

**Université Amiens Picardie
Faculté de médecine**

**Thèse de Médecine
pour l'obtention du Diplôme de Docteur en Médecine diplômé d'Etat
Spécialité Rhumatologie**

2021 – 62

Présentée et soutenue le 16 juin 2021

Par

Bastien Léger

Né le 21/07/1991 à Pau

**La réponse inadéquate aux traitements anti-ostéoporotiques est
liée à la persistance de la résorption osseuse chez les patients
ostéoporotiques.**

JURY

**M. Fardellone Patrice, PU-PH, Président du Jury
Mme Cohen-Solal Martine, PU-PH, Directrice de Thèse
M. Chapurlat Roland, PU-PH,
Mme Cormier Catherine, PH,**

Année universitaire 2020-2021

Monsieur le Professeur Patrice FARDELLONE
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
Rhumatologie
Pôle "Autonomie"

Professeur, vous me faites l'honneur de présider ce travail de thèse. Cela est naturel puisque vous m'avez confié ce travail. Ce travail cristallise vos années à pratiquer les biopsies afin d'optimiser la prise en charge de vos patients. Par ailleurs cela a été le point de départ de mon master 2, de mes rencontres parisiennes, et de ma découverte de la recherche auprès de vos anciens amis, internes, chefs. Vous m'avez fait explorer tout ce pan de la rhumatologie que j'ai découvert avec passion. Je vous suis reconnaissant de m'avoir lancé dans le grand bain.

Madame le Professeur Martine COHEN-SOLAL
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
Rhumatologie
Directrice unité INSERM 1132
Hôpital Lariboisiere, Paris

Professeur, vous êtes tout naturellement la directrice de ce travail. Vous m'avez tout appris du travail de recherche, la conception, l'analyse, la rédaction, la publication, la bibliographie... Vous avez chapoté l'intégralité de ce travail. Vous avez su garder ma motivation intacte et m'avez donné envie de me dépasser. Je vous suis reconnaissant de tout le temps que vous m'avez consacré, de votre patience, qui ont été nécessaires à ma progression. Je vous remercie infiniment.

Monsieur le Professeur Roland CHAPURLAT
Chef de Service, Rhumatologie et Pathologie Osseuse,
Directeur, Inserm UMR 1033
Coordonnateur, Centre de référence Constitutif Maladies Osseuses Constitutionnelles
Hôpital E Herriot, Lyon

Professeur, je vous remercie d'avoir répondu présent pour juger ce travail. Votre expertise m'est précieuse, et je suis très fier de vous compter en tant que membre du jury. Je suis satisfait de vous présenter ce travail plus abouti que celui du master 2 dont vous aviez été rapporteur.

Madame le Docteur Catherine CORMIER
Praticien Hospitalier
Hôpital Cochin, Paris
Rhumatologie

Docteur, je me rappelle très bien de l'accueil chaleureux que vous et votre équipe m'aviez réservé en arrivant à Cochin. De plus, du peu que nous avons discuté du projet, vos remarques m'avaient beaucoup marquées. Je suis satisfait de vous présenter ce travail et que vous le jugiez.

Remerciements

Maman, pour la musique, ces descentes en ski, tout ce bon temps passé à la maison, ton côté pratique, une vraie maman,

Papa, pour ta pertinence, ton éloquence, ces descentes a ski, cette compétition de judo a Sauvagnon qui n'a duré que 45 secondes, ces plongées plus ou moins barbouillées et cette conduite accompagnée hasardeuse, ce concours de verre lancé qui a mal fini, un vrai papa,

Pluc l'école de la vie, c'était avec toi, un vrai frère, (même quand tu rages parce que t'as pas un bon équipier ou que tu perds)

Mathilde, petit bouquin, pour me rappeler que la famille est plus importante que tout,

A cette famille que j'aime, que j'ai largement délaissée pendant toutes ces années, qui m'a toujours poussé plus haut, je vais essayer d'être là maintenant,

Mes grands-parents, absolument formidables, quand ça a été dur, j'ai pensé à ce que vous avez vécu et ça m'a fait relativiser,

Jacqueline, Bernard, Romain, les autres cousins, oncles et tantes... J'espère vous revoir très vite.

Marlou, PA, Viny, mes grands amis, vous avez été toujours là pour moi, et c'est ce qui est le plus cher à mes yeux.

Marianne, merci de m'avoir accompagné pendant toutes ces années, et d'être encore là.

Les Canards et cette semaine de « ski » déconnectée,

Yusuke, et l'équipe de rhumato de Kyoto, pour une immersion inoubliable,

Laon, ces premières rencontres médicales avec son lot d'aventures que nous n'oublierons jamais.

Julie, merci de m'avoir écouté (ou plutôt, « lu »), je sais que ça t'as pris beaucoup de temps.

La médecine nucléaire, et en particulier Romain

Mes cointernes d'hémato, Mamar, Yohan, Lambour, Amandine, Hélène,

Les Sioux, mon enregistrement est toujours d'actualité,

L'U1132, et en particulier Agnès et Martine, pour votre patience, la confiance que vous m'avez octroyée,

Charles, cette coloc restera gravée pour moi, Itadakimasu !

Mes externes dont la liste est bien trop longue pour tous vous énumérés... vous avez été ma bouffée de fraîcheur, et vous me l'avez bien rendu.

Laeti, mon acolyte; Franck notre mentor; Isabelle, pour les cartes postales régulières!

Bien sûr, toutes ma jeunesse, Bizanos, St-Cricq, la natation, le judo, la plongée : Soso, Aurélien, Coupal, Biche, La Vigne, Larricq, Thibault, Anette, Txomin, Manon... la famille Lasserre, la famille Corrade...

Les copains de la placette ... Arnaud, Yanis, Paul, Stephen, Martin, Thomas...

Les THPK, Emiel, Gi, Ash, Sumo, YoK, Alex et les autres,

Tous les gens que j'ai croisés et qui m'ont permis d'y arriver : je pense en particulier à mes patients qui m'ont fait murir, et tous les gens qui ont cru en moi,

Le mot de la fin pour Toi, Nat, pour me donner envie de débiter et de m'accompagner dans ma nouvelle vie, je t'aime.

Table des matières

Résumé	8
Introduction	9
A) Remodelage osseux	9
B) La résistance au traitement anti ostéoporotique.....	11
C) Analyse de la microarchitecture osseuse par 3D-MicroCT	12
D) Biopsie osseuse :	13
1) Intérêt de l'analyse des biopsies osseuses:	13
2) Histologie de l'os.....	13
E) Apport de l'histomorphométrie pour l'ostéoporose.....	16
1) Modifications ménopausique.....	16
2) Modifications dues à l'âge.....	17
Matériels et Méthodes	20
A) Schéma de l'étude	20
B) Population.....	20
C) DMO et biomarqueurs osseux	21
D) Biopsie osseuse.....	21
E) Microscanner	22
F) Analyse statistique	22
Résultats	23
A) Paramètres cliniques.....	23
B) Indices histomorphométriques.....	23
C) Indices microarchitecturaux	25
Discussion	27
Bibliographie	30

Résumé

Introduction:

Plusieurs traitements ont montré une réduction du risque fracturaire dans l'ostéoporose. Des fractures incidentes peuvent toutefois survenir malgré une bonne adhésion au traitement. Il a été montré que la réponse inadéquate au traitement est liée à une augmentation du taux sanguin des marqueurs de la résorption osseuse. Le profil cellulaire et microarchitectural dans cette population n'est pas décrit. L'objectif était d'analyser la microarchitecture osseuse et de décrire le profil cellulaire osseux des patients ayant une réponse inadéquate au traitement.

Matériels et Méthodes:

Nous avons analysé rétrospectivement des biopsies osseuses de patients ostéoporotiques pour lesquels des fractures majeures sont survenues malgré la prise d'un traitement (répondeur inadéquate [IR] n=31) en comparaison avec des patients ayant une ostéoporose non traitée (U-OP, n=31) et en comparaison avec des patients contrôles, sans ostéoporose et sans traitement (Ctrl, n=16). Les biopsies ont été analysées en histomorphométrie puis en microscanner. Les données cliniques, la densitométrie osseuse (DXA), et le taux sanguin des biomarqueurs osseux ont été également colligés.

Résultats:

En comparaison avec les U-OP et les Ctrl, les IR sont plus âgés (âge moyen 69.7 ± 8.8 vs 63.3 ± 9.3 et 61.9 ± 7.7 ans, $p=0.007$). Ils ont une densité minérale osseuse à la hanche totale plus faible que les U-OP (0.685 ± 0.116 vs 0.786 ± 0.093 g/cm², $p=0.019$) ainsi qu'un T-score plus bas (-2.3 ± 0.769 vs -1.6 ± 0.900 , $p=0.032$). Le BV/TV est également plus bas chez les IR comparativement aux U-OP et Ctrl ($13.9 \pm 3.8\%$ vs 15.2 ± 5.1 vs $17.6 \pm 5.2\%$, $p=0.044$), de même pour l'épaisseur trabéculaire (145.6 ± 23.1 vs 160.5 ± 22.7 vs 153.7 ± 21.4 μm , $p=0.033$). Le *structure model index* (SMI) était plus bas chez les IR par rapport aux U-OP (1.9 ± 0.806 vs 2.4 ± 0.687 , $p=0.042$). Le nombre d'ostéoclaste (N.Oc/TV) était plus élevé chez les IR que chez les U-OP et les Ctrl (0.721 ± 0.611 vs 0.394 ± 0.393 et 0.199 ± 0.071 mm⁻², $p<0.001$) contrairement à la surface ostéoblastique (Obl.S/BS) qui était plus basse chez les IR que les U-OP et les Ctrl (1.2 ± 1.3 vs 1.9 ± 1.4 vs 3.0 ± 0.638 mm⁻², $p<0.0001$). De la même façon le nombre de biopsie ayant des surfaces marquées était plus bas chez les IR que chez les U-OP (51.6% vs 87%, $p=0.002$). Il n'y avait pas de différence significative concernant les paramètres de l'os cortical.

Discussion et Conclusion:

Nous montrons un déséquilibre du remodelage osseux en faveur de la résorption chez les IR. La persistance d'une hyper résorption suggère une insuffisance de l'inhibition de la résorption osseuse qui peut expliquer la survenue de nouvelles fractures chez des patients traités contre l'ostéoporose. L'adaptation du traitement pourrait être discutée pour renforcer l'inhibition de la résorption et prévenir la survenue de nouvelles fractures.

