



HAL
open science

Évaluation de la microarchitecture trabéculaire et des propriétés mécaniques osseuses in vivo chez l'humain par scanner périphérique a haute résolution : application clinique à l'ostéoporose

Nicolas Vilayphiou

► **To cite this version:**

Nicolas Vilayphiou. Évaluation de la microarchitecture trabéculaire et des propriétés mécaniques osseuses in vivo chez l'humain par scanner périphérique a haute résolution : application clinique à l'ostéoporose. Médecine humaine et pathologie. Université Claude Bernard - Lyon I, 2010. Français. NNT : 2010LYO10317 . tel-00730979

HAL Id: tel-00730979

<https://theses.hal.science/tel-00730979>

Submitted on 11 Sep 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE
présentée
devant l'UNIVERSITE DE LYON
pour l'obtention
du DIPLOME DE DOCTORAT
(arrêté du 7 août 2006)
présentée et soutenue publiquement le 15 décembre 2010
par
Monsieur Nicolas VILAYPHIOU

TITRE :

ÉVALUATION DE LA MICROARCHITECTURE
TRABÉCULAIRE ET DES PROPRIÉTÉS MÉCANIQUES
OSSEUSES *IN VIVO* CHEZ L'HUMAIN PAR SCANNER
PÉRIPHÉRIQUE A HAUTE RÉOLUTION : APPLICATION
CLINIQUE A L'OSTÉOPOROSE.

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur R. CHAPURLAT

JURY : Monsieur le Professeur R. RIZZOLI, Président et rapporteur
 Monsieur le Professeur T. THOMAS, Rapporteur
 Madame le Professeur M.C. DE VERNEJOU, Rapporteur
 Monsieur le Professeur D. MITTON
 Monsieur le Professeur R. CHAPURLAT

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

Vice-président du Conseil Scientifique

Vice-président du Conseil d'Administration

Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire

Secrétaire Général

M. le Professeur L. Collet

M. le Professeur J-F. Mornex

M. le Professeur G. Annat

M. le Professeur D. Simon

M. G. Gay

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Faculté de Médecine Lyon Sud – Charles Mérieux

UFR d'Odontologie

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation

Département de Biologie Humaine

Directeur : M. le Professeur J. Etienne

Directeur : M. le Professeur F-N. Gilly

Directeur : M. le Professeur D. Bourgeois

Directeur : M. le Professeur F. Locher

Directeur : M. le Professeur Y. Matillon

Directeur : M. le Professeur P. Farge

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies

Département Biologie

Département Chimie Biochimie

Département GEP

Département Informatique

Département Mathématiques

Département Mécanique

Département Physique

Département Sciences de la Terre

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Observatoire de Lyon

Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon 1

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Institut de Science Financière et d'Assurance

Institut Universitaire de Formation des Maîtres

Directeur : M. le Professeur F. Gieres

Directeur : M. le Professeur C. Gautier

Directeur : Mme le Professeur H. Parrot

Directeur : M. N. Siauve

Directeur : M. le Professeur S. Akkouche

Directeur : M. le Professeur A. Goldman

Directeur : M. le Professeur H. Ben Hadid

Directeur : Mme S. Fleck

Directeur : M. le Professeur P. Hantzpergue

Directeur : M. C. Collignon

Directeur : M. B. Guiderdoni

Directeur : M. le Professeur J. Lieto

Directeur : M. le Professeur C. Coulet

Directeur : M. le Professeur J-C. Augros

Directeur : M R. Bernard

A LA MÉMOIRE DE MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE DELMAS

Remerciements

En mémoire du Professeur P.D. DELMAS, qui m'a accordé sa confiance en m'accueillant au sein de ce laboratoire pour effectuer ce travail de thèse. Je tiens à le remercier pour son encadrement au cours de la première année, et ses encouragements qui ont permis l'obtention de mes premiers résultats.

Je remercie le Professeur R. CHAPURLAT pour avoir repris la direction de cette thèse avec la même confiance que son prédécesseur. Je tiens à le remercier pour son encadrement scientifique, ainsi que pour m'avoir permis et encouragé à présenter mes travaux à plusieurs reprises.

Je remercie le Professeur R. RIZZOLI, le Professeur T. THOMAS et le Professeur M.C. DE VERNEJOU qui m'ont fait l'honneur de juger mon travail. Je remercie aussi le Docteur D. MITTON pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse.

Je remercie le Docteur B. VAN RIETBERGEN pour sa collaboration à tous mes travaux, pour son expertise précieuse et son aide pour la rédaction des articles scientifiques. Je remercie les Docteurs B. KOLLER et A. LAIB, sans oublier tous leurs collaborateurs chez SCANCO Medical AG, pour leur support scientifique et technique sans faille sur l'Xtreme CT.

Merci à tous les collègues de l'unité, autant ceux de l'hôpital Edouard Herriot que ceux de Laennec, ceux qui sont partis et ceux qui sont arrivés : Monique ARLLOT, Yohann BALA, Cindy BERTHOLON, Georges BOIVIN, Olivier BOREL, Anne-Sophie BRAVO-MARTIN, Brigitte BURT-PICHAT, Cyril CONFAVREUX, Baptiste DEPALLE, Audrey DOUBLIER, Delphine FARLAY, Hélène FOLLET, Christine FOURNERET, Evelyne GINEYTS, Gaëlle MARTIN, Blandine MERLE, Hoda NAGY, Jean Baptiste PIALAT, Marlène PIERRE, Nathalie PORTERO-MUZY, Jean-Charles ROUSSEAU, Isabelle RONDY, Catherine SIMI, et Cedric TROLLIET. Je mesure la chance que j'ai eu de n'avoir jamais à traîner des pieds pour venir au labo, cela grâce à votre compagnie au bureau, pendant les déjeuners, les pauses et les déplacements en congrès.

Je remercie mes coauteurs Elisabeth SORNAY-RENDU, Pawel SZULC, et Françoise MUNOZ, ainsi que toutes les personnes impliquées dans les études OFELY et STRAMBO. Je ne saurais dire combien il est agréable de travailler avec vous. Un clin d'œil particulier à Françoise, qui nous laisse pour pleinement profiter de son nouveau statut de grand-mère, entre autre chose... Je te souhaite une retraite bien remplie !

Je remercie Pascale CHAVASSIEUX, Julien Wegzrin et Jean-Paul ROUX, pour leur bonne humeur qui rend les collaborations bien sympathiques.

Merci à Justine BACCHETTA, Anne FOUQUE-AUBERT, Solenn PELLETIER, Nelly GERMAIN, Soizic GUILLOT, Marjorie THOMAS et Doris TRAN, dont les passages au laboratoire ont ensoleillé mes journées de travail. Et ce, malgré le fait de m'avoir souvent confondu avec une édition vivante de « L'informatique pour les Nulles ».

Un clin d'œil à Stéphanie VIGUET-CARRIN, fondatrice du célèbre gang des Stefs, gang terrible s'il en est !!!

Je n'oserai pas oublier Stéphanie BOUTROY, membre notoire du gang sus cité, qui m'a tout appris sur l'Xtreme CT et que j'ai supporté pendant tout ce temps sans jamais bouder mon plaisir. Merci pour tous les fous rires, les corrections hautes en couleurs, et les tous paris idiots chocolatés ! Travailler avec toi est un vrai régal. Un grand Merci pour tout.

Et c'est vrai... la vie, c'est un peu comme une boîte de chocolat, on ne sait jamais sur quoi on va tomber. Sans vous tous, le chocolat n'aurait pas eu la même saveur ces trois dernières années.

Je remercie également tous les membres de la PMO, du service d'ostéodensitométrie, et du service du pavillon F.

A tous mes amis, ceux de PG et d'ailleurs. Avec une mention spéciale pour ceux dont je partage désormais les péripéties du thésard que j'ai souvent vues de loin. A ceux du groupe « Taylor & Couette » : sans la conception et la réalisation de notre superbe robot de cuisine, peut être que je n'aurai jamais eu le goût d'entreprendre cette thèse... finalement.

(D'ailleurs, à quand cette thèse sur la propagation des chocs au sein d'un fameux yaourt ?)

A tous les bons moments passés ces dernières années avec vous.

Je dédie cette thèse à ma famille, et à ma mère en particulier qui nous a tant donné.

Abréviations

DMO	Densité Minérale Osseuse
DMOs	Densité Minérale Osseuse surfacique
DMOv	Densité Minérale Osseuse volumétrique
DXA	Dual X-ray Absorptiometry
QCT	Quantitative Computed Tomography
pQCT	peripheral Quantitative Computed Tomography
HR-pQCT	High Resolution peripheral Quantitative Computed Tomography
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
FEA	Finite Element Analysis
D ₁₀₀	DMO volumétrique totale
D _{cort}	DMO volumétrique corticale
D _{trab}	DMO volumétrique trabéculaire
CTh	Epaisseur corticale
TbN	Nombre de travées
TbTh	Epaisseur trabéculaire
TbSp	Séparation trabéculaire
Tb.Sp.SD	Index de distribution de la séparation trabéculaire
Φ	Ratio (force de chute / résistance de l'os)
OPG	Ostéoprotégérine
RANK	Receptor Activator of Nuclear factor Kappa beta
RANKL	Receptor Activator of Nuclear factor Kappa beta Ligand
QUS	Quantitative Ultrasound
SOS	Speed Of Sound
BUA	Broadband Ultrasound Attenuation
OMS	Organisation Mondiale de la Santé

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION BIBLIOGRAPHIQUE	5
1 LE TISSU OSSEUX.....	8
1.1 ANATOMIE ET ORGANISATION MACROSCOPIQUE DU TISSU OSSEUX	8
1.1.1 Les différents types d'os.....	8
1.1.2 Anatomie d'un os long	8
1.1.3 Surfaces et compartiments osseux	9
1.2 STRUCTURE ET ORGANISATION MICROSCOPIQUE DU TISSU OSSEUX	10
1.2.1 La matrice osseuse.....	10
1.2.1.1 La phase organique.....	10
1.2.1.2 La phase minérale	13
1.2.2 Les cellules osseuses	13
1.2.2.1 Les ostéoblastes et la formation osseuse	13
1.2.2.2 Les ostéocytes	14
1.2.2.3 Les ostéoclastes et la résorption osseuse	15
1.2.3 Le modelage et le remodelage osseux.....	16
1.3 CONCLUSIONS SUR LE CHAPITRE 1	19
2 OSTÉOPOROSE ET PERTE OSSEUSE	20
2.1 PHYSIOPATHOLOGIE.....	20
2.1.1 Définition de l'ostéoporose	20
2.1.2 Facteurs hormonaux	23
2.1.3 Facteurs génétiques	23
2.1.4 Facteurs environnementaux.....	24
2.1.4.1 Facteurs nutritionnels	24
2.1.4.1.1 Calcium et vitamine D	24
2.1.4.1.2 Protéines	24
2.1.4.1.3 Autres nutriments.....	25
2.1.4.2 Activité physique	25
2.1.4.3 Alcool et tabagisme	26
2.2 EPIDEMIOLOGIE	27
2.2.1 Ostéoporose et fractures	27
2.2.1.1 Fractures vertébrales	28
2.2.1.2 Fractures de la hanche	28
2.2.1.3 Fractures du poignet.....	29
2.2.1.4 Coûts des fractures.....	29

2.2.2	Incidence des fractures sur la qualité de vie	29
2.2.3	Le cas de l'ostéopénie	30
2.3	TRAITEMENTS	31
2.3.1	Les traitements existants	31
2.3.1.1	Calcium et vitamine D	31
2.3.1.2	Les bisphosphonates	32
2.3.1.3	Les modulateurs spécifiques de l'activation des récepteurs des œstrogènes	33
2.3.1.4	Le téraparatide	33
2.3.1.5	Le ranélate de strontium	34
2.3.1.6	Le dénosumab	34
2.4	CONCLUSIONS SUR LE CHAPITRE 2	35
3	LES DETERMINANTS DE LA FRAGILITE OSSEUSE	36
3.1	BIOMECANIQUE DE L'OS	36
3.1.1	Généralités sur les tests biomécaniques	36
3.1.2	Caractéristiques biomécaniques de l'os	38
3.1.3	Biomécanique des fractures liées à l'âge	40
3.2	LES DETERMINANTS DE LA RESISTANCE OSSEUSE	42
3.2.1	Macroarchitecture : morphologie de l'os	43
3.2.2	Microarchitecture : l'os trabéculaire	45
3.2.3	Propriétés de la matrice osseuse	49
3.2.3.1	Le minéral	49
3.2.3.2	Le collagène	51
3.2.3.3	Les microfissures	52
3.3	CONCLUSIONS SUR LE CHAPITRE 3	53
4	CARACTERISATION DE LA STRUCTURE OSSEUSE	54
4.1	IMAGERIE 2D	54
4.1.1	Densitométrie ou DXA	54
4.1.1.1	Technique de mesure	54
4.1.1.2	Variables exploitées	55
4.1.1.3	Avantages	56
4.1.1.4	Limites	56
4.1.2	Histomorphométrie	57
4.1.2.1	Technique de mesure	57
4.1.2.2	Variables exploitées	57
4.1.2.3	Avantages	60
4.1.2.4	Limites	60
4.1.3	Radiographie classique	61
4.1.3.1	Technique de mesure	61

4.1.3.2	Variables exploitées.....	61
4.1.3.3	Avantages.....	62
4.1.3.4	Limites.....	62
4.1.4	Ultrasons.....	63
4.1.4.1	Technique de mesure.....	63
4.1.4.2	Variables exploitées.....	63
4.1.4.3	Avantages.....	63
4.1.4.4	Limites.....	63
4.2	IMAGERIE 3D.....	64
4.2.1	Tomographie.....	64
4.2.1.1	Progression de la technologie.....	64
4.2.1.2	Variables 3D exploitées.....	66
4.2.1.3	Limites des mesures <i>in vivo</i>	67
4.2.2	HR-pQCT.....	69
4.2.2.1	Présentation technique.....	69
4.2.2.3	Validation <i>in vitro</i>	73
4.2.2.4	Les premières études <i>in vivo</i>	73
4.2.2.5	Les dernières avancées.....	74
4.2.3	Imagerie par résonance magnétique.....	78
4.2.3.1	Technique de mesure.....	78
4.2.3.2	Variables exploitées.....	79
4.2.3.3	Avantages.....	79
4.2.3.4	Limites.....	80
4.3	ANALYSES EN ELEMENTS FINIS.....	80
4.3.1	Introduction.....	80
4.3.2	Intérêt de la FEA dans l'ostéoporose.....	83
4.3.3	Mise en œuvre.....	83
4.3.3.1	Le maillage.....	83
4.3.3.2	Propriétés des matériaux.....	84
4.3.3.3	Choix du test mécanique et conditions aux limites.....	85
4.3.3.4	Vers l'application clinique.....	85
4.3.4	Validation.....	86
4.3.5	Application <i>in vivo</i>	87
4.3.5.1	QCT et FEA.....	87
4.3.5.2	HR-pQCT et FEA.....	90
4.4	CONCLUSIONS SUR LE CHAPITRE 4.....	90

RÉSULTATS	92
FINITE ELEMENT ANALYSIS PERFORMED ON RADIUS AND TIBIA HR-PQCT IMAGES AND FRAGILITY FRACTURES AT ALL SITES IN POSTMENOPAUSAL WOMEN	93
FINITE ELEMENT ANALYSIS PERFORMED ON RADIUS AND TIBIA HR-PQCT IMAGES AND FRAGILITY FRACTURES AT ALL SITES IN MEN.....	105
PERSPECTIVES & CONCLUSIONS	135
1. QUELQUES TRAVAUX EN COURS.....	136
1.1. DE L'USAGE DU FACTEUR DE RISQUE Φ POUR LA FRACTURE DU POIGNET	137
1.2. EFFETS LONGITUDINAUX DES TRAITEMENTS, SUIVIS PAR HR-PQCT	137
1.3. LES PROPRIETES BIOMECANIQUES DANS LA COHORTE OFELY	139
2. ... LES PROJETS À MOYEN TERME	139
2.1. L'ETUDE MODAM.....	139
2.2. L'ETUDE QUALYOR.....	140
2.3. LES ETUDES OFELY ET STRAMBO.....	140
3. SUR LE LONG TERME, LA PRÉDICTION DES FRACTURES.....	140
4. VERS D'AUTRES APPLICATIONS.....	141
5. CONCLUSION	141
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	142
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	159
ANNEXES	162
ANNEXE 1 : THE LOAD-TO-STRENGTH RATIO SHOWS LIMITED ASSOCIATION WITH WRIST FRACTURE	163
ANNEXE 2 : IN VIVO LONGITUDINAL ASSESSMENT OF MICROARCHITECTURE AND BIOMECHANICAL PROPERTIES IN WOMEN WITH OR WITHOUT TREATMENT: AN HR-PQCT STUDY	164
ANNEXE 3 : ROLE OF MICROARCHITECTURE AND BIOMECHANICAL PROPERTIES OF BONE, ASSESSED NON INVASIVELY WITH RADIUS AND TIBIA HR-PQCT SCANS, ON BONE STRENGTH : THE OFELY STUDY . ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.	

