

# RéfleXions

R h u m a t o l o g i q u e s

141

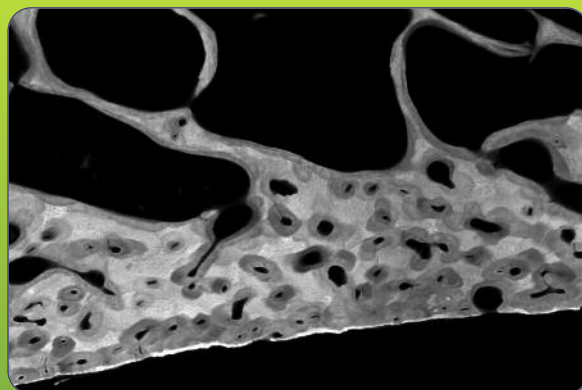
septembre  
2011  
Tome 15

- Pathologie mécanique**  
Les veines radiculaires :  
discrètes mais importantes
- Thérapeutique**  
Phytoestrogènes et tissu osseux
- Réflexions d'artistes**  
Grzegorz Rosinski :  
créateur responsable

- Congrès FRIF**  
Fédération de Rhumatologie  
d'Ile de France  
Président : Dr P.H. Benamou  
3 et 4 février 2012  
Automobile Club de France, Paris

## Dossier

# Qualité osseuse



Coordination scientifique :  
Bernard Cortet

ISSN : 1279-5690



## Qualité osseuse

La qualité osseuse est un concept global qui fait maintenant partie intégrante de la définition de l'ostéoporose. Elle intègre bien évidemment la microarchitecture osseuse en sachant qu'à côté de celle-ci d'autres éléments allant de l'infiniment petit à l'infiniment grand la caractérisent. L'étude approfondie de la qualité osseuse ne se conçoit à l'heure actuelle, que par le biais de la réalisation de prélèvements osseux qu'on ne peut bien évidemment pas effectuer dans la pratique clinique quotidienne.

Comme l'indique **Pierre Marie**, les composants de la qualité osseuse (matrice, minéral et activité de remodelage) sont étroitement contrôlés par l'activité des cellules osseuses (ostéoclastes, ostéoblastes et ostéocytes). Ainsi, les ostéoblastes régulent la résorption osseuse par l'intermédiaire du système RANK, RANKL et OPG. Les ostéocytes longtemps oubliés contribuent également à réguler la qualité osseuse via notamment des facteurs locaux tels que DKK1 et la sclérostine.

*In vivo*, diverses études ont été menées et suggèrent, comme l'indiquent **JC. Souplet** et **E. Lespessailles**, que l'analyse de texture osseuse apporte des informations complémentaires par rapport à la technique de référence qui, par essence, n'apporte que des informations quantitatives (la densitométrie osseuse). Cette analyse de texture osseuse peut être effectuée à partir de clichés radiographiques. Elle comporte notamment l'analyse fractale. Diverses études ont également été menées à partir d'appareils conventionnels, de scanners et d'IRM indiquant que cette analyse de texture est performante comparativement à la densitométrie osseuse. Récemment, le « *Trabecular Bone Score* » (TBS), réalisé à partir d'images densitométriques, apporte également des informations complémentaires de la densitométrie osseuse et permet de prédire le risque fracturaire et ce y compris après ajustement pour la DMO.

Il est maintenant possible, en tout cas dans le domaine de la recherche, d'appréhender la microarchitecture osseuse de manière non invasive par le biais d'un appareil de tomодensitométrie périphérique tridimensionnel, le Scanco®. **Roland Chapurlat** dans sa mise au point nous présente les travaux menés par son équipe qui, notamment chez des femmes ostéopéniques, ont permis d'indiquer que cet outil constituait une aide conséquente pour évaluer le risque fracturaire. Il est également possible à partir du Scanco® d'appréhender la résistance mécanique osseuse.

Enfin, le dernier versant de ce dossier est consacré aux aspects thérapeutiques. Au-delà de l'efficacité des traitements disponibles et au-delà de leurs mécanismes d'action, il a bien été démontré que les modifications de la DMO n'expliquaient que très imparfaitement l'efficacité antifracturaire conséquente des molécules à notre disposition. **Georges Boivin** a été un précurseur dans le domaine en démontrant par ses travaux que les bisphosphonates par exemple agissaient en augmentant la minéralisation osseuse, elle-même à l'origine d'une amélioration de la résistance mécanique osseuse. Il est par ailleurs intéressant de constater que des traitements dont le mécanisme d'action est très différent ont des effets inverses sur la minéralisation osseuse alors qu'ils ont une efficacité conséquente pour prévenir les fractures.

Enfin, **Maurice Audran** démontre avec brio dans sa mise au point que l'effet des traitements antiostéoporotiques sur la microarchitecture osseuse est également très différent en fonction du mécanisme d'action de la molécule ou de la classe thérapeutique prise en considération. Ainsi, par exemple, les bisphosphonates préservent la microarchitecture osseuse, alors que le téraparatide améliore les paramètres microarchitecturaux les plus pertinents.

Espérons que ce dossier réalisé par les plus grands spécialistes du domaine puisse vous permettre de faire la lumière sur ce sujet d'actualité.

# Auto-évaluation

## QUALITÉ OSSEUSE

Les éléments de réponse aux questions posées se trouvent bien entendu au sein des différents articles ...

**1** Parmi les propositions suivantes concernant le contrôle de la qualité osseuse, laquelle (ou lesquelles) vous semble(nt) exacte(s) :

- ☐ A- L'ostéoblaste joue un rôle dans le contrôle de la qualité osseuse en dehors de sa fonction ostéoformatrice ;
- ☐ B- Tout hyper remodelage osseux est associé à une altération de la microarchitecture osseuse ;
- ☐ C- L'ostéocyte joue un rôle dans le contrôle de la qualité osseuse ;
- ☐ D- Il existe un contrôle mutuel entre les ostéoblastes et les ostéoclastes via l'expression de molécules transmembranaires ;
- ☐ E- L'ostéoclaste contrôle l'ostéof ormation.

**2** Parmi les propositions suivantes concernant la texture osseuse, laquelle (ou lesquelles) vous semble(nt) exacte(s) : l'apport essentiel attendu des analyses de texture est :

- ☐ A- d'offrir un reflet de la microarchitecture osseuse ;
- ☐ B- une information utile et non liée à la densité minérale osseuse ;
- ☐ C- de ne pas nécessiter d'examen supplémentaire à ceux déjà réalisés en routine clinique ;
- ☐ D- de répondre aux 3 attentes précédentes.

**3** Parmi les propositions suivantes, laquelle (ou lesquelles) vous semble(nt) exacte(s) : une texture est :

- ☐ A- un volume 3D aux propriétés homogènes ;
- ☐ B- une zone d'une image 2D aux propriétés homogènes ;
- ☐ C- une zone d'une image 2D qui ne peut se caractériser que grâce à des propriétés fractales ;
- ☐ D- une mesure d'anisotropie.

**4** Parmi les propositions suivantes concernant la qualité et la minéralisation osseuses et les effets des traitements de l'ostéoporose, laquelle (ou lesquelles) vous semble(nt) exacte(s) :

- ☐ A- Il existe une corrélation positive entre la résistance mécanique osseuse et l'augmentation de la minéralisation ;
- ☐ B- La phase de minéralisation primaire correspond à la maturation lente de la composante minérale ;
- ☐ C- La diminution du remodelage osseux induit par un traitement résorptif entraîne une diminution du degré moyen de minéralisation du tissu osseux ;
- ☐ D- L'efficacité anti-fracturaire du téraparatide relève essentiellement d'une augmentation du degré moyen de minéralisation osseuse ;
- ☐ E- La qualité du minéral osseux n'est pas modifiée par un traitement prolongé par le ranélate de strontium.

### Réponses :

- 1 : Réponses exactes : A, C, D et E.** L'ostéoblaste régule l'ostéoclastogénèse en contrôlant la production d'OPG qui antagonise RANKL et s'oppose à la différenciation des ostéoclastes. Ce n'est pas seulement le niveau de remodelage qui exerce un contrôle de la qualité osseuse mais aussi et surtout l'équilibre entre les activités de résorption et de formation. L'ostéocyte régule la formation et la résorption osseuses par l'intermédiaire de protéines solubles (DKK1, sclérostine). L'ostéoclaste contrôle l'ostéof ormation en entraînant le relargage de facteurs matriciels pro-ostéoblastiques et en interagissant avec les ostéoblastes via l'expression de molécules transmembranaires (éphrines).
- 2 : Réponse exacte : D.** L'analyse de la texture osseuse vise en effet à obtenir un reflet de la microarchitecture osseuse à partir de radiographies, d'images de densitométrie ou autres, en bref de tout document déjà utilisé en routine clinique, et à fournir une information indépendante de la densité minérale osseuse.
- 3 : Réponse exacte : B.** Une texture est une zone d'une image 2D aux propriétés homogènes qui peut être analysée par différentes techniques, entre autres fractales (approche statistique) ou d'anisotropie (qui correspond à l'existence d'une direction privilégiée dans l'image).
- 4 : Réponses exactes : A et E.** Il existe en effet une corrélation positive entre la résistance mécanique osseuse et l'augmentation du degré de minéralisation à condition que cette dernière demeure modérée et reste dans les limites physiologiques. La phase de minéralisation primaire correspond à la minéralisation de la matrice organique synthétisée par les ostéoblastes, la phase de minéralisation secondaire à la maturation lente de la composante minérale (amélioration de la perfection cristalline, augmentation du nombre et de la taille des cristaux d'apatite). Lors d'une diminution du remodelage osseux induite par un traitement antirésorptif, la durée de la minéralisation secondaire est plus ou moins fortement majorée, ce qui conduit à une augmentation du degré moyen de minéralisation du tissu osseux. Sous téraparatide, ce dernier est en revanche diminué mais l'index d'hétérogénéité augmenté, et l'augmentation de la densité osseuse résulte d'une amélioration de la microarchitecture du tissu osseux. Il en est de même pour les traitements prolongés par le ranélate de strontium qui ne modifient pas la qualité du minéral osseux.

## COMITÉ SCIENTIFIQUE

M. AUDRAN, Angers	P. LE GOFF, Brest
B. BANNWARTH, Bordeaux	J. M. LE PARC, Boulogne
A. CANTAGREL, Toulouse	J. Y. MAIGNE, Paris
G. CHALES, Rennes	J. F. MAILLEFERT, Dijon
M. DOUGADOS, Paris	C. MARCELLI, Caen
L. EULLER-ZIEGLER, Nice	P. NETTER, Nancy
F. EULRY, Paris	X. PHELIP, Grenoble
R. GHOZLAN, Paris	J. POUREL, Vandœuvre les Nancy
A. KAHAN, Paris	M. REVEL, Paris
J. L. KUNTZ, Strasbourg	A. SARAUX, Brest
JD. LAREDO, Paris	D. WENDLING, Besançon
X. LE LOËT, Rouen	

## COMITÉ DE RÉDACTION ET DE LECTURE

Dominique BARON, Lannion	Othmane MEJJAD, Rouen
Jean-Marie BERTHELOT, Nantes	Edouard PERTUISSET, Cergy-Pontoise
Patrick CHERIN, Paris	Christian ROUX, Nice
Roland CHAPURLAT, Lyon	Jérémie SELLAM, Paris
Bernard CORTET, Lille	Patrick SICHÈRE, Paris
Philippe DUPONT, Paris	Elizabeth SOLAU-GERVAIS, Poitiers
Pascal HILLIQUIN, Corbeil Essonnes	Christophe THÉPOT, Corbeil Essonnes
Pierre KHALIFA, Paris	Eric THOMAS, Montpellier
Hervé de LABAREYRE, Les Lilas	Eric TOUSSIROT, Besançon
Françoise LAROCHE, Paris	Bernard VERLHAC, Paris
Véra LEMAIRE, Paris	Jean VIDAL, Issy les Moulineaux
Thierry LEQUERRÉ, Rouen	
Marc MARTY, Créteil	

Rédacteurs en chef : Didier CLERC, Le Kremlin Bicêtre  
Bernard CORTET, Lille  
Pascal HILLIQUIN, Corbeil Essonnes

## UNE ÉDITION J.B.H. SANTÉ

53, rue de Turbigo - 75003 Paris  
Tél. : 01 44 54 33 54 - Fax : 01 44 54 33 59  
E-mail : la@jbhsante.fr  
Site : <http://www.jbhsante.fr>  
Directeur de la publication : Dr Jacques HALIMI  
Secrétariat Général de rédaction : Yaëlle ELBAZ  
Maquette : Clémence KINDERF  
Service commercial : Nathalie BOREL, Arnaud LACROIX  
Abonnements : Louise ASCOLI

Imprimerie GYSS  
ISSN : 1279-5690  
Commission paritaire : 0112 T 81080  
Dépôt légal : 3<sup>ème</sup> trim. 2011

Les articles de "Réflexions Rhumatologiques" reflètent l'opinion des auteurs et n'engagent en aucune façon la responsabilité de la Société éditrice. Aucun article publié dans ce numéro ne peut être reproduit quels que soient la forme et les procédés sans l'autorisation expresse de l'éditeur.

Adhérent au CESSIM

# S O M M A I R E

3 Editio : Qualité osseuse ————— Bernard Cortet

## DOSSIER

### QUALITÉ OSSEUSE

- 7 Analyse de textures osseuses ————— J.-C. Souplet, E. Lespessailles
- 10 Rôle des activités cellulaires et moléculaires sur la qualité osseuse — P. Marie
- 13 Comment explorer la microarchitecture osseuse ? ————— Roland Chapurlat
- 16 Effets des traitements anti-ostéoporotiques sur la qualité minérale osseuse ————— Georges Boivin et al.
- 20 Effets des traitements sur la microarchitecture osseuse. Evaluation histomorphométrie, micro-scanographique et par IRM — M. Audran

### PATHOLOGIE MÉCANIQUE

- 24 Les veines radiculaires : discrètes mais importantes — Jean-Marie Berthelot

### THÉRAPEUTIQUE

- 30 Phytoestrogènes et tissu osseux ————— Florence Tremollières

### RÉFLEXIONS D'ARTISTES

- 36 Grzegorz Rosinski : créateur responsable ————— Patrick Sichère

39 CONGRÈS FRIF 3 et 4 Février 2012 - Paris

19 ABONNEMENT

38 RENCONTRES...

1 élément joint : N° spécial Euler

# Analyse de textures osseuses

J.-C. SOUPLET, E. LESPESSAILLES

INSERM U658 - CHR Orléans, Orléans, France

## résumé

La résistance osseuse semble dépendre de 2 principaux facteurs que sont la densité minérale osseuse (DMO) et la qualité osseuse. Si la première s'évalue quotidiennement en routine clinique, l'évaluation de la seconde reste plus délicate.

Les analyses de textures pourraient répondre à cette problématique. Elles sont basées notamment sur 3 types d'approches : structurelle, statistique ou cherchant à évaluer l'anisotropie.

L'approche structurelle caractérise la topologie de la projection du réseau trabéculaire. L'approche statistique fait appel aux variations d'intensité au sein de l'image. La dernière approche mène ses analyses de manière multi-orientée afin d'évaluer la présence ou non d'une direction privilégiée au sein de l'image. Les mesures obtenues à partir de ces images 2D semblent être corrélées à la micro-architecture réelle 3D. L'analyse de texture semble également apporter une information utile et indépendante de celle apportée par la DMO.

## mots-clés

Qualité osseuse  
Imagerie  
Texture  
Anisotropie

La résistance osseuse peut se définir comme la capacité d'un os à ne pas se fracturer. Cette capacité semble dépendre principalement de la masse osseuse et de la micro-architecture<sup>(1)</sup>. La masse osseuse est évaluée en routine clinique par une mesure de densité minérale osseuse (DMO) obtenue sur densitomètre. L'évaluation des propriétés de micro-architecture reste pour le moment davantage du domaine de la recherche.

*Ex-vivo*, cette microarchitecture peut être caractérisée à partir d'une imagerie 3D de l'échantillon prélevé. *In vivo*, cette démarche est plus délicate car les images 3D obtenues ont une résolution plus faible et nécessitent des examens supplémentaires (en plus d'une densitométrie). Ce type d'examens permettant d'évaluer la microarchitecture trabéculaire *in vivo* reste pour l'instant du domaine de la recherche. L'idée est donc d'obtenir un reflet de la microarchitecture directement à partir de radiographies, d'images de densitométrie ou d'autres modalités de routine clinique.

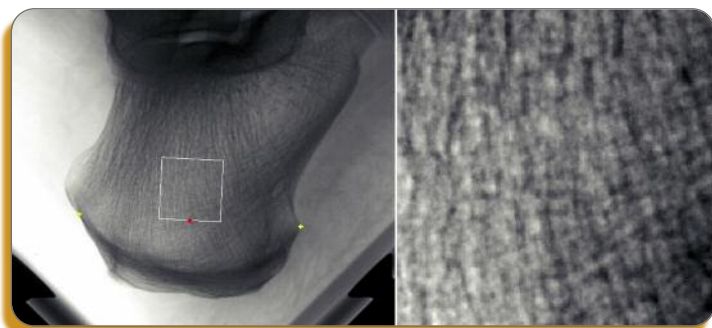
Cette information semble pouvoir être apportée par l'analyse de la texture de ces images. Une texture est une région aux caractéristiques homogènes. Les méthodes d'analyse de texture dépendent donc du choix des caractéristiques utilisées. Nous nous focaliserons ici sur les caractéristiques structurelles, de distribution statistique des intensités et d'anisotropie.

## Approche structurelle

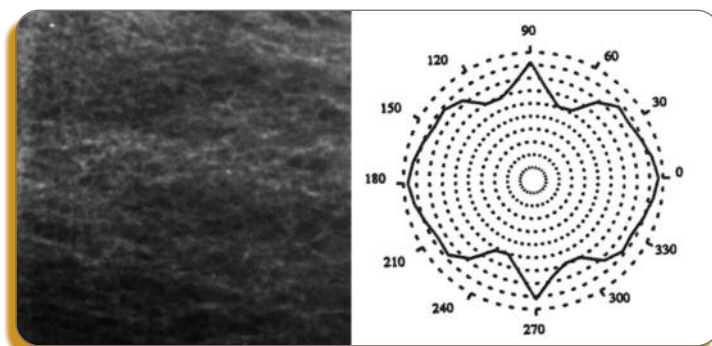
Cette approche reprend les paramètres utilisés, classiquement, pour caractériser la morphologie et la topologie du réseau trabéculaire. La caractérisation ne se fait alors pas sur le réseau proprement dit mais sur la projection de ce dernier. Les mesures obtenues sont alors dites "apparentes" et on ne parlera pas de travées osseuses mais de directions privilégiées des travées osseuses (*Figure 1*).

Une 1<sup>ère</sup> phase de l'analyse consiste souvent à rendre l'image binaire. Dans ce cas, la méthode la plus utilisée est celle de l'application d'un seuil. Il est à noter que d'autres méthodes existent comme la comparaison des intensités de l'image à celles de l'image filtrée par un filtre médian<sup>(2)</sup>. Toutefois, toutes ces méthodes nécessitent de fixer des paramètres et cette étape "manuelle" peut faire fluctuer les résultats obtenus.

Une fois l'image binarisée, la phase de calcul des paramètres topologiques peut être effectuée. On s'intéresse à la caractérisation des amas des directions privi-



**Figure 1 :** Radiographie BMA (D3A Medical Systems) d'un calcanéum et sa région d'intérêt (à gauche). Région d'intérêt montrant l'existence de "lignes" en noir correspondant aux directions privilégiées des travées osseuses dans le volume 3D du calcanéum (à droite).



**Figure 2 :** Radiographie de radius (à gauche). Diagramme polaire représentant la variation du paramètre H (analyse fractale) en fonction de l'angle d'analyse (à droite).

légérées des travées des espaces entre ces directions. Les méthodes classiques de caractérisation de la microarchitecture osseuse (e.g. *Mean Intercept Length*, *Squelettisation*, *Star Volume*, *nombre d'Euler*, *Trabecular Bone Pattern Factor*, *Structure Model Index*, ...) peuvent alors être utilisées<sup>(3)</sup>.

D'autres méthodes basées sur des approches moins communes en analyse de la microarchitecture ont également été mises au point plus récemment. Par exemple, une analyse basée sur la transformée de Radon a été développée<sup>(2)</sup>. La transformée de Radon consiste à faire parcourir l'image par des droites. Pour chacune de ces droites, on calcule la somme des niveaux de gris qu'elle traverse. L'analyse repose alors sur le calcul de l'histogramme de ces sommes. Ce dernier est alors caractérisé par différents indices. Une autre méthode définit l'indice *trabecular bone score* (TBS)<sup>(4)</sup>. Cette mesure correspond à la pente à l'origine du variogramme sur une échelle log-log. Elle présente l'avantage de pouvoir s'appliquer sur des images de densitométrie. Toutefois, elle dépend de paramètres comme la résolution et la taille du capteur de l'appareil d'acquisition.

## Approche statistique

Les approches statistiques reposent sur l'étude des variations locales d'intensité au sein de l'image. Ces variations peuvent être caractérisées à l'aide de mathématiques euclidiennes comme dans le cas de la méthode du calcul de la matrice de co-occurrence. Cette méthode caractérise la probabilité conjointe d'apparition d'un couple de niveaux de gris séparés par une certaine distance dans une direction donnée. Une autre méthode calcule la matrice de longueur de plage<sup>(5)</sup>. Elle consiste à compter, dans une direction donnée, le nombre de plage de pixels adjacents ayant une intensité commune de niveau N. Des paramètres de texture sont alors extraits de l'histogramme de répartition des plages.

Une autre grande famille de méthodes d'analyse de texture repose sur l'analyse fractale<sup>(6)</sup>. Cette mesure non euclidienne évalue la complexité et la rugosité de la texture en définissant un paramètre dit de dimension fractale. Celui-ci peut être calculé à l'aide de différentes méthodes : méthode de Fourier, méthode des boîtes, maximum de vraisemblance à partir du mouvement brownien fractionnaire, variance selon Pentland<sup>(1)</sup>. Le choix de l'une ou l'autre de ces méthodes se fera en fonction du type d'image à analyser (i.e. binaire ou non).

## Anisotropie de texture

Une autre caractéristique de la texture est son anisotropie. L'anisotropie correspond à l'existence d'une direction privilégiée dans l'image. Sur des images binarisées, elle peut être évaluée par les mêmes méthodes que celles utilisées pour mesurer l'anisotropie du réseau trabéculaire : MIL, Star Length Distribution, Line Fraction Distribution... La majorité de ces méthodes sont basées sur l'application multidirectionnelle d'une grille (i.e. d'une série de lignes test) sur une image (2D ou 3D)<sup>(7)</sup>. Ce calcul permet de connaître la distribution d'un indice selon la direction de la grille. On peut alors calculer le degré d'anisotropie (DA), rapport entre la valeur la plus forte et la plus faible de la distribution (grand axe/petit axe). Les résultats peuvent également être visualisés sur un diagramme polaire (**Figure 2**).