Introduction

L'ostéoporose est un désordre de l'ensemble du squelette caractérisé par une diminution de la masse osseuse et une détérioration de la micro-architecture osseuse, entraînant une augmentation de la fragilité osseuse et un risque fracturaire accru [1]. Son diagnostic, chez la femme ménopausée, repose sur la mesure de la densitométrie osseuse avec un T-Score < -2,5, au col fémoral, associé ou non à une fragilité osseuse se traduisant cliniquement par des fractures survenues à basse cinétique. L'ostéoporose est une pathologie fréquente, et est un problème de santé publique compte tenu de la survenue de fractures, sources d'hospitalisations, d'incapacités, et de mortalité. Les femmes sont les plus atteintes surtout après la ménopause avec un sex ratio 3/1. [2] L'estimation de la prévalence était de 3,8 millions dans la population française. [3]

A. Remodelage osseux

Le déséquilibre du remodelage osseux est le phénomène responsable de l'ostéoporose [4]. La perte osseuse, quel que soit l'étiologie, est la conséquence d'une augmentation de la dégradation du squelette. La compréhension de cette perte osseuse requiert la compréhension de la physiologie du remodelage osseux.

Dans des conditions physiologiques, le remodelage osseux est régulé de façon à assurer un équilibre parfait entre résorption et formation osseuse. Le remodelage osseux physiologique résulte de l'alternance d'une phase de résorption et d'une phase de formation osseuse. Le remodelage osseux est décomposé en différentes phases successives qui font intervenir des unités fonctionnelles de remodelage, les BMU pour « basic multicellular unit ». Elles sont composées d'un ensemble multicellulaire associant des ostéoclastes, des ostéoblastes et des ostéocytes. Le travail de ces unités fonctionnelles de remodelage dure plusieurs semaines.

Le mécanisme cellulaire de renouvellement du tissu osseux est soumis à l'influence de facteurs exogènes et endogènes dont les principaux, sont les contraintes mécaniques ainsi que des facteurs hormonaux, comme les œstrogènes, et locaux comme le système Rank-Ligand/Ostéoprotégérine (Rank-L/OPG).

L'ostéoclaste dérive de précurseurs ayant pour origine des cellules souches hématopoïétiques appartenant à la lignée monocytes-macrophages. Il est responsable de la résorption osseuse.

Les ostéoblastes ont une origine mésenchymateuse. Ils proviennent des cellules souches présentes dans la moelle osseuse. La fonction essentielle de l'ostéoblaste est de synthétiser et de participer à la minéralisation de la matrice osseuse permettant l'obtention d'un os mature.

L'ostéocyte est la cellule du tissu osseux, elle est issue de l'ostéoblaste. Les ostéocytes sont stimulés par les contraintes mécaniques et agissent en conséquence en envoyant des signaux en faveur de la résorption ou de la formation.

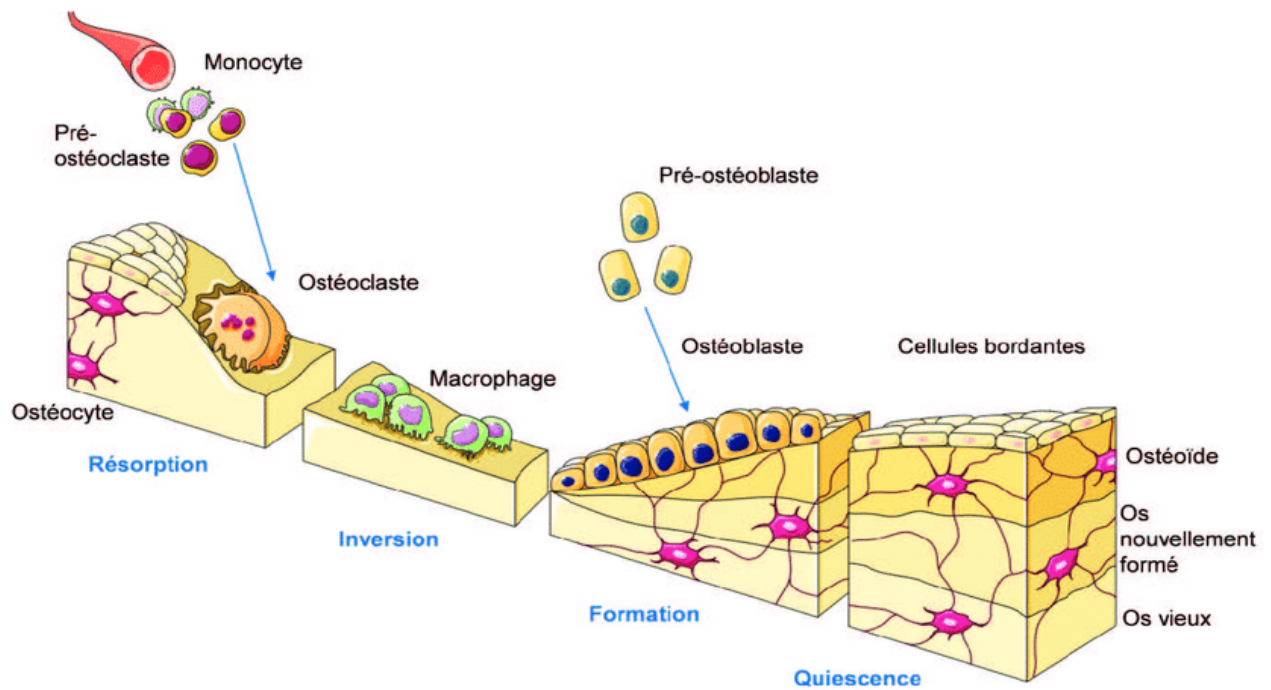


Schéma récapitulatif du remodelage osseux.

La perte osseuse au cours de l'ostéoporose est la résultante de [5]:

- (a) Une diminution de dépôt réalisé par chaque BMU
- (b) Une augmentation transitoire du volume résorbé par chaque BMU
- (c) Une augmentation du nombre de BMU qui résorbe plus et dépose moins d'os, à cause de la déficience hormonale qui aboutit à une augmentation de la durée de vie des ostéoclastes tout en provoquant l'apoptose des ostéoblastes.
- (d) Une réduction de l'apposition périostée associée à une perte osseuse trabéculaire et corticale.

B. La résistance au traitement anti-ostéoporotique

Les traitements anti-ostéoporotiques regroupent essentiellement les bisphosphonates per os, ou intra veineux, les modulateurs des récepteurs aux oestrogenes (SERM), le teriparatide, le dénosumab et dernièrement le romosozumab (qui n'a pas été utilisé lors de notre étude). Il a été démontré que tous réduisaient le risque fracturaire. La réduction de ce risque varie de 30 à 70 % pour les fractures vertébrales, de 40 à 50 % pour les fractures de la hanche et de 15 à 20 % pour les autres sites fracturaires, selon l'agent thérapeutique [6]. Des essais cliniques et des études observationnelles, ont mis en évidence que certains patients subiront de nouvelles fractures au cours du traitement. Certaines études suggèrent la prévalence d'une réponse inadéquate aux traitements de l'ostéoporose variant de 9,5% à 53% selon la définition retenue [7]. La définition de la non-réponse ou de la réponse inadéquate au traitement de l'ostéoporose ne fait pas l'objet d'un consensus. Une réponse inadéquate peut être définie comme, après au moins un an de traitement, la survenue d'une fracture majeure, et/ou de multiples fractures mineures et/ou d'une diminution significative de la DMO [8, 9, 10, 11] malgré une adhésion satisfaisante. Le taux de phosphatase alcaline sérique et le tabagisme actuel pourraient prédire une réponse inadéquate au traitement de l'ostéoporose [7].

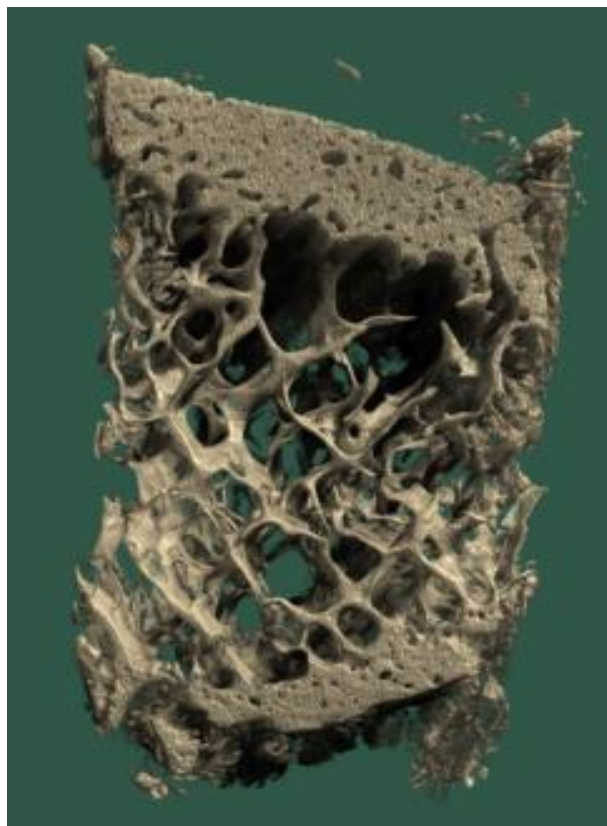
La surveillance de la réponse au traitement repose sur les changements de la densité minérale osseuse (DMO) et des marqueurs du remodelage osseux. Cependant, ces paramètres bien que facilement mesurable en pratique courante, ne sont que des substituts imparfaits de l'efficacité anti-fracturaire des traitements. En effet, jusqu'à la moitié des patients présentant des fractures incidentes ont une DMO de base supérieure au seuil diagnostique de l'Organisation mondiale de la santé pour l'ostéoporose [12]. Concernant les biomarqueurs du remodelage osseux, leur diminution objective une diminution du remodelage osseux en lien avec une diminution du risque fracturaire. De plus, ces marqueurs du remodelage osseux peuvent être utilisés pour

surveiller l'adhésion au traitement lorsqu'ils sont mesurés avant la mise en place, et pendant le traitement, en particulier lorsque l'on soupçonne un manque d'adhésion [13]. La résistance au traitement reste donc un défi clinique.

Un autre outil qui pourrait expliquer la récurrence de fractures est basé sur l'analyse de la microarchitecture osseuse, une composante majeure de la qualité et de la résistance de l'os. Cette microarchitecture peut être analysée par la micro-tomographie (μ CT) sur des biopsies, ou bien par scannographie périphérique à haute résolution (HR pQCT) bien que ces méthodes soient jusqu'à présent réservées à la recherche.