INTRODUCTION
BIBLIOGRAPHIQUE

L'ostéoporose est une maladie qu'on associe souvent de façon réductrice avec le vieillissement des femmes, du fait de la ménopause. D'une façon générale, la maladie est caractérisée par une diminution de la quantité osseuse et une altération de la qualité osseuse. La maladie conduit à une diminution de la capacité du squelette à résister à des contraintes extérieures auxquelles il résistait auparavant, notamment lors de chutes. Cette fragilisation du squelette est synonyme d'un risque de fracture plus élevé alors qu'elles peuvent être d'origine faiblement traumatiques.

En France, parmi les 10,5 millions de femmes ménopausées, 40% d'entre elles sont ostéoporotiques et une femme sur sept (soit 1,5 millions) a déjà présenté une complication fracturaire. Cependant, seulement 800 000 femmes sont prises en charge sur le plan diagnostique et thérapeutique. On considère aussi qu'un homme sur cinq est atteint par la maladie après l'âge de 50 ans.

La méthode de référence clinique pour diagnostiquer l'ostéoporose et évaluer le risque fracturaire est l'ostéodensitométrie, qui mesure la densité minérale osseuse. L'Organisation Mondiale de la Santé a fixé un seuil pour cet examen, au-delà duquel la perte osseuse est caractéristique de la maladie. Cependant cette définition densitométrique de l'ostéoporose ne permet d'identifier qu'une moitié des fractures incidentes, alors que l'autre moitié de ces fractures surviendront chez des femmes ostéopéniques, dont la perte osseuse est intermédiaire. En effet, les gains de densité minérale osseuse surfacique (DMOs) observés liés aux traitements anti-ostéoporotiques n'expliquent qu'une modeste proportion de la réduction du risque de fracture obtenue. Par ailleurs, la DMOs mesurée ne renseigne que sur un aspect de quantité osseuse, et ne permet pas d'étudier des aspects de qualité telle que la microarchitecture osseuse, ou encore la résultante globale de résistance de l'os. Il a ainsi été suggéré que les évaluations de la microarchitecture osseuse et de la résistance osseuse pourraient améliorer la prédiction du risque de fracture et la capacité à monitorer les réponses aux traitements.

Pendant longtemps, cette évaluation de la microarchitecture et de la résistance osseuse ne pouvait être faite que par histomorphométrie ou par essai biomécanique pratiquée sur une biopsie osseuse (hors nécropsie) prélevée au niveau des crêtes iliaques. Ce caractère invasif a fortement limité l'étude de la microarchitecture osseuse sur des populations. Durant la dernière décennie, les techniques d'imagerie 3D, comme l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou la tomographie à rayons X (QCT), ont gagné en résolution et permettent d'étudier la microarchitecture osseuse de façon non-invasive. De plus, il est aussi possible de simuler des essais biomécaniques sur les volumes tridimensionnels capturés, à partir d'analyses en éléments finis. L'IRM a déjà été utilisée pour étudier des sites périphériques ou même la hanche, et présente l'avantage d'être une technique non irradiante. Ceci étant, la résolution en IRM est faible et atteint au mieux 150 à 200 μm dans le plan, pour une épaisseur de coupe variant de 400 à 700 μm . Les techniques de QCT sont également utilisées pour étudier le rachis lombaire, la hanche ou encore les sites périphériques. Des développements dédiés à l'étude de sites périphériques (radius ou tibia distal) ont permis d'aboutir

à un scanner périphérique à haute résolution (HR-pQCT, Xtreme CT, Scanco Medical AG) ayant une résolution isotropique de 82 μm , permettant l'évaluation de la densité minérale osseuse volumétrique dans différents compartiments osseux, de la microarchitecture de ces sites périphériques ainsi que de la résistance osseuse.

Cette thèse s'inscrit dans la continuité de celle de Stéphanie Boutroy, qui a travaillé sur la validation clinique de l'HR-pQCT par l'étude de la reproductibilité de l'appareil, des études de comparaisons entre groupes ostéopéniques vs ostéoporotiques, femmes fracturées vs femmes non fracturées, et une première étude de la faisabilité et la pertinence de l'utilisation clinique des analyses en éléments finis.

Cette thèse a donc pour projet d'avancer plus loin dans l'usage clinique des analyses en éléments finis, pratiquées sur les images d'HR-pQCT chez la femme dans un premier temps, et sans oublier les hommes dans un second temps. Pour présenter ces résultats, ce manuscrit se décompose en 3 parties :

- La première partie consiste en une revue de la littérature, qui nous permettra d'introduire les éléments fondamentaux que sont les aspects tissulaire et cellulaire de l'os, la physiopathologie de l'ostéoporose et ses conséquences, les aspects biomécaniques du squelette, et enfin les aspects technologiques liés à l'imagerie de l'os.
- Une seconde partie présentera les résultats obtenus au cours de la thèse qui viennent d'être évoquées.
- Enfin, une troisième partie de conclusion générale sur l'ensemble des travaux de cette thèse et de présentations des perspectives pour les études ultérieures.

1 LE TISSU OSSEUX

L'os est un tissu conjonctif constitué de cellules dispersées dans une matrice extracellulaire abondante, composée essentiellement de collagène de type I minéralisé constituant la partie porteuse de l'appareil locomoteur.

Les os servent de charpente pour l'organisme, protègent les organes internes, et conjointement avec les muscles organise le mouvement. Ils sont également impliqués dans la formation des cellules sanguines au niveau de la moelle osseuse (hématopoïèse), le métabolisme phosphocalcique, le stockage de minéraux et la régulation acido-basique.

1.1 ANATOMIE ET ORGANISATION MACROSCOPIQUE DU TISSU OSSEUX

1.1.1 Les différents types d'os

Les 206 os du corps humains peuvent être classés selon deux méthodes fondamentales. La première repose sur la localisation anatomique de l'os, qui est axiale ou appendiculaire. La seconde est basée sur la forme de l'os, dont on distingue 2 formes principales : les os longs (radius, tibia, fémur...) et les os plats (crâne, omoplate, côtes...). Ces deux types d'os se distinguent aussi par leur mécanisme de développement. Les os longs sont formés par ossification endochondrale, c'est-à-dire une ébauche cartilagineuse qui est remplacée *in fine* par du tissu osseux. Quant aux os plats, ils sont formés par ossification membranaire, sans ébauche cartilagineuse préalable. Nous nous concentrerons dans ce travail essentiellement sur les os longs.

1.1.2 Anatomie d'un os long

Les os longs présentent un corps, ou diaphyse, et deux extrémités appelées épiphyses. La diaphyse est constituée du tissu compact épais appelé cortex ou os cortical qui enveloppe le canal médullaire rempli de moelle osseuse jaune. Dans l'épiphyse de l'os, recouverte de cartilage articulaire, on retrouve l'os cortical qui enveloppe un compartiment rempli de moelle osseuse rouge hématopoïétique, mais aussi de tissu osseux spongieux autrement appelé os trabéculaire. La zone intermédiaire qui relie diaphyse et épiphyse est le siège de la croissance osseuse : c'est la métaphyse, qui contient le cartilage de conjugaison ou cartilage de croissance. A la fin du processus d'ossification endochondrale, c'est à dire à la fin de la croissance, ce cartilage est complètement ossifié et n'est plus visible.

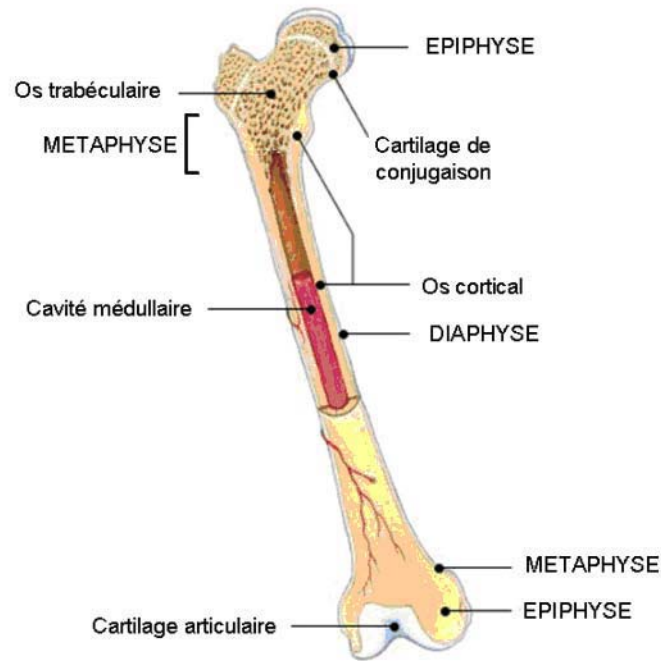


Figure 1 : Schéma d'une section longitudinale d'un os long.

1.1.3 Surfaces et compartiments osseux

L'enveloppe osseuse est constituée d'une couche dense de tissu calcifié, l'os cortical. C'est dans la diaphyse qu'il est le plus épais, et progressivement il s'affine en passant par la métaphyse et l'épiphyse. Ce compartiment cortical est calcifié à plus de 85%, les porosités qui y sont présentes (<15%) sont le siège des vaisseaux sanguins.

Dans l'épiphyse, le compartiment médullaire contient un tissu osseux organisé d'un réseau de plaques ou de poutres calcifiées. Ce sont les travées osseuses qui constituent l'os trabéculaire. Par la suite, on désignera le compartiment médullaire comme le compartiment trabéculaire, dont le volume est minéralisé de 20 à 40%. L'espace séparant les travées osseuses est occupé par de la moelle osseuse, des vaisseaux sanguins, du tissu adipeux et du tissu conjonctif. Dans les cas d'ostéoporose, le volume d'os minéralisé peut n'atteindre que 5 à 10% du volume trabéculaire.

La localisation majoritaire dans l'épiphyse de l'os trabéculaire fait qu'il ne compte que pour 20% de la masse du squelette, alors que l'os cortical compte pour 80% de la masse osseuse totale.

La nature de l'activité métabolique osseuse est similaire pour l'os cortical et trabéculaire, et les échanges avec les tissus mous environnants se font par le biais de deux surfaces. La surface externe de l'os est appelée périoste, alors que la surface interne est appelée endoste. Plus précisément, on peut diviser l'endoste en deux parties, la surface endocorticale et la surface trabéculaire.

Du fait de sa structure, l'os trabéculaire a une surface de contact avec les tissus mous qui est beaucoup plus importante que dans le cas de l'os cortical. Les processus métaboliques de résorption ou de formation osseuse se faisant par le biais de ces surfaces, l'intensité du métabolisme osseux

est normalement plus importante dans l'os trabéculaire que l'os cortical. La conséquence de cela est que les changements dus au vieillissement, à l'ostéoporose ou aux traitements, seront observés en premier dans l'os trabéculaire.

1.2 STRUCTURE ET ORGANISATION MICROSCOPIQUE DU TISSU OSSEUX

Le tissu osseux, qu'on désignera plus simplement os par la suite, est constitué d'une matrice extracellulaire et de cellules. La matrice extracellulaire peut se décomposer en deux phases : la phase organique composée d'eau, de protéines de collagène et non-collagéniques, et la phase minérale constituée de cristaux d'hydroxyapatite.

La composition relative de l'os varie selon le site squelettique, l'âge, la nutrition et éventuellement les maladies atteignant l'os. En moyenne, la phase minérale compte pour 60 à 70% de l'os, l'eau comptant pour 5 à 10%, le reste étant réparti entre les différentes composantes organiques. Par ailleurs, la matrice osseuse n'est pas inerte car des cellules, les ostéocytes, y sont emprisonnées et jouent un rôle dans le métabolisme du remodelage osseux

1.2.1 La matrice osseuse

1.2.1.1 La phase organique

La majeure partie de la phase organique, environ 90%, est constituée de protéines de collagène de type I. Les 10% restant se partageant entre d'autres types de collagène, des protéines non-collagéniques, de lipides et autres macromolécules.

Le collagène est une protéine ubiquitaire constituée de 3 chaînes polypeptidiques, chacune longue d'environ 1 000 acides aminés. Le collagène de type I est lui constitué de deux chaînes α_1 identiques et d'une chaîne α_2 , qui ensemble forment une triple hélice stabilisée par des molécules de pontage entre les chaînes.

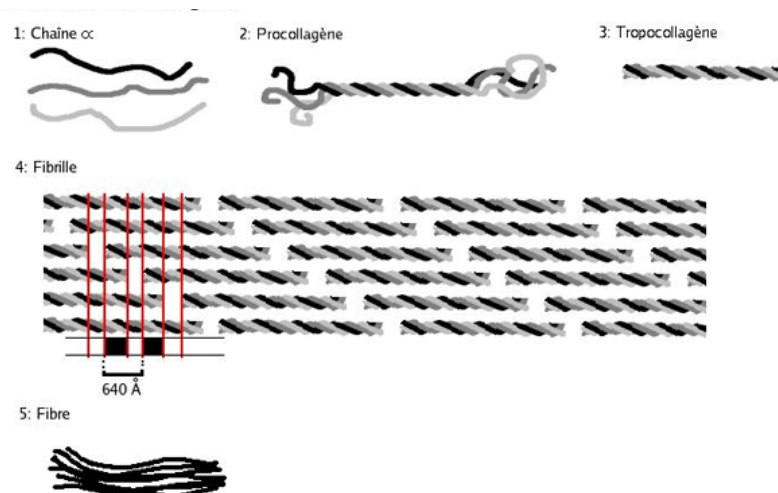


Figure 2 : Arrangement moléculaire du collagène de type I.

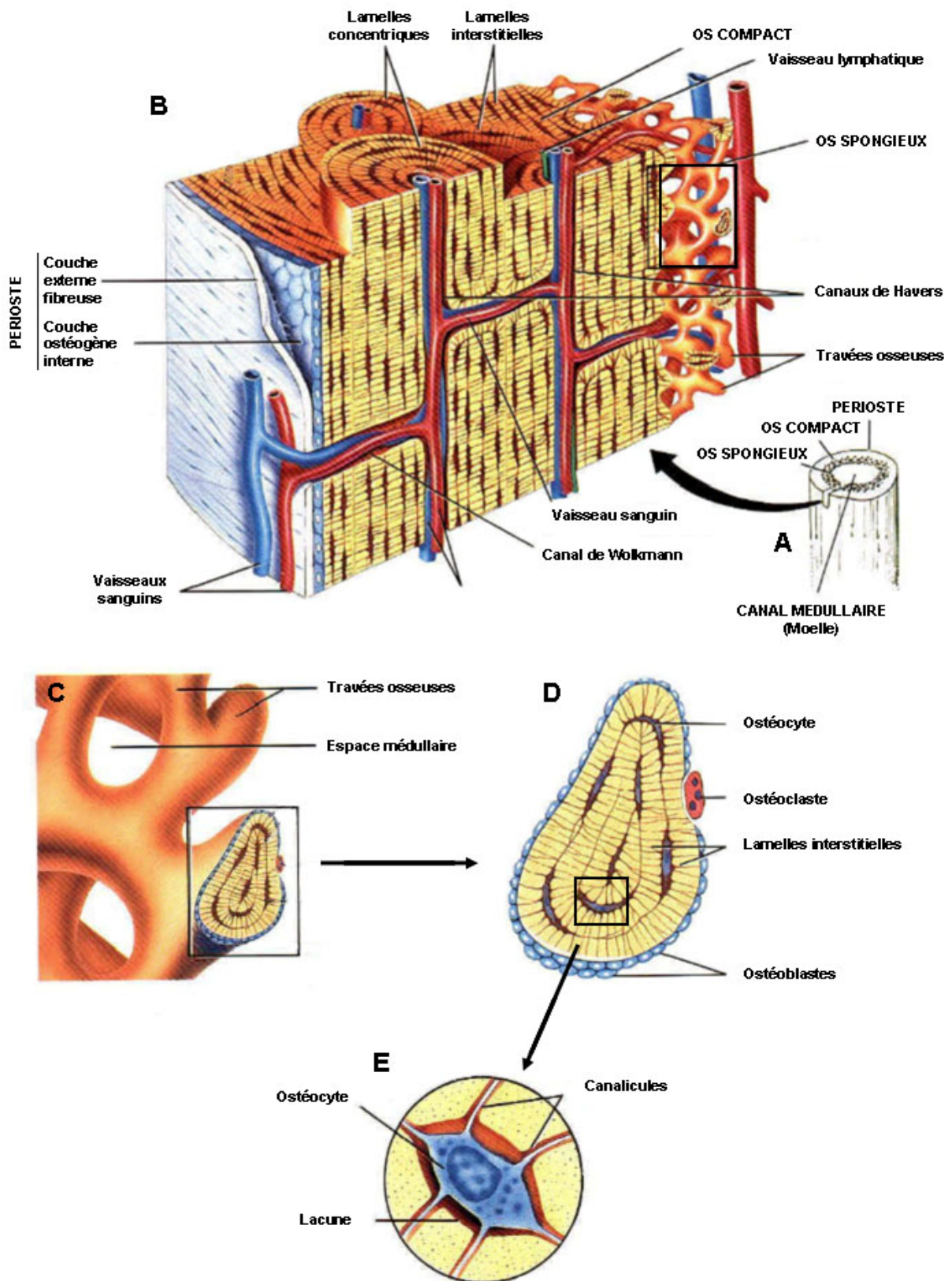


Figure 3 : Structure lamellaire de l'os cortical et trabéculaire (1).