Le choix de l'indice utilisé varie d'une méthode à l'autre. Par exemple, la méthode du MIL utilise le nombre d'interceptions entre les lignes tests et les interfaces de l'os trabéculaire dans les différentes directions de l'espace. L'analyse fractale, présentée au chapitre précédent, peut aussi être utilisée. L'indice correspond alors à la dimension fractale de la courbe formée par les intensités traversées par chaque ligne.

D'autres méthodes n'utilisent pas de lignes test. Au sein de notre laboratoire, nous avons par exemple développé une méthode basée sur l'analyse par transformée de Fourier<sup>(8)</sup>. Le principe est d'appliquer cette transformée sur l'image puis de définir 2 angles sur l'image résultat. Le rapport de ces angles fournit le degré d'anisotropie.

## Conclusion

Nous avons dressé une brève revue des différentes méthodes d'analyse de la texture osseuse. Ces méthodes sont basées sur 3 types de caractéristiques : structurelles, statistiques ou d'anisotropie. Elles présentent l'avantage d'être reproductibles et surtout, pour la majorité d'entre elles, elles sont applicables à des images déjà acquises en routine clinique<sup>(1)</sup>.

De plus, l'existence de liens entre ces paramètres 2D de texture et la micro-architecture 3D a été démontrée<sup>(4,9)</sup>. Enfin, des études ont objectivé une capacité de ces indices à différencier des patients ostéoporotiques avec fracture et des témoins<sup>(10)</sup>. Dans ce cas, l'information apportée présentait en plus l'intérêt d'être complémentaire et indépendante de celle apportée par la DMO.

Les valeurs obtenues par ces analyses semblent donc être un reflet de la micro-architecture réelle. Cette dernière jouant un rôle dans la qualité osseuse, ces indices semblent présenter un intérêt en tant que complément aux informations fournies par la DMO. Les analyses de texture sont donc des outils supplémentaires dans la mise au point d'indicateurs de la qualité osseuse. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- 1- Lespessailles E, Chappard C, Bonnet N, et coll. Imaging techniques for evaluating bone microarchitecture. *Joint Bone Spine* 2006 ; 73 (3) : 254-61.
- 2- Boehm HF, Lutz J, Körner M, et coll. Using Radon transform of standard radiographs of the hip to differentiate between post-menopausal women with and without fracture of proximal femur. *Osteoporos Int* 2009 ; 20 : 323-33.
- 3- Odgaard A. Three-dimensional methods for quantification of cancellous bone architecture. *Bone* 1997 ; 20 (4) : 315-28.
- 4- Pothuaud L, Carceller P, Hans D. Correlations between grey-level variations in 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture : Applications in the study of human trabecular bone microarchitecture. *Bone* 2008 ; 42 : 775-87.
- 5- Durand EP, Ruegsegger P. Cancellous bone structure : analysis of high-resolution CT images with the run-length method. *J Comput Assist Tomogr* 1991 ; 15 : 133-9.
- 6- Benhamou CL, Lespessailles E, Jacquet G. Architecture osseuse trabéculaire : caractérisation par une méthode d'analyse fractale. *Rev Rhum* 1994 ; 61 : 297-300.
- 7- Souplet JC, Hambli R, Benhamou CL. Anisotropy & Mechano-transduction. *Osteoporos Int* 2010 ; 21 : 1083-8.
- 8- Brunet-Imbault B, Lemineur G, Chappard C, et coll. A new anisotropy index on trabecular bone radiographic images using the fast Fourier transform. *BMC Medical Imaging* 2005 ; 5 : 4.
- 9- Luo G, Kinney JH, Kaufman JJ, et coll. Relationship between plain radiographic patterns and three dimensional trabecular architecture in the human calcaneus. *Osteoporos Int* 1999 ; 9 : 339-45.
- 10- Lespessailles E, Gadois C, Kousignian I, et coll. Clinical interest of bone texture analysis in osteoporosis : a case control multicenter study. *Osteoporos Int* 2008 ; 19 : 1019-28.

## RÉFÉRENCES de la page 10

### Rôle des activités cellulaires et moléculaires sur la qualité osseuse

- 1- Seeman E, Delmas PD. Bone quality-the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med* 2006 ; 354 (21) : 2250-61.
- 2- Seeman E. Structural basis of growth-related gain and age-related loss of bone strength. *Rheumatology (Oxford)* 2008 ; 47 Suppl 4 : iv2-8.
- 3- Parisien M, Silverberg SJ, Shane E, et coll. The histomorphometry of bone in primary hyperparathyroidism: preservation of cancellous bone structure. *J Clin Endocrinol Metab* 1990 ; 70 (4) : 930-8.
- 4- Marie P. Facteurs locaux et formation osseuse. In : *Traité des maladies métaboliques osseuses de l'adulte*. Eds. MC de Vernejoul et P Marie. Médecine-Sciences Flammarion 2008.
- 5- Matsuo K. Eph and ephrin interactions in bone. *Adv Exp Med Biol* 2010 ; 658 : 95-103.
- 6- Marie P. Ostéoblastes : Origine et différenciation. In : *Traité des maladies métaboliques osseuses de l'adulte*. Eds. MC de Vernejoul et P Marie. Médecine-Sciences Flammarion 2008 : 21-29.
- 7- Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 2004 ; 363 (9418) : 1377-85.
- 8- Malaval L. In : *Traité des maladies métaboliques osseuses de l'adulte*. Eds. MC de Vernejoul et P Marie. Médecine-Sciences Flammarion 2008 : 30-46.
- 9- Pacifici R. The immune system and bone. *Arch Biochem Biophys* 2010 ; 503 (1) : 41-53.
- 10- Marie PJ. OPG/RANKL : Implication et cible thérapeutique dans l'ostéoporose. *Médecine/Sciences* 2008 ; 24 : 105-9.
- 11- Hofbauer LC, Schoppert M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA* 2004 ; 292 (4) : 490-5.
- 12- Pacifici R. Estrogen deficiency, T cells and bone loss. *Cell Immunol* 2008 ; 252 (1-2) : 68-80.
- 13- Bonewald LF, Johnson ML. Osteocytes, mechanosensing and Wnt signaling. *Bone* 2008 ; 42 (4) : 606-15.
- 14- Zhao W, Byrne MH, Wang Y, et coll. Osteocyte and osteoblast apoptosis and excessive bone deposition accompany failure of collagenase cleavage of collagen. *J Clin Invest* 2000 ; 106 (8) : 941-9.
- 15- Tatsumi S, Ishii K, Amizuka N, et coll. Targeted ablation of osteocytes induces osteoporosis with defective mechanotransduction. *Cell Metab* 2007 ; 5 (6) : 464-75.
- 16- Noble B. Microdamage and apoptosis. *Eur J Morphol* 2005 ; 42 (1-2) : 91-8.
- 17- van Bezooijen RL, Dijke P, Papapoulos SE, et coll. SOST/sclerostin, an osteocyte-derived negative regulator of bone formation. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005 ; 16 (3) : 319-27.
- 18- Cummings SR, San Martin J, McClung MR et coll. FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009 ; 361 (8) : 756-65.
- 19- Li X, Ominsky MS, Warmington KS, et coll. Sclerostin antibody treatment increases bone formation, bone mass, and bone strength in a rat model of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2009 ; 24 (4) : 578-88.

# Rôle des activités cellulaires et moléculaires sur la qualité osseuse

PIERRE MARIE

Laboratoire de Biologie et pathologie de l'ostéoblaste, UMR 606 Inserm et Université Paris Diderot, Hôpital Lariboisière, Paris

## résumé

Les composants de la qualité osseuse (matrice, minéral, activité de remodelage) sont étroitement contrôlés par l'activité des cellules osseuses (ostéoclastes, ostéoblastes et ostéocytes), ainsi que par le micro-environnement médullaire. L'ostéoclaste contrôle non seulement la résorption de la matrice, mais aussi l'activité de formation osseuse par les ostéoblastes par l'intermédiaire de facteurs de croissance relargués au cours de la résorption osseuse, et par leurs contacts intercellulaires potentiels avec les ostéoblastes. Les ostéoblastes contrôlent la qualité et la quantité de la matrice ainsi que sa minéralisation, et régulent également la résorption osseuse par l'intermédiaire de cytokines inflammatoires et de médiateurs (OPG et RANKL) qui contrôlent l'ostéoclastogénèse. Enfin, des données récentes ont montré que les ostéocytes contrôlent également la qualité osseuse par l'intermédiaire de facteurs locaux (DKK1, sclérostine) qui inhibent la voie de signalisation Wnt impliquée dans la régulation de la résorption et de la formation osseuse. Ainsi, les cellules osseuses peuvent contrôler les composants de la qualité osseuse par des mécanismes intercellulaires et moléculaires complexes.

## mots-clés

Qualité osseuse  
Ostéoclaste  
Ostéoblaste  
Ostéocyte  
Remodelage osseux

On peut définir la qualité osseuse comme étant un ensemble de composants fondamentaux comprenant la géométrie (macroarchitecture) de l'os, la microarchitecture osseuse, ainsi que les propriétés propres de la matrice et du minéral associé, tous ces composants contrôlant la résistance osseuse<sup>(1)</sup>. Ces éléments sont étroitement dépendants de l'activité des cellules osseuses et de leur environnement. Ainsi, toute anomalie de recrutement, de différenciation ou de fonction des cellules osseuses (ostéoclastes, ostéoblastes, ostéocytes) peut induire une altération de la résorption ou de l'apposition osseuse, ce qui aura un impact important sur un ou plusieurs des composants de la qualité osseuse. Cet article de synthèse résume brièvement les activités cellulaires jouant un rôle essentiel dans le maintien de la qualité osseuse.

## Rôle du remodelage osseux

L'activité de remodelage osseux est caractérisée par la succession dans le temps et dans l'espace de l'activité de résorption de la matrice suivie de la reformation de la matrice osseuse par les ostéoblastes au niveau des unités de remodelage. L'activité des cellules osseuses au cours du remodelage contrôle fortement la qualité osseuse. Ainsi, la perte osseuse trabéculaire et corticale au cours du vieillissement résulte d'un déséquilibre entre l'activité de formation à chaque site, qui est diminuée, et le nombre de sites en résorption qui est augmenté, particulièrement chez la femme en période post-ménopausique<sup>(2)</sup>. Ce déséquilibre entre activités de résorption et de formation se traduit par une altération de la qualité osseuse (perte de connectivité trabéculaire, porosité corticale, amincissement cortical chez la femme). Soulignons également que l'activité de remodelage contrôle la minéralisation secondaire de l'os, comme cela est décrit ailleurs dans ce dossier.

Cependant, toute hyperactivité du remodelage osseux n'est pas associée à une altération de la microarchitecture osseuse. Ainsi, un hyperparathyroïdisme avec maintien de l'équilibre résorption-formation n'altère pas la masse osseuse mais plutôt la qualité de la matrice collagénique qui est de nature fibreuse et non lamellaire<sup>(3)</sup>. Inversement, un hyper-remodelage osseux avec déséquilibre résorption-formation (carence estrogénique ou androgénique, immobilisation) se caractérise surtout par une masse osseuse diminuée sans altération notoire des propriétés de la matrice collagénique.

Ainsi, ce n'est pas seulement le niveau de remodelage osseux qui contrôle la qualité osseuse, mais surtout l'équilibre entre les activités de résorption et de formation par les cellules osseuses. Il est donc nécessaire de détailler le rôle de chaque type cellulaire dans le contrôle de la qualité osseuse.

## Rôle des ostéoclastes

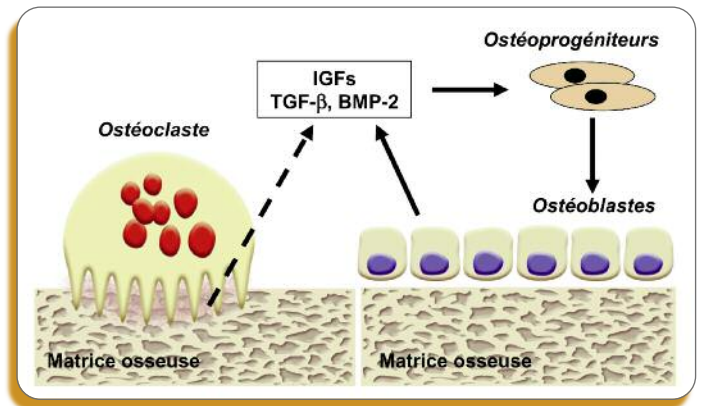
Les ostéoclastes peuvent affecter la qualité osseuse de plusieurs manières. Le premier mécanisme, rappelons le, consiste en un excès de résorption de la matrice existante au cours du cycle de remodelage.

Mais de façon peut-être inattendue, l'ostéoclaste peut également contrôler l'ostéof ormation. En effet, les ostéoclastes peuvent contrôler les ostéoblastes et la formation de la matrice osseuse par l'intermédiaire de facteurs de croissance locaux. Plusieurs facteurs de croissance (TGF $\beta$ , IGF, BMP, ...) maintenus dans la matrice sont ainsi relargués pendant la phase de résorption et peuvent agir localement pour recruter de nouvelles cellules ostéoprogénitrices à partir de leurs précurseurs dans la moelle osseuse<sup>(4)</sup> (Figure 1).

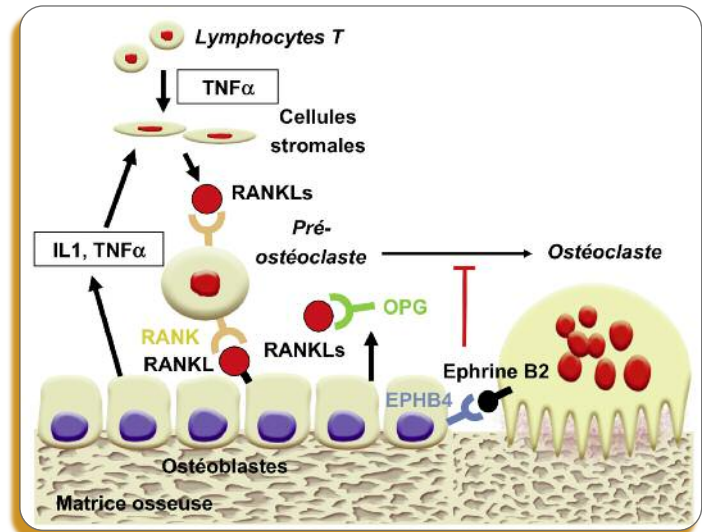
Un autre mécanisme par lequel les ostéoclastes peuvent réguler l'ostéof ormation se situe au niveau des interactions ostéoclastes-ostéoblastes. En effet, les ostéoclastes et les ostéoblastes se contrôlent mutuellement par l'intermédiaire de molécules transmembranaires (éphrines) et de leurs récepteurs, molécules exprimées par les 2 types cellulaires. En particulier, l'éphrine B2 exprimée par les ostéoclastes se lie à son récepteur éphrine B4 exprimé par l'ostéoblaste, et cette interaction moléculaire induit des voies de signalisation intracellulaires qui inhibent l'activité ostéoclastique et augmente la différenciation ostéoblastique<sup>(5)</sup> (Figure 2). Ce type d'interaction entre 2 types cellulaires d'origine et de fonction différentes souligne l'importance de l'activité coordonnée de ces cellules osseuses dans le contrôle du remodelage osseux, et donc de la qualité osseuse.

## Rôle des ostéoblastes

Les ostéoblastes contrôlent principalement la qualité osseuse par la quantité et la qualité de la matrice formée<sup>(6)</sup>. Toute altération de la synthèse matricielle par les ostéoblastes aura une conséquence sur la qualité osseuse. Ainsi, la diminution de formation de matrice par les ostéoblastes avec l'âge contribue à la diminution de l'épaisseur corticale chez la femme et à l'amincissement des travées osseuses dans les 2 sexes<sup>(2)</sup>. En outre, des altérations des composants principaux de la matrice formées par les ostéoblastes peuvent avoir une répercussion immédiate sur la qualité osseuse. L'exemple de



**Figure 1 :** Les cellules osseuses contrôlent la formation osseuse via les facteurs de croissance. Au cours de la résorption osseuse par les ostéoclastes, des facteurs de croissance sont relargués de la matrice osseuse vers la moelle osseuse. Les ostéoblastes eux-mêmes sécrètent ces facteurs qui peuvent activer la différenciation des précurseurs ostéoblastiques et la fonction des ostéoblastes matures.



**Figure 2 :** Mécanismes par lesquels les cellules osseuses régulent le remodelage osseux. La liaison de RANKL membranaire ou soluble (RANKLs) à son récepteur RANK sur les précurseurs des ostéoclastes induit la différenciation ostéoclastique. L'OPG produite par les ostéoblastes se lie au RANKL et antagonise sa liaison à RANK, inhibant ainsi l'ostéoclastogénèse. Les ostéoblastes et les lymphocytes T produisent des cytokines qui régulent l'ostéoclastogénèse via l'expression de RANKL. L'éphrine B2 exprimée par les ostéoclastes se lie au récepteur Éphrine B4 exprimé par les ostéoblastes, ce qui inhibe l'activité ostéoclastique et augmente la différenciation ostéoblastique.

l'ostéogénèse imparfaite, caractérisée par des altérations génétiques du collagène de type 1, illustre bien l'importance de la qualité du collagène formé dans la résistance osseuse<sup>(7)</sup>. Les ostéoblastes forment aussi de nombreuses protéines non-collagéniques, et des altérations de la production de certaines de ces protéines peuvent affecter la masse ou la résistance osseuse<sup>(8)</sup>.

Enfin, on sait que l'ostéoblaste participe à la minéralisation de la matrice par de nombreux mécanismes (protéines chélatrices du calcium, activité phosphatase alcaline). Par suite, une altération de ces mécanismes peut engendrer un défaut de minéralisation de la matrice (cas de l'hypophosphatasie), ce qui a une répercussion importante sur la qualité et la résistance osseuse.

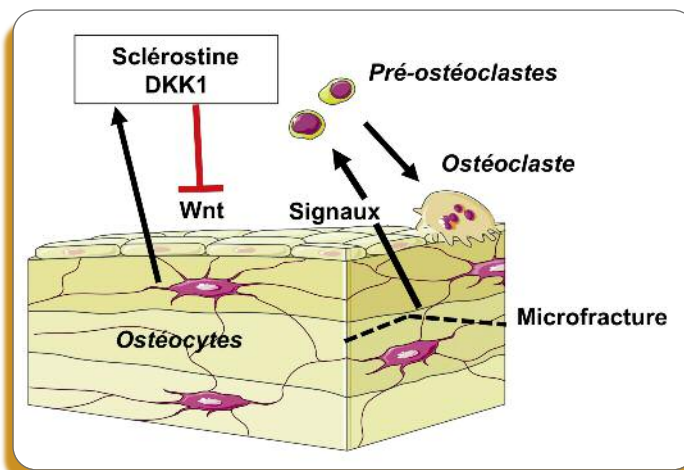
A côté du rôle fonctionnel principal des ostéoblastes, ces cellules et leurs précurseurs peuvent influencer directement l'ostéoclastogénèse via la production de cytokines inflammatoires (interleukines,  $\text{TNF}\alpha$ )<sup>(9)</sup> et de RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor-kappa B Ligand) qui activent la différenciation des cellules précurseurs des ostéoclastes<sup>(10)</sup>. Les ostéoblastes et leurs précurseurs produisent également l'ostéoprotégérine (OPG), molécule soluble qui se lie au RANKL et empêche sa liaison à RANK, bloquant ainsi la différenciation ostéoclastique<sup>(10)</sup>. Ce mécanisme joue un rôle essentiel dans le contrôle de l'ostéoclastogénèse et du remodelage osseux<sup>(11)</sup>.

D'autres cellules situées dans le micro-environnement osseux, comme les lymphocytes, peuvent également influencer le remodelage osseux. Ainsi, en carence estrogénique, une augmentation de la production de  $\text{TNF}\alpha$  par les lymphocytes T activés augmente la résorption osseuse via RANKL<sup>(12)</sup>. Ces données récentes illustrent la complexité des mécanismes impliqués dans le contrôle du remodelage et de la qualité osseuse par les cellules du micro-environnement osseux.

## Rôle des ostéocytes

Les ostéocytes, anciens ostéoblastes emmurés dans la matrice osseuse, jouent également un rôle dans le contrôle du remodelage osseux<sup>(13)</sup>. En effet, la présence des ostéocytes est nécessaire au maintien de la qualité osseuse car la mort spécifique de ces cellules induit un vieillissement du tissu osseux et un défaut de réponse aux forces mécaniques<sup>(14)</sup>. Les mécanismes responsables ne sont pas tous connus, mais plusieurs travaux suggèrent que les ostéocytes contrôlent les cellules osseuses et la masse osseuse par l'intermédiaire de signaux capables de contrôler positivement ou négativement l'initiation du remodelage osseux<sup>(15)</sup>. Ainsi, les forces mécaniques qui s'exercent sur la matrice induisent l'émission par les ostéocytes de signaux qui vont cibler les autres cellules osseuses via le réseau inter-canaliculaire reliant les ostéocytes et la moelle osseuse<sup>(13)</sup>.

De plus, des microfissures apparaissant dans l'os ancien pourraient engendrer la coupure du réseau inter-canaliculaire et la mort cellulaire des ostéocytes, induisant la libération de facteurs capables d'induire la résorption de l'os ancien et la reconstruction osseuse<sup>(16)</sup>. Au moins 2 molécules sont connues pour être exprimées par les ostéocytes : la sclérostine et DKK1,



**Figure 3 :** Mécanismes par lesquels les ostéocytes contrôlent le remodelage osseux. Les ostéocytes contrôlent l'activité des cellules osseuses par l'intermédiaire de signaux moléculaires transmis par le réseau inter-canaliculaire vers la moelle osseuse sous l'influence de forces mécaniques ou lors de microfractures. Des signaux produits par les ostéocytes tels que la sclérostine ou DKK1 ont un effet négatif sur la formation osseuse et augmentent la résorption osseuse via une inhibition de la voie de signalisation Wnt.

2 protéines qui inhibent la formation osseuse en bloquant la voie de signalisation Wnt<sup>(14, 17)</sup>. L'inhibition de la voie Wnt par ces molécules induites par les ostéocytes peut réduire la formation osseuse et par ailleurs favoriser la résorption osseuse via une réduction du rapport OPG/RANKL (Figure 3). Il est cependant probable que d'autres médiateurs produits par les ostéocytes pourraient être impliqués dans le contrôle de la qualité osseuse.