C) Analyse de la microarchitecture osseuse par 3D-MicroCT

L'analyse micro CT en 3D est l'examen de choix pour apprécier au mieux la microarchitecture osseuse d'une biopsie. La microtomographie (micro-computed-tomography, (μ -CT)) est une méthode permettant la visualisation et la quantification des paramètres de l'os trabéculaire et cortical. [14] Cette analyse 3D est complémentaire de l'analyse histologique en 2D.



Exemple de biopsie osseuse analysée en micro CT reconstruite en 3D.

D) Biopsie osseuse :

1) Intérêt de l'analyse des biopsies osseuses:

L'examen histologique d'une biopsie osseuse transiliaque a peu d'intérêt en clinique pour le diagnostique. Le nombre d'indication y est limité. Bien que la plupart des situations cliniques puissent être résolues avec les données biologiques et radiologiques, certaines situations nécessitent encore la réalisation de la biopsie osseuse et sont résumées ci-dessous [15].

- Fragilité osseuse excessive dans des circonstances anormales
- Suspicion d'une anomalie de la minéralisation
- Evaluer l'adhésion au traitement dans un syndrome de malabsorption
- Déterminer l'ostéopathie en cas de maladie rénale chronique
- Ostéopathie rare suspectée (mastocytose, hémopathie...)

Elle constitue un apport considérable surtout en recherche pour l'étude de la physiopathologie des maladies osseuses, le mécanisme d'action et de la toxicité des traitements. C'est la raison pour laquelle nous disposons essentiellement des données histologiques faites lors des essais cliniques. Cette approche se heurte aussi aux difficultés de l'obtention d'une population témoin dans une population de femmes caucasiennes ménopausées.

Elle permet l'analyse de la microarchitecture en 2D, de la minéralisation et du nombre cellulaire. Les paramètres cellulaires sont des indicateurs du niveau de remodelage local.

2) Histologie de l'os

La plupart des os sont constitués d'une zone externe de tissu osseux compact et d'une zone interne de tissu osseux spongieux.

a) *Os cortical (ou compact)*

Il représente environ 80% du squelette et constitue la paroi externe de toute pièce osseuse ainsi que la diaphyse des os longs. Ses ostéons sont cylindriques et centrés par un canal de Havers dont l'orientation est grossièrement parallèle à l'axe de la diaphyse. Ils sont reliés par des canaux transversaux de Volkmann.

b) *Os trabéculaire (ou spongieux)*

Il ne représente que 20% du squelette adulte. Il est constitué de travées en forme de plaques ou de colonnes reliées entre elles et entourées par du tissu adipeux et hématopoïétique richement

vascularisé. Les travées forment ainsi un réseau tridimensionnel dont l'orientation est ajustée par les sollicitations mécaniques. L'unité de base est cette fois un héli-ostéon en forme de croissant ouvert sur la moelle.

Il représente une surface d'échange considérable avec les liquides interstitiels, avec un renouvellement plus rapide que celui de l'os cortical. Il participe à la résistance aux contraintes mécaniques, des épiphyses, des métaphyses des os longs et des corps vertébraux qu'il compose principalement.

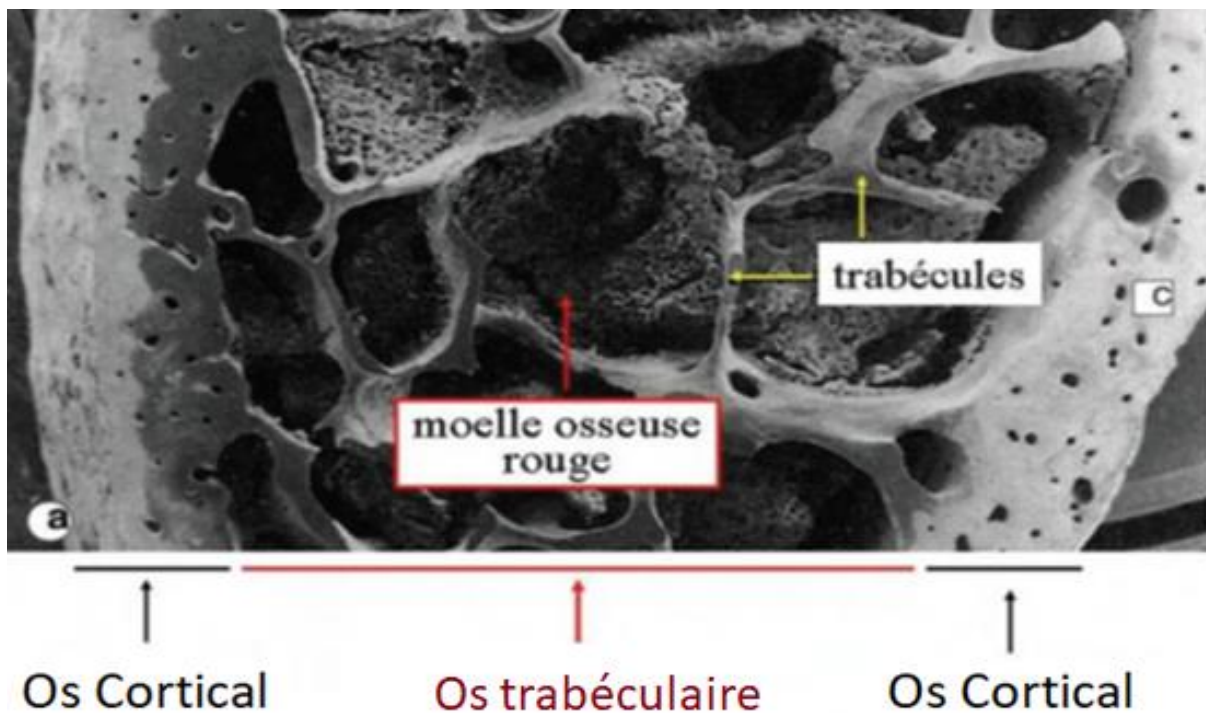


Image scanographique 3D montrant l'os trabéculaire situé entre les 2 corticales de l'os.

c) Paramètres structuraux

Les paramètres structuraux sont des déterminants essentiels dans la solidité de l'os. Ils comportent la mesure de l'os cortical et de l'os trabéculaire. Ces paramètres sont déterminés grâce à l'analyse scanographique et histomorphométrique. Seuls les principaux paramètres sont mesurés dans notre étude:

Os cortical:

- L'épaisseur corticale en millimètres. (Ct.Th)
- La porosité corticale est la zone de vide intracorticale représentée par les canaux de havers, et les logettes ostéocytaires en pourcentage total. (Ct.Po).
- La densité minérale de l'os cortical en g/cm^3

Os trabéculaire:

- Volume d'os trabéculaire (BV/TV) est le pourcentage d'os présent entre les deux corticales internes
- L'épaisseur trabéculaire est la taille moyenne en μm le long d'une travée (Tb.Th)
- La séparation trabéculaire (Tb.Sp) est la distance moyenne en μm entre les travées.
- Le Nombre de Travées (Tb.N) par millimètre est calculée grâce à $(\text{BV/TV})/\text{Tb.Th}$.
- Ces données peuvent être utilisées pour calculer la connectivité trabéculaire [17]
- Le SMI (Structure Model Index) est un paramètre déterminé à partir des calculs de la surface osseuse et du volume osseux avant et après dilatation. Il permet de quantifier la morphologie de la structure selon qu'elle soit préférentiellement formée de plaques ou de poutres (les plaques et les poutres ont un comportement différent en cas de dilatation). Une structure en plaque aura une valeur proche de 0 et une structure en poutre une valeur proche de 3. L'os jeune a plutôt une organisation plaque-poutre et au fur et à mesure des cycles de remodelage, la structure apparaît comme n'étant plus composée que de poutres [18]
- La densité de l'os trabéculaire en g/cm^3

d) Paramètres cellulaires

- Les surfaces ostéoblastiques (Ob.S/BS) et ostéoclastique (Oc.S/BS) sont le pourcentage de surface d'os trabéculaires occupées par les ostéoblastes ou les ostéoclastes.
- Le nombre d'ostéoclaste sur le volume tissu (N.Oc/TV), correspond au nombre d'ostéoclastes présents sur l'os, mais également, à distance de toutes surfaces osseuses.
- La surface ostéoïde (OS/BS) est le pourcentage de surface d'os trabéculaire non minéralisée.

e) Paramètres dynamiques

La tétracycline, un antibiotique, fluorescent, se fixe sur les fronts de calcification et marque la limite entre ostéoïde et os calcifié. Cela permet de déterminer les paramètres dynamiques.

On observe la présence de simple, de double, ou l'absence de marquage en fonction des zones ayant minéralisée. La prise de traitements peu diminuer le remodelage osseux et donc empêcher la fixation de la tétracycline.

- Le taux d'apposition minérale (Mineral appositional rate (MAR)) est la vitesse en $\mu\text{m}/\text{jour}$ à laquelle un nouvel os minéralisé est créé au niveau des surfaces trabéculaires. Le MAR représente la distance entre les deux marquages divisée par la durée entre les deux prises du fluorochrome.
- Le taux de formation osseux (*Bone formation rate* (BFR/BS, $\frac{1}{4}\text{m}^3/\frac{1}{4}\text{m}^2/\text{jour}$): est la quantité de nouvel os formé en unité de temps par unité de surface.

E) Apport de l'histomorphométrie pour l'ostéoporose

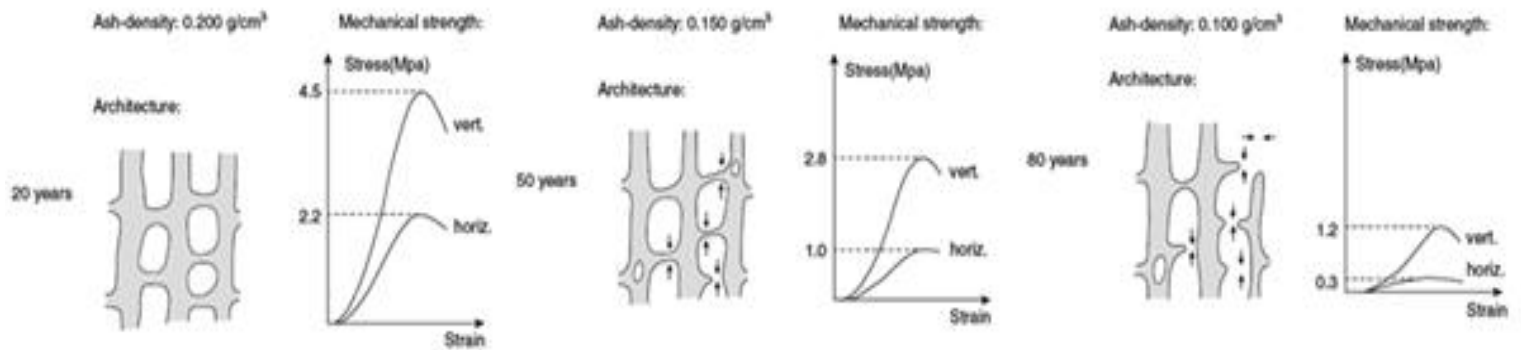
Les modifications de l'architecture osseuse durant l'ostéoporose chez la femme ménopausée, sont la résultante essentiellement de deux facteurs : la carence ostrogénique et l'âge.