La Figure 2 présente l'organisation du collagène à différentes échelles. L'alignement parallèle de plusieurs protéines de collagène permet d'obtenir une fibrille de collagène. On trouve au sein de ces fibrilles des lacunes dans lesquelles se logeront les cristaux de minéral. Des fibrilles de collagène alignées forment des fibres de collagène, qui elles mêmes s'arrangent en lamelle pour constituer la matrice osseuse. Cela explique la structure lamellaire typique de l'os d'un sujet adulte qui est illustré en Figure 4, et qui permet d'optimiser la densité de collagène au sein de l'os. Ces lamelles sont déposées de façon parallèle le long de surfaces relativement planes comme le périoste ou l'os trabéculaire, ou de façon concentrique lorsque l'os est déposé autour d'un vaisseau sanguin comme cela peut être le cas dans l'os cortical.

Dans ce dernier cas, on nomme ostéon l'ensemble du vaisseau sanguin et des lamelles de matrice osseuse qui l'entoure. Le diamètre de l'ostéon varie de 150 à 400 μm et peut mesurer jusqu'à 2 mm de long. Les ostéons sont reliés entre eux par les restes des ostéons antérieurs, que l'on nomme os interstitiel, ce qui permet de minimiser les espaces vides au sein de l'os cortical et lui assure donc sa structure compacte (Figure 3).

On peut trouver une matrice osseuse dont la structure n'est pas lamellaire. C'est notamment le cas lorsque l'os se forme rapidement par exemple lors de la croissance. Les fibres de collagènes sont assemblées de façon anarchique et constitue alors un os immature qu'on appelle os tissé (Figure 4). Ce type d'os est totalement remplacé par l'os lamellaire à la fin de la croissance et est donc normalement absent chez le sujet adulte. Néanmoins on peut retrouver de l'os tissé sous certaines conditions pathologiques comme la maladie de Paget, certaines métastases osseuses, ou encore au niveau des cals de fracture.

Pour les protéines non collagéniques qu'on trouve dans l'os, on peut citer l'ostéocalcine, l'ostéonectine (2,3), l'ostéopontine ou encore la sialoprotéine osseuse, dont les rôles précis restent à étudier.

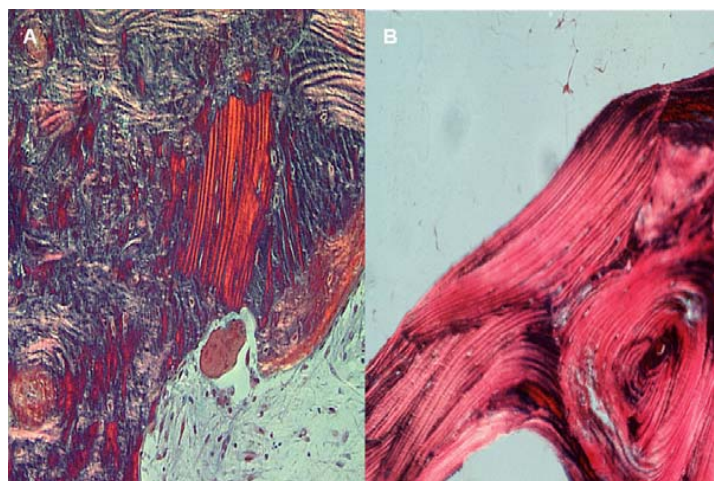


Figure 4 : Différence de structure entre os tissé (A) et os lamellaire (B).

1.2.1.2 La phase minérale

Le composant minéral majeur de l'os est le phosphate de calcium, qu'on trouve sous forme cristalline d'hydroxyapatite de calcium $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$. Ce cristal peut aussi contenir d'autres ions que des carbonates, du magnésium, potassium, strontium, sodium ou fluor. Ce cristal d'apatite est généralement plat, épais de 2 à 5 nm et long de 20 à 80 nm (4). Un os nouvellement formé est moins minéralisé et possède des cristaux plus petits qu'un os âgé (5). Les rôles précis de la taille et de la perfection des cristaux sur l'intégrité de l'os ne sont pas encore déterminés, mais les écarts par rapport à la moyenne de la taille des cristaux pourraient avoir des effets sur les propriétés biomécaniques de l'os (6).

Des substances telles que la tétracycline, les polyphosphates et les bisphosphonates ont une importante affinité avec le phosphate de calcium, et donc par extension avec l'os. Ces affinités ont des applications importantes et différentes. Les polyphosphates peuvent être utilisés en médecine nucléaire combiné à du $(99m)Tc$, marqueur radioactif, qui permet de visualiser les sites actifs de formation osseuse pour diagnostiquer certaines fractures et tumeurs osseuses (7). La tétracycline est un produit fluorescent, qui se fixe sur les sites de formation osseuse et permet donc de les visualiser en histologie (8,9). Les bisphosphonates, connus pour leur action anti-résorptive sur l'os, ont également une grande affinité pour l'os (voir Chapitre 2) (10-13).

1.2.2 Les cellules osseuses

Les cellules osseuses les plus communes sont les ostéoblastes, les ostéocytes, les ostéoclastes et leurs précurseurs respectifs. Chacune de ces cellules a une morphologie et une fonction unique dans le métabolisme osseux, qui consiste en des cycles successifs de dégradation et de formation des surfaces osseuses. C'est ce qu'on appelle le remodelage osseux, qui est un processus qui a lieu en permanence à l'âge adulte, et qui permet au squelette de se régénérer tout au long de la vie.

1.2.2.1 Les ostéoblastes et la formation osseuse

Les ostéoblastes sont les cellules actrices de la formation osseuse. Elles dérivent de cellules souches d'origine mésenchymateuse. Ces cellules souches peuvent se différencier en pré-ostéoblastes, qui aboutiront aux ostéoblastes matures. Les ostéoblastes, cellules de formes cubiques, se groupent sur la surface osseuse (par 100 ou 400 cellules par site de formation osseuse) où elles sécrètent des fibres de collagène non minéralisée, qu'on appelle os ostéoïde, la minéralisation ayant lieu dans un second temps. Lorsque l'os ostéoïde est complètement déposé, les ostéoblastes meurent par apoptose dans 65% des cas (14,15). Dans les autres cas, ils peuvent se reconvertir pour devenir des ostéocytes s'ils se trouvent emprisonnés dans la matrice osseuse, ou alors en cellules bordantes s'ils sont situés au contact de la matrice ostéoïde. La technique de double marquage à la tétracycline permet de mesurer la vitesse de minéralisation à environ 0,7 μm /jour.

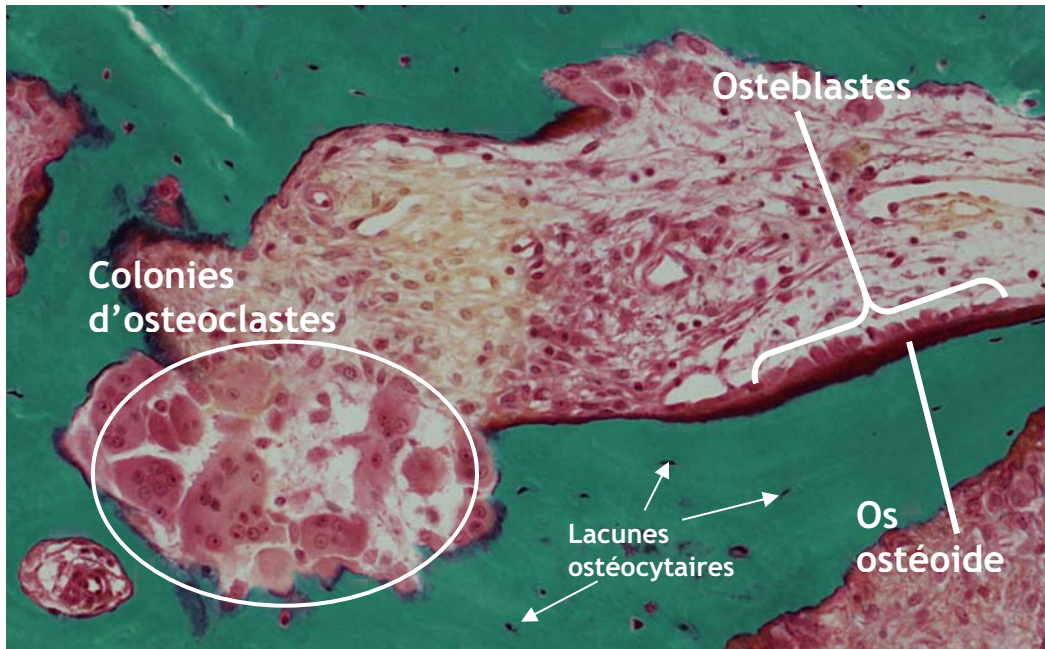


Figure 5 : Vue des différents types de cellules osseuses et leur localisation respective sur la surface osseuse sur une coupe d'histomorphométrie, coloré par le trichrome de Goldner. En vert, le tissu osseux minéralisé. En brun foncé, l'os ostéoïde non minéralisé.

La prolifération, la différenciation et l'activité des ostéoblastes sont influencées par de nombreuses hormones, comme les œstrogènes et les androgènes, l'hormone de croissance, la 1,25-dihydroxy vitamine D3, l'hormone parathyroïdienne et la leptine, ainsi que par de nombreux facteurs de croissance, TGF- β , IGF-1, protéines morphogéniques osseuses, et cytokines IL-1 et IL-6. La quantité d'os ostéoïde formé dépend fortement du nombre d'ostéoblastes impliqués dans le site de formation. Alors que le processus de minéralisation se fait de façon passive, indépendamment des cellules osseuses. La minéralisation peut se diviser en deux étapes : une étape primaire au bout de laquelle (quelques mois) la matrice ostéoïde atteint 50 à 60% de sa minéralisation totale, et une étape secondaire au cours de laquelle le processus est beaucoup plus long. Il peut se passer des années avant que la minéralisation complète n'atteigne son maximum (16). Ce niveau maximum est largement dépendant du taux de remodelage osseux. Dans le cas d'un remodelage osseux élevé l'os peut se trouver relativement hypominéralisé, tandis que lors d'un remodelage osseux faible la minéralisation secondaire peut durer plus longtemps et aboutir à un degré de minéralisation plus élevé.

1.2.2.2 Les ostéocytes

Comme indiqué précédemment, les ostéocytes sont des ostéoblastes qui se retrouvent emmurés dans la matrice de collagène qui vient d'être déposée. Les ostéocytes sont situés dans des lacunes ostéocytaires, qui se trouvent être au carrefour de nombreux et fins canalicules qui parcourent l'ensemble du tissu osseux (15,17,18). Ces canalicules sont le siège d'écoulement de fluide extracellulaire, dont les variations de pressions jouent un rôle dans l'activation d'un cycle de

remodelage osseux ciblé. Une microfissure au sein de l'os, coupant l'un ou plusieurs de ces canalicules, active les ostéocytes qui signalisent le site de la microfissure, de telle sorte que par le biais du remodelage osseux le site endommagé soit remplacé par un os ostéoïde neuf (18). Les ostéocytes ont donc un rôle de mécanotransduction qui participe au maintien de l'intégrité mécanique de l'os.

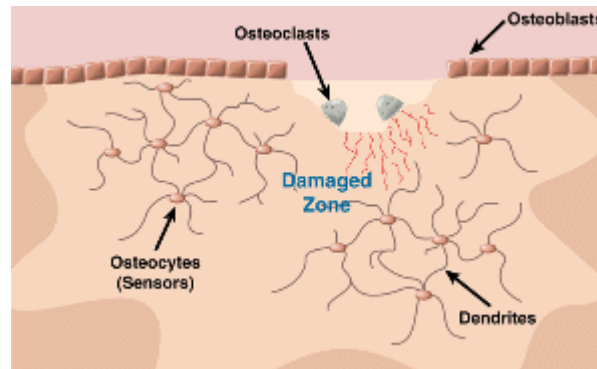


Figure 6 : Les ostéocytes.

1.2.2.3 Les ostéoclastes et la résorption osseuse

Les ostéoclastes sont les cellules actrices de la résorption osseuse. Ils sont caractérisés par leur grande taille, dont le diamètre varie de 20 à 100 μm , et le fait qu'ils sont multinucléés. Leur contact avec l'os est caractérisé par la présence d'une bordure plissée, entourée de protéines contractiles qui assurent le contact avec la surface osseuse créant ainsi un micro-environnement dans lequel se déroule la résorption osseuse (15,19). Des enzymes, des protéases (cathepsine et métallo-protéases) et de l'acide chlorhydrique sont sécrétés au travers de la bordure plissée et permettent la dégradation de la matrice osseuse (20).

Contrairement aux ostéoblastes, les ostéoclastes sont dérivés de cellules pluripotentes de la moelle osseuse, dont découle aussi la lignée des monocytes et macrophages. La différenciation en pré-ostéoclastes puis en ostéoclastes matures est gouvernée en partie par un système de 3 molécules : RANK (receptor activator of nuclear factor kappa B), RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand), et OPG (ostéoprotégérine).

RANKL est situé dans la membrane plasmique des ostéoblastes et sur les cellules stromales de la moelle osseuse. OPG est pour sa part sécrétée par les ostéoblastes. Ces deux molécules sont en compétition pour la liaison avec RANK, récepteur qui se trouve dans la membrane des pré-ostéoclastes. RANKL stimule la différenciation en ostéoclaste, alors qu'OPG inhibe cette différenciation (15,21). Ceci montre un des aspects du couplage entre formation et résorption osseuse, sur lequel nous reviendrons par la suite.

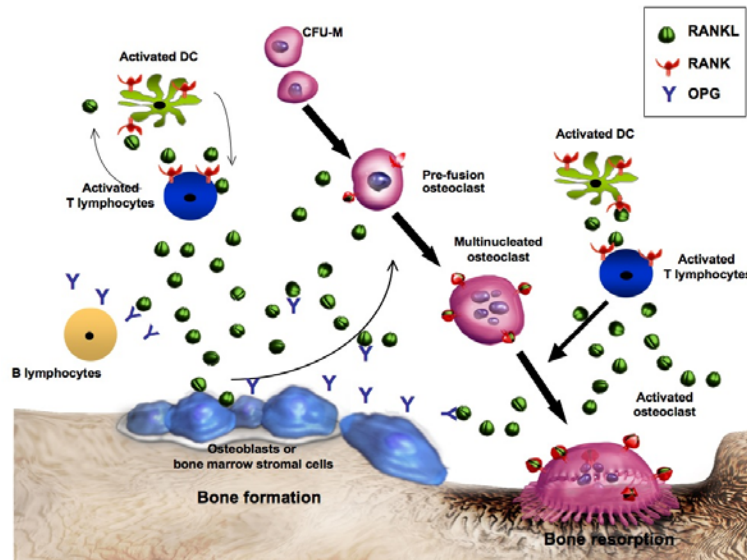


Figure 7 : Le système d'interaction entre RANK, RANKL et OPG.