## Conclusion

Tous les composants de la qualité osseuse (matrice, minéral, activité de remodelage) sont étroitement contrôlés par l'activité des ostéoclastes, des ostéoblastes et des ostéocytes, ainsi que par le micro-environnement médullaire. Cette régulation a un impact important dans l'élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques, comme l'illustre le développement de molécules anti-ostéoporotiques ciblant le RANKL<sup>(18)</sup> ou la sclérostine<sup>(19)</sup>, 2 molécules qui régulent physiologiquement la différenciation ou l'activité des cellules osseuses, et par là même la qualité osseuse. ■

Conflits d'intérêts : L'auteur n'a pas de conflit d'intérêt

Remerciements : Les illustrations ont été réalisées grâce à l'aide de Servier Medical ART.

Références en page 9

# Comment explorer la microarchitecture osseuse ?

ROLAND CHAPURLAT

INSERM UMR 1033, Université de Lyon,  
Service de Rhumatologie et Pathologie Osseuse, Hôpital E Herriot, Lyon

## introduction

La mesure de la densité minérale osseuse (DMO) par absorptiométrie (DXA) est actuellement reconnue dans le monde entier comme l'examen de référence pour le dépistage de l'ostéoporose. Néanmoins, l'identification des patientes à risque n'est pas encore suffisante. En effet, la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) ne permet d'identifier que la moitié des sujets à risque. La majorité des fractures ostéoporotiques surviennent ainsi chez des femmes dont la DMO n'est pas suffisamment basse pour qu'elles soient considérées comme ayant atteint le seuil d'intervention thérapeutique (T-score < -2,5 écart-types)<sup>[1]</sup>. Nous ne savons néanmoins pas identifier ce sous-groupe de femmes à risque accru. L'utilisation du score FRAX permet de mieux cibler les individus à traiter grâce à l'utilisation de facteurs de risque clinique en sus de la DXA. Néanmoins ce calcul de probabilité individuelle de fracture sous-estime quand même le risque réel de fracture<sup>[2]</sup>.

La fragilité osseuse est en fait d'origine multifactorielle. Il apparaît depuis plusieurs années que l'aspect qualitatif, à savoir la qualité osseuse, notamment la microarchitecture, joue un rôle notable. Ainsi, de nouvelles mesures de la microarchitecture osseuse, par imagerie, puis modélisation, pourraient améliorer la prédiction du risque de fracture, ainsi que caractériser l'influence des traitements.

Cette revue décrit le rôle de l'histomorphométrie, qui est la technique classique – mais invasive – ainsi que les données obtenues avec les nouvelles techniques d'imagerie, non invasives.

## La méthode classique de référence : l'histomorphométrie

L'analyse histomorphométrique se réalise à partir d'une biopsie osseuse trans-iliacque, pratiquée sous anesthésie locale, après double marquage avec une tétracycline. Après fixation dans l'éthanol à 70° puis embedding dans une résine de polyméthylmétacrylate, l'échantillon est découpé en coupes de 8 µm d'épaisseur à l'aide d'un ultramicrotome, puis coloré. L'analyse s'effectue de manière semi-automatique et automatique. L'ensemble du processus d'analyse prend environ 6 semaines.

On décrit des paramètres de structure, certains reflétant la quantité d'os (le volume trabéculaire osseux [BV/TV] et l'épaisseur du mur ostéonique [mean wall thickness, W.Th]) et d'autres la microarchitecture (l'épaisseur [Tb.Th] et le nombre [Tb.N] des travées, ainsi que leur espacement [Tb.Sp]; les nœuds). On décrit aussi des paramètres de remodelage reflétant la résorption osseuse (les surfaces érodées [ES/BS], les surfaces ostéoclastiques [OcS/BS], le nombre d'ostéoclastes [Oc.N] et la profondeur des érosions [E.De]) et la formation osseuse (paramètres statiques et dynamiques). Les paramètres statiques sont les surfaces ostéoïdes (OS/BS), le volume ostéoïde (OV/BV), l'épaisseur de l'ostéoïde (O.Th) et les surfaces ostéoblastiques (ObS/BS). Les paramètres dynamiques sont mesurés grâce au double marquage : il s'agit de la vitesse de minéralisation (mineral apposition rate, MAR) et des surfaces de minéralisation (MS/BS). On en dérive d'autres paramètres qui sont le taux de formation osseuse (bone formation rate, BFR) et la fréquence d'activation (Ac.f).

Historiquement, l'histomorphométrie était utilisée pour affirmer une ostéoporose et comprendre son mécanisme. Cette technique fut progressivement abandonnée à l'avènement de l'ostéodensitométrie, qui n'est pas invasive. Les indications cliniques demeurent essentiellement la recherche d'ostéoporoses secondaires chez des hommes jeunes ou des femmes non ménopausées présentant des fractures inexplicables.

Les biopsies restent également obligatoires dans l'évaluation des nouveaux médicaments, car les autorités d'enregistrement réclament des données histomorphométriques afin de s'assurer qu'il n'y a pas de trouble de minéralisation induit par le médicament. Ces données servent aussi à comprendre le mécanisme d'action des produits à visée osseuse.

## Les méthodes non invasives

Leur intérêt est de décrire la microarchitecture avec une méthode non invasive, ce qui les rend potentiellement applicables au plus grand nombre.

### ■ Le scanner périphérique à haute résolution (HR-pQCT)

▶▶▶▶

#### Comment fonctionne-t-il ?

Le scanner périphérique à haute résolution (HR-pQCT), de type XtremeCT (Scanco Medical AG, Bassersdorf, Suisse) utilise un détecteur en deux dimensions associés à un tube de rayons X de 0,08 mm, qui permet l'acquisition simultanée de coupes parallèles ayant une résolution nominale de 82 microns. On réalise 110 coupes au tibia et au radius distaux, ce qui fournit une représentation tri-dimensionnelle de 9 mm de longueur.

Pendant l'examen, le bras ou la jambe du patient sont immobilisés dans une gouttière en fibre de carbone. Une scout-view antéro-postérieure est utilisée pour définir la région mesurée. La dose effective délivrée est de 3  $\mu$ Sv par mesure<sup>[3]</sup>, en 3 mn. Les données d'atténuation sont converties en équivalents d'hydroxyapatite.

Le volume d'intérêt est séparé automatiquement en une région corticale et une région trabéculaire en utilisant un algorithme basé sur un seuil destiné à distinguer la région corticale et la région trabéculaire. Celui-ci a été fixé à un tiers de la densité corticale apparente (Dcort). L'épaisseur corticale moyenne (CTh) est définie par le volume cortical moyen divisé par la surface corticale externe. La densité trabéculaire apparente, en mg HA/cm<sup>3</sup>, est définie par la densité moyenne dans le volume trabéculaire de la région d'intérêt. Le volume trabéculaire osseux (BV/TV) est dérivé de la densité trabéculaire, en supposant que l'os totalement minéralisé a une densité de 1,2 g HA/cm<sup>3</sup>. Dans la mesure où l'épaisseur individuelle des travées ne peut pas être mesurée à cause de l'effet de volume partiel, un algorithme indépendant de l'épaisseur est utilisé pour évaluer les structures trabéculaires<sup>[4,5]</sup>. Tout d'abord, une méthode de transformation est utilisée pour identifier les éléments trabéculaires et la distance entre eux est évaluée de façon tridimensionnelle par une méthode de transformation de distance<sup>[6]</sup>. Le nombre de travées (TbN) est défini par l'inverse de l'axe moyen des axes médians. Il est donc réellement tridimensionnel et ne dépend d'aucune supposition a priori sur la nature de la structure. L'épaisseur des travées (TbTh,  $\mu$ m) et leur séparation (TbSp,  $\mu$ m) sont dérivées du BV/TV et du TbN selon les méthodes d'histomorphométrie<sup>[7]</sup>. Les techniques de transformation de la distance permettent aussi le calcul de la distribution intra-individuelle, quantifiée par l'écart-type de la séparation, un paramètre qui reflète l'hétérogénéité du réseau trabéculaire<sup>[8]</sup>.

Les variables utilisées dans les analyses sont donc les suivantes :

- densité osseuse volumique totale (Dtot), trabéculaire (Dtrab) et corticale (Dcort)
- l'épaisseur corticale (CTh,  $\mu$ m)
- le volume trabéculaire osseux (BV/TV, %)
- l'épaisseur (TbTh,  $\mu$ m), le nombre (TbN,  $\mu$ m<sup>-1</sup>), la séparation (TbSp,  $\mu$ m) et la distribution intra-individuelle de la séparation (TbSp SD,  $\mu$ m).

Seuls les densités, le nombre et la distribution des travées ainsi que la surface moyenne de l'os (CSA) sont réellement mesurés. Les autres paramètres sont calculés.

Des analyses des éléments finis peuvent être réalisées à partir des images, afin d'estimer les propriétés mécaniques osseuses.

▶▶▶▶

#### Les données cliniques

La reproductibilité des mesures de densité est comparable à celle observée avec la DXA, avec des coefficients de variation (CV) autour de 1 %, alors que les mesures architecturales ont des CV d'environ 3 %<sup>[9]</sup>. La première étude clinique visant à tester la valeur de cette technique fut une analyse cas-témoin nichée dans la cohorte OFELY, où l'on montra que parmi des femmes ostéopéniques, celles qui avaient des fractures prévalentes avaient une dégradation de la microarchitecture par rapport aux non fracturées<sup>[9]</sup>. De même, dans une autre étude cas-témoins, les femmes ayant une fracture de l'extrémité supérieure du fémur présentaient une altération de la microarchitecture trabéculaire et corticale par rapport aux témoins<sup>[10]</sup>. Par la suite, on a pu montrer des altérations microarchitecturales dans une analyse cas-témoins comparant 101 femmes ménopausées ayant une fracture du poignet à des témoins non fracturées indépendamment de la DMO surfacique<sup>[11]</sup>. Chez 33 femmes, l'analyse des éléments finis a permis de montrer que l'essentiel de la charge est portée par l'os cortical du poignet<sup>[12]</sup>. Lorsque le même modèle d'analyse des éléments finis appliqué à la fois au radius distal et au tibia distal a été appliqué à 101 femmes ayant divers types de fractures ostéoporotiques, on a pu retrouver une association entre les variables mécaniques et les fractures situées à des sites distants des sites osseux distaux mesurés<sup>[13]</sup>. Toujours dans la cohorte OFELY, l'analyse de la microarchitecture au radius et au tibia distaux permettait aussi de distinguer la sévérité des fractures vertébrales<sup>[14]</sup>. Globalement, la performance de la mesure au tibia semble meilleure qu'au radius, peut-être du fait des artefacts de mouvements observés au niveau radial, et du caractère porteur du tibia.

Une analyse transversale conduite dans une population nord-américaine a permis de montrer que la perte osseuse commence dans le compartiment trabéculaire chez les adultes jeunes – le tiers de la perte osseuse totale survenant avant l'âge de 50 ans – alors que la perte corticale survient plus tard<sup>[15]</sup>. Alors que la perte d'os trabéculaire est similaire chez l'homme et la femme, les femmes perdent des travées, alors que chez

l'homme la perte correspond à un amincissement des travées, qui sont au départ plus épaisses<sup>[16]</sup>. Une analyse transversale des éléments finis dans la cohorte canadienne Camos a montré que la résistance osseuse diminue avec l'âge, d'environ un tiers, d'une amplitude similaire chez les hommes et les femmes, mais le ratio de la charge à la résistance s'accroît davantage chez la femme<sup>[17]</sup>. Chez l'homme spécifiquement, dans une analyse transversale de la cohorte STRAMBO, les fractures vertébrales et leur sévérité étaient associées à la microarchitecture<sup>[18]</sup>, sachant que l'analyse des éléments finis au radius et tibia distaux s'associait aux fractures distantes<sup>[19]</sup>. Ces données méritent d'être vérifiées dans des analyses prospectives, qui sont en cours, avant d'envisager une utilisation clinique plus large.

## L'analyse de texture

Il s'agit d'une analyse non invasive de la microarchitecture osseuse utilisant une radiographie numérisée de faible irradiation, avec une modélisation de type fractal. Ces paramètres de texture 2D sont indépendants de la DMO mesurée par DXA. Il est donc raisonnable de penser que n'étant pas corrélées, la DMO et l'analyse de texture osseuse prennent en compte différents aspects de la fragilité osseuse. Leur mesure conjointe pourrait donc s'avérer utile pour mieux préciser le risque de fracture.

Dans des analyses rétrospectives, l'analyse de texture permet de distinguer des groupes de femmes ostéoporotiques avec fractures de groupes de femmes sans fractures. Tout comme le microscanner, cette technique doit être validée dans des

analyses prospectives permettant de démontrer sa capacité à prédire le risque fracturaire.

## La micro-IRM

Les IRM à haute résolution – utilisant des champs à 3 teslas, et idéalement à 7 teslas – devraient permettre une analyse de la microarchitecture osseuse. Quelques études transversales ont montré une capacité à décrire la microarchitecture trabéculaire, mais avec une résolution d'environ 150 µm, c'est-à-dire inférieure à celle du microscanner. En outre, du fait de la composition hydrique du squelette, les contours de l'os cortical sont difficiles à distinguer. Cette technique est donc nettement moins avancée que celles basées sur les rayons X.

## Conclusion

La technique traditionnelle d'étude de la microarchitecture, l'histomorphométrie, garde quelques indications dans des situations cliniques rares, et surtout est indispensable dans les essais thérapeutiques. Le développement actuel de techniques non invasives grâce à l'imagerie – surtout l'HR-pQCT – permet d'envisager une application clinique, destinée à compenser les failles de la DXA dans le dépistage des femmes ayant une masse osseuse modérément abaissée, si les études prospectives futures confirment les données préliminaires actuelles. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, Duboeuf F, Delmas PD. Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study. *J Bone Miner Res*. 2005; 20:1813-9.
- Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, Duboeuf F, Delmas PD. Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study. *J Bone Miner Res*. 2005 Oct; 20(10):1813-9.
- Laib A, Hauselmann HJ, Rueggsegger P 1998 In vivo high resolution 3D-QCT of the human forearm. *Technol Health Care* 6:329-337
- Laib A, Rueggsegger P 1999 Calibration of trabecular bone structure measurements of in vivo three-dimensional peripheral quantitative computed tomography with 28-micron-resolution microcomputed tomography. *Bone* 24:35-39
- Hildebrand T, Rueggsegger P 1997 Quantification of bone microarchitecture with the structure model index. *Comput Methods Biomech Biomed Engin* 1:15-23
- Parfitt AM, Mathews CH, Villanueva AR, Kleerekoper M, Frame B, Rao DS 1983 Relationships between surface, volume, and thickness of iliac trabecular bone in aging and in osteoporosis. Implications for the microanatomic and cellular mechanisms of bone loss. *J Clin Invest* 72:1396-1409
- Laib A, Newitt DC, Lu Y, Majumdar S 2002 New model-independent measures of trabecular bone structure applied to in vivo high-resolution MR images. *Osteoporos Int* 13:130-136
- Laib A, Hildebrand T, Hauselmann HJ, Rueggsegger P 1997 Ridge number density: a new parameter for in vivo bone structure analysis. *Bone* 21:541-546
- Boutroy S, Bouxsein ML, Munoz F, Delmas PD. In vivo assessment of trabecular bone microarchitecture by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Dec; 90(12):6508-15.
- Vico L, Zouch M, Amirouche A, Frère D, Laroche N, Koller B, Laib A, Thomas T, Alexandre C. High-resolution pQCT analysis at the distal radius and tibia discriminates patients with recent wrist and femoral neck fractures. *J Bone Miner Res*. 2008 Nov; 23(11):1741-50
- Sornay-Rendu E, Boutroy S, Munoz F, Delmas PD. Alterations of cortical and trabecular architecture are associated with fractures in postmenopausal women, partially independent of decreased BMD measured by DXA: the OFELY study. *J Bone Miner Res*. 2007 Mar; 22(3):425-33
- Boutroy S, Van Rietbergen B, Sornay-Rendu E, Munoz F, Bouxsein ML, Delmas PD. Finite element analysis based on in vivo HR-pQCT images of the distal radius is associated with wrist fracture in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2008 Mar; 23(3):392-9
- Vilayphiou N, Boutroy S, Sornay-Rendu E, Van Rietbergen B, Munoz F, Delmas PD, Chapurlat R. Finite element analysis performed on radius and tibia HR-pQCT images and fragility fractures at all sites in postmenopausal women. *Bone*. 2010 Apr; 46(4):1030-7.
- Sornay-Rendu E, Cabrera-Bravo JL, Boutroy S, Munoz F, Delmas PD. Severity of vertebral fractures is associated with alterations of cortical architecture in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2009 Apr; 24(4):737-43
- Riggs BL, Melton LJ, Robb RA, Camp JJ, Atkinson EJ, McDaniel L, Amin S, Rouleau PA, Khosla S. A population-based assessment of rates of bone loss at multiple skeletal sites: evidence for substantial trabecular bone loss in young adult women and men. *J Bone Miner Res*. 2008 Feb; 23(2):205-14.
- Khosla S, Riggs BL, Atkinson EJ, Oberg AL, McDaniel LJ, Holets M, Peterson JM, Melton LJ 3rd. Effects of sex and age on bone microstructure at the ultradistal radius: a population-based noninvasive in vivo assessment. *J Bone Miner Res*. 2006 Jan; 21(1):124-31.
- Macdonald HM, Nishiyama KK, Kang J, Hanley DA, Boyd SK Age-related patterns of trabecular and cortical bone loss differ between sexes and skeletal sites: a population-based HR-pQCT study. *J Bone Miner Res*. 2011 Jan; 26(1):50-62
- Szulc P, Boutroy S, Vilayphiou N, Chaitou A, Delmas PD, Chapurlat R. Cross-sectional analysis of the association between fragility fractures and bone microarchitecture in older men: The STRAMBO study. *J Bone Miner Res*. 2011 Jun; 26(6):1358-67.
- Vilayphiou N, Boutroy S, Szulc P, van Rietbergen B, Munoz F, Delmas PD, Chapurlat R. Finite element analysis performed on radius and tibia HR-pQCT images and fragility fractures at all sites in men. *J Bone Miner Res*. 2011 May; 26(5):965-73.

# Effets des traitements anti-ostéoporotiques sur la qualité minérale osseuse

GEORGES BOIVIN, AUDREY DOUBLIER, YOHANN BALA, ANNE-SOPHIE BRAVO MARTIN, DELPHINE FARLAY

INSERM Unité 1033, Equipe «Qualité Osseuse et Marqueurs Biologiques», Université de Lyon, Faculté de Médecine Lyon-Est (domaine Laennec), Lyon

## résumé

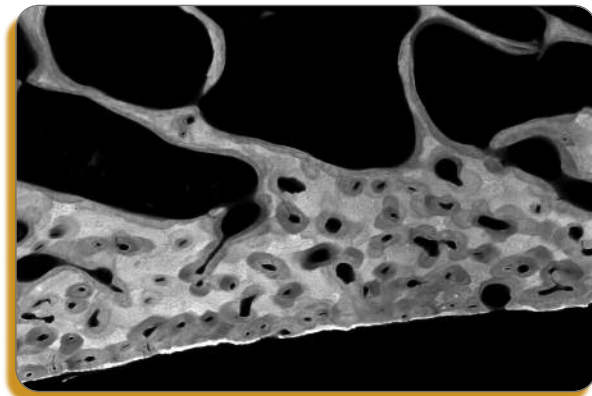
La qualité minérale osseuse est un déterminant important de la résistance mécanique de l'os, à masse osseuse égale, et elle est influencée par le niveau d'activité du remodelage osseux. Une fois les variables physiologiques de la minéralisation déterminées chez des individus contrôles et non traités, il est possible d'évaluer les variations induites par divers traitements anti-ostéoporotiques. Les traitements stimulant l'ostéof ormation d'origine ostéoblastique améliorent la microarchitecture osseuse et diminuent le degré moyen de minéralisation. Les traitements antirésorption ne modifient pas la microarchitecture osseuse et augmentent à l'inverse le degré de minéralisation. Un traitement mixte avec le ranélate de strontium, à la fois proformateur et antirésorptif, se traduit par l'amélioration de la microarchitecture osseuse, mais sans augmentation du degré de minéralisation et sans modification progressive du contenu osseux en strontium avec la durée du traitement. Quel que soit le traitement choisi, l'explication de l'effet anti-fracturaire et des gains de densité osseuse nécessite l'étude minutieuse des différents déterminants de la qualité osseuse. Cela doit conduire à prendre systématiquement en considération la dimension minérale (minéralisation, cristallinité et maturation des cristaux) du tissu osseux.

## mots-clés

Ostéoporose  
Traitements anti-ostéoporotiques  
Remodelage osseux  
Minéralisation osseuse  
Cristaux d'apatite

P our clarifier les mécanismes d'action des agents anti-ostéoporotiques capables d'induire une diminution du risque fracturaire, une augmentation de la densité minérale osseuse ou des modifications des marqueurs biochimiques du remodelage, il convient d'apprécier, outre leurs effets tissulaires et cellulaires sur le remodelage osseux, la masse osseuse et la microarchitecture, leur influence sur la qualité minérale osseuse<sup>(1)</sup>. On sait qu'il existe une corrélation positive entre la résistance mécanique osseuse et une augmentation modérée, restant dans les limites physiologiques, du degré de minéralisation du calca-néum humain<sup>(2)</sup>.

Au cours du remodelage osseux, la matrice organique synthétisée par les ostéoblastes commence à se minéraliser au niveau du front de calcification : c'est la phase de minéralisation primaire dont la durée est courte (inférieure à 100 jours) et qui correspond au dépôt d'environ 60% de la charge minérale tissulaire maximale<sup>(3,4)</sup>. Après que l'unité de remodelage ait achevé sa minéralisation primaire, sa minéralisation secondaire débute. Elle consiste en une maturation lente et progressive de la composante minérale avec amélioration de la perfection cristalline et augmentation du nombre et de la taille des cristaux d'apatite<sup>(5,6)</sup>. La minéralisation secondaire est illustrée (microradiographie quantitative, *Figure 1*) par l'hétérogénéité des degrés de minéralisation des différentes unités de remodelage<sup>(7-9)</sup>, reflète elle-même de l'espérance de vie des unités de remodelage. A partir des microradiographies, la qualité de la minéralisation osseuse est quantifiée séparément dans l'os cortical et l'os trabéculaire et les principales variables, exprimées en grammes de minéral/cm<sup>3</sup> d'os (g/cm<sup>3</sup>), sont le degré de minéralisation et l'index d'hétérogénéité de la



**Figure 1 :** Microradiographie d'une coupe d'os iliaque humain (femme ostéoporotique non traitée) illustrant la diversité des degrés de minéralisation entre les différentes unités de remodelage. Les zones plus sombres correspondent aux unités les moins minéralisées et les zones les plus claires correspondent au tissu osseux interstitiel plus ancien.

minéralisation. Pour compléter la qualité minérale, on peut aussi mesurer la microdureté osseuse, une approche histologique de la résistance du tissu <sup>(4, 8)</sup>, et les caractéristiques des cristaux d'apatite (microspectroscopie infrarouge) <sup>(4, 10)</sup>.

