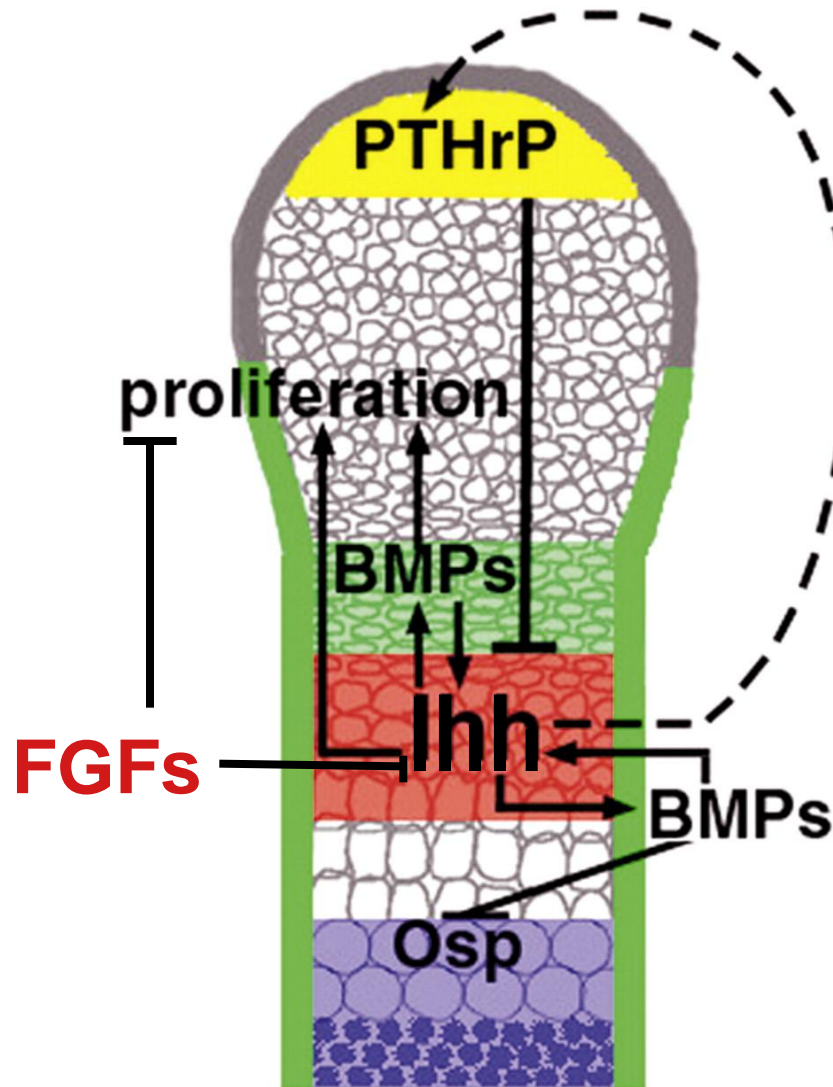
Achondroplasie

**Achondroplasie = nanisme le plus fréquent
(prévalence= 4/1000)**

**Mutation activatrice dans le domaine trans-
membranaire du FGFR 3 : pas de différenciation
des chondrocytes de la plaque de croissance**