L'ensemble de la différenciation des ostéoclastes est influencé par de nombreuses hormones, facteurs de croissance et cytokines. Le nombre des ostéoclastes définit l'intensité de l'activité de la résorption qui se renforce avec l'âge, ce qui est une des cibles privilégiées des traitements contre l'ostéoporose.

1.2.3 Le modelage et le remodelage osseux

Le modelage osseux, qui a lieu notamment pendant la période de croissance du squelette ou lors des réparations fracturaires, est un processus de formation osseuse, non précédé de résorption osseuse. On peut aussi noter qu'avec l'âge il existe une croissance très lente du périoste qui augmente par conséquent la section de l'os, et qui répond au principe de modelage osseux.

En comparaison, le remodelage osseux est un processus cyclique continu de résorption suivi de formation osseuse. Ce métabolisme prend le relais du modelage osseux lorsque la phase de croissance est terminée. Un cycle de remodelage osseux démarre par une phase d'activation pendant laquelle sont générés les ostéoclastes, qui détruisent la matrice osseuse pendant la phase de résorption avant d'entrer en apoptose. S'ensuit une phase d'inversion pendant laquelle les ostéoblastes sont générés puis prennent place dans la cavité précédemment creusée par les ostéoclastes. La phase de formation osseuse peut avoir lieu, pendant laquelle les ostéoblastes déposent des fibres de collagènes sous forme lamellaire et non minéralisée. Enfin une phase de repos, ou de quiescence, termine le cycle pendant laquelle les ostéoblastes peuvent entrer en apoptose, devenir des ostéocytes ou des cellules bordantes à la surface de l'os. L'ensemble du site osseux soumis au remodelage osseux est appelé unité multicellulaire de base (BMU), qu'on appelle également unité de remodelage.

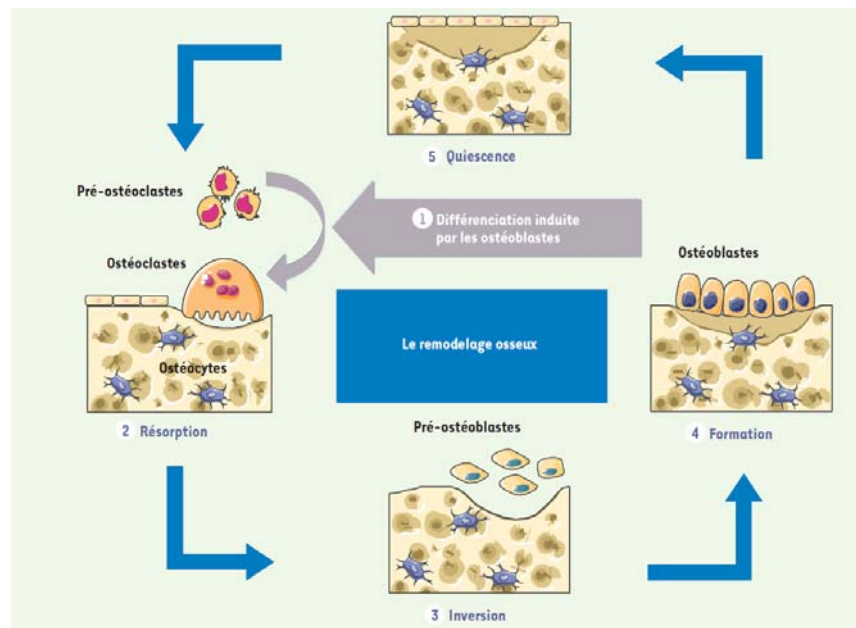


Figure 8 : Le processus de remodelage osseux.

Chez l'adulte en général, la phase de résorption dure 5 à 10 jours. La phase d'inversion dure 30 à 35 jours et alors que la phase de formation peut prendre de 50 à 100 jours. Un cycle de remodelage osseux peut donc prendre de 3 à 6 mois. On estime que 5 à 10% du squelette est renouvelé chaque année du fait du remodelage osseux. Comme nous l'avons vu plus haut, il existe de nombreuses voies de couplage entre résorption et formation osseuse, qui font du remodelage osseux un processus équilibré chez un adulte sain. Cet équilibre est essentiel d'un point de vue métabolique car il permet de remettre en circulation du calcium dans le reste du corps et ainsi assurer l'homéostasie calcique : en effet le squelette contient 99% du calcium stocké dans le corps humain. La majeure partie du remodelage survient au hasard, on parle alors de remodelage stochastique. D'autre part, le remodelage ciblé, déclenché par les microdommages perçus par les ostéocytes, permet de réparer les sites endommagés.

Dans certaines conditions pathologiques, ou avec le vieillissement, cet équilibre résorption/formation osseuse est perdu avec un bilan souvent négatif en faveur de la résorption osseuse, synonyme de perte osseuse. Les traitements anti-ostéoporotiques peuvent aussi altérer temporairement les cycles de remodelage osseux. Par exemple, un traitement par bisphosphonates inhibe dans un premier temps la résorption osseuse, puis dans un second temps la formation osseuse. Dans l'intervalle de temps, le bilan du remodelage osseux devient positif conduisant à un gain de masse osseuse, grâce au comblement de l'espace de remodelage (15).

Le remodelage osseux se passe de façon identique pour l'os cortical ou trabéculaire. Cependant la différence entre la quantité de surface de l'os trabéculaire par rapport à l'os cortical fait qu'il y règne une activité de remodelage 5 à 10 fois plus importante à la surface de l'os trabéculaire.

Comme nous l'avons mentionné, le remodelage osseux est un mécanisme qui permet au squelette de répondre aux charges mécaniques auxquelles il est soumis et d'effectuer les réparations des sites endommagés. Depuis la fin du XIX^e siècle, les anatomistes ont montré que la structure de l'os trabéculaire, qu'on désignera microarchitecture trabéculaire par la suite, est préférentiellement orientée selon les directions des charges principales appliquées à l'os. Cette capacité remarquable de l'os à organiser sa structure interne en fonction de l'environnement mécanique extérieur a été formulée la première fois par Julius Wolff en 1896, connue aujourd'hui comme la loi de Wolff (22). Elle sera reprise plus tard par Harold Frost en 1960, qui la reformule en incluant dans le système d'interactions mécaniques non seulement les muscles et les os, mais aussi les cartilages, tendons, ligaments et fascia (23). Au contraire de Wolff, les travaux de Frost, connus sous les noms de mécanostat ou paradigme d'Utah, sont orientés sur les applications cliniques qui en découlent, et sont régulièrement réactualisés.

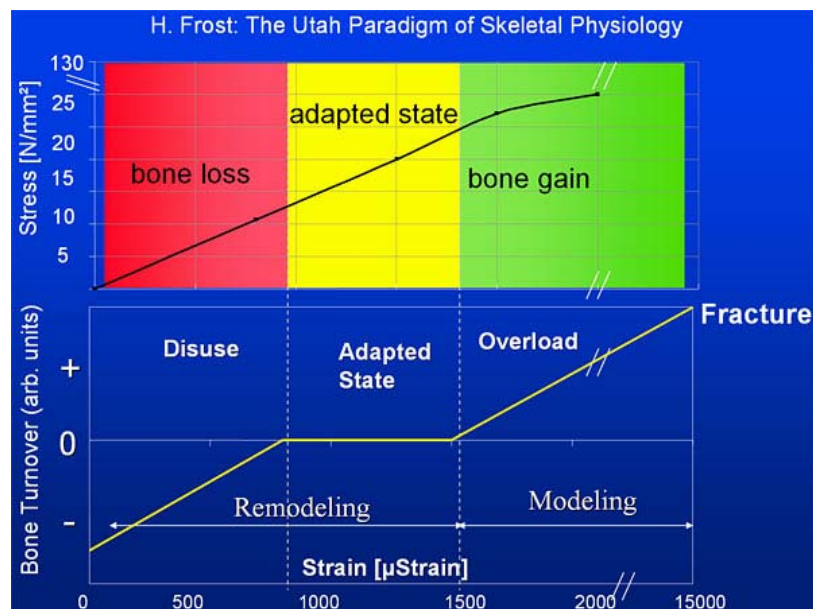


Figure 9 : Le mécanostat de la physiologie squelettique, ou paradigme d'Utah.

Le mécanisme précis expliquant les observations de Wolff et de Frost est un vaste sujet qui reste à étudier dans les détails. Parmi les causes d'origine mécanique qui jouent un rôle sur le remodelage osseux, on peut noter la formation de microfissures dans l'os. Ces microfissures sont le résultat d'une « fatigue » de l'os, dues à une accumulation excessive de charges mécaniques subies. De récentes études montrent que les sites de ces microfissures font l'objet d'un remodelage osseux ciblé (24). Comme nous l'avons évoqué plus haut, les microfissures peuvent entraîner la rupture des canalicules qui constituent des extensions des ostéocytes présents au sein de l'os. Suite à de telles ruptures, les ostéocytes entrent en état de mort cellulaire, déclenchant une signalisation qui attire les ostéoclastes à cet endroit et permet de démarrer localement le remodelage osseux. La résorption a alors lieu jusqu'à l'endroit de la microfissure qui disparaît dans le processus. L'os

ostéoïde nouvellement formé remplace alors l'os précédemment endommagé, et en constitue la forme réparée (25). Ce mécanisme de remodelage ciblé peut se trouver altéré avec l'âge, le nombre des microfissures non réparées augmentant, cette altération peut compromettre la solidité de l'os (26).

1.3 CONCLUSIONS SUR LE CHAPITRE 1

L'os est un tissu vivant, qui se modèle et se remodèle en fonction des contraintes mécaniques extérieures auxquelles il est soumis. Les principaux acteurs du remodelage sont les ostéoblastes et les ostéoclastes, qui déclenchent les mécanismes biochimiques de formation et de résorption de l'os. Plus précisément, il s'agit du dépôt et de la dégradation d'une matrice de collagène, dans laquelle s'insèrent les cristaux d'hydroxyapatite qui minéralisent l'os.

Le remodelage osseux est donc un métabolisme dynamique et interactif, qui est équilibré en termes de résorption et de formation osseuse à l'âge adulte. Ses perturbations à toutes les échelles peuvent compromettre l'intégrité mécanique de l'os : mutation du collagène, défaut de différenciation des ostéoblastes ou ostéoclastes, ou défaut de mécanotransduction par exemple. L'ostéoporose, qui fait l'objet du Chapitre 2, est une des maladies qui affecte le squelette. Son action sur le remodelage osseux en faveur de la résorption osseuse, fait souvent suite à un dérèglement hormonal notamment lors du vieillissement. Ce déséquilibre est synonyme de perte de matériel osseux, qui fragilise l'os et peut conduire à une ou plusieurs fractures.

2 OSTÉOPOROSE ET PERTE OSSEUSE

L'ostéoporose est une maladie qui fragilise le squelette, et qui accentue donc la propension à la fracture. Il est une idée reçue que l'ostéoporose n'atteint que les femmes après la ménopause. La carence en œstrogène qui suit le début de la ménopause dérègle et accélère en effet les cycles de remodelage osseux, mais il ne s'agit pas de l'unique cause de fragilisation des os. De nombreux autres facteurs peuvent avoir une incidence sur les acteurs du remodelage osseux et à différents niveaux.

Les femmes ménopausées ne sont donc pas les seules personnes à risque d'ostéoporose. Et toutes les personnes âgées non plus ne sont pas à risque. En France, 4 femmes sur 10 atteignant l'âge de la ménopause (soit 2 à 3 millions) et 1 homme sur 5 (près de 800 000) auront une ou plusieurs fractures ostéoporotiques passé l'âge de 50 ans. Au-delà de 80 ans, 50% des femmes sont ostéoporotiques (27).

L'ostéoporose est une maladie silencieuse, dans le sens où elle ne présente aucun symptôme apparent. La fragilisation du squelette n'est pas douloureuse, mais continue. Si bien qu'une conséquence de la maladie est la survenue de fractures spontanées, ou suite à un trauma d'ordre mineur tel que la chute à hauteur d'homme. Ce caractère silencieux fait qu'en 1996 on estimait aux Etats-Unis que (28) :

- 77% des femmes ostéoporotiques ne sont ni diagnostiquées, ni traitées.
- 14% des femmes ostéoporotiques sont diagnostiquées, et non traitées.
- 9% des femmes ostéoporotiques sont diagnostiquées et traitées

Le dépistage et la prise en charge de la maladie ont évolué depuis, mais les efforts dans ce sens doivent pourtant être améliorés. En effet avec le vieillissement de la population, le nombre de fractures ostéoporotiques et les conséquences socio-économiques vont « exploser », et font déjà de l'ostéoporose un problème de santé public majeur.

Dans ce chapitre, nous verrons dans un premier temps l'aspect physiopathologique de la maladie, puis les aspects épidémiologiques, notamment en termes d'incidence de fractures. Enfin nous aborderons brièvement les traitements existants contre l'ostéoporose.

2.1 PHYSIOPATHOLOGIE

2.1.1 Définition de l'ostéoporose

Un consensus a pu être trouvé lors d'une conférence internationale, définissant l'ostéoporose comme « une maladie systémique du squelette caractérisée par une masse osseuse abaissée et une altération de la microarchitecture osseuse, responsables d'une fragilité osseuse accrue et donc d'un risque fracturaire élevé » (29).

Cette définition a été enrichie en 1994 de critères diagnostiques basés sur des résultats d'absorptiométrie osseuse, ou densitométrie (DXA) par un groupe d'experts auprès de l'OMS. Cette définition densitométrique indique une ostéoporose si la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) est inférieure de plus de 2,5 déviations standards (DS) à la moyenne de référence (30,31). La moyenne et l'écart-type sont des valeurs de référence qui sont obtenues pour une population jeune dont la période de croissance est terminée, au moment où le capital osseux a atteint son maximum qu'on appelle le pic de masse osseuse. Ces valeurs servent à normaliser les résultats de DMO pour faciliter la lecture du résultat pour le clinicien. Le résultat normalisé est nommé T-score, et est calculé selon la formule suivante (32) :

$$T - score = \frac{DMO_{patient} - DMO_{référence}}{DS_{référence}}$$

Grâce à ce score, il a été défini 4 catégories de statut osseux, qui sont aujourd'hui utilisées pour le diagnostic de l'ostéoporose (Figure 10) :

Normalité	-1 DS < T-score
Ostéopénie	-2,5 DS < T-score < -1 DS
Ostéoporose	T-score < -2,5
Ostéoporose sévère	T-score < -2,5 et présence d'une ou plusieurs fractures par fragilité

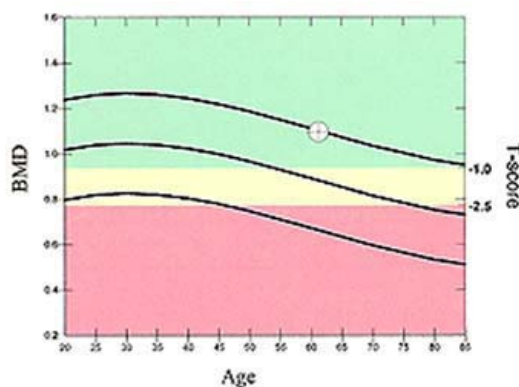


Figure 10 : Courbe représentant la diminution de la DMO avec l'âge, avec le tableau définissant les 4 statuts osseux, qui représente l'outil de référence pour le diagnostic de l'ostéoporose.

Ces critères de diagnostic ont été établis pour des examens de densitométrie fait à la hanche, au rachis lombaire ou à l'avant-bras. Ceci étant, le calcul d'un T-score peut être généralisé pour des mesures faites par d'autres techniques (scanner, ultrason...), à d'autres sites osseux. Des études ont été menées pour tenter d'établir des équivalences avec les résultats de la densitométrie osseuse, mais dans la majorité des cas, les T-scores sont associés à une prévalence de l'ostéoporose ou des risques de fracture qui sont différents, et l'équivalence avec la DXA n'a pas été établie (Tableau 1) (33-35).

Site de mesure	Technique	T-score à 60 ans	Classification OMS	Prévalence de l'ostéoporose (%)
Vertèbres	QCT	-2,5	Ostéoporose	50
Vertèbres	DXA latérale	-2,2	Ostéopénie	38
Vertèbres	DXA	-1,3	Ostéopénie	14
Avant-bras	DXA	-1,4	Ostéopénie	12
Talon	QUS Achilles	-1,5	Ostéopénie	11
Hanche totale	DXA	-0,9	Normal	6
Talon	QUS Sahara	-0,7	Normal	3

Tableau 1 : Estimation du T-score et de la prévalence de l'ostéoporose en fonction du site de la mesure et de la technique utilisée (35).