1) Modifications ménopausique

Les variations les plus importantes de l'architecture osseuse s'observent lors de la survenue de la ménopause. Physiologiquement, l'os trabéculaire représente 20% de l'os total, mais sa surface avec la lumière et les cellules est plus grande que celle de l'os corticale. C'est pour cette raison que le déficit trabéculaire est prédominant dans un premier temps, pour s'étendre secondairement, sur l'os cortical.

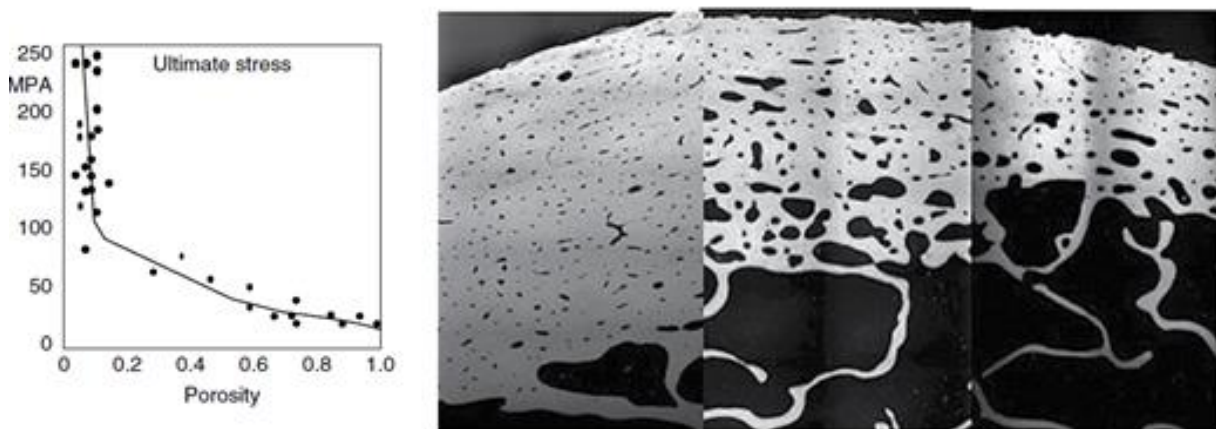
En conséquence, l'ostéoporose post ménopausique, est caractérisée en histomorphométrie par un déficit cortical avec une augmentation de sa porosité, une trabécularisation en endocortical, et un déficit d'os trabéculaire avec un effondrement de la connectivité [19]. Ces signes histologiques sont un reflet de la carence en œstrogènes.

L'épaisseur des travées est légèrement diminuée, ce qui suggère une réduction de la formation osseuse. Les mesures dynamiques sont variables, avec du haut, du bas et du remodelage normal. La désorganisation de l'architecture osseuse est responsable en partie de la propension aux fractures. Au fur et à mesure que la masse osseuse et que la connectivité des travées diminuent, la solidité de l'os baisse, de façon bien plus importante que la seule perte de masse osseuse le prédirait. [20]



Relation entre densité osseuse, la microarchitecture trabéculaire et la résistance osseuse (verticale et horizontale) dans des vertèbres de patients ayant 20, 50 et 80 ans.

Durant les 15 premières années après la ménopause la perte s'effectue essentiellement sur l'os trabéculaire, et ce rapport s'inverse lorsque la corticale devient plus poreuse et que la surface à remodeler est plus grande, alors que celle de l'os trabéculaire diminue.



Porosité corticale chez des sujets de 27, 70 et 80 ans, illustrant la trabécularisation de l'os cortical aboutissant à une diminution de la résistance osseuse. (MPA : Mégapascal)

2) Modifications dues à l'âge

Les modifications dues à la carence oestrogénique ne sont pas les seules expliquant la physiopathologie de l'ostéoporose. Les modifications dues au vieillissement sont également présentes. Elles sont le résultat de la réduction du volume d'os formé par chaque BMU. Le

mécanisme de cette réduction n'est pas clairement élucidé. Les ostéoblastes dérivent d'un pool de cellules souches mésenchymateuses. Avec l'âge, le nombre et la capacité de différenciation de ces cellules souches diminue chez la souris et les hommes, ayant pour conséquence une diminution de la formation osseuse chez l'homme [21]. Cette diminution du potentiel de différenciation en ostéoblaste s'accompagne d'une augmentation du potentiel de différenciation de ces cellules souches en adipocytes, qui infiltrent la moelle [22]. Cela aboutit à une perte d'os trabéculaire et cortical au fur et à mesure du vieillissement. [23].

Les Ostéoclastes dérivent des cellules souches hématopoïétiques, qui elles aussi, voient leurs capacités de prolifération et de différenciation diminuer avec l'âge. Le volume de résorption au sein de la BMU diminue également mais il reste supérieur au volume d'os créé, ce qui a un effet global en faveur de la résorption osseuse et de la détérioration de la micro-architecture [24].

But du travail :

Analyser le profil histologique et microarchitectural de biopsies osseuses de patients résistants aux traitements.

Objectif de l'étude :

Chez les patients atteints d'ostéoporose et qui sont résistants aux thérapeutiques:

- Décrire le profil histomorphométrique et la distribution cellulaire dans l'os trabéculaire.
- Décrire le profil micro-architectural de l'os trabéculaire et cortical.
- Identifier des facteurs cliniques et biologiques associés à ces profils histologiques.

Cela afin de mieux comprendre la résistance au traitement et de proposer des adaptations de stratégies thérapeutiques chez les patients non-répondants au traitement.

Matériels et Méthodes

A) Schéma de l'étude

Nous avons analysé rétrospectivement des biopsies osseuses collectées de 2009 à 2019, dans trois centres universitaires tertiaires sur la prise en charge de l'ostéoporose.

B) Population

Trois groupes ont été constitués.

- Le premier groupe concerne des patients dont l'indication des biopsies osseuses était la réponse inadéquate (IR ; n=31) définie comme précédemment.
- Le deuxième groupe de biopsies osseuses concernait des patients ostéoporotiques qui n'avaient jamais reçu de traitement osseux et étaient appelés patients ostéoporotiques non traités (Untreated osteoporotics patients, U-OP ; n=31) ; 14 biopsies ont été réalisées au cours de la même période (2009 à 2019) pour exclure toutes causes secondaires et 17 biopsies ont été obtenues à partir de patients présentant au moins une fracture vertébrale qui faisaient partie d'une étude rapportée précédemment [25]. Aucun des 31 patients du groupe U-OP n'avait reçu de médicaments anti-ostéoporotiques au moment de la biopsie. Pour les groupes IR et U-OP, les données démographiques, morphologiques, les facteurs de risque cliniques de fracture, les biomarqueurs osseux et la séquence de traitement ont été recueillis.
- Une collection historique de biopsies osseuses a été utilisée comme témoins (Ctrls ; n=16). Ces biopsies ont été réalisées chez des femmes non ostéoporotiques et non traitées afin d'obtenir des valeurs de référence des indices osseux [26]. Les biopsies osseuses ont été prélevées lors d'une intervention chirurgicale pour arthrose du genou chez des femmes ne présentant aucun trouble digestif, rénal ou endocrinien. Dans ce groupe historique, aucune femme n'avait de fracture vertébrale observée à la radiographie systématique du rachis de profil. Des tests biologiques ont été réalisés pour écarter les causes secondaires mais les biomarqueurs du remodelage osseux n'ont pas été effectués.

C) DMO et biomarqueurs osseux

La mesure de la DMO des groupes IR et U-OP s'est faite par absorptiométrie à rayons X à double énergie au niveau de la hanche totale et de la colonne lombaire (L2-L4) avec des appareils Lunar ou Hologic. Il n'y a pas eu d'étalonnage croisé, les résultats sont donc rapportés sous forme de T-scores. Les fractures vertébrales ont été dépistées à l'aide de radiographies du rachis de profil. Au moment de la première prise en charge, les causes secondaires d'ostéoporose ont été exclues en regard des taux sériques de calcium total, de phosphore et de 25OH vitamine D ; de l'électrophorèse des protéines, de protéines C-réactive, de l'hormone thyroïdienne et de la créatinine sérique ; ainsi que de la mesure sérique des biomarqueurs osseux, notamment la phosphatase alcaline (PAL ; Atellica CH Alkaline Phosphatase ALP-2c, France), l'hormone parathyroïdienne (PTH ; Atellica IM PTH, Siemens, Centaur XP, Siemens, et PTH assay liaison, Diasorin, France), l'ostéocalcine (Chimiluminescence Liaison, Diasorin) et les C-télopeptides (CTX; ELISA IDS et ELISA Roche, France). L'imagerie et les tests biologiques ont été réalisés dans les 6 mois suivant la fracture qui a motivé la biopsie osseuse.

D) Biopsie osseuse

Après un double marquage à la tétracycline (14 et 13 jours, puis 3 et 2 jours avant la biopsie), des biopsies osseuses transiliaques ont été réalisées sous anesthésie locale avec un trocart de Bordier de 7,5 mm de diamètre interne, 2 cm sous la crête iliaque et 2 cm derrière la crête iliaque antéro-supérieure. La biopsie osseuse a été réalisée dans les 6 mois suivant la fracture dans les groupes U-OP et IR ou pendant la chirurgie de l'arthrose du genou pour les Ctrl. Les prélèvements ont été fixés dans de l'éthanol, déshydratés dans du xylène à 4°C, puis inclus sans déminéralisation dans du polyméthylméthacrylate. Des sections de 5 µm d'épaisseur ont été découpées à l'aide d'un microtome SM 2500S ou Polycut S (Leica, Allemagne) et colorées au bleu de Toluidine. Un lecteur en simple aveugle a réalisé l'histomorphométrie osseuse de 2 sections en utilisant Histolab 7.6.0 (Microvision, Les Ulis, France). Le BFR/BS a été calculé par le MAR multiplié par la longueur des surfaces doublement marquées. Les paramètres histomorphométriques ont été mesurés et exprimés conformément aux recommandations du comité de nomenclature de l'histomorphométrie de l'American Society for Bone and Mineral Research [16].