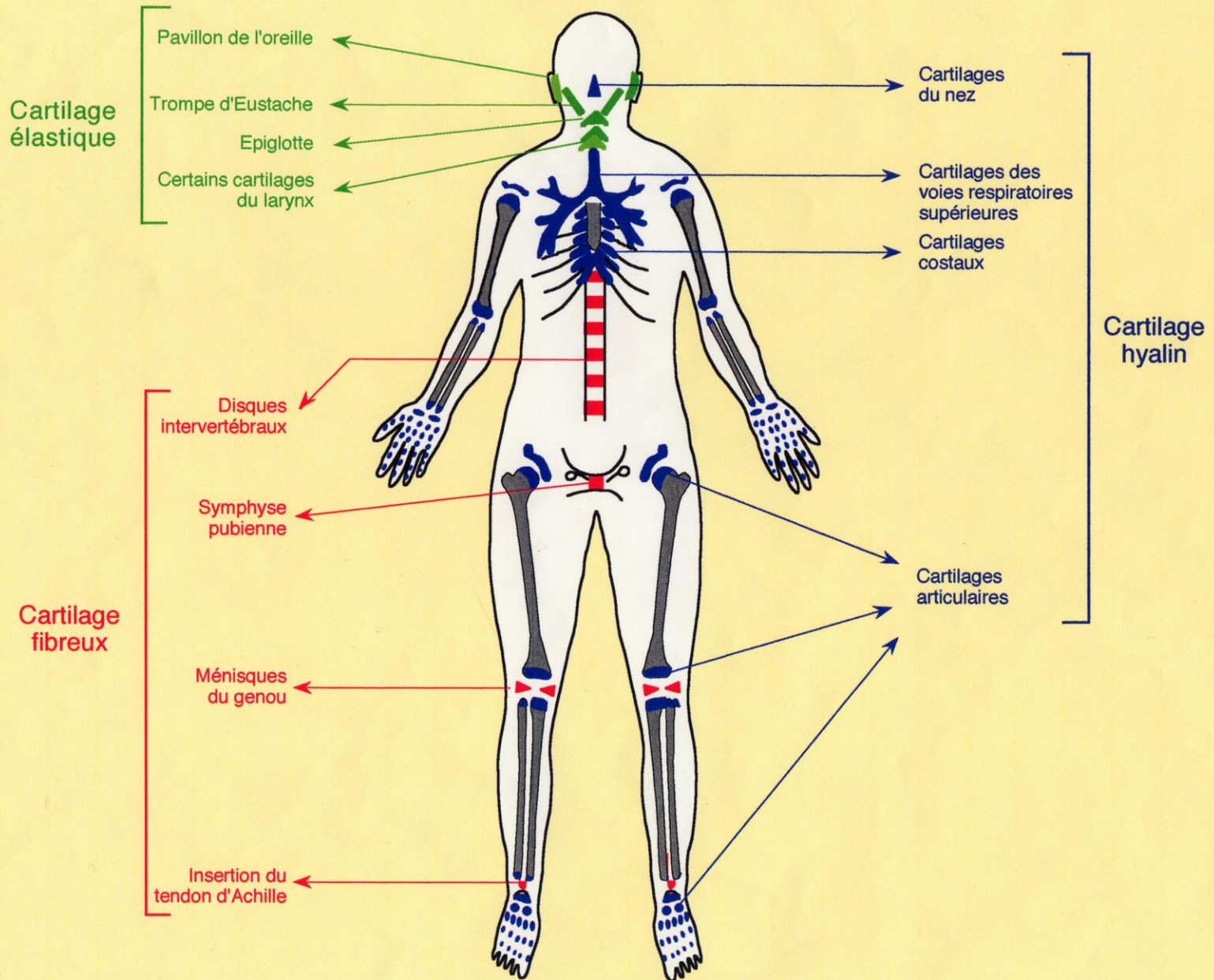


Interaction of FGF, BMP and Ihh signaling



Cartilage chez l'adulte

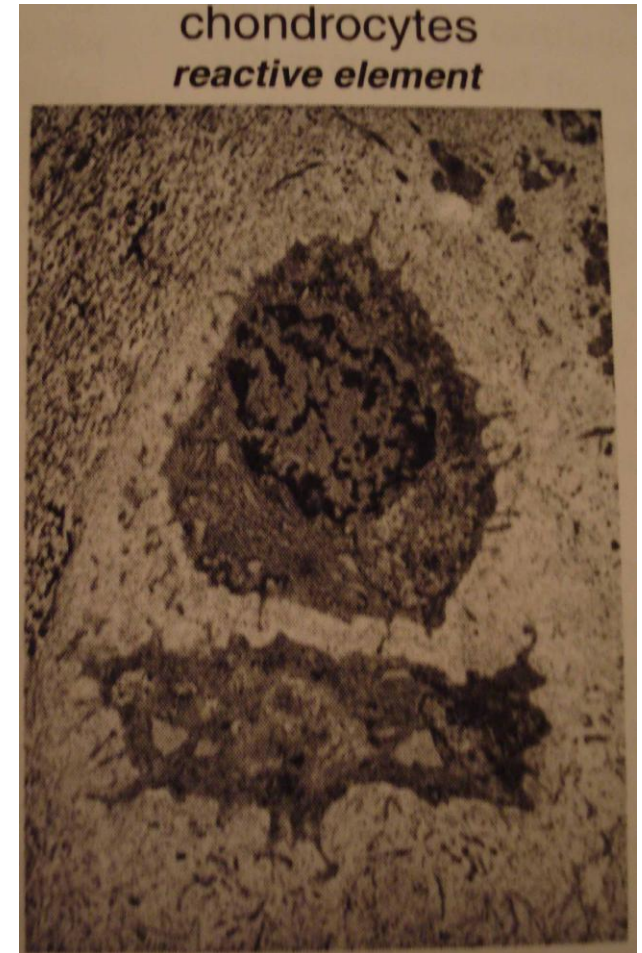
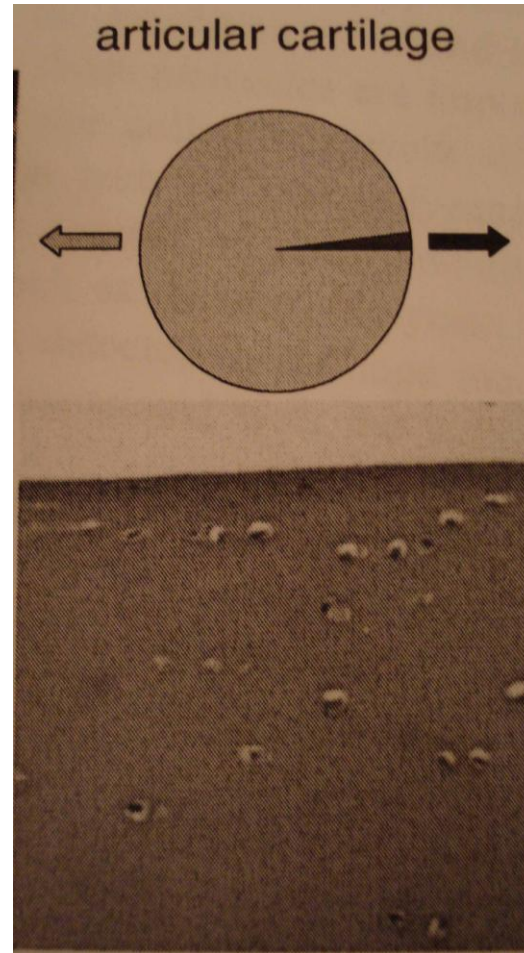
TOPOGRAPHIE DES CARTILAGES CHEZ L'HOMME



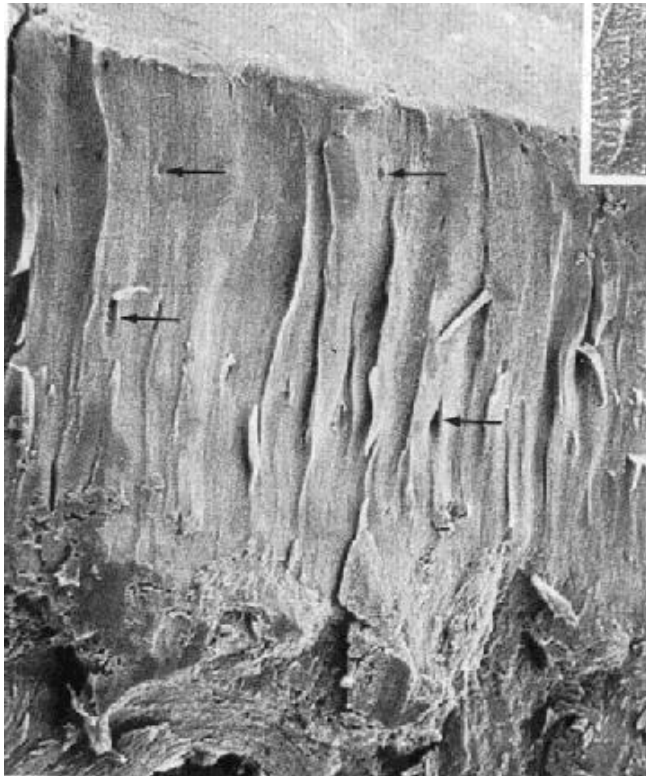
Cartilage

- Pas de vascularisation
- Pas d'innervation
- Chondrocytes (10%)
- Matrice extracellulaire (90%)
- Particularités :
 - Cartilage fibreux : nombreuses fibres de collagène parallèles
 - Cartilage élastique : fibres d'élastine