## Références physiologiques pour la qualité minérale osseuse

Le degré de minéralisation a été mesuré sur des échantillons osseux iliaques (autopsies) prélevés chez 43 sujets décédés de mort violente et ne présentant pas de pathologie osseuse apparente <sup>(8)</sup>, ainsi que sur des biopsies osseuses iliaques faites chez 173 femmes non traitées (Bala et coll. en préparation).

Chez des femmes non ménopausées et non traitées, le degré moyen de minéralisation ( $\pm$  DS) est de  $1.07 \pm 0.10$  g/cm<sup>3</sup> d'os cortical et de  $1.10 \pm 0.08$  g/cm<sup>3</sup> d'os trabéculaire. Chez les femmes ménopausées non traitées, le degré moyen de minéralisation est de  $1.07 \pm 0.09$  g/cm<sup>3</sup> d'os cortical et de  $1.10 \pm 0.08$  g/cm<sup>3</sup> d'os trabéculaire. L'hétérogénéité de la minéralisation est plus marquée dans l'os cortical (respectivement  $0.27 \pm 0.09$  g/cm<sup>3</sup> et  $0.25 \pm 0.08$  g/cm<sup>3</sup>) que dans l'os trabéculaire (respectivement  $0.22 \pm 0.05$  g/cm<sup>3</sup> et  $0.23 \pm 0.06$  g/cm<sup>3</sup>). Ces variables ne varient pas avec le sexe et l'âge des sujets. Quels que soient le sexe et l'âge des individus ou le type de tissu osseux, la microdureté osseuse moyenne est de  $47 \pm 3$  kg/mm<sup>2</sup> <sup>(8)</sup>. Chez les femmes non traitées, le degré de minéralisation et la microdureté sont significativement corrélés, même si le rôle propre de la matrice organique doit être pris en compte <sup>(8)</sup>.

## Influence d'un traitement ostéoformateur sur la qualité minérale osseuse

L'activité du remodelage osseux et donc la durée de la minéralisation secondaire osseuse influencent la qualité minérale osseuse <sup>(8)</sup>. Lorsque le remodelage osseux augmente, par exemple sous l'effet d'une élévation chronique du taux sérique de l'hormone parathyroïdienne, la natalité des unités de remodelage augmente, la minéralisation secondaire n'a pas le temps de s'achever avant la survenue d'un nouveau cycle de remodelage, ce qui entraîne une diminution de la minéralisation osseuse moyenne. Ainsi, dans 11 cas d'hyperparathyroïdie primitive typique avec hypercalcémie et lithiase rénale, le degré moyen de minéralisation du tissu osseux est significativement abaissé ( $0.90 \pm 0.07$  g/cm<sup>3</sup>,  $p < 0.05$ ) par rapport aux

contrôles équivalents ( $1.09 \pm 0.08$  g/cm<sup>3</sup>). L'index d'hétérogénéité n'est pas significativement modifié (respectivement  $0.25 \pm 0.07$  g/cm<sup>3</sup> et  $0.25 \pm 0.08$  g/cm<sup>3</sup>), ce qui est en accord avec un déplacement global de la distribution de la minéralisation vers les faibles valeurs <sup>(8)</sup>.

Chez des patientes ostéoporotiques après traitement par le téraparatide <sup>(11, 12)</sup>, le degré moyen de minéralisation du tissu osseux est aussi diminué mais l'index d'hétérogénéité est un peu augmenté. Dans ce cas, l'augmentation de la densité osseuse est expliquée par une amélioration de la microarchitecture du tissu osseux.

## Influence d'un traitement antirésorption sur la qualité minérale osseuse

Lors d'une diminution du remodelage osseux induite par un traitement antirésorption comme les bisphosphonates <sup>(7, 13)</sup>, les estrogènes <sup>(14)</sup> ou un SERM <sup>(15)</sup>, la natalité des unités de remodelage est diminuée, leur « espérance de vie » augmente, la probabilité de leur résorption diminue, et l'on augmente plus ou moins fortement la durée de la minéralisation secondaire, ce qui conduira à une augmentation du degré moyen de minéralisation du tissu osseux.

Chez des femmes ostéoporotiques ménopausées et traitées pendant 2-3 ans par de l'alendronate <sup>(13)</sup>, ont été observées une diminution du risque fracturaire lombaire de l'ordre de 50% après traitement et une augmentation de la densité osseuse lombaire (+ 8% à 10%) qui n'était expliquée ni par une augmentation du volume trabéculaire osseux, ni par une modification substantielle de la microarchitecture osseuse. En revanche, le degré de minéralisation était supérieur de 7%-11% à celui des groupes ayant reçu un placebo (calcium + vitamine D). Cette augmentation explique à elle seule la presque totalité de l'augmentation de la densité osseuse. De plus, chez les patientes traitées avec de l'alendronate, un index d'hétérogénéité de la minéralisation diminué signait le profond ralentissement de l'activité du remodelage osseux. Une fois atteinte l'élévation physiologique de la minéralisation, il conviendra d'analyser l'évolution de la qualité minérale osseuse lors de traitements prolongés (> 5 ans) avec des bisphosphonates (Bala et coll. en préparation).

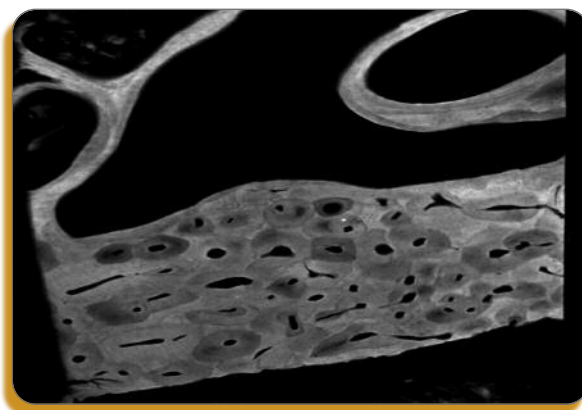
## Influence d'un traitement par le ranélate de strontium sur la qualité minérale osseuse

Le ranélate de strontium est un traitement de l'ostéoporose des femmes ménopausées de tous âges. Il entraîne une augmentation de la densité minérale osseuse au niveau vertébral et fémoral, et possède une efficacité anti-fracturaire précoce et durable aux niveaux vertébral et non vertébral<sup>(16-19)</sup>. Il augmente la formation osseuse, diminue la résorption et conduit à une amélioration de la microarchitecture osseuse<sup>(16, 20, 21)</sup>.

Les principales interactions entre le ranélate de strontium et le minéral osseux ont été évaluées sur des biopsies iliaques obtenues chez des femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose après 3-5 ans de traitement par soit un supplément en calcium et vitamine D, soit ranélate de strontium. La distribution (pourcentage de surface osseuse contenant du strontium) et le contenu osseux en strontium ont été quantifiés par micro-analyse à rayons X et les variables reflétant la minéralisation secondaire ont été mesurées par microradiographie quantitative (ref 22, Doublier et coll. en préparation). Chez les femmes traitées avec du ranélate de strontium :

- le strontium est distribué de façon hétérogène dans le tissu osseux et n'est présent que dans l'os formé pendant le traitement ;
- le contenu osseux en strontium atteint un plateau après les 3 premières années de traitement puis reste stable ;
- le contenu focal en strontium est identique dans le tissu osseux cortical et trabéculaire ;
- les surfaces contenant du strontium, illustrant la formation osseuse pendant le traitement, sont plus étendues dans l'os trabéculaire que dans l'os cortical ;
- et quel que soit le contenu osseux en strontium, les variables reflétant la minéralisation osseuse (degré de minéralisation et index d'hétérogénéité de la minéralisation) ne sont pas modifiées et restent semblables aux valeurs physiologiquement normales (**Figure 2**).

Le strontium est présent au niveau osseux par interaction avec la substance minérale osseuse qui peut se réaliser de 2 manières :



**Figure 2 :** Microradiographie d'une coupe d'os iliaque humaine (femme ostéoporotique traitée pendant 36 mois avec 2g/jour de ranélate de strontium) illustrant la préservation de l'hétérogénéité de la minéralisation après traitement.

- > principalement des échanges ioniques et adsorption de strontium à la surface des cristaux matures (couche hydratée),
- > une faible proportion de substitutions d'ions calcium par des ions strontium (0.5 à 1/10) dans la maille élémentaire de certains cristaux néoformés<sup>(6, 22-24)</sup>.

En conclusion, la qualité du minéral osseux n'est pas modifiée après traitement prolongé par le ranélate de strontium. Par ailleurs, l'augmentation de la densité minérale osseuse observée après traitement est expliquée par l'amélioration de la microarchitecture osseuse et n'est pas liée à une augmentation du degré de minéralisation. ■

**Remerciements :** pour son soutien constant et son aide précieuse durant la mise en œuvre des travaux résumés dans ce manuscrit, les auteurs expriment leur gratitude au Professeur Pierre J. Meunier.

**Conflits d'intérêts :**

L'équipe a reçu des crédits de recherche (Servier, MSD, Lilly, Procter & Gamble, Hoffmann-La Roche) et Georges Boivin est consultant et orateur régulier (Servier) ou occasionnel (MSD, Lilly, Procter & Gamble).

## RÉFÉRENCES

1. Seeman E, Delmas PD. Bone quality - the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 2250-61.
2. Follet H, Boivin G, Rumeilhart C, et coll. The degree of mineralization is a determinant of bone strength. A study on human calcaneus. *Bone* 2004 ; 34 : 783-9.
3. Meunier PJ, Boivin G. Bone mineral density reflects bone mass but also the degree of mineralization of bone : therapeutic implications. *Bone* 1997 ; 21 : 373-7.
4. Bala Y, Farlay D, Delmas PD, et coll. Time sequence of secondary mineralization and microhardness in haversian bone from ewes. *Bone* 2010 ; 46 : 1204-12.
5. Glimcher MJ. The nature of the mineral phase in bone. In : Glimcher MJ, ed. *Metabolic Bone Disease*. San Diego, Academic Press, 1998 : 23-50.
6. Boivin G. The hydroxyapatite crystal : A closer look. *Medicographia* 2007 ; 29 : 126-32.
7. Boivin G, Meunier PJ. Effects of bisphosphonates on matrix mineralization. *J Musculoskeletal Neuronal Interactions* 2002 ; 2 : 538-43.
8. Boivin G, Bala Y, Doublier A, et coll. The role of mineralization and organic matrix in the microhardness of bone tissue from controls and osteoporotic patients. *Bone* 2008 ; 43 : 532-8.
9. Nuzzo S, Peyrin F, Cloetens P, et coll. Quantification of the degree of mineralization of bone in three dimension using Synchrotron radiation microtomography. *Med Phys* 2002 ; 29 : 2672-81.
10. Farlay D, Pancer G, Rey C, et coll. Mineral Maturity and Crystallinity Index Are Distinct Characteristics of Bone Mineral. *J Bone Miner Metab* 2010 ; 28 : 433-45.
11. Misof BM, Roschger P, Cosman F, et coll. Effects of intermittent parathyroid hormone administration on bone mineralization density in iliac crest biopsies from patients with osteoporosis : a paired study before and after treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 1150-6.
12. Arlot ME, Meunier PJ, Boivin G, et coll. Differential effects of teriparatide and alendronate on bone remodeling in postmenopausal women assessed by histomorphometric parameters. *J Bone Miner Res* 2005 ; 20 : 1244-53.
13. Boivin G, Chavassieux PM, Santora AC, et coll. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone* 2000 ; 27 : 687-94.
14. Boivin G, Vedi S, Compston JE, et coll. Influence of conventional and high doses of estrogen on the degree of mineralisation of bone tissue : a quantitative micro-radiographic analysis in postmenopausal women. *Bone* 2005 ; 36 : 562-7.
15. Boivin G, Lips P, Ott SM, et coll. Contribution of raloxifene and calcium and vitamin D3 supplementation to the increase of the degree of mineralization of bone in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 4199-205.
16. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et coll. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 459-68.
17. Meunier PJ, Roux C, Ortolani S, et coll. Effects of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009 ; 20 : 1663-73.
18. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et coll. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis : Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ; 90 : 2816-22.
19. Reginster JY, Bruyere O, Sawicki A, et coll. Long term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate : results at 8 years. *Bone* 2009 ; 45 : 1059-64.
20. Marie PJ, Ammann P, Boivin G, et coll. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif Tissue Int* 2001 ; 69 : 121-9.
21. Arlot ME, Jiang Y, Genant HK, et coll. Histomorphometric and  $\mu$ -CT analysis of bone biopsies from postmenopausal osteoporotic women treated with strontium ranelate. *J Bone Miner Res* 2008 ; 23 : 215-22.
22. Boivin G, Farlay D, Khebbab MT, et coll. In osteoporotic women treated with strontium ranelate, strontium is located in bone formed during treatment with a maintained degree of mineralization. *Osteoporos Int* 2010 ; 21 : 667-77.
23. Roschger P, Manjubala I, Zoeger N, et coll. Bone material quality in transiliac bone biopsies of postmenopausal osteoporotic women after 3 years of strontium ranelate treatment. *J Bone Miner Res* 2010 ; 25 : 891-900.
24. Li C, Paris O, Siegel S, et coll. Strontium is incorporated into mineral crystals only in newly formed bone during strontium ranelate treatment. *J Bone Miner Res* 2010 ; 25 : 968-75.

## Bulletin d'abonnement

### Je m'abonne pour un an, soit 10 numéros et hors-série

► Dédutable de vos frais professionnels

Médecin	<input type="checkbox"/> 1 an : 60 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 90 €
Institution	<input type="checkbox"/> 1 an : 90 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 160 €
Interne/Étudiant (joindre un justificatif)	<input type="checkbox"/> 1 an : 40 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 60 €
Etranger (Dom-Tom inclus)	<input type="checkbox"/> 1 an : 70 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 130 €

Nom : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

Email : .....

#### Règlement :

- ☐ Chèque à l'ordre de JBH Santé  
☐ Carte bancaire (VISA exclusivement)

N° :

Date d'expiration :     Cryptogramme :

Signature :

## Réflexions Rhumatologiques



### Créditez votre FMC : Abonnez-vous

En application de l'arrêté de juillet 2006 portant homologation des règles de validation de la FMC, un abonnement à un périodique médical répondant aux critères de qualité définis par les CNFMC donne droit à 4 crédits FMC/an, dans la limite de 40 crédits sur 5 ans.

Le critère retenu pour marquer la démarche volontaire du médecin est le paiement d'un abonnement. Cet abonnement doit être prouvé par une facture.

**Bulletin à retourner à :**  
 JBH Santé,  
 53, Rue de Turbigo - 75003 PARIS  
 Une facture justificative vous sera adressée

# Effets des traitements sur la microarchitecture osseuse. Evaluation histomorphométrie, micro-scanographique et par IRM

MAURICE AUDRAN

Service de Rhumatologie, CHU et Faculté de Médecine Angers

## résumé

Il est devenu évident qu'il ne suffit pas d'augmenter la densité minérale osseuse (DMO) pour espérer réduire la complication majeure de l'ostéoporose, les fractures. La réduction de la DMO reste évidemment un facteur de risque important de fracture ostéoporotique, mais on sait aussi que les perturbations de la microarchitecture des travées ainsi que des altérations de la corticale osseuse participent à l'affaiblissement de la résistance des pièces squelettiques, exposant au risque accru de fractures. Les agents thérapeutiques utilisés dans l'ostéoporose, induisent des modifications quantitatives (variation de la DMO) mais aussi qualitatives (microarchitecture, activités cellulaires, minéralisation) qu'il est important de mesurer. Cette mesure repose encore essentiellement sur l'analyse histomorphométrique osseuse trans-iliaque, qui reste le "gold standard"... toutefois des travaux récents montrent l'intérêt de nouvelles techniques d'imageries, de plus en plus perfectionnées, dans l'évaluation des effets structuraux générés par les traitements de l'ostéoporose. L'intérêt des travaux conduits ou en cours est bien évidemment de mieux caractériser les potentialités des agents disponibles et de recourir à leur prescription de façon rationnelle chez nos patients.

## mots-clés

Traitements de l'ostéoporose.  
Microarchitecture osseuse.  
Histomorphométrie.  
Scanner périphérique haute résolution.  
Micro-IRM.

Comme le démontrent les articles de ce numéro, il est maintenant bien établi que les modifications de l'architecture et de la microarchitecture osseuses jouent un rôle déterminant dans la fragilisation des pièces squelettiques, et ce indépendamment de la densité minérale osseuse (DMO). Plus récemment, et grâce à de nouvelles techniques d'investigation permettant d'individualiser et de caractériser le secteur trabéculaire et le secteur cortical, on peut mieux cerner les variations physiologiques ou pathologiques de ces compartiments. Il est ainsi permis d'espérer que l'on puisse mieux comprendre la participation relative des altérations initiales dans la fragilité osseuse et évaluer le rôle des changements induits dans l'amélioration de la résistance des pièces squelettiques axiales ou périphériques.

Le schéma traditionnel du passage "salvateur" de la DMO "au dessus d'un seuil théorique de fracture est bien lointain, et même l'argument isolé d'un gain densitométrique sous traitement anti-ostéoporotique apparaît bien simpliste. On admet aujourd'hui en effet que la participation de cet effet "anabolique" n'intervient que partiellement, voire très partiellement, dans les réductions de survenue des fractures, telles qu'enregistrées avec les thérapeutiques anti-résorptives actives dans cette affection.

Dès 2002, Riggs et Melton<sup>(1)</sup> suggéraient ainsi que l'effet essentiel du raloxifène sur la réduction des fractures vertébrales pouvait résulter essentiellement de son action sur le turn over osseux de l'os trabéculaire et protéger ainsi les travées contre les ruptures induites par l'érosion des ostéoclastes.

## L'histomorphométrie en analyse 2D et 3D

L'histomorphométrie sur biopsie trans-iliaque est le "gold standard" pour évaluer tant les anomalies de la microarchitecture osseuse que les altérations de sa qualité. Elle se place donc aussi au premier plan dans l'évaluation des modifications positives (mais aussi éventuellement négatives !), induites par les traitements sur les différents composants de la "qualité osseuse"<sup>(2,3)</sup>.

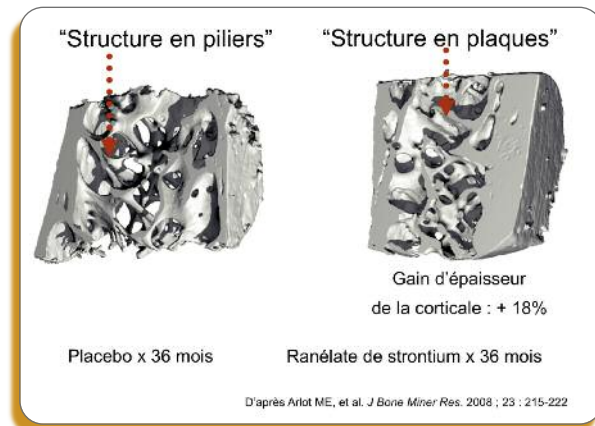
	ALN	Pbo	ZOL	Pbo	TPT	Pbo	Ran Sr	Pbo
BV/TV (3 D)	19,4	16,2	16,2	12,9	13	11	17,4	15,4
Nombre de travées (3D)	1,46	1,31	1,36	1,22	1,31	1,26	1,30	1,14
MAR	0,63 à 0,70	0,59	0,60	0,53	0,56	0,57	0,62	0,57
BFR (Taux de formation)	<b>0,003 - 0,0019</b>	0,039	<b>0,05</b>	0,15	-	-	<b>0,025</b>	<b>0,028</b>
2D-CTH	-	-	624	511	1008	753	-	-
3D-CTH	-	-	720 à 0,790	630	920	740	727	615

**Tableau 1 :** Données d'histomorphométrie mesurées dans des essais contrôlés avec les principaux traitements de l'ostéoporose (d'après S. Ferrari, [5] et [5], [6], [7], [8])

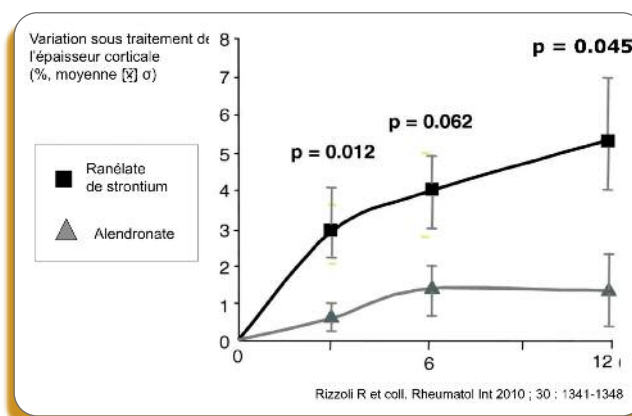
ALN : alendronate ; Pbo : placebo ; Zol : acide zolédronique ; TPT : téraparatide ; Ran Sr : ranélate de strontium  
BV/TV : volume trabéculaire en % ; MAR : taux d'apposition minérale en  $\mu\text{m}/\text{j}$  ; BFR : taux de formation osseuse en  $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{j}$  ;  
2D-CTH : épaisseur corticale en  $\mu\text{m}$ , mesure en 2D ; 3D-CTH : épaisseur corticale en  $\mu\text{m}$ , mesure en 3D

Le **tableau 1** reprend quelques variations significatives que l'histomorphométrie, en 2D ou en 3D, permet d'enregistrer sous traitement par bisphosphonates. Que ce soit sur les travées, sur l'activité de formation osseuse, sur l'épaisseur corticale<sup>[9]</sup> ; l'effet puissant d'inhibition de la résorption qu'exercent ces agents se traduit par une réduction du remodelage osseux, une diminution des surfaces de minéralisation et de la fréquence d'activation du taux de formation osseuse (BFR), sans cependant qu'il n'y ait d'altération de la minéralisation osseuse, comme le montre l'absence de variation du taux d'apposition minérale (MAR, distance entre deux lignes de marquage par les cyclines)<sup>(4,5)</sup>. Une analyse de la structure osseuse par analyse  $\mu\text{CT}$  de biopsies osseuses a été réalisée chez des patientes traitées soit par acide zolédronique ou par placebo pendant trois ans ; elle montre une augmentation significative du volume osseux trabéculaire (BV/TV) ( $p = 0,02$ ) et du nombre des travées ( $p = 0,008$ ), en même temps qu'une réduction de leur indice de séparation ( $p = 0,011$ ), traduisant ainsi la préservation de la structure trabéculaire sous traitement par bisphosphonates<sup>[5]</sup>.

Les données histomorphométriques sont différentes après traitement par des agents à action anabolique prédominante. Ainsi, sous ranélate de strontium, il n'y a pas de réduction du remodelage et le BFR reste stable ; on observe après 2 à 5 ans qu'il existe une augmentation du MAR (+ 9% vs témoins,  $p = 0,019$ ) et des surfaces ostéoblastiques, de 38% ( $p = 0,047$ )<sup>[6]</sup>. L'étude en 3D de biopsies (non paires) à 3 ans objective des modifications intéressantes concernant la corticale osseuse, qui apparaît plus épaisse de 18% ( $p = 0,008$ ), sans modification de sa porosité, tandis que l'on note dans le secteur trabéculaire iliaque une augmentation de 14% du nombre des travées ( $p = 0,05$ ) et une baisse de 16% de leur indice de séparation ( $p = 0,04$ )<sup>[6]</sup> (**Figure 1**).



