

## BISPHOSPHONATES ET MICRO-ARCHITECTURE OSSEUSE

**D.CHAPPARD, H. LIBOUBAN, E. LEGRAND, M. AUDRAN, M.F. BASLE**

GEROM, LHEA Lab. Histologie Embryologie & Service de Rhumatologie  
ANGERS.

*"L'ostéoporose est une maladie caractérisée par une masse osseuse basse associée à une désorganisation micro-architecturale du tissu osseux. L'ensemble aboutit à une augmentation de la fragilité osseuse avec, en conséquence, une augmentation du risque fracturaire"* Cette définition de l'ostéoporose a été adoptée lors des conférences de consensus de Hong-Kong en 1993 et Amsterdam en 1996.

Depuis 1990, le nombre d'articles consacrés à la micro-architecture osseuse augmente de façon exponentielle dans la littérature internationale (interrogation de la base Medline effectuée en prenant comme mots clés "micro-architecture osseuse" ou "Bone structure") cependant, lorsque la même interrogation est restreinte à l'influence des bisphosphonates sur la micro-architecture, le nombre d'articles publiés est restreint (inférieur à 25). Dans les années 1980, Parfitt avait montré que le tissu osseux trabéculaire pouvait être assimilé à un biomatériau constitué de plaques (disposées parallèlement aux contraintes mécaniques) connectées entre elles par des piliers transversaux ("the plate and rod model"). Il est actuellement bien établi qu'au cours de l'ostéoporose post-ménopausique, des perforations des plaques, associées à la résorption de piliers conduit à une fragilité osseuse. Au cours de l'ostéoporose masculine, notre équipe a pu montrer que différentes altérations architecturales pouvaient être observées : au cours de la corticothérapie, ainsi que dans l'ostéoporose "idiopathique", un amincissement trabéculaire est observé alors que l'architecture et la connectivité du réseau trabéculaire restent bien respectées (JBMR, 11, 676-685, 1996 ; JBMR 15, 13-19, 2000). Cependant, la survenue de perforations (liées au maintien d'une activité ostéoclastique normale ou subnormale) peut avoir des conséquences biomécaniques considérables. Chez l'homme, l'hypogonadisme entraîne des lésions architecturales voisines de celles observées dans la période post-ménopausique chez la femme. La disparition de travées osseuses entières désorganise le réseau, aboutissant à une augmentation de la fragilité. Les relations entre volume osseux et architecture ne sont pas linéaires comme on l'a longtemps cru, mais ces paramètres sont liés par des lois exponentielles ou hyperboliques.

L'influence des bisphosphonates sur l'architecture du tissu osseux a pu être étudiée essentiellement sur des modèles animaux. Le modèle de référence pour l'OMS est actuellement la rate ovariectomisée. Dans ce modèle, une détérioration architecturale du réseau trabéculaire est observée rapidement ([Lane et coll., JBMR, 13, 229-236, 1998](#)). Les altérations architecturales sont dues à une augmentation rapide de l'activité ostéoclastique ; de sorte que les composés pharmacologiques doivent être donnés précocement pour qu'une préservation de la micro-architecture soit obtenue. Ohnishi et coll. ([Bone, 21, 305-343, 1997](#)) ont instauré un traitement par tiludronate, trois mois après ovariectomie chez la rate : l'effet du bisphosphonate à doses élevées préserve la masse osseuse et l'architecture. Monier-Faugère et coll., ([JBMR, 14, 1768-1778, 1999](#)) ont traité des chiennes Beagle matures ovariectomisées depuis quatre mois par de l'ibandronate. Le bisphosphonate a entraîné une augmentation du volume trabéculaire osseux ainsi que de l'épaisseur trabéculaire mais s'est avéré incapable d'augmenter la connectivité trabéculaire. Les lésions micro-architecturales créées par l'ovariectomie persistent.

Le rat orchidectomisé constitue un bon modèle d'ostéoporose masculine par hypogonadisme. La castration s'accompagne d'une diminution du contenu minéral osseux, d'une augmentation des marqueurs biochimiques du remodelage, l'histomorphométrie confirme une diminution du volume trabéculaire osseux associé à une augmentation du nombre d'ostéoclastes. Les lésions osseuses sont prévenues par l'injection d'androgène. Nous avons montré dans ce modèle, que les désordres architecturaux sont observés rapidement après castration (15 jours), alors que 4 semaines sont nécessaires pour une modification du volume trabéculaire osseux, et 8-16 semaines pour voir des modifications densitométriques. L'analyse architecturale en histomorphométrie et en microtomographie par rayons X confirme la destruction de travées osseuses entières. Le résidronate a été utilisé par doses de 2 et 10µg/kg/j dans ce modèle et les animaux ont été suivis pendant 2, 4, 8 et 16 semaines post-castration. Nous avons trouvé une diminution du contenu minéral osseux chez les animaux ORX à partir de 8 semaines au niveau de la métaphyse tibiale, la perte osseuse est normalisée par le traitement à 2µg. Cependant, on note, aussi bien en DXA qu'en radiographie numérique, une augmentation nette de la densité osseuse au niveau des métaphyses chez les animaux traités pendant 16 semaines, en particulier avec la dose de 10 µg. Le résidronate à 2µg s'avère capable de

préserver le volume trabéculaire osseux et l'architecture osseuse est préservée. Cependant, lors des temps courts d'étude, on constate une augmentation de la connectivité trabéculaire associée à une condensation visible sur les radiographies. Cet effet semble lié à la superposition des effets du bisphosphonate sur le modelage, associé à ses effets sur le remodelage. L'identification histoenzymologique des ostéoclastes montre une nette diminution de leur nombre au niveau de la zone spongieuse secondaire, alors qu'ils sont présents et semblent de volume augmenté au niveau sous-périosté ainsi que dans les zones métaphysaires. Dans le modèle du rat orchidectomisé, le résidronate maintient le volume et l'architecture trabéculaire par un effet antiostéoclastique au niveau de la zone spongieuse secondaire. Le bisphosphonate semble avoir une action différente vis-à-vis des ostéoclastes présents dans la métaphyse dans les zones sous-corticales, ainsi que nous l'avons rapporté précédemment pour l'etidronate.