Les recommandations de 1994 ont récemment été mises à jour (36). Les critères de diagnostic restent similaires à ceux de 1994, mais le col fémoral est spécifié comme site de référence et les valeurs de référence de la population NHANES III (femmes de 20 à 29 ans (36,37)) sont recommandées pour la normalisation des résultats. Par ailleurs, une adaptation des critères diagnostiques est proposée pour le diagnostic des hommes.

Le choix du col fémoral a plusieurs raisons. D'abord la fracture de hanche est la complication la plus grave de l'ostéoporose en termes de morbidité, mortalité et coûts socio-économiques (38). Ensuite les mesures de DMO à la hanche ont la valeur prédictive la plus importante pour les fractures de hanche (39), et prédisent aussi bien les fractures à d'autres sites (vertèbres, poignet) que les mesures de DMO faites à ces mêmes sites (40,41).

On distingue deux types d'ostéoporose : une forme dite primitive, et l'autre dite secondaire ou idiopathique. L'ostéoporose primitive est celle liée à l'âge, cela comprend l'ostéoporose ménopausique qui est la plus connue, ainsi que l'ostéoporose sénile qui atteint les deux sexes après 75 ans. Les ostéoporoses secondaires sont des cas plus rares et peuvent être liées à la prise de certains médicaments comme les corticoïdes (42), à des maladies endocriniennes (hypogonadisme, hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie (43)...), à des maladies métaboliques (malabsorption intestinale (44), insuffisance rénale chronique...), à des maladies inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante...) (45), à des maladies hématologiques (myélome multiple...) mais aussi à d'autres causes telles que l'anorexie nerveuse, l'alcoolisme ou le tabagisme chronique (46,47).

Chez la femme, la grande majorité (près de 90%) des ostéoporoses est primitive alors que chez l'homme, les ostéoporoses secondaires comptent pour au moins 50% des cas. D'autant plus que l'ostéoporose masculine est généralement le résultat d'une association de plusieurs facteurs de risque.

2.1.2 Facteurs hormonaux

La carence œstrogénique joue, dans les deux sexes, un rôle déterminant dans les mécanismes de la perte osseuse liée au vieillissement (48). Chez la femme, l'arrêt brutal à la ménopause de la sécrétion œstrogénique ovarienne est responsable d'une augmentation du remodelage osseux et de l'installation d'un déséquilibre négatif entre résorption et formation osseuse. En effet la carence œstrogénique est associée à la production de nombreuses cytokines libérée au niveau de la moelle osseuse, telles que des TNF α , IL-1, IL-6 et RANKL, qui stimulent la résorption osseuse. Cela a pour conséquence une diminution du matériel osseux, mesurable par densitométrie, et une altération de la microarchitecture corticale et trabéculaire. Chez l'homme, la diminution progressive, de grande variabilité inter-individuelle, et non brutale, de la sécrétion androgénique testiculaire liée au vieillissement explique que la perte osseuse soit moindre ; celle-ci s'explique aussi par le vieillissement ostéoblastique et l'hyperparathyroïdie secondaire à la carence en vitamine D.

D'autres conditions pathologiques associées à une déficience œstrogénique, telle que l'anorexie nerveuse, l'aménorrhée secondaire lié au sport intensif, les anti-aromatases ou l'utilisation d'inhibiteurs de la sécrétion de gonadotropines, ont pour conséquence une perte osseuse accélérée.

D'autres causes endocriniennes peuvent conduire à une perte osseuse. Par exemple, l'hyperparathyroïdie primitive accroît la fréquence d'activation du remodelage osseux, qui entraîne une réduction du volume d'os trabéculaire, mis en évidence par l'histomorphométrie. Un excès d'hormone thyroïdienne (comme dans l'hyperthyroïdie, ou dans des traitements qui utilise cette hormone pour freiner la sécrétion de TSH) augmente la vitesse du remodelage osseux.

Les glucocorticoïdes ont également un effet sur la perte osseuse, principalement en réduisant la formation osseuse (42). De plus il a été démontré que l'administration excessive de glucocorticoïdes diminuait l'absorption intestinale de calcium¹.

2.1.3 Facteurs génétiques

Le patrimoine génétique détermine de 50% à 80% du capital osseux, la variabilité restante étant sensibles aux conditions environnementales (49). L'hérédité est donc un déterminant important du capital osseux acquis en fin de croissance et peut également influencer la perte osseuse relative à l'âge. Les noirs ont en moyenne une densité osseuse plus élevée que les caucasiens ou les asiatiques (50-52). Les filles de mère ostéoporotique ont une DMO plus basse et font davantage de fractures que les filles de mère non ostéoporotique. Cependant, un gène unique codant pour l'ostéoporose n'a pu être identifié ; le déterminisme de l'ostéoporose est multigénique (49).

¹ Les glucocorticoïdes sont d'ailleurs un traitement de l'hypercalcémie.

Des études épidémiologiques ont montré que les polymorphismes du gène codant pour le collagène de type I alpha 1 (COL1A1) étaient corrélés avec la DMO et la survenue de fractures. Ceci a été relié à la formation d'un homotrimère (plutôt que l'hétéotrimère décrit au paragraphe 1.2.1.1) de collagène dans le génotype ostéoporotique (53). Les polymorphismes de nombreux autres gènes sont également à l'étude, tels que ceux du récepteur de l'œstrogène, de la vitamine D, d'IL-1, du TNF α ou d'OPG.

2.1.4 Facteurs environnementaux

Les conditions environnementales pouvant avoir une influence sur le capital osseux constitué pendant la croissance sont l'alimentation, l'hygiène de vie et l'activité physique. Il a été montré que des enfants en carence de calcium ou ayant une faible activité physique peuvent avoir un capital osseux moins important que la normale (52). Ces mêmes conditions chez un adulte pourraient entraîner une perte osseuse accélérée (54,55).

2.1.4.1 Facteurs nutritionnels

2.1.4.1.1 Calcium et vitamine D

Des désordres d'origines environnementales (apports nutritionnels en calcium) ou métaboliques (synthèse de la vitamine D) peuvent être la cause de la fragilisation osseuse.

Chez l'adulte et particulièrement chez la personne âgée, le calcium contribue à la préservation du tissu osseux. Une diminution de cette absorption peut être causée par exemple à une baisse de la consommation de produits laitiers. Mais cela peut aussi avoir pour origine un trouble métabolique par le défaut de synthèse de la vitamine D qui arrive avec l'âge. En effet, le calcium est absorbé par l'organisme au niveau des intestins, et se réalise par l'intermédiaire de la vitamine D. Lorsque la synthèse cutanée et l'apport alimentaire de vitamine D se détériorent, sans une supplémentation appropriée (exogène ou cutané), le métabolisme du calcium est affecté, dans le sens d'une perte osseuse (54,55). Par ailleurs, de récentes études attribueraient à la vitamine D un rôle dans l'ostéoclastogénèse, et dans la régulation de RANKL et d'OPG (56).

2.1.4.1.2 Protéines

L'insuffisance d'apport protéique a un effet négatif sur le statut osseux. En période de croissance, elle contribue à la déminéralisation. Dans la population vieillissante, c'est un facteur de risque de fracture, notamment de la hanche : l'insuffisance d'apport protéique accélère la perte osseuse et majore la sarcopénie (fonte musculaire) et la mauvaise coordination des mouvements, qui elles mêmes favorisent les chutes et augmentent donc le risque de fracture (57,58). De plus, une diminution de l'épaisseur des tissus mous au niveau de la hanche, qui peuvent amortir les chutes, diminue la force nécessaire pour causer la fracture (59).

Les protéines agissent notamment en stimulant la synthèse hépatique d'un facteur de croissance, l'IGF1 qui est, comme précisé dans le paragraphe 1.2.2.1., un activateur de la différenciation des ostéoblastes. Les femmes âgées ayant un taux faible d'IGF-1 sont davantage exposées aux fractures de hanche (60), et un régime plus riche en protéines permet de protéger partiellement de la perte osseuse chez les sujets âgés (61,62). Par ailleurs, une étude prospective effectuée chez plus de 40 000 femmes de l'Iowa (Etats-Unis) a montré qu'un plus grand apport protéique était associé à une réduction du risque de fracture de la hanche (63). En fait, les études récentes montrent que les protéines n'ont pas d'effets délétères lorsque les apports calciques sont suffisants (61,62).

En outre, on considère généralement que l'excès de protéines entraîne une fuite urinaire de calcium, par le biais d'une acidose. De nombreuses études ont montré une relation entre l'apport protéique et le métabolisme du phospho-calcique, le métabolisme osseux, et concluent qu'une déficience ou un excès de protéines peut affecter négativement la balance calcique (55). Un argument indirect en faveur de l'effet délétère d'un apport protéique élevé sur l'os est que la fracture de hanche semble beaucoup plus fréquente dans les pays ayant un apport élevé de protéines animales (64). Cependant cet aspect est à nuancer car les pays dans lesquels l'incidence des fractures de hanche est la plus grande sont ceux ayant la plus longue espérance de vie.

2.1.4.1.3 Autres nutriments

La vitamine K participe à la minéralisation de l'os. Il a été montré que des patients ayant eu une fracture de hanche présentaient une carence en vitamine K1 et K2 (55). Cependant, un effet préventif de l'ostéoporose par la prise de vitamine K n'a pas été observé.

Le magnésium, qui intervient dans le métabolisme de l'hormone parathyroïdienne, peut affecter de façon indirecte le métabolisme osseux (55). Néanmoins, son rôle spécifique sur le maintien de la masse osseuse chez l'adulte n'a pas été identifié.

De nombreuses études sur l'animal et/ou sur l'humain suggèrent que l'aluminium, le zinc, le manganèse, le cuivre et, à des doses très faibles, les vitamines B6, B12 et C pourraient avoir un effet protecteur sur l'os (55). Cependant, leurs rôles respectifs sur le métabolisme osseux restent encore à préciser.

2.1.4.2 Activité physique

L'activité physique est une source de stimuli mécaniques importants pour la constitution du pic de masse osseuse. Il a été montré que des enfants exerçant un sport de haut niveau pouvaient accroître la taille et le contenu minéral osseux (CMO) pendant la période de croissance (52,65), et même que des activités moins intenses mais régulières (jeux, danse, éducation physique et sportive) pouvaient améliorer la masse osseuse. Une étude longitudinale, menée sur une durée de 6 ans sur 53 filles et 60 garçons, a montré que les garçons et les filles les plus actifs avaient un CMO plus

important que leurs camarades inactifs. Cela a été mesuré au rachis lombaire, au col du fémur ou plus généralement sur une mesure faite sur le corps entier (66). Le CMO du corps entier des enfants les plus actifs est 9 et 17% plus important un an après l'arrêt de la croissance que celui des garçons et des filles inactives respectivement (Figure 12). En moyenne, 26% du CMO total chez l'adulte est accumulé pendant les 2 ans autour du pic de masse osseuse.

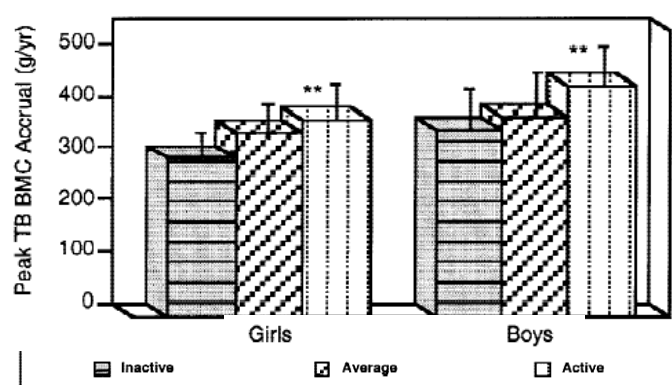


Figure 11 : L'activité physique est un stimulus important pour la constitution du capital osseux. Différences de CMO mesuré sur le corps entier (66).

Par opposition, l'immobilisation est une cause de perte osseuse. Des études ont montré que l'immobilisation forcée chez des volontaires sains résultait en une diminution de la masse osseuse. Une perte osseuse est notamment mise en évidence chez les astronautes au retour de leurs missions spatiales, et ce en dépit d'exercices physiques réguliers. Dans ce cas précis, c'est l'apesanteur qui est mise en cause, qui amoindrit les charges mécaniques que peuvent supporter le squelette (67). Ces observations soulignent l'importance d'une activité physique dite « en charge », telle que la course à pied, pour maintenir la solidité du squelette.

Au niveau cellulaire, l'immobilisation résulte dans une résorption osseuse accrue, associée à une diminution de la formation osseuse. Cette rupture de l'équilibre pourrait être imputée aux ostéocytes. Chez des souris dont les ostéocytes ont été éliminés, il n'a pas été observé de perte osseuse suite à l'immobilisation (68).

2.1.4.3 Alcool et tabagisme

La consommation excessive d'alcool et l'alcoolisme chronique sont des facteurs de risque de l'ostéoporose, particulièrement chez les hommes. Cela est dû à la toxicité de l'alcool sur les ostéoblastes, et aussi parce que l'excès d'alcool est souvent associé à des désordres nutritionnels (46,47). On notera par ailleurs que l'alcoolisme augmente la propension à la chute, et donc le risque de fracture.

Le tabagisme est également associé à un risque accru de fractures ostéoporotiques dans les deux sexes (69). En effet, le tabagisme réduit la production d'œstrogènes, accélère leur dégradation et a un effet toxique direct sur les ostéoblastes. Il en résulte une perte osseuse et une augmentation du risque de fracture. Le tabagisme est aujourd'hui identifié comme un risque de fracture (70).

2.2 EPIDEMIOLOGIE

2.2.1 Ostéoporose et fractures

L'OMS a classé l'ostéoporose comme l'un des principaux problèmes de santé de notre temps, qui doit s'amplifier dans les années à venir avec le vieillissement de la population. En France, 40% des femmes ménopausées et 20% des hommes auront une ou plusieurs fractures ostéoporotiques passé l'âge de 50 ans (27).

Les fractures sont l'expression clinique de l'ostéoporose. Les estimations de l'OMS à l'horizon 2050, sont de 6,3 millions de fractures du col du fémur (30). Bien que la prévalence des fractures soit similaire chez les hommes et chez les femmes tout au long de la vie, la grande majorité des fractures ostéoporotiques intervient chez les femmes âgées. Cela s'explique par un pic de masse osseuse plus faible chez les femmes et à une perte osseuse liée à la ménopause (71). De plus l'espérance de vie des femmes étant supérieure à celle des hommes, elles sont exposées à une masse osseuse réduite pendant une plus longue période. De ce fait, après 50 ans, le risque d'avoir une fracture est de 46,4% pour les femmes et 22,4% pour les hommes (Tableau 2) (72). Chez la femme, le risque de fracture de la hanche est supérieur aux risques combinés des cancers du sein, de l'endomètre et des ovaires.

Site de fracture	Femmes	Hommes
Avant-bras	20,8	4,6
Hanche	22,9	10,7
Humérus proximal	12,9	4,1
Vertèbre	15,1	8,3
Tout type	46,4	22,4

Tableau 2 : Risque résiduel de fracture chez les femmes et chez les hommes après 50 ans (72).

Les fractures ostéoporotiques les plus importantes sont la fracture du poignet, ou fracture de Pouteau-Colles qui survient à partir de 45-50 ans, la fracture vertébrale qui survient plutôt après l'âge de 65 ans, et la fracture de l'extrémité supérieure du fémur qui survient plus tardivement vers 80 ans (Figure 14). Ainsi la fracture du poignet chez une femme ménopausée doit être considérée

comme un signe d'une éventuelle fragilité osseuse, et doit donc faire l'objet d'un examen clinique pour la recherche de facteurs de risque de l'ostéoporose ainsi qu'une ostéodensitométrie.