E) Microscanner

Les blocs ont été scannés après analyse histomorphométrique, à l'aide d'un scanner SkyScan 1272 (Bruker micro-CT, Kontich, Belgique) avec le logiciel d'acquisition v1.1.17. La tension et le courant de la source étaient de 90kV et 111 μ A. Tous les scans ont été obtenus à 180° avec une taille de voxel de 6 μ m. Afin d'éliminer les rayons de faibles longueurs d'ondes, un filtre en aluminium de 0,5 mm d'épaisseur a été placé devant la source de rayons X. Le pas de rotation angulaire était fixé à 0,5°, avec une moyenne d'images de 2 et un temps d'acquisition par image d'environ 1200 ms. Des images de référence sans spécimen ont été obtenues avant chaque acquisition pour la correction du flat field. Le logiciel de reconstruction volumétrique SkyScan NRecon (v1.7.3.0) a été utilisé pour reconstruire des coupes transversales à partir des projections angulaires μ CT acquises à travers l'objet. Le traitement et l'analyse des images ont été effectués à l'aide du logiciel Bruker CTscan v1.18.8, donnant les paramètres de taille et de microarchitecture osseuse. Nous avons mesuré le rapport du volume de l'os trabéculaire sur le volume total (BV/TV), la séparation trabéculaire (Tb.Sp mm), l'épaisseur trabéculaire (Tb.Th mm), le nombre de trabécules (Tb.N mm⁻¹), l'indice de structure du modèle (SMI), la densité de connectivité (μ m⁻¹), la DMO trabéculaire (g.cm⁻³), l'épaisseur corticale (Ct.Th μ m), la porosité totale (Ct.Por.Tot%) et la DMO corticale (g.cm⁻³).

F) Analyse statistique

Les données sont présentées sous forme de moyenne \pm DS et de nombre (pourcentage) pour les variables qualitatives. Pour comparer les variables quantitatives entre les 3 groupes (Ctrl, U-OP, IR), nous avons utilisé l'ANOVA (en cas d'homoscédasticité, test de Bartlett après test de normalité de Shapiro-Wilk) suivi du test de Dunnett en cas de p global <0,05 ou le test de Kruskal-Wallis suivi du test de Steel-Dwass-Critchlow-Fligner sinon. Le groupe IR était le groupe de référence pour comparer les groupes Ctrl et U-OP. Lors de la comparaison des variables quantitatives pour 2 groupes, le test t de Student a été utilisé, avec transformation logarithmique pour les variables sans distribution normale. En cas de non-homoscédasticité, le test de Mann Whitney a été utilisé. Le test du chi-2 a été utilisé pour les variables qualitatives ou le test exact de Fisher selon le cas. Tous les tests étaient bilatéraux, avec un niveau de significativité fixé à 0,05. L'analyse des données a été réalisée en utilisant R v3.5.1 (The R Foundation for Statistical Computing) et XLSTAT v2020.1.3 (Addinsoft, XLSTAT statistical and data analysis solution, Paris, France ; <https://www.xlstat.com>).

Résultats

A) Paramètres cliniques

Les caractéristiques des groupes sont présentées dans le tableau 1. La plupart des patients étaient des femmes : 100 % dans le groupe Ctrl, 87 % dans le groupe U-OP et 90 % dans le groupe IR. L'âge moyen était significativement plus élevé dans le groupe IR que dans les groupes Ctrl et U-OP ($p=0,02$ et $p=0,036$, respectivement). L'indice de masse corporelle ne différait pas significativement entre les groupes, pas plus que le tabagisme, la consommation d'alcool, les antécédents d'endocrinopathie, l'utilisation de corticoïdes ou les antécédents familiaux de fracture. Pour le groupe IR, les fractures sont survenues après une durée moyenne de traitement de $8,1 \pm 5,1$ ans. Les fractures étaient des fractures ostéoporotiques majeures, affectant principalement le squelette axial (77,4 % pour les patients U-OP et 45,16 % pour les IR). Au moment de la biopsie osseuse, les patients IR recevaient des bisphosphonates oraux ($n=17$), des bisphosphonates intraveineux ($n=6$), du ranélate de strontium ($n=2$), du raloxifène ($n=2$), du dénosumab ($n=1$) et du teriparatide ($n=3$). Au niveau du rachis lombaire, les groupes IR et U-OP ne différaient pas en termes de DMO ou de T-score. Cependant, au niveau de la hanche totale, la DMO et le T-score étaient significativement plus faibles pour les IR que pour les patients U-OP ($p=0,019$ et $p=0,032$, respectivement). Les marqueurs biochimiques osseux circulants PTH, PAL, ostéocalcine et les CTX ne différaient pas entre les groupes IR et U-OP, à l'exception du niveau de calcium total sérique, qui était significativement plus bas pour les IR que pour les patients U-OP ($p=0,012$).

B) Indices histomorphométriques

L'analyse histomorphométrique des biopsies osseuses est présentée dans le tableau 2. Le BV/TV était significativement plus faible pour les IR que pour les Ctrl ($p<0,0001$) mais pas pour les patients U-OP malgré des valeurs plus faibles. La surface ostéoblastique (Obl.S/BS) était significativement plus faible pour les IR que pour les patients U-OP ($p<0,0001$) et les Ctrl ($p<0,001$). Les groupes IR et U-OP ne différaient pas en termes de surfaces doublement marquées, de surfaces marquées totales ou de MAR. Cependant, la présence de marquage le long de la surface osseuse était significativement plus faible chez les IR que chez les U-OP (51,61% vs 87%, $p=0,002$). Le nombre d'ostéoclastes (N.Oc/TV) était significativement plus élevé chez les IR que chez les patients U-OP ($p<0,001$), mais le nombre plus élevé d'Oc.S/BS n'était pas significatif ($p=0,115$). Nous n'avons trouvé aucune association entre l'âge et l'un des paramètres histomorphométriques (Figure 1).

Tableau 1: Caractéristiques des patients

	Contrôles n=16	Ostéoporotiques non traités n=31	Répondeurs Inadéquats n=31	p valeur
Caractéristiques cliniques				
Femme (n)	100% (16)	87% (27)	90% (28)	0.510 ^a
Age (années)	61.9 ± 7.7*	63.3 ± 9.3*	69.7 ± 8.8	0.007 ^b
IMC (kg/m ²)	NA	25.8 ± 6.5	22.7 ± 3.5	0.369 ^c
Tabagisme	NA			
ancien n		0% (0)	6.45% (2)	
actuel n		9.67% (3)	6.45% (2)	0.288 ^a
Alcool, oui. (n)	NA	3.22% (1)	6.45% (2)	0.600 ^a
Corticoides (n)	0% (0)	12.9% (4)	12.9% (4)	0.405 ^a
Antécédent familial de fracture (n)	NA	3.22% (1)	19.35% (6)	0.586 ^d
Antécédent personnel de fracture (n)	NA	90% (28)	90%(28)	1 ^d
DMO				
Rachis BMD (g/cm ²)	NA	0.921 ± 0.192	0.802 ± 0.186	0.125 ^e
Rachis T-score	NA	-1.9 ± 1.4	-2.5 ± 1.562	0.178 ^e
Hanche totale (g/cm ²)	NA	0.786 ± 0.093	0.685 ± 0.116	0.019 ^e
Hanche totale T-score	NA	-1.6 ± 0.900	-2.3 ± 0.769	0.032 ^c
Biologie				
Calcium (mmol/L)	NA	2.4 ± 0.100	2.3 ± 0.100	0.012 ^e
Phosphore (mmol/L)	NA	1.08 ± 0.280	1.2 ± 0.169	0.251 ^e
25OH Vitamin D (ng/mL)	NA	40.4 ± 18.6	33.9 ± 13.3	0.265 ^e
PTH (ng/L)	NA	41.5 ± 28.0	34.2 ± 22.1	0.404 ^f
PAL (UI/L)	NA	87.2 ± 50.5	72.3 ± 20.8	0.959 ^c
Osteocalcine (µg/L)	NA	27.3 ± 13.7	29.8 ± 24.7	0.973 ^f
CTX Crosslaps (ng/L)	NA	447.6 ± 387.7	266.8 ± 228.4	0.489 ^c

IMC: Indice de masse corporel, PTH: Parathormone, PAL: Phosphatases alcaline

Données présentées en moyennes ± DS. *:Valeur du p pour les tests de comparaisons multiples: p=0.02 vs Ctrl. p=0.036 vs U-OP

tests ont été réalisés entre les U-OP et IR ; ^a: Test exact de Fisher, b: Test de Kruskal Wallis, c: Test de MannWhitney, d: Chi-2 corrigé de Yates

^e: Test de Student, f: Test de Student après log transformation

Tableau 2: Analyse histomorphométrique de l'os trabéculaire et de l'os cortical

	Contrôles n=16	Ostéoporotiques non traités n=31	Répondeurs Inadéquats n=31	p valeur
Paramètres trabéculaires				
BV/TV (%)	16.7 ± 2.0 ^α	13.2 ± 4.1	11.2 ± 3.0	<0.0001 ^a
OV/BV (%)	NA	3.2 ± 3.1	2.6 ± 2.5	0.653 ^b
OS/BS (%)	NA	28.2 ± 19.4	23.4 ± 8.6	0.485 ^c
Obl.S/BS (%)	3.0 ± 0.638 ^β	1.9 ± 1.4	1.2 ± 1.3	<0.0001 ^a
Oc.S/BS (%)	0.585 ± 0.082	0.510 ± 0.342	0.947 ± 0.893	0.115 ^d
N.Oc/TV (/mm ²)	0.199 ± 0.071 ^Ω	0.394 ± 0.393	0.721 ± 0.611	<0.001 ^a
MAR (µm/j)	NA	0.556 ± 0.234	0.580 ± 0.207	0.710 ^b
Surfaces doublement marquées (%)	NA	3.7 ± 3.8	4.1 ± 6.0	0.618 ^f
Surfaces totales marquées (%)	NA	6.8 ± 4.5	5.3 ± 3.7	0.256 ^b
Présence de marquage (n)	NA	87% (27)	51.61% (16)	0.002 ^e
BFR/BS (µm ² /µm ³ /d)	NA	1.847 ± 1.760	2.269 ± 3.521	0.753 ^f
Paramètre cortical				
Ct.Th (µm)	NA	707 ± 234	802.9 ± 380.4	0.440 ^β