**Figure 1 :** Analyse par  $\mu\text{CT}$  de pièces biopsiques iliaques humaines obtenues après administration pendant 3 ans soit de placebo soit de ranélate de strontium. Noter sous ranélate de strontium l'évolution vers une structure "en plaques", garantie d'une meilleure résistance, et une augmentation apparente de l'épaisseur de la corticale (d'après Arlot ME et coll. [6]).



**Figure 2 :** Evolution de l'épaisseur corticale sous ranélate de strontium ou alendronate. Mesures réalisées à 1 an au tibia distal à l'aide d'un scanner périphérique haute résolution (HR pQCT). Il existe un gain sous traitement par ranélate de strontium (cf valeurs de  $p$  aux différents temps), mais pas de variation significative sous alendronate : 1,3 % à 1 an,  $p = 0,13$  (d'après Rizzoli R et coll. [9]).

Une étude en histomorphométrie 2D ou 3D de 51 biopsies paires obtenues après traitement par téraparatide (20 ou 40  $\mu\text{g}$ ) ou placebo, montre une augmentation du remodelage osseux (BFR plus élevé sous traitement que sous placebo) ; il n'est pas noté de modifications significatives du MAR ou de l'épaisseur du mur ostéonique<sup>[7]</sup>. L'analyse structurale objective non seulement un gain de volume trabéculaire, mais aussi, en analyse 3D, une morphologie améliorée des travées qui revêtent plus souvent un aspect plus en plaques qu'en bâtonnets, ce qui constitue un gage de meilleure résistance. Il apparaît de même un gain d'épaisseur corticale<sup>[7]</sup>.

Une analyse histomorphométrique comparative des effets du ranélate de strontium et du téraparotide a été conduite à 6 mois chez des femmes ménopausées ostéoporotiques. Elle n'objective pas de différence de BFR ou de MAR entre les deux groupes de traitement<sup>(8)</sup>.

D'autres techniques non invasives sont actuellement en cours de développement pour approcher les différents paramètres qualitatifs, tant dans le secteur trabéculaire que cortical.

On peut citer comme exemple une étude à visée structurale réalisée à l'aide d'un **scanner périphérique à haute résolution** (HR-pQCT) chez des patientes traitées soit par alendronate soit par ranélate de strontium pendant 1 an<sup>(9)</sup>. Au tibia distal après un an de traitement par ranélate de strontium, comparativement à l'alendronate, les auteurs observent une augmentation significative de l'épaisseur corticale (+ 5,3%) et de la densité des travées (+ 2,1%), ces paramètres restant inchangés sous alendronate<sup>(9)</sup> (**Figure 2**).

Une autre approche prometteuse est la **micro-IRM**. Des auteurs ont utilisé cette méthode à la partie distale du tibia pour évaluer à 2 ans l'effet de la testostérone chez des hommes hypogonadiques comparés à des sujets eugonadiques<sup>(10)</sup>. En recourant à des analyses en éléments finis, à un calcul du module élastique et à des méthodes d'évaluation de la microstructure des travées (à l'aide d'indices de segmentation), les auteurs notent des différences entre sujets eugonadiques et hypogonadiques pour les paramètres morphologiques. Après 24 mois de traitement, des gains significatifs de l'épaisseur des plaques trabéculaires sont observés, pouvant expliquer l'amélioration notée du module élastique dans l'os trabéculaire. Dans un autre travail, la  $\mu$ IRM détecte déjà dans l'année qui suit la ménopause des modifications structurales conséquentes à

la partie distale du tibia, touchant notamment la morphologie des travées et leur transformation en piliers aux dépens des plaques<sup>(11)</sup>. Chez les femmes ménopausées après deux ans de traitement par estradiol, ces modifications ne sont en revanche pas retrouvées. A 2 ans, le recours à un index de morphologie des travées observe qu'il est plus haut de 13 % chez les femmes recevant le traitement hormonal que chez les témoins ( $p=0.005$ ), témoignant d'une évolution "favorable" de leur architecture. Ces deux études suggèrent donc que dans l'avenir on puisse disposer d'une biopsie virtuelle pour suivre les effets des traitements que nous mettons en œuvre dans l'ostéoporose.

## Conclusion

L'histomorphométrie osseuse sur biopsie trans-iliaque reste la méthode de référence pour évaluer les modifications les plus fines induites par les traitements de l'ostéoporose. Néanmoins d'autres approches se font jour qui devraient permettre de mieux cerner les effets des agents anabolisants ou antirésorptifs, avec pour avantage de pouvoir effectuer des mesures non vulnérantes, orientées en différents sites, en sélectionnant le compartiment étudié. Ceci pourrait permettre à terme de retenir le traitement le plus approprié en prenant en compte les caractéristiques du patient et les qualités attendues de l'agent utilisé. ■

Conflits d'intérêts : Consultant et orateur occasionnel pour les laboratoires Amgen, Ipsen, Lilly, MSD, Novartis, Roche, Servier.

## RÉFÉRENCES

1. Riggs BL, Melton LJ, 3rd. Bone turnover matters: the raloxifene treatment paradox of dramatic decreases in vertebral fractures without commensurate increases in bone density. *J Bone Miner Res* 2002; 17:11-4.
2. Chappard D, Basle MF, Legrand E, Audran M. Trabecular bone microarchitecture: a review. *Morphologie* 2008; 92:162-70.
3. Ferrari S. Comparing and contrasting the effects of strontium ranelate and other osteoporosis drugs on microarchitecture. *Osteoporos Int*; 21 Suppl 2:S437-42.
4. Eriksen EF, Melsen F, Sod E, Barton I, Chines A. Effects of long-term risedronate on bone quality and bone turnover in women with postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2002; 31:620-5.
5. Recker RR, Delmas PD, Halse J, et al. Effects of intravenous zoledronic acid once yearly on bone remodeling and bone structure. *J Bone Miner Res* 2008; 23:6-16.
6. Arlot ME, Jiang Y, Genant HK, et al. Histomorphometric and microCT analysis of bone biopsies from postmenopausal osteoporotic women treated with strontium ranelate. *J Bone Miner Res* 2008; 23:215-22.
7. Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, Wang O, Genant HK, Eriksen EF. Recombinant human parathyroid hormone (1-34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res* 2003; 18:1932-41.
8. Recker RR, Marin F, Ish-Shalom S, et al. Comparative effects of teriparatide and strontium ranelate on bone biopsies and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2009; 24:1358-68.
9. Rizzoli R, Laroche M, Krieg MA, et al. Strontium ranelate and alendronate have differing effects on distal tibia bone microstructure in women with osteoporosis. *Rheumatol Int* 2010; 30:1341-8.
10. Zhang XH, Liu XS, Vasilic B, et al. In vivo microMRI-based finite element and morphological analyses of tibial trabecular bone in eugonadal and hypogonadal men before and after testosterone treatment. *J Bone Miner Res* 2008; 23:1426-34.
11. Wehrli FW, Ladinsky GA, Jones C, et al. In vivo magnetic resonance detects rapid remodeling changes in the topology of the trabecular bone network after menopause and the protective effect of estradiol. *J Bone Miner Res* 2008; 23:730-40.

# Les veines radiculaires : discrètes mais importantes

JEAN-MARIE BERTHELOT - Service de Rhumatologie, Hôtel-Dieu, CHU Nantes

## Des inconvénients de raisonner trop sur l'imagerie

Dans le domaine de l'immuno-rhumatologie, les rhumatologues n'ont pas besoin de voir les immunoglobulines au fond d'un tube de sérum pour être convaincus de la réalité et de l'importance d'auto-anticorps comme les facteurs rhumatoïdes et les anti-CCP (même s'il a fallu plus de 20 ans et la diffusion de tests ELISA pour que la valeur diagnostique de ces derniers soit enfin reconnue). En revanche, dans le domaine des pathologies rachidiennes, les médecins ne croient souvent que ce qu'ils voient. Il ne s'agit pas d'une aversion pour l'abstraction (qu'aurait pu induire le partage de ces pathologies avec des confrères chirurgiens), mais d'une habitude de raisonner essentiellement sur l'imagerie, laquelle reste pourtant forcément macroscopique, alors qu'une grande part des mécanismes pathogéniques sont d'ordre microscopique, voire moléculaire. Cette confiance excessive placée dans l'imagerie traduit en creux la défiance fréquente dans la valeur du seul examen clinique, et la nécessité pour les médecins de se mettre au niveau des connaissances et préjugés des patients. La pratique de radios, de scanners ou d'IRM permet en effet, d'une part de rassurer ceux-ci de l'absence de pathologies graves (jusqu'à 20% de patients souffrant de radiculalgies craignent

sans le dire avoir une pathologie sérieuse, dont un cancer), d'autre part de leur offrir une explication simple à leurs douleurs (« la hernie "écrase" le nerf »), tout en les rassurant sur le fait que la vertèbre ne s'est pas "déplacée" (croyance sans doute encore vivace). Un des inconvénients de résumer aux patients la pathogénie des radiculalgies à ce qui peut être vu, et à la seule compression des racines nerveuses, est que médecins et chirurgiens peuvent finir aussi par croire, sinon à l'exclusivité, du moins à la prééminence de ce mécanisme dans la genèse et/ou l'entretien des souffrances radiculaires. Pourtant, d'une part c'est plus la traction que la compression qui génère les symptômes : la seule compression n'induit en effet, sur une racine non "sensibilisée", que des paresthésies, et le rôle décisif de la traction est bien illustré par la reproduction des douleurs par les manœuvres de Lasègue et de Léri qui consistent à tirer sur les racines. D'autre part, d'autres mécanismes que la compression peuvent suffire à modifier la physiologie des racines nerveuses (avant tout celle des noyaux des cellules sensitives, regroupés au sein du ganglion spinal) : ainsi des phénomènes inflammatoires (méningo-radiculites), et des phénomènes vasculaires (claudications radiculaires), ce qui contribue à expliquer les corrélations très imparfaites souvent notées entre la clinique et l'imagerie (hernies discales ou sténoses lombaires radiologiques parfaitement

asymptomatiques, ou radiculalgies persistantes à imagerie rigoureusement normale).

## Maigreur des arguments pour une origine inflammatoire aux radiculalgies communes (discales et sténose lombaire)

La possibilité d'une composante inflammatoire dans la pathogénie des radiculalgies d'origine discale est admise par la majorité des médecins et chirurgiens, car la racine lors des gestes chirurgicaux apparaît souvent congestive du côté lésé, et parce que les radiculalgies sont rituellement traitées par des injections périurales ou périurales de corticoïdes. La croyance dans l'efficacité de ces dernières entretient par ailleurs en boucle la croyance précédente.

Pourtant, les travaux ayant comparé avec une méthodologie rigoureuse l'efficacité des périurales de corticoïdes aux périurales de sérum physiologique, et même aux injections inter-épineuses de sérum physiologique, ont montré que le différentiel entre les corticoïdes et le sérum physiologique était très faible (diminution supplémentaire des douleurs de 0 à 4 mm sur une échelle de 0 à 100)<sup>(1-2)</sup>, et que l'effet (parfois spectaculaire) de ces gestes était déjà

obtenu avec des injections inter-épineuses de sérum physiologique<sup>(3-4)</sup>. Ceci pourrait tenir aux fortes réponses placebo inhérentes à toute stimulation des arcs postérieurs du rachis (pouvant expliquer aussi les améliorations spectaculaires obtenues lors de la pratique de fausses cimentoplasties dans les fractures vertébrales, aussi importantes que celles induites par de vraies injections de ciment)<sup>(5-6)</sup>. Il n'est pas exclu toutefois que ces injections, tant par voies inter-épineuses, qu'inter-lamaires, ou par celle du hiatus, aient aussi des effets marqués sur le réseau veineux épidual et foraminaux (qui sont largement anastomosés entre eux : **Figure 1**, et avec les veines inter-épineuses : **Figure 2**), ainsi que sur les pressions et les flux (phénomène de "rinçage" par les injections) dans l'espace péri-dural et dans les foramens.

### Une stase veineuse focale pourrait autant, voire plus, que l'inflammation expliquer la congestion des ganglions spinaux et des racines

La possibilité d'une composante veineuse aux douleurs radiculaires n'est que très rarement évoquée, en particulier par les radiologues et les chirurgiens, qui ne voient pas ces structures sur l'imagerie (**Figure 3**) ou durant les interventions. En effet, même si l'IRM peut permettre de voir de mieux en mieux les veines péri-durales antérieures et en partie les veines lombaires ascendantes, elle est incapable de bien visualiser les veines foraminales et *a fortiori* les veines radiculaires. Il en est de même pour les chirurgiens : ces veines sont en effet presque complètement collabées chez le cadavre et difficiles à repérer lors des dissections anatomiques. Elles sont également très

mal vues en per-opératoire, de même d'ailleurs que les artères radiculaires. Ces vaisseaux sont pourtant très importants, et leur obstruction (par une compression discale ou osseuse, et/ou une traction excessive sur la racine et/ou une thrombose) peut jouer un rôle décisif dans la pathogénie de la majorité des radiculalgies, *a fortiori* en cas de déficit sensitif ou moteur<sup>(7)</sup>. Différents modèles expérimentaux ont montré que l'obstruction du retour veineux cave et/ou porte pouvait suffire chez le rat à induire une souffrance radiculaire, appréciée tant sur le comportement de l'animal qu'en électrophysiologie<sup>(8)</sup>. Toutefois les arguments les plus convaincants pour un clinicien viennent de constatations faites chez l'homme :

- les thromboses ou compressions subaiguës de la veine cave peuvent aussi occasionner des tableaux de lombo-radiculalgies à début brutal en imposant tout à fait pour des lombo-radiculalgies discales<sup>(9)</sup> ;
- la claudication radiculaire des sténoses lombaires est avant tout la conséquence d'une congestion des veines radiculaires secondaire à un défaut de vidange des veines foraminales et/ou péri-durales antérieures.

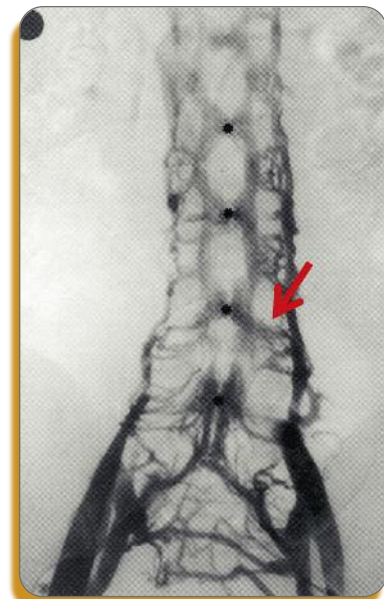
Le fait que la fréquence de ces claudications croît avec l'âge est sans doute expliqué par la détérioration liée à celui-ci, d'une part de la capacité de la pompe cardiaque à aspirer le sang veineux, d'autre part du réseau veineux lui-même (distensions ou thromboses). De fait, dans une étude anatomique sur 46 cadavres de sujets décédés à un âge moyen de 65 (36 à 91) ans, une thrombose d'au moins 1 veine foraminale avait été retrouvée dans plus de la moitié des 160 foramens étudiés<sup>(10)</sup>, et leur nombre croissait avec l'âge, aucune de ces thromboses n'ayant pu être suspectée du vivant du patient.

L'IRM des foramens ne visualise au mieux que les plus grosses veines foraminales, et quand bien même elle aurait

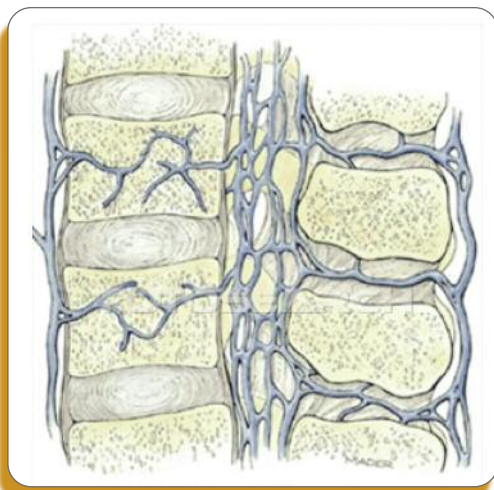
une définition 10 fois supérieure, elle resterait incapable, de même d'ailleurs que les phlébographies lombaires (abandonnées depuis près de 30 ans du fait de leur caractère invasif) (**Figure 1**), de faire la différence entre une compression extrinsèque des veines, leur agénésie ou leur thrombose.

### Pourquoi s'intéresser à de petites veines que l'on ne voit pas ?

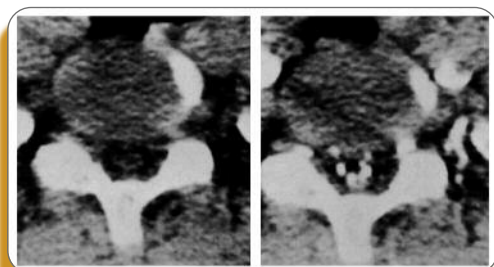
A quoi bon donc s'intéresser aux veines radiculaires s'il n'est pas possible de confirmer leur implication par l'imagerie, et si la compression des veines radiculaires implique souvent aussi celle du ganglion spinal ? Cinq raisons au moins pourraient relancer l'intérêt des rhumatologues pour ces très discrètes veines radiculaires.



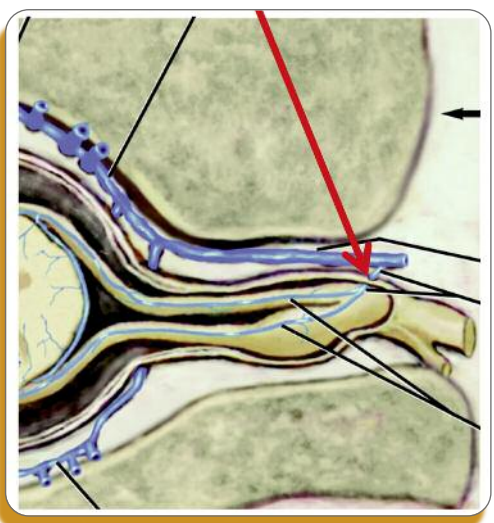
**Figure 1 :** Nombreuses anastomoses entre les veines péri-durales antérieures et les veines lombaires ascendantes en particulier via les veines foraminales (flèche) (phlébographie lombaire).



**Figure 2 :** Connexions entre les veines inter-épineuses et les veines péri-durales et foraminales.



**Figure 3 :** Les veines péri-durales ne sont pas vues sur les imageries classiques (gauche) et n'apparaissent que sur les phlébo-scanners (droite).



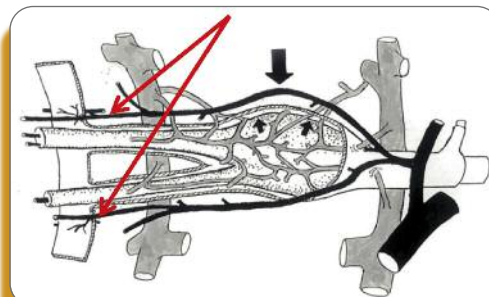
**Figure 4 :** Les petites veines radiculaires traversent la dure-mère en aval du ganglion spinal.



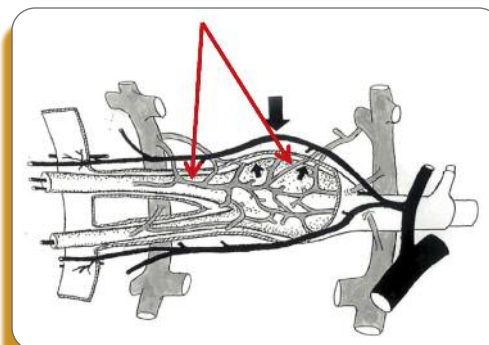
### Les veines radiculaires traversent la dure-mère

Un produit injecté en péri-dural peut aussi avoir un effet sur le ganglion spinal situé en position intra-durale (**Figure 4**). Le ganglion spinal, agglomération de tous les noyaux des axones sensitifs des racines et situé en position intra-durale, consomme beaucoup d'oxygène et doit être richement vascularisé. Les apports artériels se font par sécurité par 2 voies : un réseau artériel intra-dural qui descend avec la racine du cône terminal, mais surtout un réseau artériel extra-dural, provenant des artères lombaires, lesquelles donnent 2 artères foraminales qui vont perforer la dure-mère un peu en amont du ganglion spinal pour s'anastomoser aux artérols en provenance du cône terminal <sup>(7)</sup> (**Figure 5**). Ces anastomoses entre les réseaux artériels intra-dural et extra-dural et la duplication des artères dans les foramen sont une sécurité indispensable, compte-tenu du goulet d'étranglement constitué par les récessus puis les foramen où un seul réseau artériel pourrait être plus facilement obstrué <sup>(7)</sup>.

De mêmes anastomoses et duplications de réseaux existent pour le réseau veineux (**Figure 6**). Le sang qui arrive en grandes quantités (par rapport au reste de la racine) au sein du ganglion spinal doit être évacué rapidement et efficacement. Ceci est obtenu grâce à un lacis veineux qui ceinture le ganglion spinal et va vider plusieurs petites veines, lesquelles vont soit suivre la racine en intra-dural, en direction du cône terminal (peu ou pas visualisables sur l'IRM) (**Figure 7**), soit perforer en plusieurs endroits la dure-mère pour se drainer dans les veines "radiculaires" situées surtout au-dessus de la racine à la partie haute du foramen <sup>(7)</sup> (**Figure 8**). Ces veines radiculaires se drainent elles-mêmes dans les veines foraminales, qui servent d'anastomoses entre les réseaux veineux intra-rachidiens (veines péri-durales antérieures) et extra-rachidiens (veines lombaires ascendantes) <sup>(7)</sup>. Du fait de ces nombreuses anastomoses,



**Figure 5 :** Les racines (et le ganglion spinal) sont vascularisées par 2 artères radiculaires qui rentrent dans le foramen à partir de l'extérieur puis perforent la dure-mère en amont du ganglion spinal <sup>(7)</sup>.



**Figure 6 :** Le drainage veineux du ganglion : lacis veineux, puis petites veines radiculaires qui traversent la dure-mère <sup>(7)</sup>.