Articular cartilage

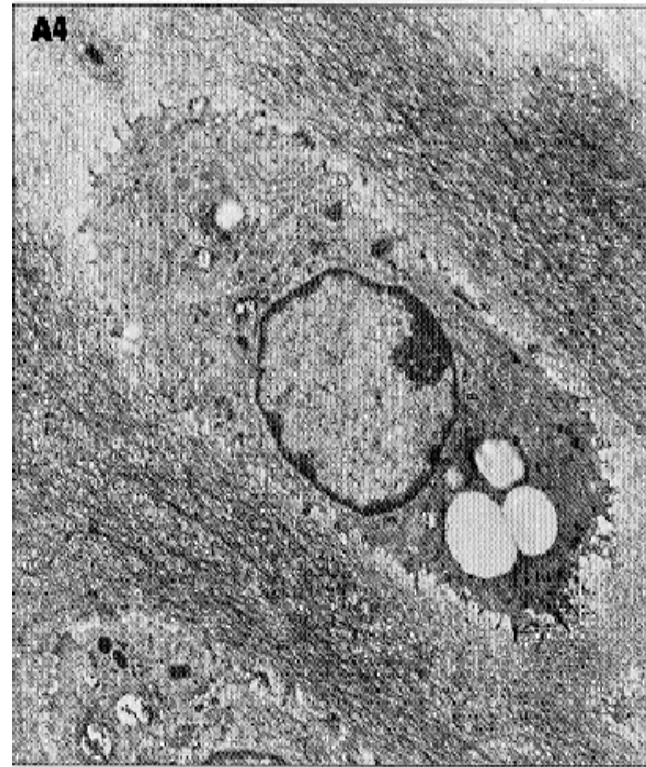


Articular cartilage



X 800

CHONDROCYTE



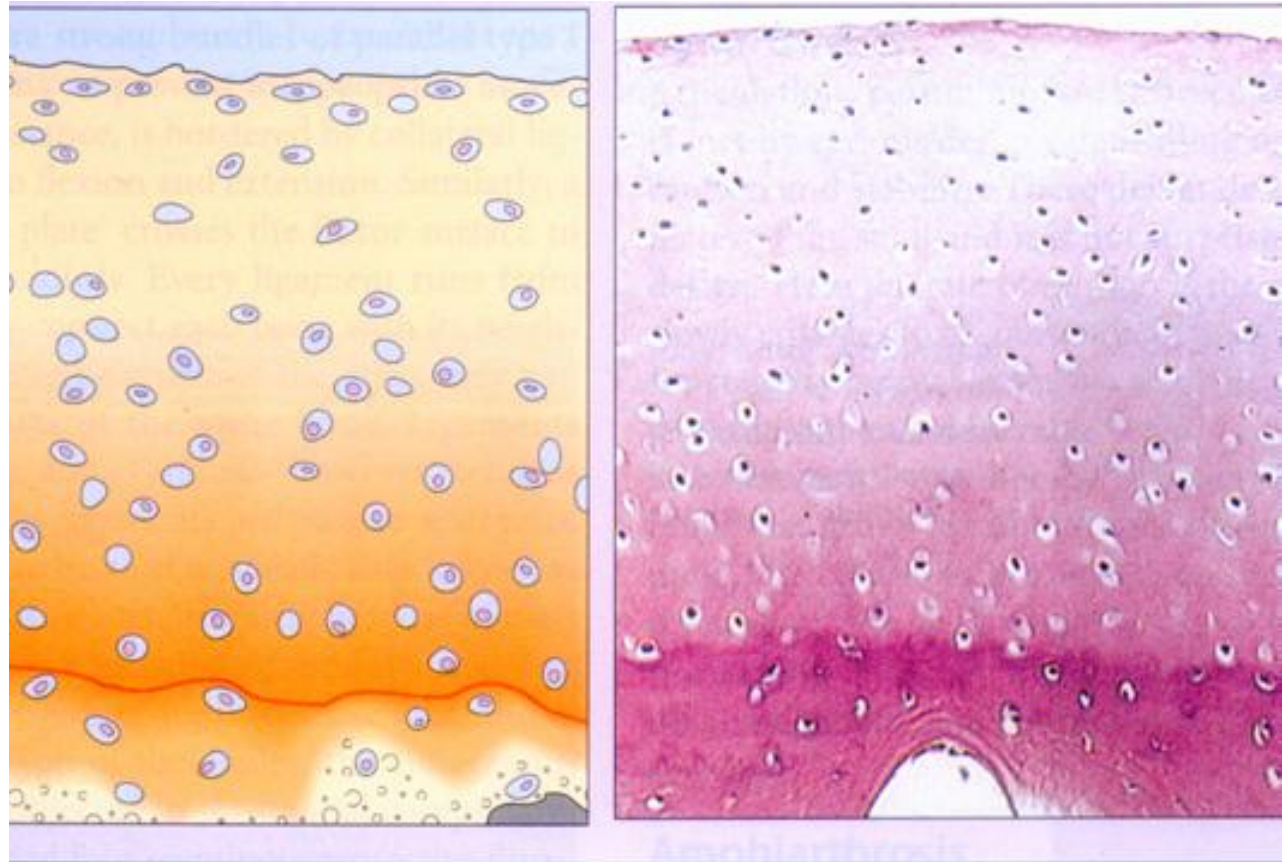
Cartilage articulaire : organisation

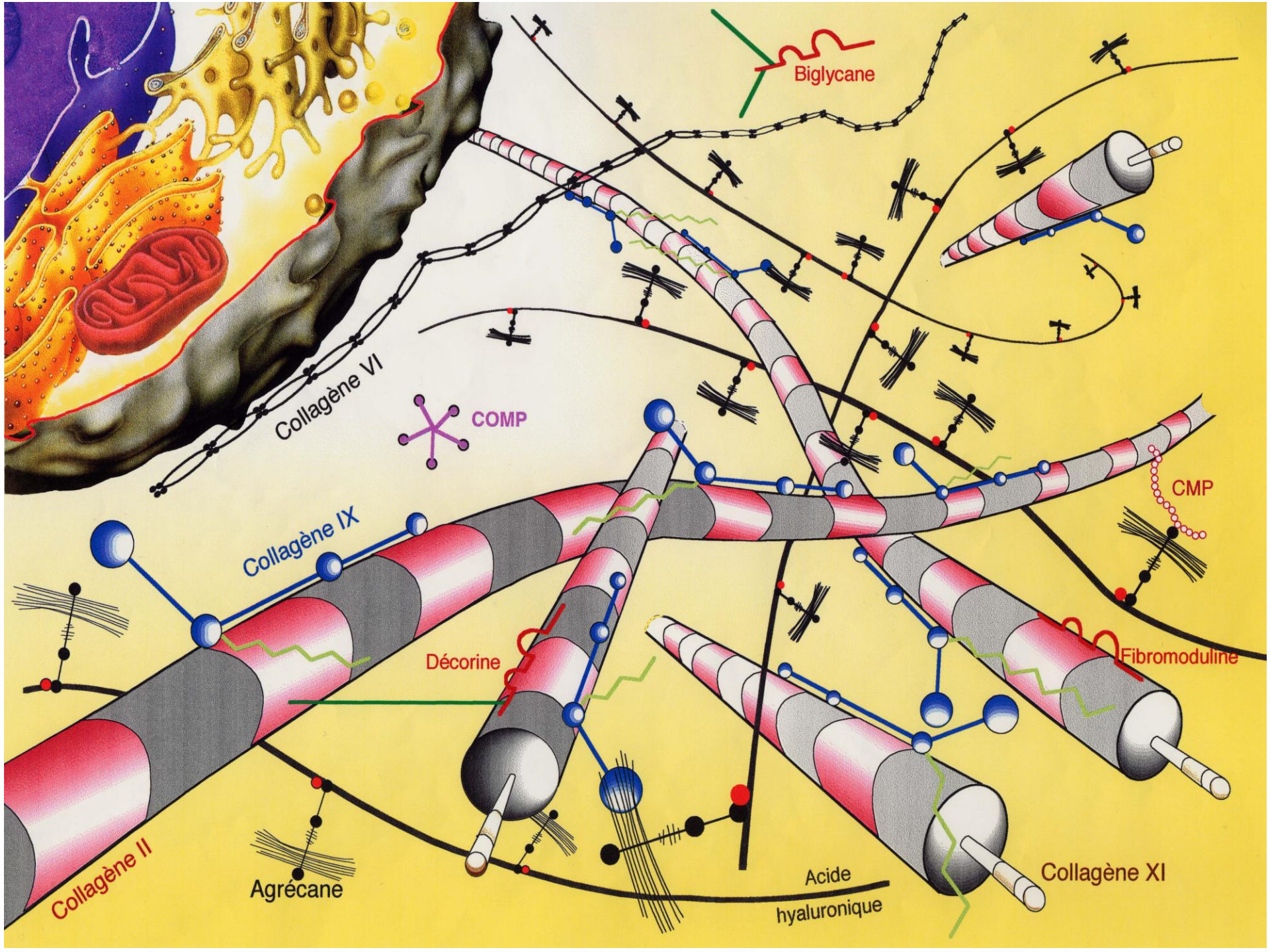
C. Superficiel

C. Intermédiaire

C. Profond

C. Calcifié
Os





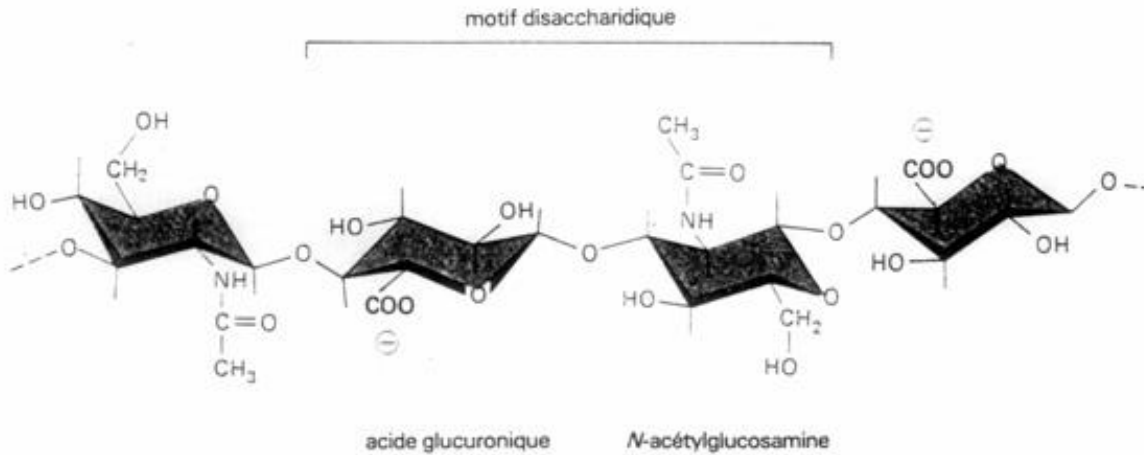
Matrice cartilagineuse I

- Collagène II : spécifique cartilage et vitrée
- Fibrillaire
- Collagène IX non fibrillaire associé au II
- Collagène X présent uniquement sur les chondrocytes hypertrophiques

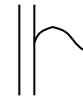
- → Résistance aux forces de tension et cisaillement