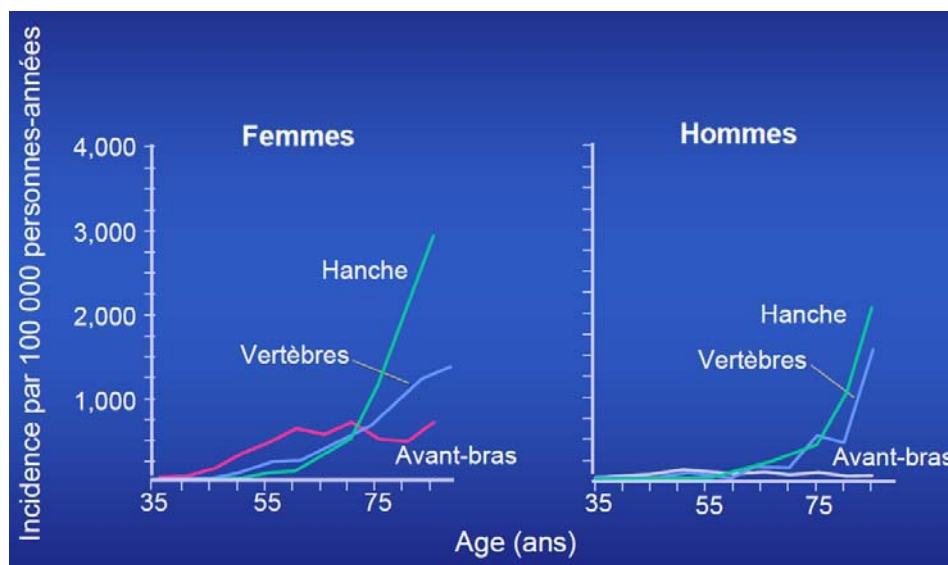


Figure 12 : Incidence des fractures ostéoporotiques en fonction de l'âge et du sexe (72,73).

2.2.1.1 Fractures vertébrales

Les fractures vertébrales, autrefois appelées tassements vertébraux, sont les plus communes. On estime à un tiers le nombre d'entre elles qui sont diagnostiquées cliniquement. En effet, le diagnostic se fait souvent tardivement lorsque le patient se plaint de douleurs dorsales, alors que la fracture peut avoir eu lieu bien avant et n'entraîne pas systématiquement de douleur identifiable selon le degré de déformation de la vertèbre. Par ailleurs, moins de 10% des cas nécessitent une hospitalisation suite à ce type de fracture (74). La prévalence de ces fractures augmente avec l'âge. Par exemple en Europe, la prévalence croît de 11,5% chez les femmes âgées de 50 à 54 ans à 34,8% chez les femmes âgées de 75 à 79 ans (75). Plus généralement, 25% des femmes ménopausées ont eu une fracture vertébrale.

2.2.1.2 Fractures de la hanche

L'incidence des fractures de la hanche augmente exponentiellement avec l'âge, augmentant très faiblement au moment de la ménopause puis de façon dramatique vers 70 ans. Comme évoqué plus haut, le nombre de fracture de la hanche dans le monde devrait passer de 1,66 millions en 1990 à 6,26 millions en 2050 (38,72). En Europe, il devrait plus que doubler dans les 50 prochaines années, passant de 414 000 à 972 000 (76).

A partir de 50 ans, le risque de fracture de la hanche est estimé à 17% chez les femmes et entre 6 à 10% chez les hommes. En France l'incidence des fractures de hanche est 3 fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Ce ratio est moins élevé dans d'autres pays, mais toujours supérieur

à 1 avec beaucoup de variation d'un pays à l'autre : 2,9 en Espagne et au Portugal, 2,3 en Grèce et 1,4 en Turquie.

2.2.1.3 Fractures du poignet

C'est chez les femmes que la fracture du poignet est la plus fréquente, en effet 85 à 90% des fractures du poignet surviennent chez les femmes. Contrairement aux fractures vertébrales ou de la hanche, l'incidence avec l'âge des fractures du poignet augmente après la ménopause pour atteindre rapidement un plateau (Figure 12). Il est suggéré que ce phénomène est lié au fait que les femmes plus jeunes ont tendance à se rattraper sur leurs mains lors d'une chute, alors que les personnes plus âgées n'ont pas le réflexe de le faire du fait d'une coordination neuromusculaire moins bonne, ce qui dans ce dernier cas favorise la fracture de la hanche (77).

2.2.1.4 Coûts des fractures

En 2000, le nombre et le coût direct des fractures ostéoporotiques en Europe a été estimé chez l'homme et la femme (Tableau 3) (78).

	Site de Fracture			
	Hanche	Vertèbre	Autres	Tous sites
Nombre de fractures (en milliers)				
Hommes	179	163	712	1 053
Femmes	711	406	1 622	2 740
Total	890	569	2 334	3 793
Coûts des fractures (en millions d'€)				
Hommes	4556	198	4 003	8 757
Femmes	19 769	521	7 173	27 491
Total	24 353	719	11 177	36 248

Tableau 3 : Nombre et coût direct des fractures ostéoporotiques en Europe (78).

2.2.2 Incidence des fractures sur la qualité de vie

Les séquelles d'une fracture de hanche sont souvent sévères. Chez les personnes âgées, elles résultent en une infirmité permanente chez plus de 30% des patients et à un décès chez 10 à 20% d'entre eux dans l'année qui suit la fracture. En raison des conditions pathologiques associées à la survenue de ces fractures, la morbidité et surtout la mortalité sont plus élevées chez l'homme : le

taux de mortalité au cours du premier mois est estimé de 10 à 14% contre 5% chez la femme. Les fractures de hanche conduisent également à des dépendances physiques et des institutionnalisations. Une étude a montré qu'un an après une fracture de hanche, 40% des patients étaient incapables de se déplacer seul, 60% étaient dans l'incapacité d'effectuer une tâche de la vie courante (conduire ou faire des courses) et que 80% des patients étaient incapables d'effectuer une tâche de la vie courante seul (38).

Les fractures vertébrales sont une cause importante de douleurs dorsales et de perte de taille chez les personnes âgées. Elles sont également associées à des cyphoses, qui entraînent des problèmes respiratoires (79), et à une mortalité accrue (38).

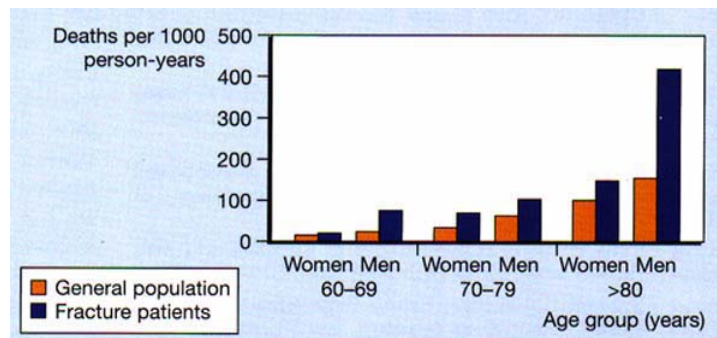


Figure 13 : Taux de mortalité pour des patients fracturés et dans la population générale en fonction du sexe et de l'âge (80).

2.2.3 Le cas de l'ostéopénie

Siris et collègues ont observé dans l'étude NORA - une étude observationnelle, multicentrique et longitudinale composée de 200 160 femmes ménopausées de plus de 50 ans - que le taux de fractures par fragilité est effectivement le plus important chez les femmes ostéoporotiques au sens de la densitométrie (T-score < -2,5 DS) (81). Cependant, ce résultat a été mis en parallèle avec le nombre absolu de fractures par fragilité, dont la distribution est centrée sur le groupe des femmes ostéopéniques (Figure 14). Cela est notamment dû au fait que les femmes ostéopéniques sont plus nombreuses que les femmes ostéoporotiques. Le critère de diagnostic « T-score < -2,5 DS » n'a identifié que 18% des fractures ostéoporotiques, alors 52% de ces fractures sont arrivées chez des femmes ostéopéniques, pour lesquelles un traitement anti-ostéoporotique n'est pas recommandé actuellement. Ces résultats étaient basés sur la mesure de la DMOs de l'avant bras, qui n'est pourtant pas reconnu comme étant un site de référence.

Par la suite, Wainwright et collègues ont rapportés des résultats similaires à partir de données de DMOs mesurés à la hanche dans l'étude SOF (« Study of Osteoporotic Fractures ») (82). Par ailleurs, ces résultats ont été retrouvés dans les cohortes OFELY (83) et Rotterdam (84). Ces résultats ont soulevé le débat sur la sensibilité et la spécificité de la DXA quant à la définition de l'ostéoporose, car l'absence de prévention des fractures chez les femmes ostéopéniques implique de lourdes conséquences socio-économiques. Ils soulignent également le besoin de trouver un critère de

diagnostic complémentaire à la DXA, de façon à pouvoir déterminer quelles sont les femmes ostéopéniques qui sont à risques de fractures ostéoporotiques.

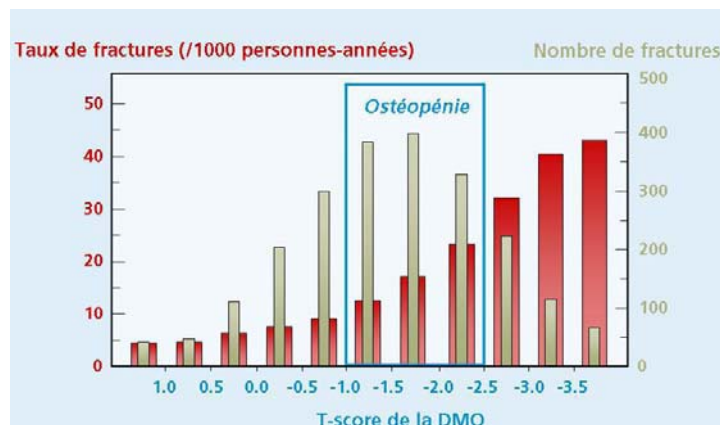


Figure 14 : Taux et distribution des fractures en fonction de la DMO (81).

2.3 TRAITEMENTS

La stratégie actuelle de la prise en charge de l'ostéoporose vise à réduire le risque de fracture.

Une première cible de cette stratégie est la réduction du risque de chute du patient (85,86) :

- correction de l'acuité visuelle
- prise en charge des troubles neuromusculaires ou orthopédiques
- adaptation de l'environnement domestique (lumière, points d'appuis...)
- adaptation des traitements en cours qui peuvent affecter l'équilibre (somnifères ou tranquillisants)

Ensuite, il est recommandé de rechercher d'éventuelles carences en calcium et/ou vitamine D avant d'envisager la mise en route de traitements pharmacologiques, qui seront brièvement présentés au cours de ce paragraphe.

2.3.1 Les traitements existants

2.3.1.1 Calcium et vitamine D

Comme nous l'avons vu au paragraphe 2.1.4.1.1, calcium et vitamine D sont des substances qui lorsqu'elles sont en défaut peuvent conduire à une perte osseuse accélérée. Une carence de l'une des deux substances fait en général l'objet d'une supplémentation alimentaire et/ou thérapeutique. En effet, une carence en vitamine D et calcium peut être une cause d'une hyperparathyroïdie secondaire, qui peut entraîner une accélération du remodelage osseux dont les effets sont délétères sur l'os cortical notamment.

Cependant, les études sur de telles supplémentations isolées comme seule prise en charge de la maladie sont mitigées quant à leur efficacité anti-fracturaire (86-88). Des méta-analyses ont

montrés une réduction du risque de fracture de 13 à 26%, et une réduction du risque de chute de 19 à 26% avec une supplémentation journalière en vitamine D de 700 à 800 UI. Alors que d'autres ont montré une augmentation non significative du risque de fracture de la hanche associée à une supplémentation en vitamine D. Une étude clinique récente sur 2 256 femmes (âge moyen 76 ans) a testé les effets d'une prise orale annuelle de 500 000 UI¹ de vitamine D contre placebo, sur une durée de 3 à 5 ans en cherchant à tester l'hypothèse d'un effet bénéfique de la vitamine D comme seul agent anti-ostéoporotique (87). Les résultats obtenus vont à l'encontre de cette hypothèse, car on relevait 15% de chutes en plus chez les femmes ayant reçu la dose annuelle de vitamine D et 26% de fractures en plus par rapport au groupe placebo. Ces résultats mettent en avant un effet dose qui semblerait plus efficace si elle est répartie dans l'année plutôt qu'en une seule prise unique, sous réserve d'une bonne observance du traitement.

Classiquement, ces suppléments accompagnent souvent un traitement anti-ostéoporotique tel que l'un de ceux qui suivent de façon à rétablir les taux de calcium et vitamine D en cas de carence.

2.3.1.2 Les bisphosphonates

Les bisphosphonates constituent une famille d'agents chimiques découverte dans les années 60, dont l'affinité aux cristaux d'hydroxyapatite est importante. Suivant la formulation du principe actif, leur mode de prescription est variable, tout comme leur assimilation et leur élimination par l'organisme.

Ces molécules inhibent la fonction des ostéoclastes avec une amplitude plus ou moins importante. Du fait du couplage entre résorption et formation osseuse, les bisphosphonates inhibent la formation osseuse, ce qui globalement diminue le remodelage osseux.

Actuellement, les bisphosphonates principalement utilisés dans la pratique clinique sont : l'alendronate, le risédronate, l'ibandronate et le zolédronate. Dans l'ensemble, les études cliniques montrent les bénéfices de ces traitements par un gain substantiel de la DMO mesurée par DXA et de la réduction de l'incidence de fractures ostéoporotiques. Pour l'alendronate, le gain de DMO peut aller jusqu'à 6% sur 4 ans, pour une réduction jusqu'à 55% de l'incidence des fractures vertébrales et 49% pour les fractures non-vertébrales (88,89).

Il n'existe pas de recommandations sur la durée d'un traitement par bisphosphonates, sujet qui fait débat (86). En effet, certains résultats montrent qu'au-delà de 5 ans de traitements, on n'observe que peu d'effets bénéfiques. Par ailleurs, la question de l'inhibition du remodelage osseux pendant une durée si longue pose des questions notamment par rapport à l'accumulation de microdommages au sein de l'os, mais celle-ci n'a pas été mise en évidence chez l'humain (90), seulement dans des modèles canins à forte dose, sans affecter substantiellement les propriétés mécaniques (91).

Enfin, parmi les effets secondaires de ce type de traitement, il y a la rare complication de l'ostéonécrose de la mâchoire, observée essentiellement chez des patients atteints de cancer.

¹ 1UI = 0.25 µg

2.3.1.3 Les modulateurs spécifiques de l'activation des récepteurs des œstrogènes

Le raloxifène est une molécule indiquée pour la prévention ou le traitement de l'ostéoporose chez la femme ménopausée. Cette molécule se lie et active les mêmes récepteurs que les œstrogènes au niveau des os. Ce traitement permet ainsi de freiner l'accélération de la résorption osseuse provoquée par la déficience en œstrogène consécutive à la ménopause.

Delmas a montré dans un essai randomisé qu'il y a un gain modéré de DMO de la hanche et de la colonne allant jusqu'à 2% sur les deux premières années de traitement par raloxifène, alors que le groupe placebo voyait sa DMO diminuer d'1% environ (92). Les études cliniques ont montré sur le long terme son efficacité anti-fracturaire au niveau du rachis lombaire (réduction de 36% sur 4 ans), mais pas à la hanche (88). Par ailleurs le raloxifène permet aussi de diminuer le risque de cancer du sein chez la femme ménopausée (93). Cependant, il amplifie aussi les symptômes vasomoteurs, et le risque de thrombose veineuse.

Le raloxifène offre donc une alternative pour les patientes ménopausées qui montrent une intolérance aux bisphosphonates, dont le risque du cancer du sein est élevé, mais sans symptômes vasomoteurs ou d'historique de thrombose veineuse.

2.3.1.4 Le tériparatide

Le tériparatide (ou parathormone 1-34) est une hormone parathyroïdienne recombinante humaine, synthétisée pour un usage thérapeutique, avec un effet anabolique sur le remodelage osseux. Ce médicament est prescrit en injection sous-cutanée quotidienne pour une durée maximale de 18 mois, majoritairement pour des femmes ménopausées présentant une ostéoporose sévère.

Présente naturellement dans l'organisme, cette hormone peut causer des troubles du remodelage osseux dans des cas d'hyperparathyroïdie par exemple. Dans ce cas précis, la concentration constamment élevée de cette hormone dans le sang stimule le remodelage osseux de façon importante et peut détériorer l'os cortical notamment (43).

Cependant, un effet anabolique stimulant la formation osseuse uniquement peut être obtenu si la concentration de cette hormone est augmentée de façon intermittente et brève. C'est cet effet qui est recherché par la prescription d'une injection quotidienne.

Après 18 mois de traitement, on observe une augmentation de la DMO de $9,7 \pm 7,4\%$ au rachis lombaire, de $2,6 \pm 4,9\%$ à $3,5 \pm 6,8\%$ à la hanche (94). Le traitement est efficace et durable quant à la réduction des fractures incidentes. Pour les fractures vertébrales incidentes la réduction est de 65%, et elle est de 53% pour les fractures non-vertébrales, cependant aucun effet spécifique à la hanche n'a pu être mis en évidence (88).