Données présentées en moyennes ± DS

BV/TV: Volume trabéculaire sur volume tissulaire; OV/TV: Volume ostéoïde sur volume tissulaire; ostéoblastique/surface osseuse

OS: Surface ostéoïde/surface osseuse. Ob.S: Surface

Oc.S/BS: Surface ostéoclastique sur surface osseuse ; N.Oc/TV: Nombre d'ostéoclaste/Volume tissulaire;

BFR/BS taux de formation osseux/ Surface osseuse

^a: Test de Kruskal-Wallis suivi par un test de Steel-Dwass-Critchlow-Fligner, b: Test de Student, c: Test de Mann Whitney, d: Test de Kruskal-Wallis

^e: Test du Chi2, f: test de Student logtransformé, g: t-test,

Valeur du p pour les test de comparaisons multiples: ^α IR-CTRL : <0.0001, ^β IR-CTRL : <0.0001, ^Ω IR-CTRL : <0.001

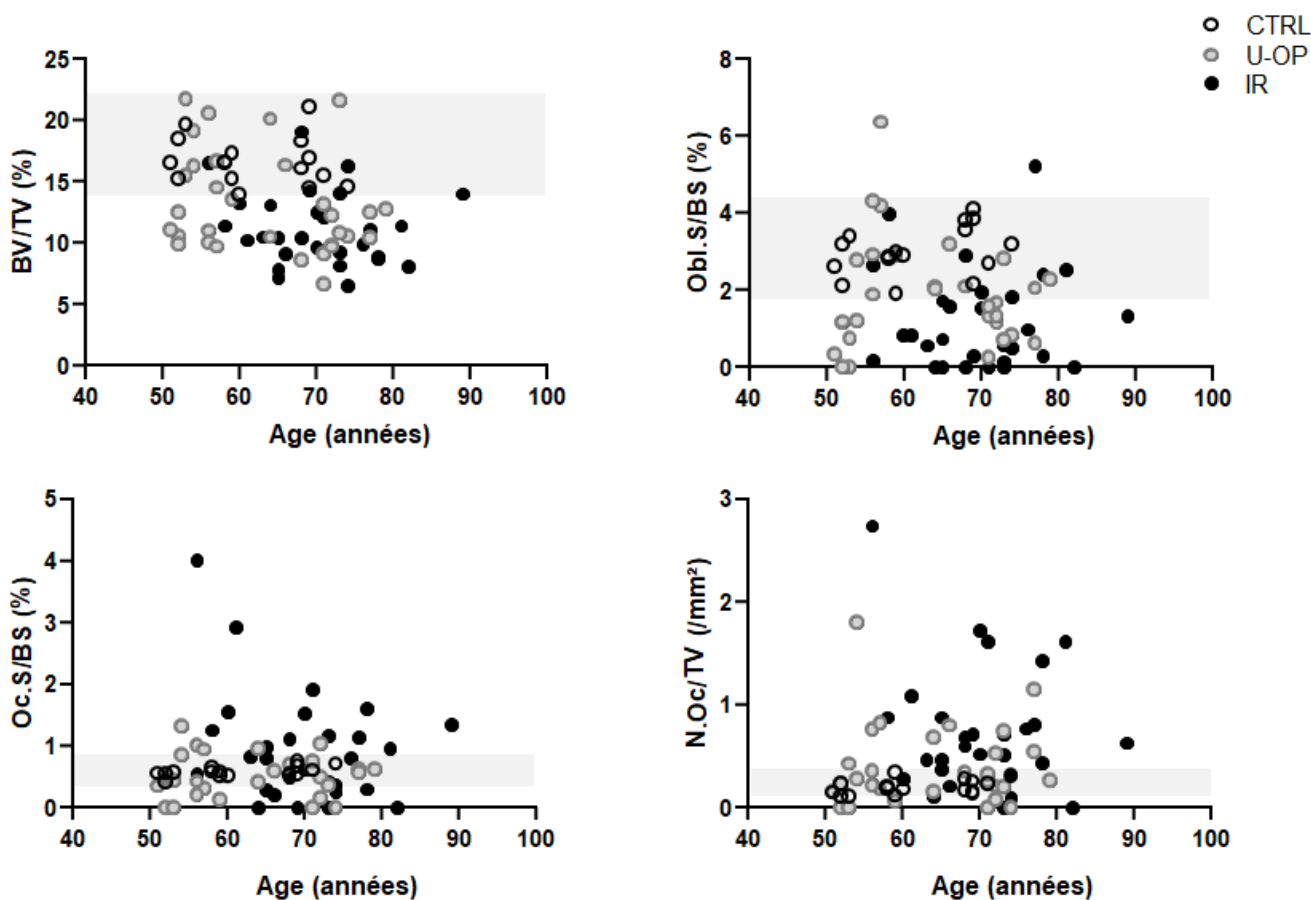


Figure 1: Diagrammes des paramètres histomorphométriques en fonction de l'âge.

La zone grise correspond à la fourchette des contrôles normaux, des témoins (blanc), des patients ostéoporotiques non traités (gris) et des répondeurs inadéquats (noir).

C) Indices microarchitecturaux

Les résultats des paramètres de la microarchitecture osseuse mesurés en 3D μ CT sont présentés dans la Figure 2. L'analyse des indices trabéculaires a révélé un BV/TV significativement plus faible dans le groupe IR que dans le groupe Ctrl ($p=0,031$) mais pas dans le groupe U-OP. Le Tb.Th était plus faible dans le groupe IR que dans le groupe U-OP ($p=0,033$), tout comme le SMI ($p=0,044$). Les groupes ne différaient pas significativement en ce qui concerne la Tb.Sp ($p=0,538$), la Tb.N ($p=0,066$), la densité de connectivité ($p=0,553$) ou la densité trabéculaire ($p=0,056$). L'analyse de l'os cortical n'a montré aucune différence entre les groupes en ce qui concerne le Ct.Th ($p=0,33$), le Ct.Po ($p=0,64$) ou la DMO corticale ($p=0,62$) (Figure 3).

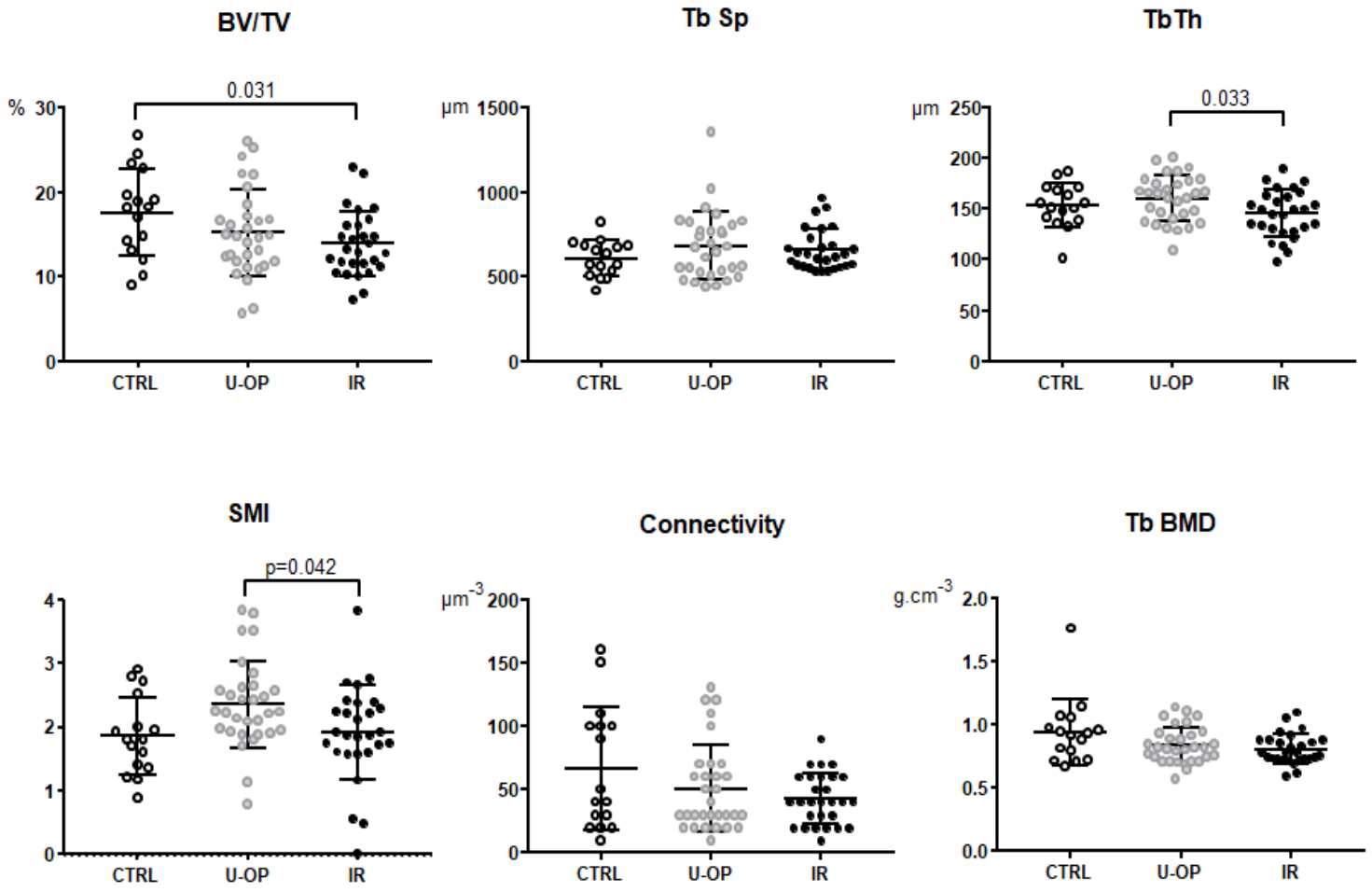


Figure 2: Indices trabéculaires pour les 3 groupes.

Microstructure trabéculaire des crêtes iliaques mesurée par micro-CT chez les témoins (blanc), les patients ostéoporotiques non traités (gris) et les répondeurs inadéquats (noir).