Acide hyaluronique et protéoglycans

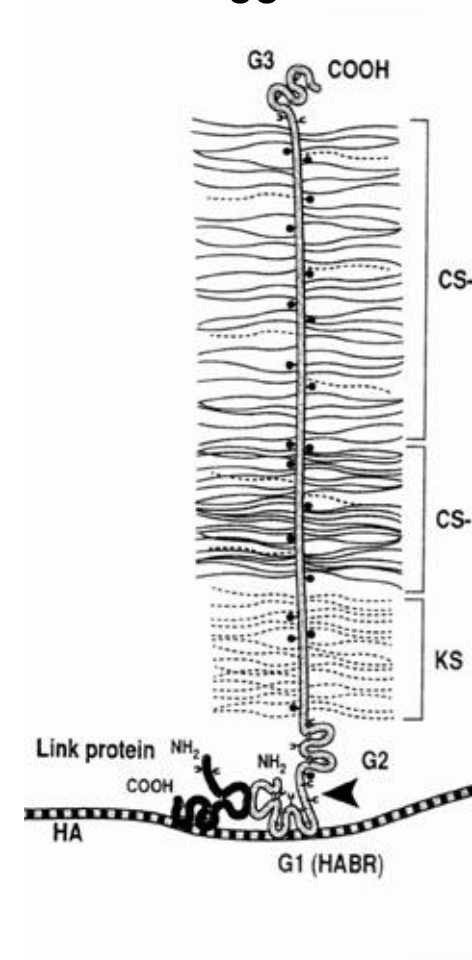
Acide hyaluronique



Décorine



Aggrécan



Matrice cartilagineuse II

- **glycosaminoglycanes**
- forte charge négative \Rightarrow Na^+ \Rightarrow grandes quantités d'eau
- conformation très étirée \Rightarrow volume considérable par rapport à la masse \Rightarrow résistance aux forces de compression
- Acide hyaluronique : non lié aux protéines, très long (25 000 disaccharides)

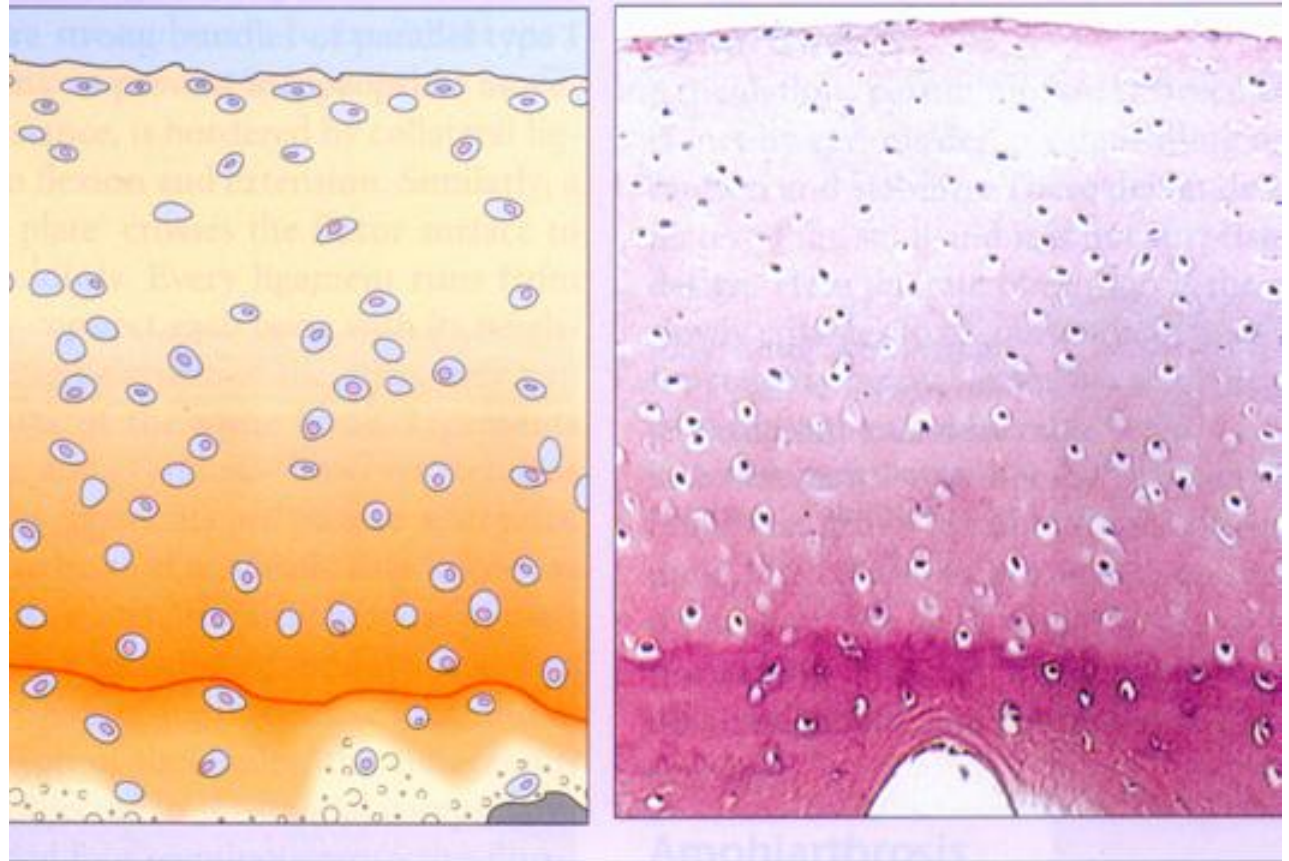
- **Protéoglycannes** du cartilage
- Aggrécan : agrégats de gros protéoglycans branchés sur l'acide hyaluronique
- Décorine et biglycan très petits

Matrice cartilagineuse III

- Protéine non collagénique
- Matrix Gla protéine : empêche la minéralisation
- Fibronectine
- Tenascine
- Elastine (cartilage élastique)

