

UN MÉCANISME ESSENTIEL DE L'ACTION TISSULAIRE DES BISPHOSPHONATES SUR L'OS : L'AUGMENTATION DU DEGRÉ DE MINÉRALISATION

P.J. MEUNIER, G. BOIVIN, P. CHAVASSIEUX
Unité INSERM 403, Faculté R.-Th. Laënnec, LYON.

La réduction d'environ 50 pour cent du risque fracturaire vertébral et extra-vertébral obtenue chez les patients ostéoporotiques traités à long terme par l'alendronate et le risédronate s'accompagne d'une part d'une très importante réduction du niveau d'activité globale du remodelage osseux -conséquence des effets cellulaires anti-ostéoclastiques de ces bisphosphonates-, et d'autre part d'une augmentation substantielle de la densité minérale osseuse (DMO) lombaire et fémorale. Les preuves de la réduction globale du remodelage sont apportées par la forte baisse du taux des marqueurs biochimiques du remodelage (environ 60 %) et par la réduction d'environ 90 pour cent de la fréquence d'activation des nouvelles unités multicellulaires de remodelage trabéculaire (1). Ces données suggèrent que le lien au niveau tissulaire entre l'effet anti-fracturaire, l'augmentation de la DMO et la forte réduction du niveau du remodelage osseux pourrait consister en une augmentation de la quantité du tissu osseux présente à l'intérieur de l'enveloppe périostée, avec augmentation du volume trabéculaire osseux, de l'épaisseur des unités structurales élémentaires (USE) ou des travées, amélioration de la connectivité du réseau trabéculaire. En réalité, il n'en est rien et l'histomorphométrie osseuse, appliquée à des biopsies transiliaques prélevées après un traitement par l'alendronate de 2 ou 3 ans chez 231 patientes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique ou de 1 an chez 88 sujets atteints d'ostéoporose cortisonique, n'a montré aucune augmentation significative du volume trabéculaire osseux, de l'épaisseur des USE ou des travées, de la densité trabéculaire ni de diminution de la distance intertrabéculaire moyenne (1,2). L'explication de l'effet anti-fracturaire et des gains des DMO, sans gain tissulaire osseux ni optimisation de la micro-architecture trabéculaire, est apportée par la mise en évidence d'une augmentation du degré moyen de minéralisation du tissu osseux chez des animaux ou des patients ostéoporotiques traités par l'alendronate (3,4). Cela a consisté à réenvisager la dimension minérale du tissu osseux dans l'analyse histomorphométrique de l'os grâce à la micro-radiographie quantitative, et à remettre en exergue les concepts de minéralisation primaire et de minéralisation secondaire délaissés depuis les années 1970. On dénomme minéralisation " primaire " le dépôt linéaire du minérale sur le front de calcification du tissu ostéoïde. Elle est visualisée par la captation de tétracycline et n'apporte que 60 à 70 pour cent de la charge minérale maximale du tissu osseux. Elle est suivie par une phase lente de minéralisation " secondaire " qui s'étale sur des mois et aboutit lorsqu'elle est complète à un contenu minéral osseux maximal de la matrice par l'apport lent de 30 à 40 pour cent de la charge minérale. Lorsque le remodelage osseux est actif, beaucoup d'USE sont résorbées par les ostéoclastes avant d'avoir parachevé leur minéralisation secondaire, et de nombreuses USE récemment élaborées par les ostéoblastes restent encore peu minéralisées. Lorsque le remodelage est peu actif, les USE voient leur durée de vie prolongée et la probabilité de leur résorption par les ostéoclastes est faible.

Dans la première situation le degré moyen de minéralisation du tissu osseux diminue, dans la deuxième situation il augmente.

Cette hypothèse d'une augmentation du degré moyen de minéralisation (DMM) lié à la forte réduction du niveau d'activité du remodelage osseux qu'induit l'alendronate et la prolongation de la minéralisation secondaire qui en découle, a été vérifiée récemment d'abord chez des babouines, puis sur des biopsies iliaques prélevées chez 53 femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique et traitées pendant 2 ou 3 ans par 10 mg/jour d'alendronate (4). Le degré de minéralisation a été mesuré par micro-radiographie quantitative avec étalonnage par une échelle d'aluminium. Après 2 ans d'alendronate, le DMM de l'os compact cortical était supérieur de 9,3 % et celui de l'os spongieux supérieur de 7,3 % à ceux du groupe ayant reçu un placebo. Après 3 ans d'alendronate, les augmentations du DMM atteignent 11,6 % et 11,4 % respectivement par rapport au groupe placebo. Cela est dû à l'augmentation du nombre d'USE ayant pu atteindre leur degré maximum de minéralisation par prolongation de la durée de la minéralisation secondaire. Ces augmentations expliquent à elles seules la presque totalité de l'augmentation de la DMO, sans augmentation du volume de la matrice osseuse. On ne peut pas exclure cependant en début de traitement un faible gain de tissu osseux, non délectable par les méthodes histomorphométriques classiques, et lié au comblement d'une partie de " l'espace de remodelage ".

Cette réintroduction de la dimension minérale dans l'analyse histomorphométrique de l'os par l'utilisation de

la micro-radiographie quantitative éclaire le mécanisme d'action à l'échelle tissulaire des bisphosphonates sur l'os et peut aussi conduire à reconsidérer à travers ce mécanisme le mode d'action de tous les facteurs augmentant (ménopause, parathormone) ou diminuant (bisphosphonates, œstrogènes, SERMs ou calcitonine) le niveau du remodelage osseux, et en particulier leurs effets sur la DMO et le risque fracturaire.

Références

1. [Chavassieux PM, Arlot ME, Reda C, Wei L, Yates AJ, Meunier PJ. Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. J Clin Invest \(1997\) 100:1475-1480](#)
2. [Chavassieux PM, Arlot ME, Roux JP, Portero N, Daifotis A, Yates AJ, Hamdy NAT, Malice MP, Freedholm D, Meunier PJ. Effects of alendronate on bone quality and remodeling in glucocorticoid-induced osteoporosis : a histomorphometric analysis of transiliac biopsies. J Bone Miner Res \(2000\) 15:754-762](#)
3. [Meunier PJ, Boivin G. Bone mineral density reflects bone mass but also the degree of mineralization of bone. Bone \(1997\) 21:373-377](#)
4. [Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, Yates AJ, Meunier PJ. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. Bone \(2000\) 27:687-694.](#)