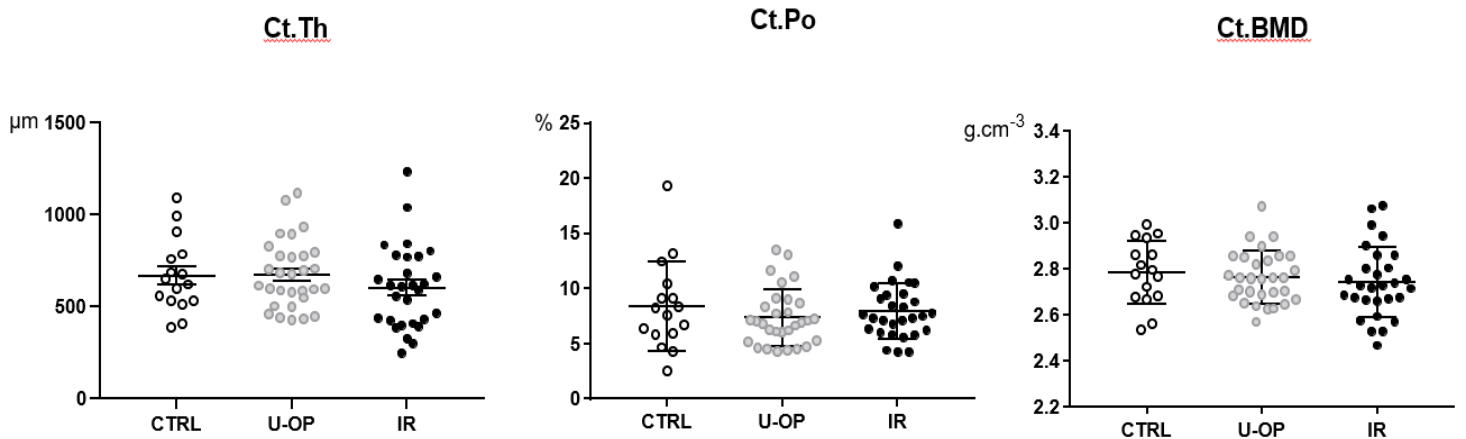


Figure 3: Indices corticaux pour les 3 groupes.

Microstructure corticale des noyaux iliaques de la crête osseuse mesurée par micro-CT chez les témoins (blanc), les patients ostéoporotiques non traités (gris) et les répondeurs inadéquats (noir).

Discussion

Nous avons analysé ici les profils histologiques microarchitecturaux dans les biopsies osseuses de patients chez qui de nouvelles fractures sont survenues pendant un traitement visant à réduire le risque de fracture. Les IR étaient plus âgés que les patients Ctrl et U-OP en raison de la séquence thérapeutique qui a suivi le diagnostic d'ostéoporose. En effet, les données sur la DMO de la hanche illustrent le fait que le traitement n'a pas permis de rétablir une DMO correcte. Cela n'a pas été observé au niveau de la colonne vertébrale, probablement en raison de la prévalence des fractures vertébrales. Ici, la réponse inadéquate au traitement était associée à un nombre accru d'ostéoclastes, ce qui suggère la persistance d'une résorption osseuse élevée.

Une résorption osseuse élevée est associée à une augmentation de la fragilité osseuse et à la survenue de fractures, comme cela a été précédemment rapporté [27]. Bien que les biopsies aient été réalisées après divers traitements, la plupart des traitements étaient des agents anti-résorbants. Ces résultats peuvent indiquer la sensibilité variable des ostéoclastes à ces agents, ainsi que la variabilité de la réponse au traitement chez les patients ostéoporotiques [28]. Parallèlement, les biopsies osseuses ont révélé une valeur moyenne de BV/TV, de Tb.Th et d'ostéoblastes inférieure chez les IR par rapport aux patients U-OP, ce qui indique une faible formation osseuse. Nous avons observé un manque de surfaces marquées chez les patients IR par rapport aux patients U-OP, comme cela a été montré précédemment avec les médicaments antirésorbants. En effet, l'absence de marquage peut être courante chez les patients traités car ces médicaments qui modifient le dépôt de la matrice [29]. Le déséquilibre entre la formation osseuse et la résorption indique également qu'une fonction ostéoclastique élevée ou même maintenue, facilite la perforation de travées préférentiellement minces [24], comme le montrent également la mauvaise connectivité. Le SMI a révélé les changements de la distribution des travées en forme de plaque à celle en forme de poutre qui se produisent dans l'ostéoporose et le vieillissement [30]. En effet, le faible SMI des IR indique que le traitement a inversé l'altération de la microarchitecture liée à l'âge, qui en dehors de toute prise de traitement, voit une augmentation de travées en forme de poutres et la diminution des travées en forme de plaques. En outre, la densité osseuse mesurée dans les biopsies des patients IR était similaire au niveau de l'os cortical malgré le traitement à long terme. Cette constatation s'expliquerait par la conception transversale de l'étude qui comprenait des biopsies non paires, en plus de l'inconnue du niveau de base.

La persistance des valeurs élevées des paramètres ostéoclastiques dans les IR a soulevé la question de l'adhésion au traitement. Ici, 10 patients sur 31 recevaient un traitement parentéral pour lequel l'adhésion et l'effet anti-ostéoporotique sont généralement meilleurs qu'avec un traitement oral [13]. L'évaluation des niveaux de CTX est un outil utile pour surveiller l'adhésion au traitement [13], mais les niveaux de base n'étaient pas disponibles pour chaque patient dans cette étude rétrospective. Bien que non significatif, le taux moyen de CTX a été réduit de près de 40 % chez les IR par rapport aux patients U-OP. L'absence de réduction significative des valeurs des marqueurs de résorption osseuse pourrait être liée à l'effet de suppression variable des médicaments anti-résorbants [31] ainsi qu'à l'utilisation de différents kits de mesure dans le temps et au délai entre la dernière prise thérapeutique et la mesure qui pourrait affecter les niveaux de CTX [32]. De plus, les marqueurs sériques ont été mesurés dans les 6 premiers mois après les fractures incidentes chez les patients IR, ce qui peut avoir pour effet leur augmentation. A l'inverse, le taux de calcium sérique moyen était significativement plus bas dans le groupe IR que dans le groupe U-OP, ce qui est un argument pour une adhésion satisfaisante aux médicaments anti-résorbeurs connus pour diminuer le taux de calcium total. L'ensemble de ces éléments indique que la réponse inadéquate n'est pas due à une mauvaise adhésion au traitement dans notre population d'IR mais à la persistance de la résorption osseuse. Nos données montrent donc la variabilité de la réponse au traitement au sein des populations ostéoporotiques. Ces résultats suggèrent également que les fractures incidentes sont liées à la persistance de la résorption osseuse et donc à une inhibition insuffisante de la résorption malgré le traitement conventionnel. De plus, la réponse in vitro à l'acide zolédronique était variable et plus faible dans les ostéoclastes présentant des niveaux élevés de cathepsine K, niveau qui augmentait avec l'âge [33]. Par conséquent, il est possible que les IR de notre étude aient été moins sensibles au traitement. Ce résultat soulève également la question de l'ajustement de la dose plutôt que de le dosage unique quel que soit le patient, certains nécessitant des doses élevées pour réprimer la résorption osseuse.

A notre connaissance, il s'agit de la première étude décrivant le profil histologique des IR en utilisant une biobanque de biopsies osseuses, dans 2 populations ostéoporotiques bien caractérisées et chez des contrôles. Les limites sont la conception rétrospective qui n'a pas permis d'analyser les changements longitudinaux des valeurs des marqueurs sériques et de la structure osseuse. Une autre limite est le profil hétérogène des IR en termes de séquence thérapeutique, de traitement au moment de la fracture. Ces résultats doivent être confirmés sur

des populations homogènes, comme celles des essais cliniques de chaque traitement anti-ostéoporotiques contre placebo.

En conclusion, nous montrons qu'une réponse inadéquate au traitement est associée à une résorption osseuse persistante et à une faible formation osseuse malgré une observance adéquate des médicaments anti-ostéoporotiques. Ces résultats suggèrent qu'un traitement insuffisant peut nécessiter un ajustement de la dose pour réprimer la résorption osseuse.

Bibliographie

1. Anonymous. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94:646–50.
2. IOF: <https://www.iofbonehealth.org/what-is-osteoporosis>
3. Lespessailles, É., Cotté, F.-E., Roux, C., Fardellone, P., Mercier, F., & Gaudin, A.-F. (2009). Prevalence and features of osteoporosis in the French general population: The Instant study. *Joint Bone Spine*, 76(4), 394–400.
4. Feng, X., & McDonald, J. M. (2011). Disorders of Bone Remodeling. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 6(1), 121–145
5. Seeman E. Age- and menopause- related bone loss compromise cortical and trabecular microstructure. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68(10):1218–25.
6. Zhou H, Dempster DW. Lessons from Bone Histomorphometry on the Mechanisms of Action of Osteoporosis Drugs [Internet]. Fourth Ed. *Osteoporos*. Fourth Ed. Elsevier; 2013. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-415853-5.00076-5>
7. Cairoli, E., Eller-Vainicher, C., Ulivieri, F. M., Zhukouskaya, V. V., Palmieri, S., Morelli, V., Chiodini, I. (2014). Factors associated with bisphosphonate treatment failure in postmenopausal women with primary osteoporosis. *Osteoporosis International*, 25(4), 1401–1410.
8. Adami S, Isaia G, Luisetto G, Minisola S, Sinigaglia L, Gentilella R, Agnusdei D, Iori N, Nuti R. Fracture incidence and characterization in patients on osteoporosis treatment: The ICARO study. *J. Bone Miner. Res*. 2006;21(10):1565–70.
9. Díez-Pérez A, Adachi JD, Adami S, Anderson FA, Boonen S, Chapurlat R, Compston JE, Cooper C, Gehlbach SH, Greenspan SL, Hooven FH, Lacroix AZ, Nieves JW, Coen Netelenbos J, Pfeilschifter J, Rossini M, Roux C, Saag KG, Silverman S, Siris ES, Wyman A, Rushton-Smith SK, Watts NB. Risk factors for treatment failure with antiosteoporosis medication: The global longitudinal study of osteoporosis in women (GLOW). *J. Bone Miner. Res*. 2014;29(1):260–7.
10. Díez-Pérez A, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian JP, Compston JE, Cummings SR, Eastell R, Eriksen EF, Gonzalez-Macias J, Liberman UA, Wahl DA, Seeman E, Kanis JA, Cooper C. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos. Int*. 2012;23(12):2769–74.
11. Díez-Pérez A, Olmos JM, Nogués X, Sosa M, Díaz-Curiel M, Pérez-Castrillón JL, Pérez-Cano R, Muñoz-Torres M, Torrijos A, Jodar E, Del Rio L, Caeiro-Rey JR, Farrerons J, Vila J, Arnaud C, González-Macías J. Risk factors for prediction of inadequate response to antiresorptives. *J. Bone Miner. Res*. 2012;27(4):817–24.
12. Schuit SC, van der Klift M, Weel AE, *et al*. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* 2004 ; 34 : 195–202.