Matrice extracellulaire et organisation du cartilage

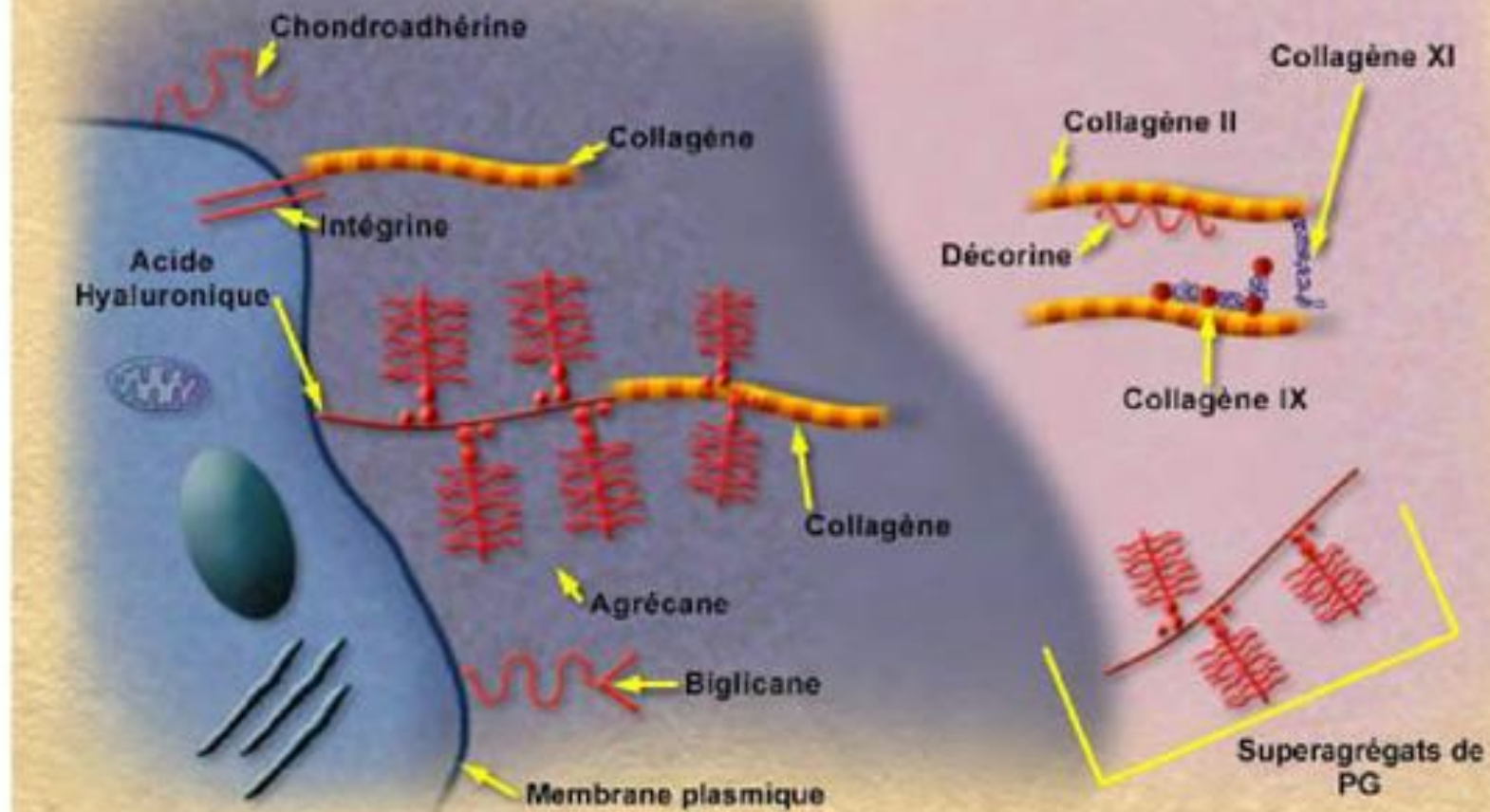
Décorine ++
Collagène II ↓
Agrécan ↑



Secrétion des composants matriciels du cartilage

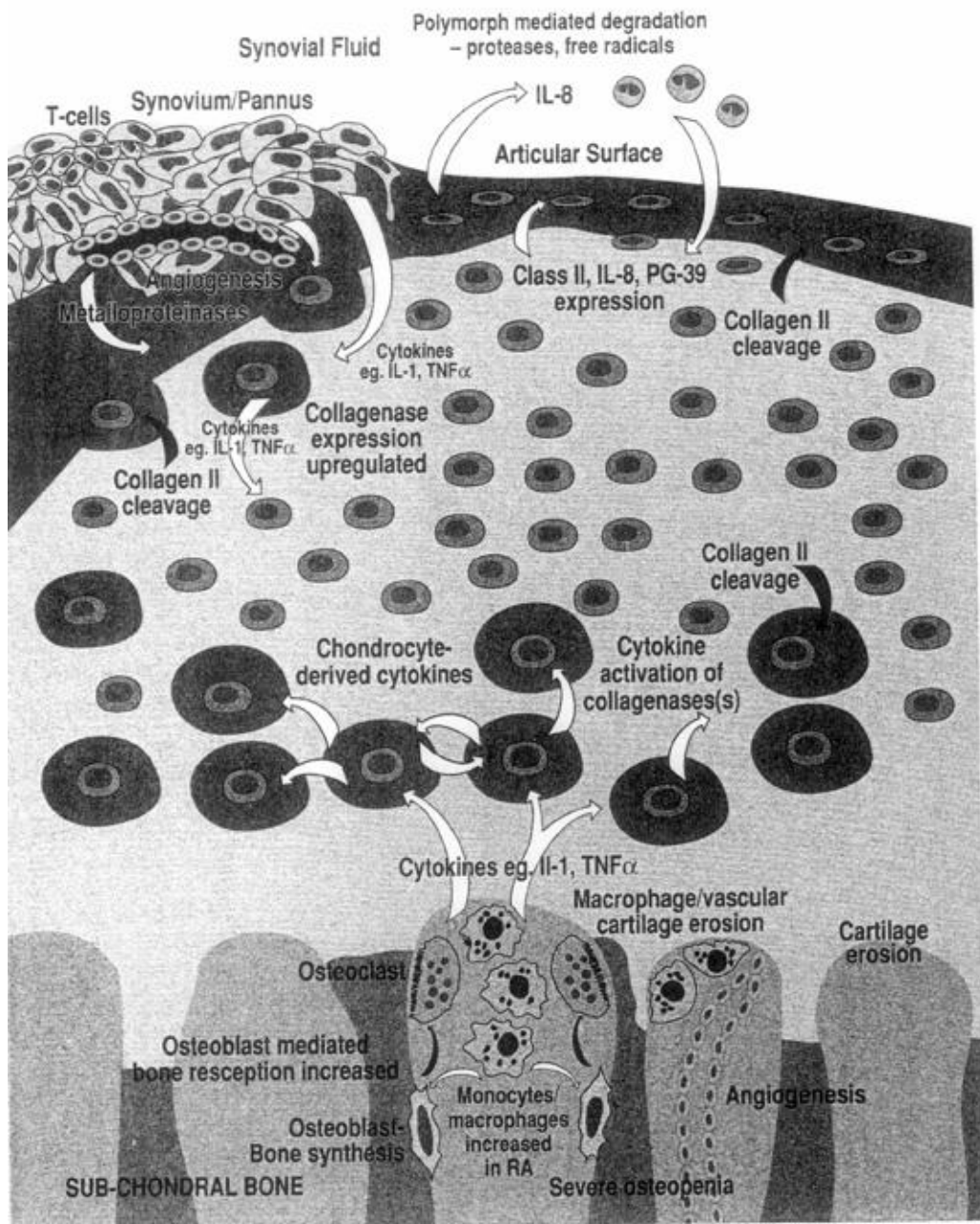
ZONE MATRICIELLE PERICELLULAIRE

ZONE MATRICIELLE INTERTERRITORIALE



Remodelage du cartilage

- Chondrocytes responsables du renouvellement (synthèse + dégradation) de la matrice
- **Dégradation** : Protéases : métalloprotéases dont « agrécannases » et dérivés oxygénés
- Régulés par des facteurs locaux (cytokines et facteurs de croissance) sécrétés par les chondrocytes ou les cellules de voisinage (synoviocytes, cellules osseuses et inflammatoires)



SUB-CHONDRAL BONE

Osteoblast mediated bone resorption increased

Osteoblast-Bone synthesis