**Figure 7 :** Réseau veineux au sein de la dure-mère autour des racines de la queue de cheval (non vu en IRM).

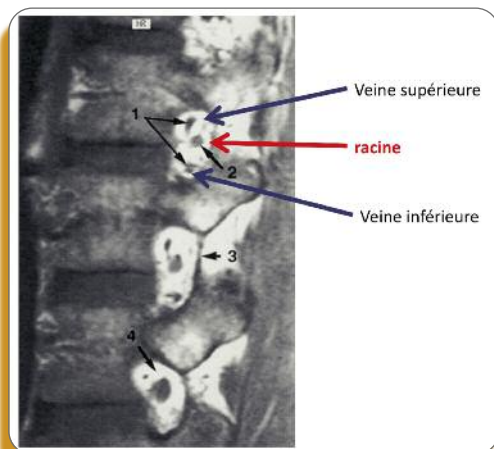


Figure 8 : Les veines foraminales sont rarement bien vues sur les coupes sagittales d'IRM.

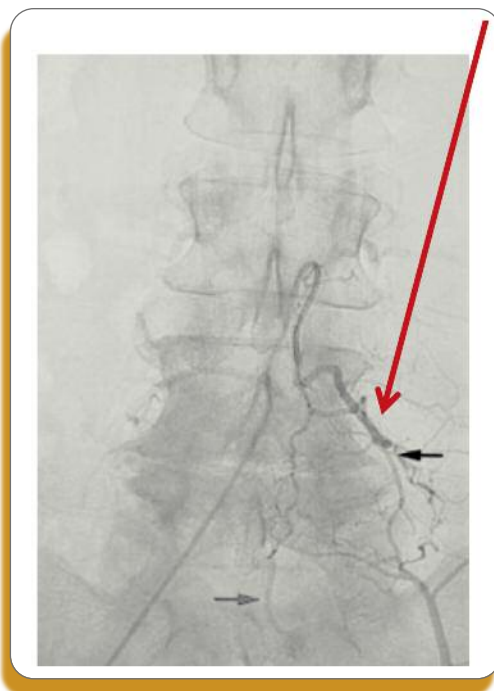


Figure 9 : Exemple de fistule artério-veineuse durale développée à partir de la veine radiculaire de L4.

pour qu'une congestion veineuse se réalise, il faut soit une gêne au retour veineux sur plusieurs de ces voies simultanément (par exemple dans les sténoses lombaires, à la fois dans le canal rachidien et le foramen), soit des phénomènes de thromboses, favorisées par une compression extrinsèque chronique des veines radiculaires<sup>(7)</sup>.

Il est probable que, si les corticoïdes injectés en inter-laminaire ou par voie du hiatus ont un effet minime sur le ganglion spinal, cet effet requiert la migration du produit de l'espace péri-dural vers l'espace intra-dural via les veines péri-durales puis les veines radiculaires. Ceci pourrait d'ailleurs expliquer pourquoi un même effet peut être obtenu par l'injection des corticoïdes en inter-épineux seulement<sup>(3-4)</sup>, compte-tenu des anastomoses entre les veines inter-épineuses et les veines péri-durales (Figure 2).

▶▶▶▶

**Les veines radiculaires permettent la migration de composants du nucléus du disque au ganglion spinal : peut-on rendre compte de sciatiques discales sans hernie discale ?**

Il a en effet été démontré par des injections de colorants au sein du disque dans diverses espèces que ceux-ci pouvaient se retrouver rapidement au sein du ganglion spinal, du fait d'une migration dans les veines à la périphérie du disque puis, *a retro*, via les veines foraminales puis les veines radiculaires, au sein du ganglion spinal<sup>(11)</sup>.

Des embolies de prostaglandines, protéoglycanes, cytokines, facteurs de croissance, etc... en provenance du disque dans les ganglions spinaux pourraient être un des co-facteurs à la genèse et l'entretien des radiculalgies via une sensibilisation du ganglion spinal. En effet, les ganglions spinaux normaux ne sont que peu ou pas sensibles à la pression, et peu à l'étirement, et il faut qu'ils aient été au préalable sensibilisés pour que leur stimulation mécanique réveille des douleurs, comme ceci avait été vérifié en per-opératoire chez des vétérans de l'armée américaine ayant accepté d'être opérés sous simple anesthésie locale<sup>(12)</sup>.

Reste à démontrer toutefois d'une part l'importance du lien de causalité entre ces migrations de matériel discal via les veines radiculaires et la survenue

des signes cliniques, d'autre part les mécanismes moléculaires sous-tendant cette sensibilisation. En effet, si l'aspect congestif de la racine a surtout fait évoquer l'intervention de phénomènes inflammatoires, il n'est pas exclu que cette turgescence du ganglion spinal soit autant voire plus la conséquence d'une stase veineuse, potentiellement favorisée aussi par de tels embolies discaux (phlébites des veines du ganglion spinal) que d'une inflammation stricto sensu<sup>(13)</sup>.

Ces embolies discaux dans les veines péri-durales peuvent d'ailleurs être d'un volume parfois suffisant pour que leur migration induise des myélomalacies<sup>(14)</sup>. Des cas de décès par embolie pulmonaire de *nucléus pulposus* ont même été rapportés dans les suites d'une déchirure discale aiguë, le volumineux embolus de matériel discal ayant pu migrer aussi directement vers l'artère pulmonaire du fait de varices péri-durales<sup>(15)</sup>.

▶▶▶▶

**Les veines radiculaires sont artériolisées : les injections foraminales ou péri-radiculaires sont plus risquées que les injections inter-laminaires**

Contrairement aux autres veines du rachis (et aux autres veines en général), les veines radiculaires sont artériolisées, et possèdent de ce fait un environnement de muscles lisses<sup>(7)</sup>. Cette artériolisation a au moins 2 logiques :

- protéger les veines radiculaires de l'écrasement, du fait d'une plus forte pression liée à l'artériolisation, pour éviter la congestion veineuse du ganglion spinal

- permettre une oxygénation, même incomplète, *a retro*, du ganglion spinal quand une des voies de vascularisation (extra-durale ou intra-durale) est défaillante<sup>(7)</sup>.

Cette artériolisation a pour conséquence un flux accéléré dans les veines radiculaires. Ce phénomène pourrait jouer

un rôle décisif dans la survenue de paraplégies<sup>(16)</sup>, voire d'accidents vasculaires médullaires/cérébraux à l'étage cervical<sup>(17)</sup> dans les suites d'infiltrations faites au contact de la racine à son émergence du foramen. Il est en effet possible que des particules de corticoïdes injectés rapidement ou en force dans le réseau veineux périradicaire puissent passer *a retro* d'une veine radicaire dans le courant artériel intra-dural et aller, via les anastomoses artério-veineuses des veines radiculaires, emboliser la moelle adjacente, avec des conséquences parfois dramatiques à l'étage cervical. L'artérialisation des veines radiculaires contribue enfin à expliquer le fait que certaines des malformations artério-veineuses rachidiennes soient des fistules dures développées aux dépens des veines radiculaires (Figure 9), ces fistules pouvant d'ailleurs être à l'origine de radiculalgies du fait de l'excès de pression induit dans les veines de drainage, et parfois un ou plusieurs étages à distance de la zone de fistule<sup>(18)</sup>.

#### ►►►► Rôle probable des veines dans la régulation de la pression dans l'espace péri-dural et intra-dural : beaucoup de radiculalgies sont impulsives à la toux

La présence d'une hyper-pression dans l'espace péri-dural (ou intra-dural) se voit encore moins sur l'imagerie qu'une dilatation ou une thrombose dans les veines péri-durales et radiculaires. Plusieurs travaux ont pourtant bien montré, en plaçant des capteurs de pression dans les espaces péri-duraux et intra-duraux, que :

- les pressions péri-durales et intra-durales varient beaucoup selon la position, les pressions maximales étant induites par les positions d'hyperextension du rachis<sup>(19)</sup> (Figure 10) ;
- la pression péri-durale de base est plus faible que la pression intra-durale chez le sujet sain et en cas de hernie discale simple, mais devient supérieure à la pression intra-durale dans le contexte

des sténoses lombaires, du fait de la perte de réserve péri-durale (Figure 10)<sup>(19)</sup> ;

- ces variations de pression passent essentiellement, et très rapidement, par le réseau veineux, l'augmentation de pression pouvant même être quasi-instantanée dans le réseau veineux péri-dural antérieur, ceci expliquant l'impulsivité à la toux parfois très pénible de certaines radiculalgies (Figure 10).

#### ►►►► Régulation de la pression en aval du ganglion spinal par des granulations de Pacchioni radiculaires, lesquelles sont entourées de mastocytes : possibilité de nouveaux concepts thérapeutiques

Pour mieux réguler la pression régnant dans les gaines intra-durales, en particulier à l'étage lombaire chez les bipèdes, l'évolution a favorisé le développement de villosités arachnoïdiennes en aval du ganglion spinal, en contact étroit avec les veines radiculaires au moment où celles-ci traversent la dure-mère (Figure 11)<sup>(20)</sup>.

Le rôle de ces villosités ne se cantonne pas à la seule régulation de la pression intra-durale en aval et autour du ganglion spinal : la réabsorption régulière du liquide cérébro-spinal contribue aussi à assurer un flux régulier de LCR autour du ganglion spinal, qui est nourri à près de 50% par ce flux<sup>(7)</sup>, les apports sanguins n'étant pas les seuls qui soient vitaux pour le centre nerveux qu'est le ganglion spinal<sup>(20)</sup>. La nécessité de réabsorber de manière finement régulée le LCR autour du ganglion spinal rend sans doute compte de la présence de mastocytes autour des veines radiculaires au contact de ces villosités arachnoïdiennes<sup>(21)</sup>.

L'utilisation précoce au cours des radiculalgies de procédés thérapeutiques capables de restaurer un flux sanguin normal dans les veines radiculaires, mais aussi un flux normal de liquide cérébro-spinal autour du ganglion spinal, pourrait avoir une incidence sur la guérison des radiculalgies.

L'utilisation de traitements anti-thrombotiques pourrait ne se justifier, compte tenu de leur risque systémique, que si la présence de micro-thromboses au sein des veines radiculaires pouvait être certifiée sur des examens complémentaires, ce qui ne sera pas le cas avant longtemps. La fréquence des thromboses des veines foraminales enregistrée par Hoyland et coll. dans leur étude cadavérique<sup>(10)</sup> suggère toutefois qu'un traitement préventif de celles-ci pourrait être souhaitable, du moins dans les situations de perte importante de mobilité induite par les radiculalgies.

Par contre, on pourrait envisager assez vite le recours à des traitements capa-

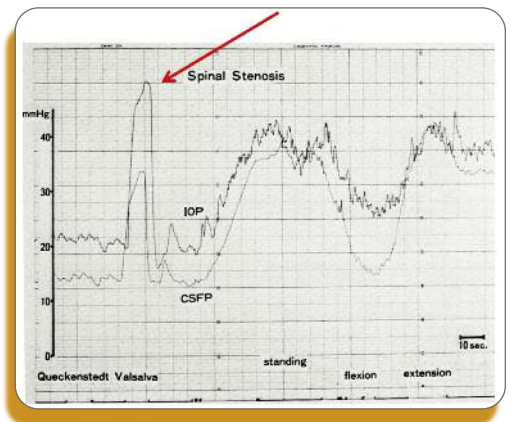


Figure 10 : Transmission quasi-instantanée des pressions dans les espaces péri-duraux (IOP) et intradurales (CSFP) lors des efforts de toux ou de Valsalva (dans un contexte de sténose lombaire)<sup>(19)</sup>.

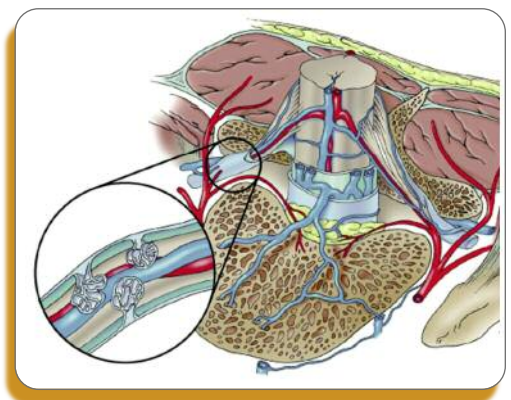


Figure 11 : Villosités arachnoïdiennes réabsorbant le LCR grâce à un contact étroit avec les veines radiculaires juste en aval du ganglion spinal (20).

bles de moduler la fonction des villosités arachnoïdiennes radiculaires via les cellules mastocytaires de voisinage, afin de restaurer ou de maintenir les meilleurs flux possibles et de LCR et de sang au sein de la loge du ganglion spinal. Il est à ce sujet probable que les cellules mastocytaires de la dure-mère secrètent, comme leurs homologues des autres tissus, du nerve growth factor (NGF). L'intervention de cette molécule dans la pathogénie des radiculalgies n'est donc pas exclue, alors qu'un anticorps monoclonal bloquant l'effet du NGF (le tanezumab) a déjà démontré une nette efficacité en clinique humaine dans d'autres indications de douleurs chroniques (arthrose)<sup>(22)</sup>.

## Conclusion

Dans le contexte des radiculalgies, médecins (et chirurgiens), fondent leurs raisonnements pathogéniques presque exclusivement sur les données macro-anatomiques fournies par l'imagerie, et n'évoquent sans doute pas assez les perturbations de la micro-physiologie des veines radiculaires. L'oubli du rôle de celles-ci et des pressions péri-durales, intradurales et foraminales, risque de perdurer longtemps, car on ne voit pas à court terme quels procédés innovants d'exploration des veines et pressions péri et extra-durales pourraient avoir la sensibilité et la spécificité nécessaire *in vivo* pour objectiver des microphlébites ou des excès de pression dans la loge du ganglion spinal.

On peut toutefois espérer que des traitements pouvant restaurer l'homéostasie de la circulation veineuse dans les veines radiculaires et les foramens seront testés dans les années à venir, et aient une efficacité intrinsèque supérieure à celles des injections péri-durales de sérum physiologique. L'efficacité de ces injections, comparable à celle des corticoïdes, si elle ne résulte pas seulement d'un fort effet placebo, pourrait toutefois tenir déjà à leur capacité à abaisser le niveau de pression au sein de la loge du ganglion spinal, du fait peut-être d'un "ringage" du tissu péri-dural et/ou du réseau veineux péri-dural, ou d'un effet plus général sur la pression péri-durale comme observé après les injections péri-durales de corticostéroïdes<sup>(23)</sup>. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- 1- Parr AT, Diwan S, Abdi S. Lumbar interlaminar epidural injections in managing chronic low back and lower extremity pain: a systematic review. *Pain Physician* 2009; 12: 163-88.
- 2- Valat JP, Giraudeau B, Rozenberg S, et coll. Epidural corticosteroid injections for sciatica: a randomised, double blind, controlled clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 639-43.
- 3- Klenerman L, Greenwood R, Davenport HT, et coll. Lumbar epidural injections in the treatment of sciatica. *Br J Rheumatol* 1984; 23: 35-8.
- 4- Price C, Arden N, Cogan L, et coll. Cost-effectiveness and safety of epidural steroids in the management of sciatica. *Health Technol Assess* 2005; 33: 1-58, iii.
- 5- Kallmes DF, Comstock BA, Heagerty PJ, et coll. A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fractures. *N Engl J Med* 2009; 361: 569-79.
- 6- Buchbinder R, Osborne RH, Ebeling PR, et coll. A randomized trial of vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral fractures. *N Engl J Med* 2009; 361: 557-68.
- 7- Parke WW. Role of epidural and radicular veins in chronic back pain and radiculopathy. *Arthroscopic and endoscopic spinal surgery: Text and Atlas: Second Edition*, Edited by Kambin P, © Humana Press Inc., Totowa, NJ (PDF available on line).
- 8- Ikawa M, Atsuta Y, Tsunekawa H. Ectopic firing due to artificial venous stasis in rat lumbar spinal canal stenosis model: a possible pathogenesis of neurogenic intermittent claudication. *Spine* 2005; 30: 2393-7.
- 9- Paksoy Y, Gormus N. Epidural venous plexus enlargements presenting with radiculopathy and back pain in patients with inferior cava obstruction or occlusion. *Spine* 2004; 21: 2419-24.
- 10- Hoyland JA, Freemont AJ, Jayson MI. Intervertebral foraminal obstruction: a cause of periradicular fibrosis? *Spine* 1989; 14: 558-68.
- 11- Byröd G, Olmarker K, Konno S, Larsson K, Takahashi K, Rydevik B. A rapid transport route between the epidural space and the intraneural capillaries of the nerve roots. *Spine* 1995; 20: 138-43.
- 12- Kuslich SD, Ulstrom CL, Michael CJ. The tissue origin of low back pain and sciatica: a report of pain response to tissue stimulation during operations on the lumbar spine using local anesthesia. *Orthop Clin North Am* 1991; 22: 181-7.
- 13- Cooper RG, Freemont AJ, Hoyland JA, et coll. Herniated intervertebral disc-associated periradicular fibrosis and vascular abnormalities occur without inflammatory cell infiltration. *Spine* 1995; 20: 591-8.
- 14- Han JJ, Massagli TL, Jaffe KM. Fibrocartilaginous embolism - an uncommon cause of spinal cord infarction: a case report and review of the literature. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85: 153-7.
- 15- Veinot JP, Edwards WD. Nucleus pulposus pulmonary embolism: a case report. *Spine* 1997; 22: 927-8.
- 16- Houten JK, Errico TJ. Paraplegia after lumbosacral nerve root block: report of three cases. *Spine J* 2002; 2: 70-5.
- 17- Scanlon GC, Moeller-Bertram T, Romanowsky SM, Wallace MS. Cervical transforaminal epidural steroid injections: more dangerous than we think? *Spine* 2007; 32: 1249-56.
- 18- Grandin C, Duprez T, Stroobandt G, Laterre EC, Mathurin P. Spinal dural arterio-venous fistula: an underdiagnosed disease. *Acta Neurol Belg* 1997; 97: 17-21.
- 19- Takahashi K, Miyazaki T, Takino T, Matsui T, Tomita K. Epidural pressure measurements. Relationship between epidural pressure and posture in patients with lumbar spinal stenosis. *Spine* 1995; 20: 650-3.
- 20- Tubbs RS, Hanssuta A, Stelter W, et coll. Human spinal arachnoid villi revisited: immunohistological study and review of the literature. *J Neurosurg Spine* 2007; 7: 328-31.
- 21- Michaloudi H, Batzios C, Chiotelli M, et coll. Mast cells populations fluctuate along the spinal dura mater of the developing rat. *Brain Res* 2008; 1226: 8-17.
- 22- Catteno A. Tanezumab, a recombinant humanized mAb against nerve growth factor for the treatment of acute and chronic pain. *Curr Opin Mol Ther* 2010; 12: 94-106.
- 23- Dunbar SA, Manikantan P, Philip J. Epidural infusion pressure in degenerative spinal disease before and after epidural steroid therapy. *Anesth Analg* 2002; 94: 417-20.

# Phytoestrogènes et tissu osseux

FLORENCE TREMOLIERES - Centre de Ménopause et Maladies Osseuses Métaboliques  
Hôpital Paule de Viguer, Toulouse

Les phytoestrogènes sont des substances d'origine végétale dont la structure phénolique hétérocyclique est apparentée à celle des estrogènes et qui comprennent les isoflavones, les coumestans et les lignanes (tableau 1). Les trois principales isoflavones sont la génistéine, la glycitéine et la daidzéine que l'on trouve essentiellement dans le soja ainsi que dans certaines légumineuses.

Il est néanmoins important de souligner que leur affinité pour le récepteur des estrogènes et notamment, le récepteur  $\beta$  (qui est le médiateur principal de l'activité biologique des isoflavones) est très faible, de l'ordre de 1/1000 de celle du 17 $\beta$ -estradiol. De plus, leur activité biologique *in vivo* reste en pratique très difficile à évaluer en raison des grandes variations inter-individuelles (voire intra-individuelles) de leur métabolisme intestinal. Les isoflavones de soja se présentent à l'état natif sous forme glycosylée et doivent subir une hydrolyse intestinale par des  $\beta$ -glucosidases intestinales permettant leur absorption au travers de la membrane lipophile des cellules intestinales (Figure 2). De plus, seules les formes aglycones possèdent une activité biologique. Après cette 1<sup>ère</sup> étape d'absorption, les isoflavones subissent une série de conjugaisons/déconjugaisons suivant les milieux biologiques dans lesquels elles diffusent. Toutes ces étapes sont sujettes à des variations inter-individuelles qui peuvent aller par exemple pour l'étape d'absorption digestive d'un facteur 1 à 80, en fonction des habitudes alimentaires et de la qualité de la flore intestinale. Ces fortes variabilités inter-individuelles (voire intra-individuelle lors de la prise d'antibiotiques, par exemple) constituent un facteur hautement limitant l'interprétation des données des études cliniques et leur reproductibilité d'une étude à l'autre en fonction des populations. De plus, il existe des variations individuelles (probablement sous contrôle génétique) des voies métaboliques des isoflavones et notamment

de leur capacité à être transformés en p-éthylphénol et surtout en équol (Figure 2), métabolite actif de la daidzéine qui possède une affinité pour le récepteur des estrogènes 100 fois plus

Phyto-œstrogènes	Composés majeurs	Sources alimentaires
• Isoflavones	Genistéine Daidzéine Glycitéine  Ipriflavone = dérivé synthétique	Soja et dérivés du soja Légumineuses (pois chiches, lentilles, fèves, haricots...) Thé, trèfle rouge
• Lignanes	Entérodol Entérolactone	Graines de céréales, de lin Légumineuses, céleris Fruits (pamplemousse)
• Coumestans	Coumestrol	Pousses de soja

Tableau 1 : Les principaux phytoestrogènes et leurs sources alimentaires principales

Du fait de leur homologie de structure avec le 17 $\beta$ -estradiol, les phytoestrogènes et notamment les isoflavones (Figure 1) ont la capacité de se lier aux récepteurs des estrogènes ( $\alpha$  et  $\beta$ ) et d'exercer une action soit de type agoniste ou antagoniste en fonction des tissus. Il est de plus probable que leur action biologique s'exerce de manière indépendante à leur liaison aux récepteurs des estrogènes, par des voies non génomiques. Ces différentes propriétés ont conduit certains auteurs à les assimiler à des SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulators).