13. Fontalis A, Eastell R. The challenge of long-term adherence: The role of bone turnover markers in monitoring bisphosphonate treatment of osteoporosis. *Bone*. [Internet]. Elsevier Inc.; 2020 Jul 1 [cited 2020 Oct 19];136. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32234415/>
14. Chappard, C. (2012). Méthodes d'évaluation de la microarchitecture de l'os trabéculaire humain. *Médecine/sciences*, 28(12), 1111–1115. doi:10.1051/medsci/20122812022
15. Recker RR, Moreira CA. Bone histomorphometry in clinical practice. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, Rosen CJ Ed. Ninth edition, Wiley-Blackwell, p310- 318.
16. Dempster, D. W., Compston, J. E., Drezner, M. K., Glorieux, F. H., Kanis, J. A., Malluche, H., Parfitt, A. M. (2012). Standardized nomenclature, symbols, and units for bone histomorphometry: A 2012 update of the report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *Journal of Bone and Mineral Research*, 28(1), 2–17.
17. Odgaard A, Gundersen HJG (1993) Quantification of connectivity in cancellous bone, with special emphasis on 3-D reconstructions. *Bone* 14: 173-182.
18. Ding M, Hvid I. Quantification of age-related changes in the structure model type and trabecular thickness of human tibial cancellous bone. *Bone*. 2000;26(3):291–5.
19. Zebaze RMD , Ghasem-Zadeh A , Bohte A , Iuliano-Burns S , Mirams M , Price RI , Mackie EJ , Seeman E . 2010 . Intracortical remodelling and porosity in the distal radius and post-mortem femurs of women: A cross-sectional study . *Lancet* 375 (9727) : 1729 – 36 .
20. Mosekilde L. 1993. Vertebral structure and strength in vivo and in vitro . *Calcif Tissue Int* 53(Suppl 1): S121–S6.
21. Devlin MJ, Rosen CJ. The bone- fat interface: basic and clinical implications of marrow adiposity. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(2):141–7.
22. Lips P, Courpron P, Meunier PJ. Mean wall thickness of trabecular bone packets in the human iliac crest: changes with age. *Calcif Tissue Res*. 1978;26(1):13–7.
23. Tuljapurkar SR, McGuire TR, Brusnahan SK, et al. Changes in human bone marrow fat content associated with changes in hematopoietic stem cell numbers and cytokine levels with aging. *J Anat*. 2011;219(5):574–81.
24. Parfitt AM, Mathews CH, Villanueva AR, et al. 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*. 1983;72(4):1396–409.
25. Carasco MG, de Vernejoul MC, Sterkers Y, Morieux C, Kuntz D, Miravet L. Decreased bone formation in osteoporotic patients compared with age-matched controls. *Calcif. Tissue Int*. 1989;44(3):173–5.

26. de Vernejoul MC, Kuntz D, Miravet L, Goutallier D, Ryckewaert A. Bone histomorphometric reproducibility in normal patients. *Calcif. Tissue Int.* 1981;33(1):369–74.
27. Recker RR. Transmenopausal and age-related changes in bone remodeling. *J. Musculoskelet. Neuronal Interact.* 2003;3(4):411–2.
28. Møller AMJ, Delaisse J, Olesen JB, Bechmann T, Madsen JS, Søe K. Zoledronic Acid Is Not Equally Potent on Osteoclasts Generated From Different Individuals. *JBMR Plus.* 2020;00(00):1–13.
29. Recker RR, Kimmel DB, Dempster D, Weinstein RS, Wronski TJ, Burr DB. Issues in modern bone histomorphometry. *Bone* 2011 Nov;49(5):955–64.
30. Ding M, Hvid I. Quantification of age-related changes in the structure model type and trabecular thickness of human tibial cancellous bone. *Bone.* 2000;26(3):291–5.
31. Moreira CA, Dempster DW. Histomorphometric changes following treatment for osteoporosis. *J. Endocrinol. Invest.* Springer International Publishing; 2017;40(9):895–7.
32. Ivaska KK, Gerdhem P, Åkesson K, Garnero P, Obrant KJ. Effect of fracture on bone turnover markers: A longitudinal study comparing marker levels before and after injury in 113 elderly women. *J. Bone Miner. Res.* 2007;22(8):1155–64.
33. Møller AMJ, Delaissé JM, Olesen JB, Madsen JS, Canto LM, Bechmann T, Rogatto SR, Søe K. Aging and menopause reprogram osteoclast precursors for aggressive bone resorption. *Bone Res.* [Internet]. Springer US; 2020;8(1).

Abstract: Inadequate response to treatment reveals persistent osteoclast bone resorption in osteoporotic patients

Introduction: Several drugs are able to reduce fracture risk in osteoporotic patients. Incident fractures occur despite good adherence to treatment. Inadequate response has been found related to high serum bone biomarkers of bone turnover. Cellular profile, and microarchitecture is yet, undescribed in this population. We here aimed to analyze bone microarchitecture and cellular profiles of inadequate responders.

Methods: We retrospectively analyzed bone biopsies from patients with major fractures despite long-term treatment (inadequate responder [IR] n=31) in comparison to patients with untreated osteoporosis (U-OP, n=31) and controls without osteoporosis (Ctrl, n=16). Bone samples were analyzed by histomorphometry and micro-computed tomography. Clinical and bone turnover markers and bone mineral density were assessed.

Results: As compared with U-OP patients, IRs were older (mean age 69.7±8.8 vs 63.3±9.3 years, p=0.007) and had lower mean hip bone mineral density (0.685±0.116 vs 0.786±0.093 g/cm², p=0.019 and T-score (-2.3±0.769 vs -1.6±0.900, p=0.032). BV/TV was lower for IRs than U-OP patients and Ctrl (13.9±3.8% vs 15.2±5.1 and 17.6±5.2%, p=0.044) as was trabecular thickness (145.6±23.1 vs 160.5±22.7 and 153.7±21.4 μm, p=0.033). Mean structure model index (SMI) was lower for IRs than U-OP patients (1.9±0.806 vs 2.4±0.687, p=0.042) and osteoclast number was higher for IRs than U-OP patients and Ctrl (0.721± 0.611 vs 0.394±0.393 and 0.199± 0.071 mm⁻², p<0.001). The mean osteoblast surface (Obl.S/BS) was lower for IR than U-OP patients and Ctrl (1.2± 1.3 vs 1.9±1.4 and 3.0±0.638 mm⁻², p<0.0001), and the mean number of labelled surfaces was lower for IRs than U-OP patients (51.6% vs 87%, p=0.002). Cortical parameters did not significantly differ.

Discussion and Conclusion: We show an imbalance of bone remodeling in favor of bone resorption in IRs. The persistence of high bone resorption suggests insufficient inhibition of bone resorption that could explain the incident fractures with anti-osteoporotic drug use. Adaptation to treatment should be considered to inhibit bone resorption and prevent further fractures.

Keywords: bone, osteoporosis, treatment response, osteoclast, anti resorptive drugs

Résumé : La réponse inadéquate aux traitements anti-ostéoporotiques est liée à la persistance de la résorption osseuse chez les patients ostéoporotiques.

Introduction: Plusieurs traitements ont montré une réduction du risque fracturaire dans l'ostéoporose. Des fractures incidentes peuvent toutefois survenir malgré une bonne adhésion au traitement. Il a été montré que la réponse inadéquate au traitement est liée à une augmentation du taux sanguin des marqueurs de la résorption osseuse. Le profil cellulaire et microarchitectural dans cette population n'est pas décrit. L'objectif était d'analyser la microarchitecture osseuse et de décrire le profil cellulaire osseux des patients ayant une réponse inadéquate au traitement.

Matériels et Méthodes: Nous avons analysé rétrospectivement des biopsies osseuses de patients ostéoporotiques pour lesquels des fractures majeures sont survenues malgré la prise d'un traitement (répondeur inadéquate [IR] n=31) en comparaison avec des patients ayant une ostéoporose non traitée (U-OP, n=31) et en comparaison avec des patients contrôles, sans ostéoporose et sans traitement (Ctrl, n=16). Les biopsies ont été analysées en histomorphométrie puis en microscanner. Les données cliniques, la densitométrie osseuse (DXA), et le taux sanguin des biomarqueurs osseux ont été également colligés.

Résultats: En comparaison avec les U-OP et les Ctrl, les IR sont plus âgés (âge moyen 69.7±8.8 vs 63.3±9.3 et 61.9±7.7 ans, p=0.007). Ils ont une densité minérale osseuse à la hanche totale plus faible que les U-OP (0.685±0.116 vs 0.786±0.093 g/cm², p=0.019) ainsi qu'un T-score plus bas (-2.3±0.769 vs -1.6±0.900, p=0.032). Le BV/TV est également plus bas chez les IR comparativement aux U-OP et Ctrl (13.9±3.8% vs 15.2±5.1 and 17.6±5.2%, p=0.044), de même pour l'épaisseur trabéculaire (145.6±23.1 vs 160.5±22.7 and 153.7±21.4 μm, p=0.033). Le *structure model index* (SMI) était plus bas chez les IR par rapport aux U-OP (1.9±0.806 vs 2.4±0.687, p=0.042). Le nombre d'ostéoclaste (N.Oc/TV) était plus élevé chez les IR que chez les U-OP et les Ctrl (0.721± 0.611 vs 0.394±0.393 et 0.199± 0.071 mm⁻², p<0.001) contrairement à la surface ostéoblastique (Obl.S/BS) qui était plus basse chez les IR que les U-OP et les Ctrl (1.2± 1.3 vs 1.9±1.4 et 3.0±0.638 mm⁻², p<0.0001). De la même façon, le nombre de biopsie ayant des surfaces marquées était plus bas chez les IR que chez les U-OP (51.6% vs 87%, p=0.002). Il n'y avait pas de différence significative concernant les paramètres de l'os cortical.

Discussion et Conclusion:

Nous montrons un déséquilibre du remodelage osseux en faveur de la résorption chez les IR. La persistance d'une hyper résorption suggère une insuffisance de l'inhibition de la résorption osseuse qui peut expliquer la survenue de nouvelles fractures chez des patients traités contre l'ostéoporose. L'adaptation du traitement pourrait être discutée pour renforcer l'inhibition de la résorption et prévenir la survenue de nouvelles fractures.

Mots-clés: Os, ostéoporose, réponse au traitement, ostéoclaste, traitements anti résorbeurs