Monocytes/macrophages increased in RA

Severe osteopenia

Macrophage/vascular cartilage erosion

Cartilage erosion

Angiogenesis

Cytokines eg. IL-1, TNF α

Cytokine activation of collagenases(s)

Chondrocyte-derived cytokines

Collagen II cleavage

Collagenase expression upregulated

Cytokines eg. IL-1, TNF α

Class II, IL-8, PG-39 expression

Collagen II cleavage

Articular Surface

IL-8

Polymorph mediated degradation - proteases, free radicals

Synovial Fluid

Synovium/Pannus

T-cells

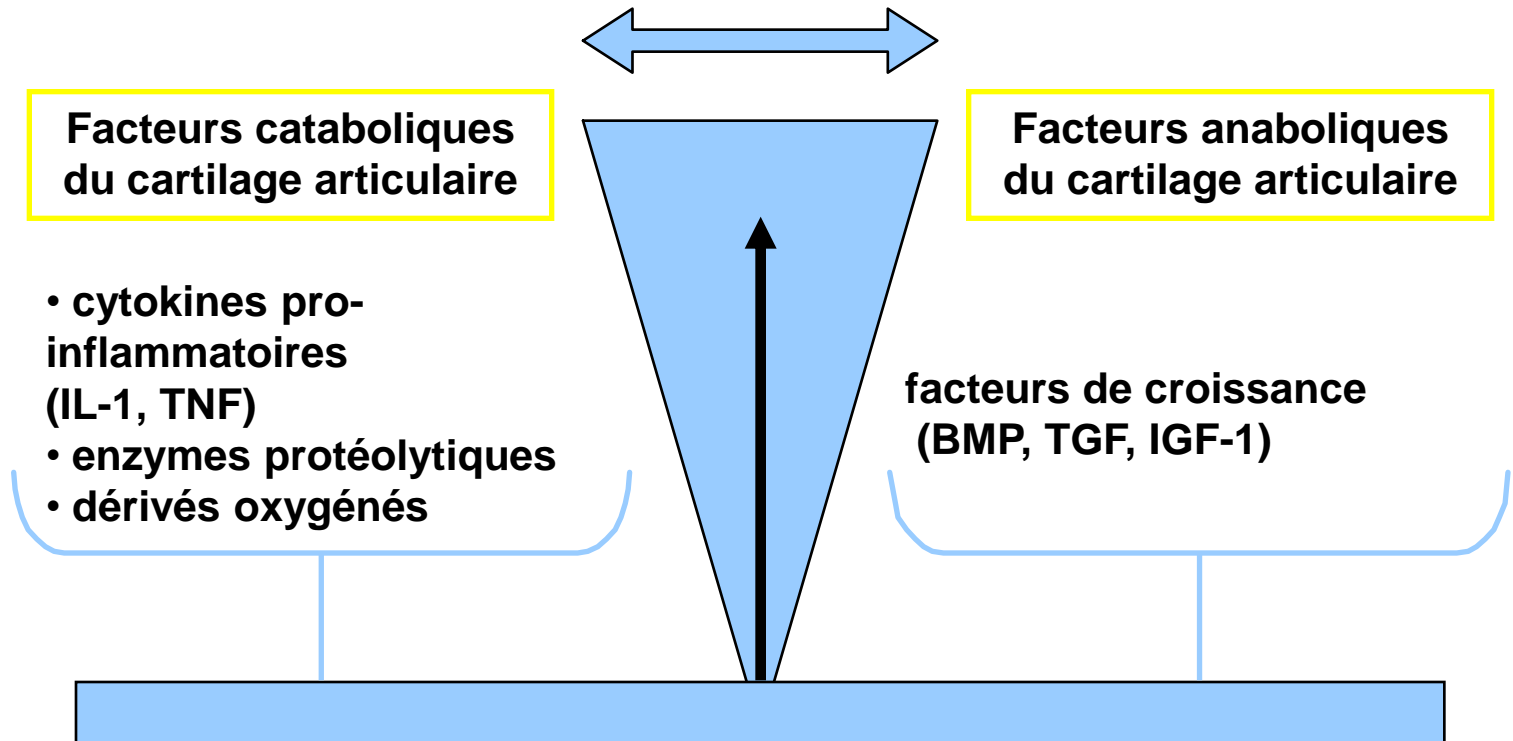
Facteurs anaboliques : BMP et cartilages

- Famille de Facteurs de croissance et membres de la famille du TGF β
- BMP 2 et 7, Impliqués dans le développement du cartilage
- Stimulent la synthèse de collagène et de protéoglycannes
- Induit « de novo » la formation de cartilage