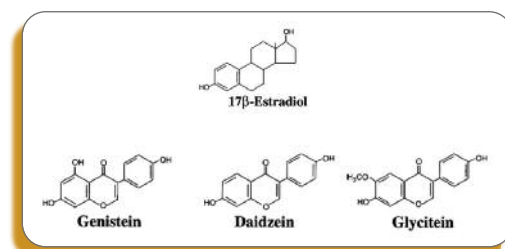


Figure 1 : Homologie de la structure biochimique des principales isoflavones avec le 17 $\beta$ -estradiol ;

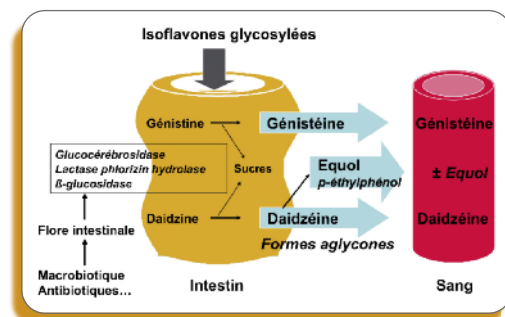


Figure 2 : Métabolisme intestinal des isoflavones et production d'équol. Les isoflavones de soja glycosylés de l'alimentation sont hydrolysés par des  $\beta$ -glucosidases intestinales permettant leur absorption au travers de la membrane lipophile des cellules intestinales. Les deux principaux composés aglycones ayant une activité biologique sont la génistéine et la daidzéine. Ces deux composés peuvent être absorbés ou métabolisés au niveau de la partie distale de l'intestin avec la formation de métabolites spécifiques tels l'équol et le p-éthylphénol (qui sont donc des composés qui n'existent pas à l'état natif dans l'alimentation). Les formes aglycones ainsi que leurs métabolites circulent par le système porte jusqu'au foie où ils seront conjugués ou sulfatés. L'excrétion se fait par la suite par la bile ou les urines dans les 24 heures qui suivent l'absorption intestinale.

forte que celle de la daidzéine. L'affinité de l'équol pour le récepteur des estrogènes apparaît comparable à celle de la génistéine avec néanmoins une activité transcriptionnelle beaucoup plus élevée que celle de la génistéine<sup>(1)</sup>. On considère qu'environ 30-40 % de la population aurait la capacité de « produire » l'équol.

L'hypothèse d'un effet favorable des phytoestrogènes, notamment en prévention des conséquences de la carence estrogénique de la ménopause résulte des différences d'incidence de certaines pathologies estrogéno-dépendantes entre les femmes ménopausées asiatiques et occidentales. Ainsi au plan osseux, une plus faible incidence des fractures du col du fémur chez la femme asiatique<sup>(2)</sup>, forte consommatrice d'isoflavones de soja, a conduit à soulever l'hypothèse d'un effet protecteur des phytoestrogènes sur le tissu osseux.

La plupart des études qui ont évalué les effets de ces composés sur l'os concernent avant tout les isoflavones de soja qui ont été étudiées soit sous leur forme purifiée (génistéine et daidzéine), soit sous forme d'extraits ou dérivés du soja. Plusieurs essais thérapeutiques de prévention de la perte osseuse post-ménopausique ont également évalué l'ipriflavone qui est le dérivé synthétique des isoflavones. Nous n'aborderons pas dans cet article les études concernant les autres phytoestrogènes que les isoflavones, compte tenu de leur nombre très limité.

## Effets des isoflavones sur les cellules osseuses et données chez l'animal

### Données *in vitro*

Plusieurs études *in vitro* ont évalué les effets de la génistéine dans des cultures primaires d'ostéoblastes humains ou

des lignées ostéosarcomateuses (pour revue 1). Aux concentrations physiologiques ( $10^{-9}$  –  $10^{-11}$  M), la génistéine a la capacité de stimuler la prolifération cellulaire<sup>(1)</sup>, ainsi que la production de différentes protéines ostéoblastiques, notamment l'activité phosphatase alcaline. Par contre à fortes doses ( $> 10^{-6}$  M), la génistéine inhibe la prolifération cellulaire par des voies non génomiques en inhibant notamment l'activité tyrosine kinase.

Plusieurs travaux ont également montré que la génistéine présentait une action agoniste de celle de l'estradiol pour moduler la sécrétion de différentes cytokines ou facteurs de croissance qui régulent le recrutement et l'activité des ostéoclastes :

- La génistéine entraîne une diminution de la sécrétion de l'IL-6 qui constitue une des cytokines clés de l'ostéoclastogénèse et qui est impliquée dans l'augmentation de la résorption osseuse retrouvée dans tous les états de carence estrogénique ;
- La génistéine augmente la sécrétion de TGF $\beta$ , facteur qui inhibe la différenciation ostéoclastique et favorise leur apoptose ;
- La génistéine agit sur le système RANK/RANKL/ostéoprotégérine (OPG). Ainsi, une augmentation de l'expression du gène et de la synthèse de l'OPG a été montrée dans des cultures d'ostéoblastes humaines. Chez la souris ovariectomisée<sup>(4)</sup>, la génistéine diminuait l'expression des ARN messagers du RANKL avec une augmentation du rapport OPG/RANKL. De plus, ces effets apparaissaient dépendants de la liaison de la génistéine sur le récepteur des estrogènes.

*Ces données in vitro étayaient une action agoniste de celle de l'estradiol pour moduler l'activité cellulaire qui sous-tend la diminution de la résorption osseuse. Cette action apparaît médiée par la liaison des isoflavones principalement sur le récepteur  $\beta$  des estrogènes, avec une action qui appa-*

*raît néanmoins (à concentration molaire équivalente) de plus faible amplitude qu'avec l'estradiol.*

### Données expérimentales chez l'animal

Chez la ratte ovariectomisée, la plupart des études rapportent un effet préventif des isoflavones vis-à-vis de la perte osseuse (pour revue 1), avec néanmoins des variations non négligeables selon les conditions expérimentales et les sites osseux étudiés. Une diminution de la résorption osseuse est habituellement rapportée, de manière plus ou moins comparable aux estrogènes, mais un effet de stimulation de la formation osseuse a également été observé. La daidzéine apparaîtrait plus efficace que la génistéine au plan osseux, ce qui pourrait être rattaché au fait que les rats sont des producteurs d'équol à 100%.

Des travaux récents<sup>(5-7)</sup> ayant évalué les effets comparatifs de la génistéine et/ou de l'équol et des estrogènes sur les propriétés biomécaniques de résistance osseuse chez la ratte ovariectomisée a montré une amélioration de la résistance osseuse chez les animaux traités par rapport aux contrôles. L'équol apparaissait ainsi supérieur à la génistéine pour améliorer la connectivité trabéculaire, de manière comparable à l'effet des estrogènes<sup>(5)</sup>. Par contre, seuls les estrogènes avaient un effet positif sur le volume cortical.

Egalement, dans un modèle d'ostéoporose cortico-induite chez le rat<sup>(8)</sup>, l'administration de génistéine aglycone apparaissait supérieure aux effets de l'alendronate pour diminuer la résorption osseuse et surtout augmenter les paramètres de la formation et la densité minérale osseuse (DMO).

Cet effet préventif de la perte osseuse post-ovariectomie n'est pas par contre, retrouvée chez la guenon cynomolgus et bien que sa capacité à métaboliser la daidzéine en équol soit proche de 80

à 90 %. Ainsi, dans une étude longitudinale de 3 ans<sup>(9)</sup>, 181 guenons ont été castrées et randomisées en 3 groupes pour recevoir en aveugle un régime de protéines de soja dépourvu (groupe 1) ou enrichi (groupe 2) en isoflavones à la posologie de 35-40 mg/j (correspondant à des apports journaliers de l'ordre de 120-130 mg/j chez l'humain). Le groupe 3 recevait en outre du régime dépourvu en isoflavone, une supplémentation estrogénique par les estrogènes conjugués équins. Au terme des 3 ans de l'étude, il existait une diminution significative de la DMO vertébrale de l'ordre de 8-9 % à la fois chez les singes dont le régime avait été supplémenté en isoflavones (groupe 2) et chez ceux dont le régime était dépourvu d'isoflavones (groupe 1 ou groupe placebo vrai). Cette évolution de la DMO contrastait avec la stabilité des valeurs observées dans le groupe traité par estrogènes. L'évolution densitométrique était de plus étayée par l'augmentation des marqueurs biochimiques du remodelage osseux de manière comparable dans les groupes 1 et 2, à la différence du groupe 3, où les taux des marqueurs restaient non différents des taux de départ pré-ovariectomie.

*La majorité des études expérimentales chez les rongeurs témoignent d'un effet de prévention de la perte osseuse par les phytoestrogènes, ainsi qu'également pour certaines d'un effet de stimulation de l'ostéof ormation. Il faut néanmoins souligner la très grande difficulté d'interprétation des résultats en fonction des protocoles expérimentaux et du mode de traitement (caractéristiques des régimes alimentaires, administration orale ou par voie sous-cutanée des isoflavones purifiées, type de composé...). Cet effet apparaît également spécifique à ce modèle animal avec des résultats totalement négatifs en prévention de la perte osseuse post-ovariectomie chez la guenon.*

## Effet des isoflavones de soja chez la femme ménopausée

### Données épidémiologiques

Plusieurs études épidémiologiques d'observation<sup>(10-13)</sup> ont rapporté, essentiellement dans des populations asiatiques, une corrélation positive entre la densité minérale osseuse (DMO), la diminution du remodelage osseux post-ménopausique et un apport alimentaire élevé en isoflavones de soja (> 50 mg/j). La corrélation entre les apports alimentaires en isoflavones et la DMO apparaît meilleure à la colonne vertébrale qu'aux sites corticaux et n'est retrouvée que chez les femmes ménopausées, mais non chez des femmes jeunes non ménopausées.

Ces résultats suggéreraient un effet préventif des isoflavones vis-à-vis de la perte osseuse post-ménopausique, ce qui est étayé par une diminution des marqueurs du remodelage osseux dans les groupes ayant une consommation importante d'isoflavones par rapport aux groupes faibles consommateurs. Il faut cependant prendre en compte que toutes les études, même celles réalisées en Asie, ne sont pas concordantes. Dans une étude réalisée chez 87 femmes japonaises ménopausées<sup>(14)</sup>, la corrélation entre apports alimentaires en soja, concentrations plasmatiques en isoflavones et niveau de la DMO au calcanéum disparaissait lorsque les concentrations plasmatiques d'estradiol résiduel et de SHBG étaient prises en compte.

En termes de risque fracturaire, une seule étude prospective a évalué la relation épidémiologique entre la consommation alimentaire de soja et le risque de fracture chez 75 000 femmes chinoises âgées de 40 à 70 ans<sup>(2)</sup>.

1 770 fractures ont été enregistrées chez les 24 403 femmes n'ayant jamais reçu de THM et sans antécédent de

cancer, sur une durée moyenne de suivi de 4,5 années. Les femmes, dont la consommation alimentaire en protéine de soja et en isoflavones était située dans le quintile des valeurs les plus élevées, avaient un plus faible risque de fracture (RR=0,65 ; IC 95% : 0,55-0,78), en particulier pour celles en début de ménopause (0,52 [0,38-0,70] vs 0,71 [0,56-0,89] ; p = 0,009 pour les femmes avec une ancienneté de ménopause < ou ≥ 10 ans), ce qui pourrait suggérer un effet de prévention plus spécifiquement de la perte osseuse post-ménopausique. L'étude n'a néanmoins pas permis d'étudier le risque en fonction de la localisation fracturaire par manque de puissance statistique.

*Dans tous les cas, et même si plusieurs études retrouvent une corrélation entre des apports alimentaires importants en isoflavones de soja et un niveau plus élevé de la DMO, la relation de causalité reste difficile à étayer. La physiopathologie des fractures de l'extrémité supérieure du fémur (ESF) est polyfactorielle et il est probable que des différences génétiques et morphologiques existent entre les populations asiatiques et occidentales (avec une longueur du col du fémur plus courte chez les asiatiques – du fait d'une plus petite taille staturale – que les occidentales) soient de nature à contribuer à la plus faible incidence des fractures de l'ESF chez les asiatiques. De plus, l'incidence des fractures vertébrales apparaît plus élevée dans les populations asiatiques que chez les occidentales (en raison notamment d'une taille vertébrale et de niveaux de DMO plus faibles), ce qui ne peut que souligner la complexité de l'interprétation des différences d'incidence fracturaire inter-populations.*

## ■ Isoflavones et prévention de la perte osseuse post-ménopausique

▶▶▶▶

### Essais thérapeutiques basés sur la prise d'ipriflavone

La plupart des premières études<sup>(15-19)</sup>, déjà un peu anciennes et méthodologiquement souvent imparfaites, avaient rapporté une prévention partielle de la perte osseuse vertébrale avec l'ipriflavone (dérivé synthétique des isoflavones) dans de petits effectifs de femmes ménopausées et sur un court terme (suivi variant de 6 mois à 1 - 2 ans). Après 2 ans de traitement, la différence densitométrique entre les groupes traités et placebo est en moyenne de l'ordre de 4%, principalement du fait de la perte osseuse du groupe placebo. Cet effet de prévention partielle n'avait été documenté que pour le site vertébral, compartiment osseux le plus métaboliquement actif, et aucune donnée n'était disponible sur l'évolution osseuse au col fémoral. Il est de plus nécessaire de souligner que les variations densitométriques ne sont en aucun cas, comparables à celles des agents anti-ostéoclastiques classiques tels les estrogènes ou les bisphosphonates. Le seul essai randomisé et en double insu, de durée prolongée (3 ans), ayant évalué l'effet de l'ipriflavone en prévention de l'ostéoporose vertébrale est négatif<sup>(20)</sup>. 474 femmes ménopausées, âgées en moyenne de 63 ans et présentant une diminution de la DMO vertébrale (t-score < -2) ont été randomisées pour recevoir soit l'ipriflavone, soit un placebo. Au terme des 3 ans de l'étude, aucune différence en termes d'évolution de la DMO vertébrale (+0,01 % vs +0,23 %, ns), et des marqueurs du remodelage osseux n'a été mise en évidence entre les deux groupes. Il n'y avait de même, aucune différence dans l'incidence des fractures vertébrales morphométriques entre les deux groupes infirmant l'effet de prévention de l'ipriflavone. De plus, une lymphopénie significative (avec des

valeurs < 500/mm<sup>3</sup> chez 12% des femmes) a été mise en évidence chez la plupart des femmes ayant reçu l'ipriflavone. Même si celle-ci s'était corrigée 1 an (dans 48% des cas) à 2 ans (dans 71% des cas) après l'arrêt du traitement, elle ne peut que soulever le problème de la tolérance et de l'incertitude à long terme de ce type de composé chez les femmes ménopausées.

▶▶▶▶

### Essais d'intervention nutritionnelle chez la femme ménopausée

Plus récemment, nous disposons des résultats d'essais d'intervention nutritionnelle, dont le but était d'évaluer l'effet de différents régimes alimentaires enrichis en isoflavones dans la prévention de la perte osseuse post-ménopausique évaluée au plan densitométrique ou par l'intermédiaire des marqueurs biologiques du remodelage osseux. De manière générale, il est difficile d'être conclusif.

Au plan biologique, une méta-analyse de 10 essais randomisés<sup>(21)</sup> ne retrouve qu'une réduction limitée de la déoxypyridinoline urinaire chez les femmes recevant des isoflavones de soja (en moyenne, 56 mg/j d'isoflavones aglycones pendant 12 mois), de l'ordre de -18% par rapport au placebo et ne rapporte aucune majoration significative des marqueurs de la formation osseuse (phosphatase alcaline osseuse et ostéocalcine plasmatique).

Sur les 12 études les plus récentes, qui correspondent aux critères de la méthodologie actuelle (c'est-à-dire randomisées et contrôlées), 7 ne rapportent aucun effet préventif de la perte osseuse<sup>(22-28)</sup>, 3 études témoignent d'un effet de prévention partielle (stabilité de la DMO dans le groupe traité)<sup>(29-31)</sup> et 2 font état d'un effet positif<sup>(32,33)</sup>. Il faut néanmoins prendre en compte que ces 2 dernières études sont les plus anciennes et surtout n'ont étudié l'évo-

lution osseuse que sur une durée de 6 mois, ce qui apparaît nettement insuffisant pour étayer un quelconque effet préventif.

Une méta-analyse récente des 10 études réalisées avant 2008<sup>(34)</sup> montre une augmentation moyenne de la DMO vertébrale de 27 mg/cm<sup>2</sup> (IC 95% : 8,3-45,8 mg/cm<sup>2</sup>) pour une consommation de plus de 90 mg/j d'isoflavones de soja pendant plus de 6 mois. Une méta-analyse<sup>(35)</sup> publiée plus récemment mais reprenant globalement les mêmes études, rapporte les données de DMO de 1 240 femmes ménopausées ayant consommé en moyenne 82 mg/j d'isoflavones de soja (correspondant à 47-150 mg/j d'équivalent aglycones) pendant 6-12 mois. Les auteurs rapportent également une augmentation de la DMO lombaire de 22,25 mg/cm<sup>2</sup> (IC 95% : 7,62-32,89 mg/cm<sup>2</sup>; p=0,002), soit un gain de + 2,38% (IC 95% : 0,93-3,83; p=0,001) chez les femmes supplémentées par rapport aux contrôles, mais aucune majoration significative de la DMO fémorale.

Ces résultats apparaissent néanmoins en contradiction avec des études d'intervention plus récentes<sup>(26,28)</sup>, non prises en compte dans les méta-analyses précédentes. La première étude a évalué<sup>(26)</sup> les effets osseux d'une supplémentation de 110 mg/j d'isoflavones aglycones pendant 1 an chez 237 femmes en début de ménopause. Aucune différence en termes de variation de la DMO ou des marqueurs de la résorption et de la formation osseuse n'a été mise en évidence entre les femmes supplémentées et celles ayant reçu le placebo. Des résultats négatifs comparables ont également rapporté dans un essai contrôlé<sup>(28)</sup> de 3 ans chez 224 femmes ménopausées avec une perte osseuse mesurée par DXA comparable que les femmes aient reçu 80 mg/j, 120 mg/j d'isoflavones de soja ou le placebo. Il n'existait également aucune variation de la densité volumétrique mesurée au tibia par pQCT entre les 3 groupes<sup>(36)</sup>. Une des explications potentielles à ces

différences de résultats pourrait être liée à la capacité de métaboliser les isoflavones et notamment la daidzéine en équol<sup>(37,38)</sup>. Ainsi, dans l'étude de Lydeking-Olsen et al<sup>(31)</sup>, basée sur une supplémentation de 76 mg/j d'isoflavones sous forme aglycone, un gain vertébral plus important était observé dans le groupe équol + par rapport au groupe équol -, bien que la variation n'apparaissait pas significativement différente entre les 2 groupes (+ 2,4 % vs + 0,6 %, ns).

Des résultats similaires ont également été rapportés par Wu et al<sup>(39)</sup>, dans une étude randomisée comparant les effets de l'administration de 75 mg/j d'isoflavones conjuguées (dont 47 mg/j sous forme aglycone) et en association ou non avec un programme d'exercice chez 128 femmes ménopausées. Au terme des 6 mois de l'étude, les variations de la DMO fémorale étaient significativement différentes chez les femmes traitées en fonction de leur capacité ou non à produire l'équol (équol + : + 0,13 % vs équol - : - 1,77 % ; p=0,040).

De plus et de manière concordante, un travail récent<sup>(40)</sup> suggère que la prise d'équol purifié permettrait de diminuer la résorption osseuse. Cette étude randomisée chez 93 femmes japonaises ménopausées, non productrices d'équol, montre que la prise d'équol à la posologie de 10 mg/j, entraînait une diminution de la déoxyypyridoline urinaire de 20 % par rapport au groupe placebo. Une réduction de la perte osseuse mesurée au corps entier était également observée dans le groupe traité par rapport au groupe placebo.

#### ►►►►

### Essais thérapeutiques basés sur la prise de génistéine aglycone purifiée

Les 2 seules études qui rapportent actuellement un effet positif des isoflavones en prévention de la perte osseuse post-ménopausique sont basées sur la prise de génistéine aglycone purifiée et ont été publiées par le même groupe italien<sup>(41,42)</sup>.

• La 1<sup>ère</sup> étude randomisée et contrôlée<sup>(41)</sup> concernait 90 femmes ménopausées, âgées en moyenne de 52 ans, et divisées en trois groupes pour recevoir soit un apport par voie orale de 54 mg/j de génistéine, soit un traitement hormonal de ménopause (THM - Actiwell<sup>®</sup>), soit un placebo. Toutes les femmes suivaient de plus un régime alimentaire pauvre en graisses (<30 % de l'apport total) et dépourvu en isoflavones.

Au terme des 12 mois de l'étude, il existait un gain significatif de la DMO vertébrale et fémorale chez les femmes recevant la génistéine par rapport au placebo (**Figure 3**). L'évolution de la DMO apparaissait comparable à celle du groupe recevant le THM (+ 3 ± 2 % vs + 3,8 ± 2,7 % à la colonne vertébrale et + 3,6 ± 3 % vs + 2,4 ± 2 % au col fémoral dans les groupes génistéine et THM, respectivement). De plus, il existait une diminution significative des concentrations urinaires de la pyridinoline (marqueur de la résorption) dans le groupe génistéine, de manière comparable à la réponse observée dans le groupe THM. Par contre, les marqueurs de la formation osseuse (ostéocalcine et isoforme osseuse des phosphatases alcalines) étaient significativement majorés par rapport au placebo et cette augmentation contrastait avec la diminution de ces marqueurs dans le groupe THM, qui est la réponse habituelle de tous les agents anti-ostéoclastiques.

• Ces résultats ont été confirmés, par le même groupe<sup>(42)</sup>, chez 389 femmes ménopausées ostéopéniques qui ont été randomisées pour recevoir 54 mg/j de génistéine purifiée ou un placebo pendant 2 ans. De plus, un sous-groupe de 138 femmes de cette cohorte initiale a été suivi pour une durée complémentaire d'1 année<sup>(43)</sup>. Le gain osseux apparaissait linéaire au cours des 3 ans du traitement avec une différence non significative entre la 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> année (+ 9,2 % vs - 11 % pour l'évolution de la DMO vertébrale à 3 ans par rapport au placebo et + 8,2 % vs - 8 % pour celle de la DMO au col fémoral ; p<0,001).

	Placebo	Génistéine	THM
<b>DMO :</b>			
L2-L4	- 1,6 % (0,3)	+ 3 % (2)*	+ 3,8 % (2,7)*
Col fémoral	- 0,65 % (0,1)	+ 3,6 % (3)*	+ 2,4 % (2)*
<b>Remodelage osseux :</b>			
Pyridinoline U	+ 10 % (15)	- 42 % (12)*§	- 45 % (15)*
Ostéocalcine	- 8 % (10)	+ 37 % (16)*§	- 22 % (10)*
PAL osseuse	- 4 % (9)	+ 25 % (7)*	- 20 % (5)*

PAL osseuse : isoenzyme osseuse des phosphatases alcalines  
\* p< 0,05 vs placebo; § p< 0,05 vs THM

**Figure 3 :** Evolution comparative de la DMO lombaire et fémorale et des marqueurs du remodelage osseux après 1 an de traitement par 54 mg/j de génistéine purifiée ou par THM (Actiwell<sup>®</sup>) chez des femmes ménopausées (d'après la référence 41).

Le gain densitométrique était associé à une modification des marqueurs biochimiques du remodelage osseux par rapport aux valeurs initiales<sup>(43)</sup>, avec une diminution de 35 % et de 45 % du CTX sérique après 2 et 3 ans de traitement par la génistéine (p<0,001). Cet effet contrastait avec une augmentation significative des phosphatases alcalines osseuses, respectivement de 41 % et 48 % pour les mêmes durées de traitement (p<0,001).