2.3.1.5 Le ranélate de strontium

Le strontium est un élément chimique de la même famille que le calcium, ce qui lui permet de se substituer à ce dernier dans les cristaux d'hydroxyapatite. Il a été montré *in vitro* que la substitution du calcium par du strontium avait des effets favorisant la formation osseuse et inhibant la résorption (95,96). Cependant l'effet anabolique sur la formation osseuse n'a pas été mis en évidence *in vivo* (97), si ce n'est lors d'une étude clinique très récente précisant l'effet formateur du strontium sur l'augmentation de l'épaisseur de l'os cortical après 2 ans de traitement (98).

D'autres études cliniques sur les fractures ont montré un gain de la DMO sur 3 ans de 14% au rachis et de 8% au col fémoral. La réduction de l'incidence des fractures vertébrales atteint est variable de 38 à 52%, alors que pour les fractures non-vertébrales cette réduction est de 16%, et pas de réduction statistiquement significative pour le col fémoral pris séparément dans la population globale de l'essai TROPOS (88,97,99).

La prise de ranélate de strontium peut déclencher des éruptions cutanées dans les 3 à 6 semaines suivant le début du traitement (incidence 2 à 3/100 000 patientes-année). Il s'agit d'une réaction allergique grave qui peut entraîner l'atteinte d'un ou plusieurs organes, comme le foie ou le rein. Dans ce cas très rare d'allergie au traitement, non décrite pendant les études cliniques, ce dernier doit être arrêté immédiatement et être rapporté à un médecin (100). Au-delà des 6 semaines, la tolérance au médicament est très bonne.

2.3.1.6 Le dénosumab

Le dénosumab est un traitement anti-résorptif comme les bisphosphonates, mais son mode d'action est différent. Il s'agit d'un anticorps monoclonal de type IgG2 qui interagit sur le système OPG-RANK-RANKL décrit depuis 1995, qui régule la production, l'activité et la survie des ostéoclastes (voir Chapitre 1, Figure 7) (15,21,101). Le dénosumab agit comme l'OPG est se lie au ligand RANKL et prévient son interaction avec son récepteur RANK, situé sur la surface des ostéoclastes et des pré-ostéoclastes. Ainsi la résorption ostéoclastique est diminuée ce qui permet un gain de masse et de résistance osseuse par le prolongement de la période de minéralisation de l'os (101).

Les études cliniques ont montré un gain de DMO de 6,5% au rachis lombaire, et de 3,4% à la hanche après 2 ans de traitement (102). Après 3 ans de traitement, d'autres résultats cliniques ont montré une réduction de l'incidence des fractures vertébrales de 68%, et de 40% pour la hanche (103,104).

L'absence d'études comparatives ne permet pas de statuer sur la meilleure efficacité anti-fracturaire du dénosumab par rapport aux autres produits (103).

A ce jour, les effets indésirables observés pendant le traitement sont similaires à ceux observés que dans les groupes placebo. La commercialisation de ce nouvel anti-résorptif est proche, étant donné son approbation récente en 2010 par les agences sanitaires européennes et américaines.

2.4 CONCLUSIONS SUR LE CHAPITRE 2

L'ostéoporose est une maladie systémique du squelette, qui induit des troubles du remodelage et conduit à une perte osseuse systémique synonyme de fragilité. Il s'agit d'une maladie dont les conséquences tant sur le plan social qu'économique en font un problème de santé publique majeur. Le vieillissement de la population devrait amplifier les coûts engendrés par les hospitalisations et/ou institutionnalisations dues à la maladie.

Les traitements existent et présentent une efficacité satisfaisante mais perfectible. Cependant, la prévention au seul moyen de l'ostéodensitométrie est insuffisante. En effet, si le critère de la DMO « T-score < -2,5 DS » permet de déceler une femme sur deux qui fera une fracture ostéoporotique, l'autre moitié des femmes à risques sont ostéopéniques pour l'essentiel. Par ailleurs, les gains de DMO associés à des traitements anti-ostéoporotiques sont relativement faibles comparés à leur efficacité anti-fracturaire observée dans les études cliniques.

La seule mesure de la quantité osseuse est donc insuffisante en termes de prédiction des fractures. Dans le chapitre suivant, nous aborderons la fragilité osseuse par ses aspects mécaniques, la quantité osseuse n'étant qu'une partie au final de cette résultante physique qu'est la résistance mécanique de l'os.

3 LES DETERMINANTS DE LA FRAGILITE OSSEUSE

Comme nous l'avons vu au Chapitre 2, les fractures sont les conséquences les plus dramatiques liées à la détérioration du squelette associées à l'ostéoporose. Le vieillissement de la population et l'allongement de l'espérance de vie font que les prévisions sur le nombre de fractures ostéoporotiques sont alarmantes car elles devraient doubler voire tripler d'ici 2050 **(38,72,76)**. Ce qui amplifie d'autant plus les lourdes conséquences qui ont été évoquées, qui font de l'ostéoporose un problème de santé publique important **(38,78-80)**. Les moyens de préventions et les traitements anti-fracturaire actuels ne suffisent pas à enrayer ces prévisions. C'est pourquoi il est primordial de comprendre l'étiologie de la fracture ostéoporotique. Nous verrons dans un premier temps les principes biomécaniques qui permettent la reproduction des fractures *in vitro*, puis dans un second temps les différents déterminants de la résistance osseuse.

3.1 BIOMECHANIQUE DE L'OS

D'un point de vue mécanique, une fracture correspond à la rupture de l'os qui survient lorsque celui-ci a atteint la déformation maximale qu'il peut supporter. C'est-à-dire que les forces qui s'exercent sur l'os sont supérieures à la force maximale qu'il peut supporter. Pour comprendre et étudier le phénomène de fracture, il est indispensable de connaître les propriétés mécaniques de l'os.

3.1.1 Généralités sur les tests biomécaniques

La résistance des matériaux est un pan de l'ingénierie physique qui permet de caractériser ces matériaux, et d'étudier leur comportement lorsqu'ils sont soumis à des contraintes mécaniques extérieures. D'une façon générale, la caractérisation d'un matériau quel qu'il soit se fait par l'évaluation de sa résistance au moyen de divers essais mécaniques : essai en compression, en traction, en torsion ou en flexion. Ces essais peuvent être monotoniques, pour étudier des cas de chutes par exemples, ou alors cycliques pour étudier la fatigue mécanique engendrée par des gestes répétitifs.

On appelle « biomécanique » l'application de cette science aux matériaux biologiques, dont l'os fait partie. Les tests biomécaniques peuvent être réalisés *in vitro* sur (Figure 15) :

- des pièces entières comme pour les compressions de vertèbres, ou des flexions pour les os longs comme le fémur.
- des échantillons d'os appelés éprouvettes, pour des tests mécaniques à une échelle moins importante.
- des coupes histologiques issues de biopsies osseuses, pour des mesures locales de résistance osseuse par micro ou nanoindentation.

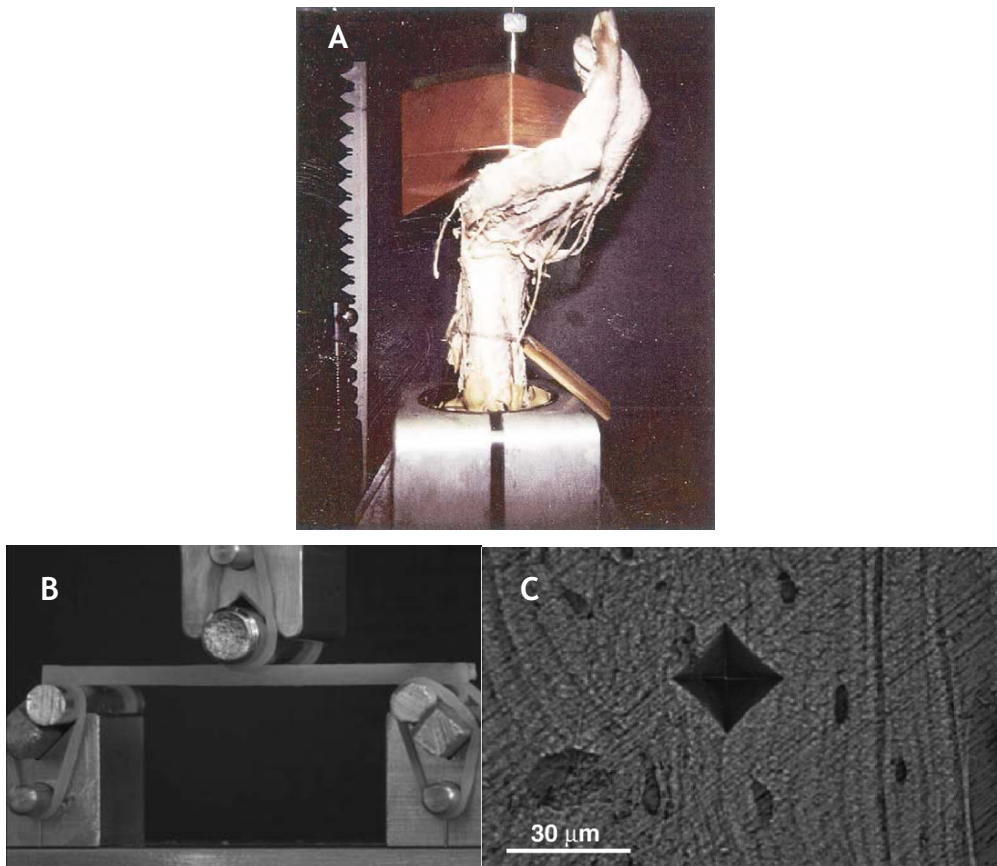


Figure 15 : Divers montages expérimentaux pour la réalisation de tests biomécaniques. (A) Test de compression axiale sur un poignet cadavérique. (B) Test de flexion 3 points sur une éprouvette de hanche. (C) Microindentation avec pointe Vickers pour mesurer la dureté locale de la matrice osseuse.

D'une façon générale, l'ensemble des essais mécaniques consiste à appliquer une force et à enregistrer le déplacement induit dans le matériau. On obtient alors une courbe force/déplacement, équivalente à une courbe contrainte/déformation, qui caractérise le matériau. La force est exprimée en Newtons (N), le déplacement en millimètres (mm), la contrainte en megaPascals (MPa, ou N/mm^2) et la déformation en pourcentage (%). Une courbe force/déplacement ou contrainte/déformation présente généralement deux domaines distincts : le domaine élastique et le domaine plastique (Figure 16).

Le domaine élastique correspond à la partie linéaire de la courbe, où la déformation est proportionnelle à la contrainte exercée, phénomène connu comme la loi de Hooke. La pente de cette droite est appelée constante d'élasticité du matériau, ou module d'Young (E , en MPa) et caractérise la raideur du matériau. Son équivalent pour la courbe force/déplacement est une constante de raideur, ou « Stiffness », exprimée en N/mm . Tant que l'essai mécanique reste dans ce domaine la déformation est réversible : c'est-à-dire que si la contrainte est relâchée, le matériau reprend sa forme d'origine.

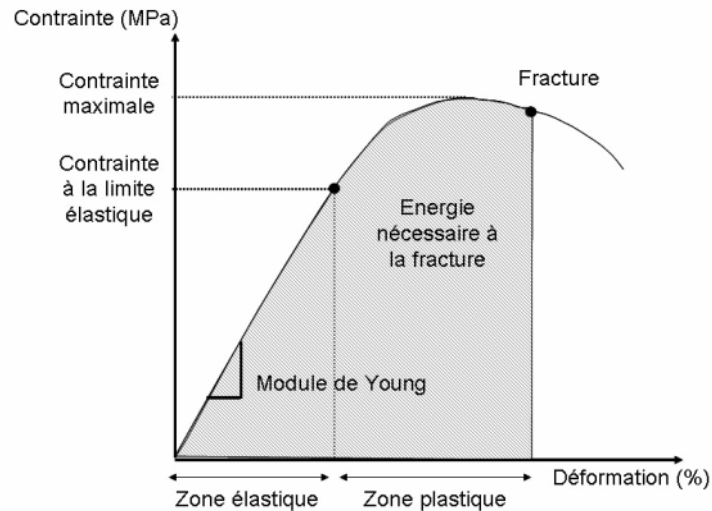


Figure 16 : Courbe contrainte/déformation d'un matériau.

Au-delà d'un certain point, le « Yield point » ou limite d'élasticité, la relation entre contrainte et déformation n'est plus linéaire, et la pente de la courbe diminue. De plus au-delà de cette limite d'élasticité, la déformation créée reste imprimée dans le matériau même lorsque la contrainte est relâchée. Cette rémanence de la déformation caractérise expérimentalement le domaine plastique de la courbe caractéristique.

Une seconde limite caractérise le matériau, et marque la fin du domaine plastique. Il s'agit du point où le matériau ne peut plus se déformer et ne peut plus contenir l'énergie qui lui est apportée par l'essai. C'est la rupture du matériau. La mesure de l'aire sous la courbe jusqu'au point de rupture caractérise l'énergie absorbée par le matériau pendant l'essai mécanique, c'est la mesure de la ténacité ou « toughness ».

La longueur du domaine plastique définit une autre propriété du matériau. Si la rupture a lieu rapidement après avoir dépassé la déformation limite du Yield point, le matériau est dit fragile ou cassant. Au contraire, si le matériau peut supporter une importante déformation au-delà du Yield point, le matériau est dit ductile.

3.1.2 Caractéristiques biomécaniques de l'os

Comme nous l'avons vu au Chapitre 1, l'os est un tissu composite constitué d'eau, d'une phase minérale et d'une phase organique. Le minéral contribue à la raideur de l'os, qui définit le domaine élastique, tandis que le collagène définit sa ductilité, *i.e.* sa capacité se déformer dans le domaine plastique (Figure 16) (105,106).

De plus, l'os cortical comme l'os trabéculaire sont tous deux des matériaux anisotropes, et n'ont donc pas les mêmes propriétés biomécaniques selon la direction dans laquelle une force est

appliquée. Des tests mécaniques en traction sur un os long ont montré que la résistance de l'axe longitudinal était supérieure à celle dans un axe transversal ou oblique (Figure 18) (107). Des modules d'Young variables entre 0,1 et 4,5 GPa ont été mesurés, en fonction du degré de minéralisation et de l'orientation de l'os trabéculaire (108). D'autres ont mesurés des modules variant de 10 à 23 GPa, en fonction de la méthode de mesure choisie (109-111).

On définit aussi le coefficient de Poisson, qui détermine la déformation dans le sens perpendiculaire à la contrainte appliquée. Notons aussi que l'os a des propriétés viscoélastiques, du fait de sa composition en eau, qui sont perdues lorsque l'os est séché (112). Grâce à cette caractéristique, l'os hydraté absorbe plus d'énergie que lorsqu'il est sec.

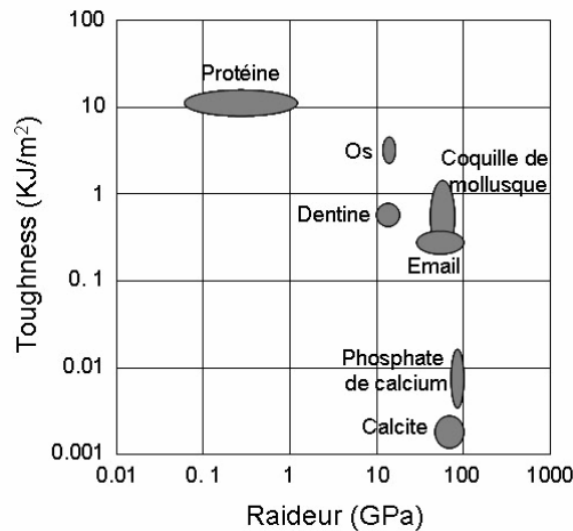


Figure 17 : Cartographie des matériaux en fonction de leur ductilité et de leur raideur. Les protéines sont en général ductiles, alors que les minéraux sont cassants. Des matériaux composites comme l'os, la dentine ou l'émail associent ces deux caractéristiques mécaniques.