HOMEOSTASIE DU CARTILAGE ARTICULAIRE

Dégradation de matrice

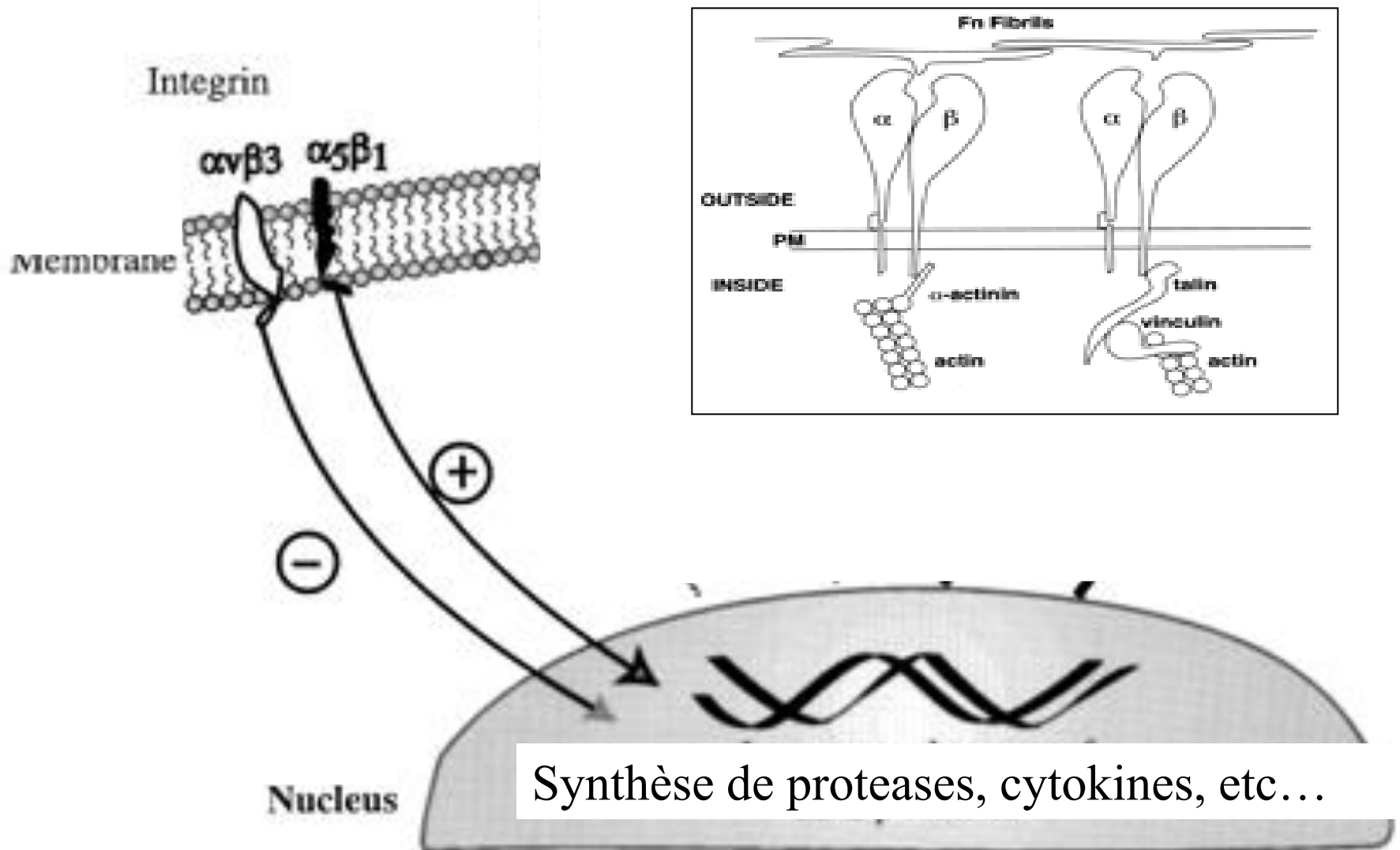
synthèse de matrice



BIOMECANIQUE CHONDROCYTAIRE

- **Sensibilité des chondrocytes à la pression statique et cyclique :**
 - **Étirement, tension, pression, flux liquidien, déchirure**
- **Conséquences :**
 - **ouverture de canaux calciques**
 - **phosphorylations protéiques**
 - **expression génique et synthèse protéique**
- **Intégrines = MECANORECEPTEURS**

Stimulation extérieure et signalisation chondrocytaire

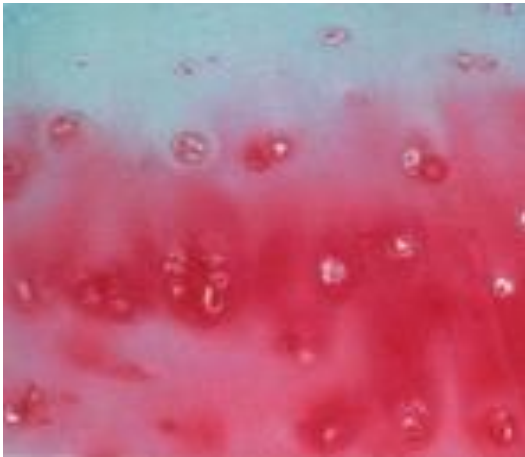


Vieillesse de cartilage

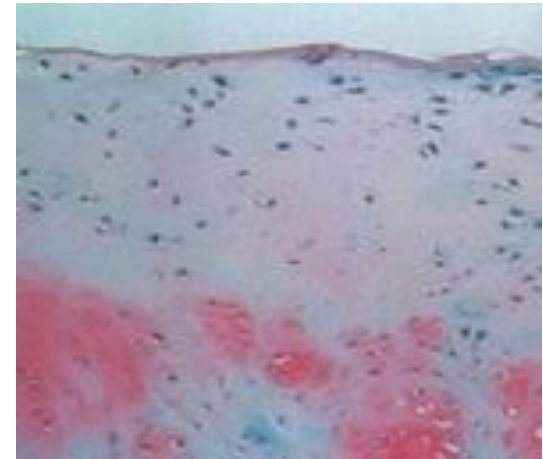
- Moins de chondrocytes
- Matrice : Balance en faveur dégradation
- Accumulation de produits de dégradation matricielle
- Moins bonne résistance mécanique
- **Relation avec l'arthrose +++**
- Plus de dégradation de la matrice que dans simple vieillissement, surtout agrécan ↓
- Prédomine dans la partie superficielle
- Différenciation vers le phénotype hypertrophique

arthrose

QUANTITATIVE MODIFICATIONS



NORMAL



OA

QUALITATIVE MODIFICATIONS

- Synthesis of a low-quality matrix