Par ailleurs, il existait des modifications du système RANK/RANKL/OPG avec, chez les femmes traitées, une augmentation des concentrations plasmatiques de l'OPG et une diminution de celles du RANKL, aboutissant à une diminution du rapport RANKL/OPG par rapport au placebo<sup>(44)</sup>.

**Au total**, il reste toujours difficile d'étayer avec certitude le bénéfice osseux des phytoestrogènes que ce soit en prévention de la perte osseuse post-ménopausique ou surtout, du risque fracturaire. Les essais d'intervention nutritionnelle sont peu conclusifs car soumis à de grandes variations inter-individuelles, possiblement liées au métabolisme intestinal des isoflavones et notamment de la capacité à produire l'équol. Les études les plus convaincantes qui sont celles sur la génistéine aglycone purifiée, car répondant à la méthodologie demandée pour les essais d'intervention ne s'adressent néan-

moins qu'aux marqueurs intermédiaires du risque osseux (DMO, marqueurs biologiques du remodelage osseux) et nous ne disposons d'aucun essai de grande ampleur pour la prévention des fractures. De plus, elles n'émanent à ce jour que d'une seule équipe italienne avec des variations en termes de gain densitométrique aux vertèbres et au

fémur relativement surprenantes, puisque supérieures à celles observées pour tous les agents anti-ostéoclastiques actuellement validés dans la prévention du risque fracturaire et comparables aux agents ostéoformateurs. Nul doute que ces données justifient une validation externe. Tout au moins, elles nécessitent d'être confir-

mées par des études de prévention de la fracture (sans parler de la validation de leur tolérance extra-osseuse) avant de pouvoir recommander en pratique quotidienne, l'utilisation de la génistéine pour la prévention de l'ostéoporose chez la femme ménopausée. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- 1- Sathyamoorthy N, Wang TT. Differential effects of dietary phyto-oestrogens daidzein and equol on human breast cancer MCF-7 cells. *Eur J Cancer* 1997; 33: 2384-9.
- 2- Zhang X, Shu XO, Li H, et al. Prospective cohort study of soy food consumption and risk of bone fracture among postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1890-5.
- 3- Setchell KDR, Lydeking-Olsen E. Dietary phytoestrogens and their effect on bone : evidence from in vitro and in vivo, human observational and dietary intervention studies. *Am J Clin Nutr* 2003; 78(5):593S-609S.
- 4- Zhang Y, Li Q, Wan HY, Helfrich WG, Wong MS. Genistein and a soy extract differentially affect three-dimensional bone parameters and bone-specific gene expression in ovariectomized mice. *J Nutr* 2009; 139: 2230-6.
- 5- Sehmisc S, Erren M, Kolios L, et al. Effects of isoflavones equol and genistein on bone quality in a rat osteopenia model. *Phytother Res* 2009; DOI: 10.1002/ptr.3060
- 6- Dai R, Ma Y, Sheng Z, et al. Effects of genistein on vertebral trabecular bone microstructure, bone mineral density, microcracks, osteocyte density, and bone strength in ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* 2008; 26: 342-9.
- 7- Cano A, Dapia S, Noguera I, et al. Comparative effects of 17beta-estradiol, raloxifene and genistein on bone 3D microarchitecture and volumetric bone mineral density in the ovariectomized mice. *Osteoporos Int* 2008; 19: 793-800.
- 8- Bitto A, Burnett BP, Polito F, et al. Genistein aglycone reverses glucocorticoid-induced osteoporosis and increases bone breaking strength in rats: a comparative study with alendronate. *Br J Pharmacol*, 2009; 156: 1287-95.
- 9- Register TC, Jayo MJ, Anthony MS. Soy phytoestrogens do not prevent bone loss in postmenopausal monkeys. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4362-70.
- 10- Horiuchi T, Onouchi T, Takahashi M, Ito H, Orimo H. Effect of soy protein on bone metabolism in postmenopausal Japanese women. *Osteoporos Int* 2000; 11: 721-4.
- 11- Mei J, Yeung SSC, Kung AWC. High dietary phytoestrogen intake is associated with higher bone mineral density in postmenopausal but not premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5217-21.
- 12- Somekawa Y, Chiguchi M, Ishibashi T, Aso T. Soy intake related to menopausal symptoms, serum lipids and bone mineral density in postmenopausal Japanese women. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 109-115.
- 13- Ho SC, Woo J, Lam S, Chen Y, Sham A, Lau J. Soy protein consumption and bone mass in early postmenopausal Chinese women. *Osteoporos Int* 2003; 14: 835-42.
- 14- Nagata C, Shimizu H, Takami R, Hayashi M, Takeda N, Yasuda K. Soy product intake and serum isoflavonoid and estradiol concentrations in relation to bone mineral density in postmenopausal Japanese women. *Osteoporos Int* 2002; 13: 200-4.
- 15- Valente M, Bufalino L, Castiglione GN, et al. Effects of 1-year treatment with ipriflavone on bone in postmenopausal women with low bone mass. *Calcif Tissue Int* 1994; 54: 377-80.
- 16- Agnusdei D, Gennari C, Bufalino L. Prevention of early postmenopausal bone loss using low doses of conjugated estrogens and the non-hormonal bone-active drug ipriflavone. *Osteoporos Int* 1995; 5: 462-5.
- 17- Melis GB, Paoletti AM, Cagnacci A. Ipriflavone prevents bone loss in postmenopausal women. *Menopause* 1996; 3: 27-32.
- 18- Agnusdei D, Crepaldi G, Isaia G, et al. A double blind, placebo-controlled trial of ipriflavone for prevention of postmenopausal spinal bone loss. *Calcif Tissue Int* 1997; 61: 142-7.
- 19- Gennari C, Agnusdei D, Crepaldi G, et al. Effect of ipriflavone - a synthetic derivative of natural isoflavones - on bone mass loss in the early years after menopause. *Menopause* 1998; 5: 9-15.
- 20- Alexandersen P, Toussaint A, Christiansen C, et al. Ipriflavone in the treatment of postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1482-8.
- 21- Taku K, Melby MK, Kurzer MS et al. Effects of soy isoflavone supplements on bone turnover markers in menopausal women: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Bone* 2010; 47: 413-423.
- 22- Chen YM, Ho SC, Lam SS, Ho SS, Woo JL. Soy isoflavones have a favorable effect on bone loss in Chinese postmenopausal women with lower bone mass: a double-blind, randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4740-7.
- 23- Gallagher JC, Satpathy R, Rafferty K, Haynatzka V. The effect of soy protein isolate on bone metabolism. *Menopause* 2004; 11: 290-8.
- 24- Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Grobbee DE et al. Effect of soy protein containing isoflavones on cognitive function, bone mineral density and plasma lipids in postmenopausal women. *JAMA* 2004; 292: 65-74.
- 25- Atkinson C, Compston JE, Day NE, Dowsett M, Bingham SA. The effects of phytoestrogen isoflavones on bone density in women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 326-33.
- 26- Brink E, Coxam V, Robins S, Wahala K, Cassidy A, Branca F for the PHYTOS Investigators. Long-term consumption of isoflavone-enriched foods does not affect bone mineral density, bone metabolism, or hormonal status in early postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 761-70.
- 27- Arjmandi BH, Lucas EA, Khalil DA, Devereaddy L et al. One year soy protein supplementation has positive effects on bone formation markers but not bone density in postmenopausal women. *Nutr J* 2005; 4: 8.
- 28- Alekel DL, Van Loan MD, Koehler KJ et al. The soy isoflavones for reducing bone loss (SIRBL) study: a 3-yr randomized controlled trial in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 218-30.
- 29- Chiechi LM, Secreto G, d'Amore M et al. Efficacy of a soy rich diet in preventing postmenopausal osteoporosis: the Menfis randomized trial. *Maturitas* 2002; 42: 295-300.
- 30- Alekel DL, Germain AS, Peterson CT, Hanson KB, Stewart JW, Toda T. Isoflavone-rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar spine of perimenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 844-52.
- 31- Lydeking-Olsen E, Beck-Jensen JE, Setchell KDR, Holm-Jensen T. Soy milk or progesterone for prevention of bone loss. A 2 year randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Nutr* 2004; 43: 246-57.
- 32- Potter SM, Baum JA, Teng H, Stillman RJ, Shay NF, Erdman JW Jr. Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1998; 68(S6): 1375S-1379S.
- 33- Clifton-Bligh PB, Baber RJ, Fulcher GR, Nery ML, Moreton T. The effect of isoflavones extracted from red clover (Rimostil) on lipid and bone metabolism. *Menopause* 2001; 8: 259-65.
- 34- Ma DF, Qin LQ, Wang PY, Katoh R. Soy isoflavone intake increases bone mineral density in the spine of menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2008; 27: 57-64.
- 35- Taku K, Melby MK, Takebayashi J, et al. Effect of soy isoflavone extract supplements on bone mineral density in menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr* 2010; 19: 33-42.
- 36- Shedd-Wise KM, Alekel DL, Hofmann H et al. The soy isoflavones for reducing bone loss study: 3-yr effects on pQCT bone mineral density and strength measures in postmenopausal women. *J Clin Densitom* 2011; 14: 47-57.
- 37- Frankenfeld CL, McTiernan A, Thomas WK, et al. Postmenopausal bone mineral density in relation to soy isoflavone-metabolizing phenotypes. *Maturitas* 2006; 53: 315-24.
- 38- Wu J, Oka J, Ezaki J, et al. Possible role of equol status in the effects of isoflavone on bone and fat mass in postmenopausal Japanese women: a double-blind, randomized, controlled trial. *Menopause* 2007; 14: 866-74.
- 39- Wu J, Oka J, Higuchi M, et al. Cooperative effects of isoflavones and exercise on bone and lipid metabolism in postmenopausal Japanese women: a randomized placebo-controlled trial. *Metabolism* 2006; 55: 423-33.
- 40- Tausen Y, Ezaki J, Fujii Y et al. Natural S-equol decreases bone resorption in postmenopausal, non-equol-producing Japanese women: a pilot randomized, placebo-controlled trial. *Menopause* 2011; in press.
- 41- Morabito N, Crisafulli A, Vergara C et al. Effects of genistein and hormone-replacement therapy on bone loss in early postmenopausal women : a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1904-12.
- 42- Marini H, Minutoli L, Polito F, et al. Effects of the phytoestrogen genistein on bone metabolism in osteopenic postmenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 839-47.
- 43- Marini H, Bitto A, Altavilla D, et al. Breast safety and efficacy of genistein aglycone for postmenopausal bone loss: a follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4787-96.
- 44- Marini H, Minutoli L, Polito F, et al. OPG and sRANKL serum concentrations in osteopenic, postmenopausal women after 2-year genistein administration. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 715-20.

## Grzegorz Rosinski : créateur responsable

PATRICK SICHÈRE - Rhumatologue, Paris

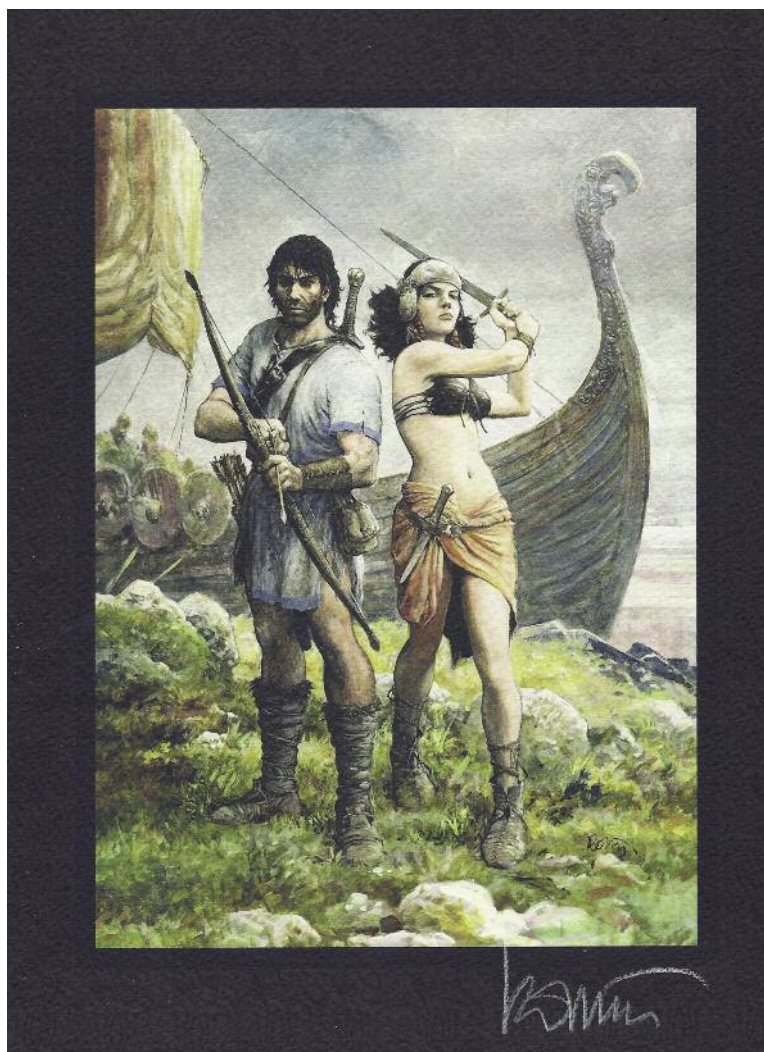
*G. Rosinski, parce qu'il a donné ses lettres de noblesses au 9ème art en Pologne bien avant la chute du régime soviétique, est devenu une légende dans son pays d'origine. Depuis son irruption dans le monde franco-belge de la BD, il s'est fait une place d'exception, grâce à un talent reconnu, né d'une rigueur sans cesse remise en question.*

**> Patrick Sichère :** au Salon du Livre 2011 de Paris ont été exposées certaines de vos œuvres qui témoignent d'une grande diversité dans votre travail. Comment est née cette palette picturale si variée ?

**GR :** Du plaisir, tout court. Le reste est né de la technique. Planches dessinées, peintes, huiles sur toile témoignent de mes recherches. Car je suis toujours en recherche. C'est ma nature. Je suis un créateur d'images et chercher à créer ce qui n'existe pas encore est une obligation pour moi. Ce type d'exposition témoigne d'une expression passée ou présente. Mais ce qui m'importe est de continuer à travailler, à me mettre en danger même !

**> PS :** Cette maîtrise de l'art pictural, du dessin est née de quelle formation ?

**GR :** J'ai étudié dans deux Académie des Beaux-Arts à Varsovie. Pendant une dizaine d'années j'ai donc fait paraître des illustrations, dessiné des polars pour une revue connue dans tout le régime communiste. J'ai également travaillé à la fabrication du livre, de la maquette aux lettrages, au découpage des textes. Cela conduit à une certaine exigence.



**> PS :** C'est à dire ?

**GR :** Que vous peignez une toile pour un seul amateur ou que dessiniez pour le plus grand nombre, il faut être responsable comme l'est un expert-comptable. Ce sens de la responsabilité s'est peut-

être forgé au fil de 40 ans de régime communiste. Il fallait écrire entre les lignes pour braver la censure, dessiner un crucifix sans qu'il se devine. La censure était un véritable défi à relever en permanence. Et je peux vous dire

qu'elle était finalement un excellent stimulus. Le danger de la démocratie est cette liberté qui se confond avec le n'importe quoi. A contrario, je garde encore une certaine autocensure par respect pour mes lecteurs.

> **PS :** Dans la saga de *Thorgal* par exemple ?

**GR :** Mes scénaristes comme Yves Sente pour *Thorgal* me connaissent. Ils savent mes exigences sur les valeurs humaines, mes goûts, le fait que « être cool » n'est pas du tout mon truc. *Thorgal* est donc un héros responsable même s'il doit faire face à la haine ou connaître l'amour. A *Thorgal* correspond une période de création qui répond à une exigence dans le récit comme dans le dessin. C'est peut-être pour cela que les lecteurs l'ont apprécié dès le début alors qu'il n'était pas alors question d'en faire une série.

> **PS :** Passons à la *Vengeance du Comte de Skarbek*, laquelle aurait influencé Alexandre Dumas et stimulé votre désir de peindre...

**GR :** L'histoire se déroule au XIX<sup>ème</sup> dans le milieu de la peinture et mêle marchands, piraterie et vengeance, clin

d'œil en effet au Comte de Monte-Cristo. Le héros, Paulus, est un peu moi, fidèle à son art malgré les pièges de la vie. Il est ma vraie nature et son cheminement dans le monde des arts est le mien. C'est un siècle de grandes créations malgré la censure, les interdits. C'est pourquoi j'aime tant revenir au musée D'Orsay. Les planches sont donc dessinées et mises en couleur directement par mes soins. La peinture en hommage aux peintres.

> **PS :** Le *Grand Pouvoir du Chninkel* est d'un autre genre, moins réaliste n'est-ce pas ?

**GR :** *SKarbek* n'est pas une série si réaliste que cela. Les faits réels ne m'intéressent pas. La bande dessinée est l'art de l'imagination non de la reconstruction. De son côté, *Chninkel* touche à la mythologie avec quelques provocations qui ont valu, à ma grande surprise des tentatives de censure de la part du milieu catholique, mais en vain. Encore la censure ! A ce sujet, permettez-moi de rappeler qu'il a fallu que je retouche des planches de *Thorgal* avant leur parution aux Etats-Unis car on voyait trop son torse dénudé...

> **PS :** Cette interview paraît dans une revue médicale. Quelle réflexion cela vous inspire ?

**GR :** Mon épouse a été suivie et traitée pendant 9 ans d'un cancer par une excellente équipe médicale à Genève. Et ce jusqu'à son décès. Donc je connais quelque peu le milieu médical qui m'inspire donc un grand respect.

> **PS :** Qu'avez-vous comme projets ?

**GR :** De la recherche encore qui fera intervenir la littérature, les images et le multimédia. Une suite de *Skarbek* influencée par mon bon copain Daumier... ■

Conflits d'intérêts : aucun

#### Quelques repères bibliographiques :

**Les Aventures de Thorgal**  
en 32 albums aux éditions du Lombard,  
héros de légende au pays Viking

**La Vengeance du Comte de Skarbek**,  
2 volumes passionnants aux éditions Dargaud

**Le Grand Pouvoir du Chninkel**,  
scénario Jean Van Hamme, aux éditions Casterman

et **La Complainte des Landes Perdues**,  
scénario Jean Dufaux, aux éditions Dargaud pour  
voyager encore au pays de l'imagination créatrice



**Samedi 5 novembre 2011**  
**6<sup>ème</sup> édition – Journée Nationale d'Information sur le Myélome Multiple**

- Face aux attentes des patients et de leur entourage, l'Association Française des Malades du Myélome Multiple (AF3M) et l'Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) pérennisent la Journée Nationale d'Information sur le Myélome Multiple avec l'organisation de sa 6<sup>ème</sup> édition.
  - Des réunions sont organisées dans 17 villes francophones, le samedi 5 novembre 2011.
- Les patients et leurs proches, aux côtés des professionnels de santé, sont invités à s'informer, partager, s'entraider face au myélome multiple.
- Cancer de la moelle osseuse dont l'incidence augmente régulièrement en France depuis 30 ans, le myélome multiple touche, chaque année, près de 5 000 nouveaux patients en France.

*D'après un communiqué de presse de l'AF3M*

**Monitoring des patients traités aux anti-TNF $\alpha$  :**  
**un pas de plus vers une médecine personnalisée grâce aux dosages Lisa-Tracker**

Le Palais des Congrès de Paris accueillait en juillet dernier le **10<sup>ème</sup> Congrès Mondial de l'Inflammation** et l'audience était au rendez-vous ce lundi 27 Juin, puisque 150 personnes venues d'une vingtaine de pays différents ont assisté au **Symposium organisé par Biomedical Diagnostics** sur un sujet d'actualité : le suivi des patients traités par des anti-TNF $\alpha$ .

Comme pour tout médicament, il n'est pas rare d'avoir des patients qui ne répondent pas au traitement de façon satisfaisante. Comme le souligne le président de séance, le Professeur Xavier Mariette, [Le Kremlin-Bicêtre – France]), *"le véritable enjeu pour le praticien est donc d'être capable de choisir le bon anti-TNF $\alpha$  pour chacun de ses patients afin de maximiser les chances de réponse au traitement, mais également d'adapter au mieux la stratégie thérapeutique en cas d'échappement. Pour cela, et comme le permettent les kits LISA TRACKER, il faut pouvoir évaluer à la fois le devenir du médicament dans l'organisme mais également sa potentielle immunogénicité (capacité à provoquer une réaction immunitaire et donc à générer la production d'anticorps neutralisants anti-médicament)".*

**Les coffrets LISA-TRACKER Premium** sont les premiers coffrets marqués CE qui permettent aux praticiens de suivre l'évolution du taux plasmatique de 3 paramètres majeurs chez un même patient afin d'optimiser sa prise en charge, à partir d'un simple échantillon de sérum, et ce en seulement 3 heures :

- **le TNF $\alpha$  circulant :**
- **l'anti-TNF $\alpha$  prescrit** (Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Certolizumab...)
- **la présence d'anticorps dirigés contre le médicament** (ADAb) et qui peuvent neutraliser à terme son action.

Au cours de cette session riche en informations cliniques et biologiques, plusieurs spécialistes reconnus ont pris tour à tour la parole pour présenter les résultats de leurs études dans 2 domaines-clés, en termes d'utilisation d'anti-TNF $\alpha$  : la rhumatologie et la gastro-entérologie, dont nos collègues C. Micelli et M. Breban.

**Au cours des discussions, les intervenants ont été unanimes quant à l'intérêt d'un triple dosage (TNF $\alpha$ , anti-TNF $\alpha$  et ADAb) pour assurer un suivi optimal de ces patients.**

*D'après un communiqué de presse de Biomedical Diagnostics*

# INVITATION

Fédération de Rhumatologie d'Ile de France

Avec la participation de la Région Aquitaine

Invitation gratuite  
Inscription obligatoire

## Congrès

Vendredi 3 et Samedi 4 Février 2012

Sous le Parrainage de la SFR



Sous le haut patronage de Mr Xavier Bertrand,  
Ministre du Travail, de l'Emploi et de la Santé

**Président : Dr Paul H. Benamou**

Agrément du Conseil National de Formation Médicale Continue  
N° 100003 (délégation ARHS)

Salons de l'Automobile Club de France  
6, Place de la Concorde - 75008 Paris

Parking public : Place de la Concorde



Entrée gratuite - Inscription obligatoire

N° de formateur : 11.92.147.50.92

Inscription et Renseignements : JBH Santé - 53, rue de Turbigo - 75003 Paris

Tél : 01 44 54 33 54 • Fax : 01 44 54 33 59  
E-mail : [la@jbhsante.fr](mailto:la@jbhsante.fr) • Site : [www.jbhsante.fr](http://www.jbhsante.fr)