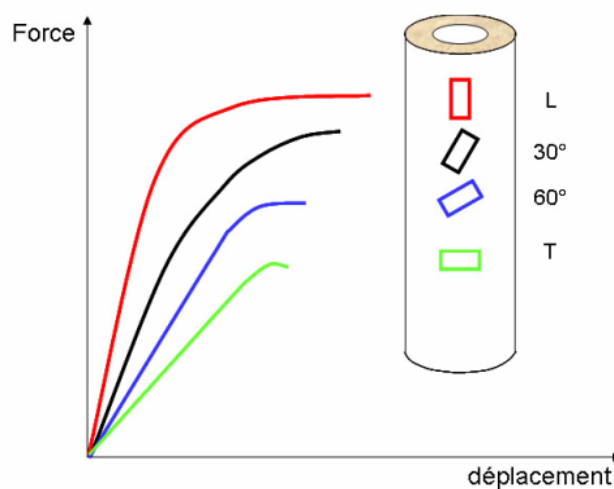


Figure 18 : Anisotropie de l'os. Essais mécaniques en traction dans quatre orientations sur de l'os cortical fémoral : traction longitudinale (L), tractions à 30° et 60° de l'axe du fémur et traction transversale (T). La résistance en traction dans l'axe longitudinal de la diaphyse fémorale est plus grande que dans l'axe oblique ou transversal (107).

3.1.3 Biomécanique des fractures liées à l'âge

Comme nous l'avons évoqué, une fracture arrive lorsqu'une force extérieure dépasse la capacité de l'os à se déformer ou à absorber l'énergie du choc. L'étiologie de la fracture dépend donc d'un rapport de forces illustré en Figure 19, dont les déterminants sont « environnementaux » pour ce qui définit les forces extérieures d'une part, et propres au squelette d'autre part.

Les charges appliquées à l'os dépendent de l'amplitude et de la direction des forces liées à l'activité exercée. Par exemple, les charges appliquées à un fémur lors d'une chute dépendent de la hauteur de chute, de l'orientation de la chute (de face, de côté ou de dos), de la surface de contact au moment de l'impact, de l'épaisseur des tissus mous qui absorbent le choc transmis à la hanche, et de la capacité de l'individu à se réceptionner (113-115). La capacité de charge de l'os dépend elle de la morphologie de l'os et des propriétés mécaniques de la matrice osseuse.

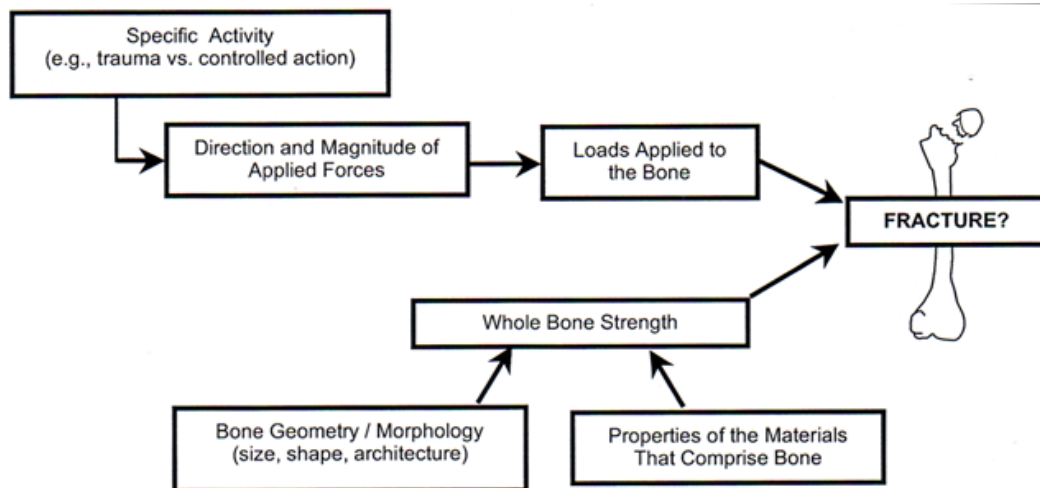


Figure 19: Etiologie de la fracture.

Ce rapport de forces a été mis en avant dans diverses études cas-contrôles (77,116). Dans le cas de l'étude SOF (« Study of Osteoporotic Fractures »), Nevitt et Cummings ont étudié des femmes âgées ayant fait une chute entraînant une fracture de la hanche (n=130), du poignet (n=294) ou n'ayant pas eu de fracture (n=467). Ils ont observé que parmi les femmes qui tombaient sur la hanche, celles qui tombaient de côté avaient un risque accru de fracture de la hanche, alors que celles qui tombaient en arrière avaient un faible risque pour cette même fracture. Parmi celles qui tombaient sur leurs mains ou sur leur hanche, le risque de fracture était deux fois plus important pour chaque diminution d'un écart-type de la DMO mesurée en DXA (77). Greenspan a comparé de son côté des personnes âgées ayant fait une chute avec fracture de la hanche (n=72) et des personnes ayant fait une chute sans fracture. Elle a trouvé qu'une faible DMO de la hanche, qu'un faible indice de masse corporel et que les caractéristiques de la chute elle-même étaient des facteurs indépendants du risque de fracture de la hanche (116).

Lorsqu'il est possible de quantifier l'une et l'autre partie du rapport de force, il est possible de définir un facteur de risque, noté Φ , qui est le ratio direct de la force extérieure sur la capacité de résistance osseuse, autrement dit la force de l'os. Si Φ est supérieur à 1, il y aura fracture en cas de chute. Inversement si le ratio est inférieur à 1, la fracture n'aura pas lieu (117-121).

$$\Phi = \frac{\text{Force extérieure}}{\text{Force osseuse}}$$

En prenant en compte ces différents paramètres, la stratégie de prévention des fractures vise à faire diminuer ce ratio Φ , soit par la réduction des charges appliquées du numérateur, soit par l'accroissement de la force osseuse au dénominateur par un moyen thérapeutique, ou parfois en jouant sur les deux aspects simultanément.

Différentes stratégies existent pour réduire les charges appliquées au squelette, il existe des programmes d'apprentissage pour amortir les chutes (122-124), ou encore le port d'un protecteur de hanche, dont l'efficacité dans la pratique est remise en cause (125,126).

Sur l'accroissement de la force ou résistance osseuse, la voie pharmacologique a démontré ses effets anti-fracturaire mais sans mesurer leurs effets quantitatifs sur la force osseuse (121). Mais des études montrent que la stimulation mécanique des jambes permet d'en prévenir la perte osseuse lors d'expérience d'alitement prolongé (127). Par ailleurs une récente méta-analyse montre qu'un programme d'exercices physique suivi régulièrement permet de maintenir la force osseuse chez des femmes ménopausées, à défaut de l'accroître comme cela est possible chez l'adolescent en période de croissance (128). Ces dernières études vont dans le sens du mécanostat de Frost (voir Chapitre 1) selon lequel le squelette adapte ses capacités mécaniques à son environnement extérieur (22).

Une telle approche mécanique paraît séduisante pour la pratique clinique, et permettrait de mieux comprendre les mécanismes qui conduisent à la fragilité osseuse. De fait c'est tout un pan de la recherche biomécanique dans l'ostéoporose qui s'oriente dans ce sens car elle n'est aujourd'hui pas accessible pour la pratique clinique. En effet, la mesure standard de la DMO en DXA ne quantifie que la quantité d'os et non pas la résultante mécanique à laquelle elle participe. Des études montrent que la DMO compte pour 60 à 70% de la résistance de l'os (129,130). Néanmoins, la réduction du risque de fractures vertébrales obtenu par des traitements anti-résorptif n'est attribuée que faiblement à l'augmentation de la DMO (131,132).

Dans le Chapitre 4 nous reviendrons sur les moyens disponibles, mais peu répandus, pour mesurer la force ou résistance osseuse *in vivo*.

3.2 LES DETERMINANTS DE LA RESISTANCE OSSEUSE

La résistance de l'os à la fracture dépend non seulement de facteurs quantitatifs de masse osseuse, accessible par la DXA de façon standard, mais également de facteurs dits « qualitatifs » ayant trait à la macro- et microarchitecture osseuse, les microfissures et les propriétés intrinsèques de la matrice osseuse. Ces derniers aspects sont connus comme les composants de la « qualité osseuse », qui nuancent et complètent la mesure de quantité fournie par la DMO par exemple (Figure 20). Pour autant ces aspects font l'objet de mesures tout à fait quantitatives (133,134).

L'ensemble des paramètres de quantité et de qualité osseuse sont les déterminants de la résistance osseuse, et sont chacun régulés par le remodelage osseux. De ce fait, les maladies et les traitements qui ont un effet sur le métabolisme osseux influencent *in fine* la résistance mécanique osseuse.

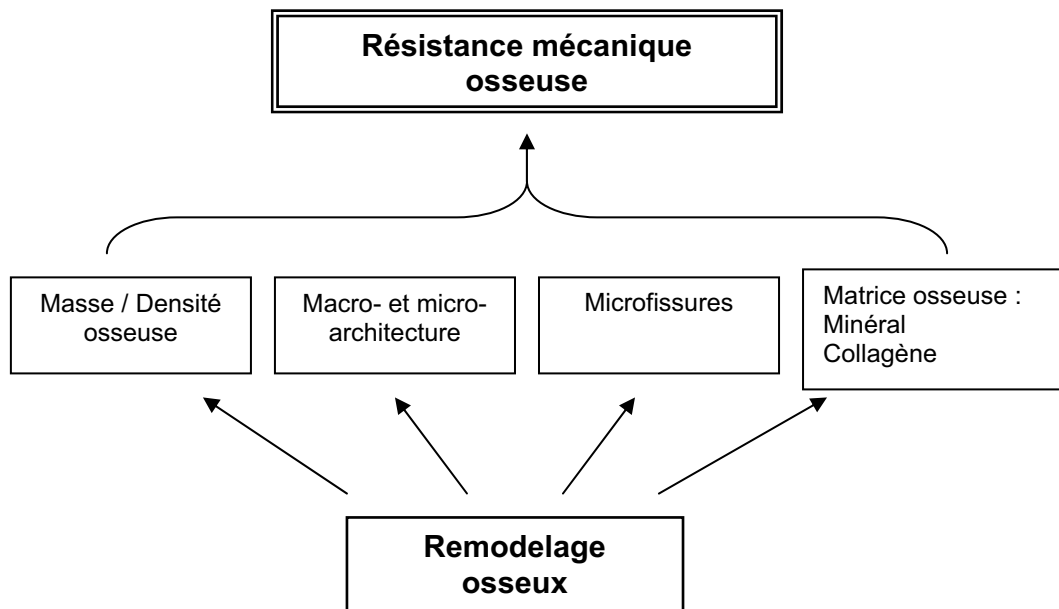


Figure 20 : Les déterminants de la résistance osseuse.

Pour étudier l'ensemble de ces déterminants, il faut réaliser que l'os est un tissu vivant capable de se renouveler et de se réparer, tout en s'adaptant à son environnement mécanique, cellulaire et hormonal. En effet, en réponse à de fortes sollicitations mécaniques, l'os peut s'adapter en modifiant sa taille, sa forme et/ou les propriétés de sa matrice. Par exemple on peut noter une augmentation du volume des os du bras dominant comparé au bras non dominant chez les joueurs de tennis (135). A l'inverse, on observe au retour des missions spatiales des astronautes une perte osseuse imputée à l'apesanteur (67), phénomène qu'on retrouve lors d'expériences d'alitement prolongé (136). Par ailleurs, il a été observé dans un modèle de souris d'ostéogénèse imparfaite que des défauts du collagène pouvaient conduire à des changements favorables de géométrie osseuse, conduisant paradoxalement à une fragilité osseuse exacerbée (137). Pour terminer sur

cette introduction aux déterminants de la résistance osseuse, il faut garder à l'esprit qu'à toutes les échelles, il existe des liens entre les propriétés que nous venons d'évoquer et que c'est l'ensemble de ces déterminants qui résultent en la résistance osseuse (Figure 21). Nous allons maintenant décrire ces déterminants pour mieux comprendre la part de chacun dans la résistance mécanique de l'os.

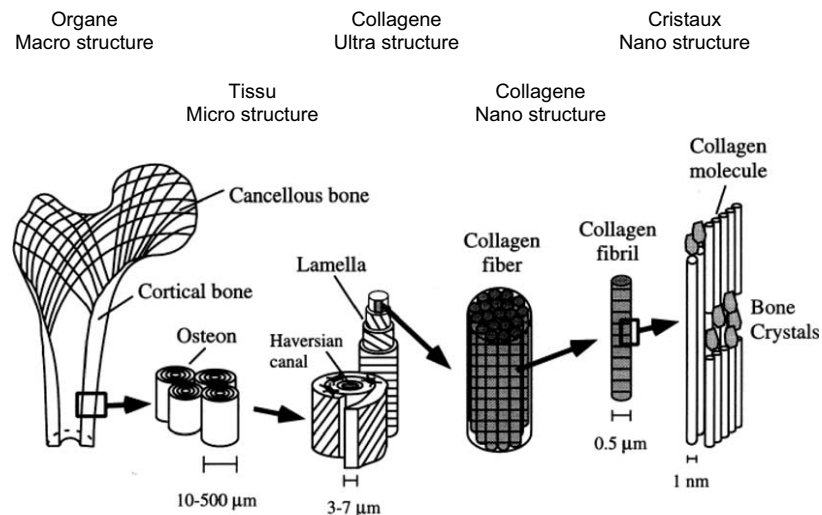


Figure 21 : Les déterminants de la résistance osseuse à différentes échelles (138).

3.2.1 Macroarchitecture : morphologie de l'os

La morphologie de l'os, qu'on peut décomposer en dimensions et forme de l'os, joue un rôle majeur dans la résistance de l'os (139). Dans les os longs, le diamètre externe de l'os et l'épaisseur de l'os cortical (de l'ordre du mm) assurent le support des contraintes mécaniques en conférant au squelette sa rigidité.

On montre en résistance des matériaux que la résistance en flexion d'un objet cylindrique est dépendante de son diamètre externe. Les os longs ont une forme tubulaire s'approchant du cylindre. Ainsi on a pu observer au cours d'essais mécaniques sur nécropsies osseuses humaines que les radius et fémurs les plus volumineux étaient plus résistants, phénomène aussi observé sur les vertèbres (114,140,141). Des observations cliniques ont également mis en évidence l'importance de cet aspect macroarchitectural de l'os (142-148). Par exemple, la diminution de la section transversale du radius est un facteur de risque de fracture du poignet chez les jeunes filles (142) et les femmes ménopausées (143), et les individus ayant un petit corps vertébral sont plus sujets aux fractures vertébrales (144). De plus, certains paramètres géométriques de la hanche contribuent au risque de fracture de cet os (145-148). En effet, l'augmentation de la longueur de l'axe du col du fémur serait un prédicteur indépendant du risque de fracture de la hanche (147, 148).

Les charges appliquées au squelette sont généralement une combinaison de forces de compression ou de tension par le jeu d'effets de flexion ou de torsion. Pour ce qui concerne les forces de tension, la résistance à ce type d'effort est liée à la distribution du matériau par rapport à l'axe d'application des forces de flexion ou de torsion. Par exemple, si la masse osseuse est distribuée loin de l'axe de torsion, la résistance à cette contrainte est meilleure. Il s'agit d'une propriété mécanique attribuée au « moment d'inertie ». Pour un cylindre, le moment d'inertie est proportionnel à son diamètre à la puissance 4. Ainsi, une légère augmentation du diamètre externe d'un os long est susceptible d'augmenter la résistance à la flexion ou la torsion (Figure 22 et 23).

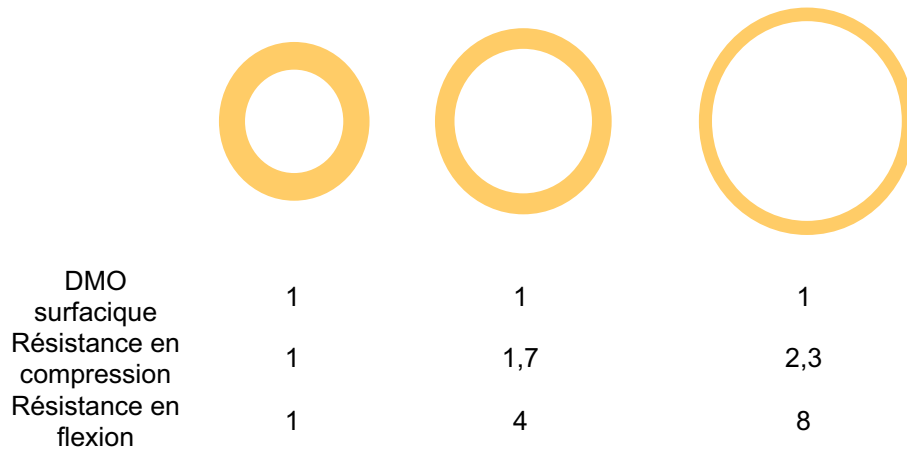


Figure 22 : Effet de la géométrie sur la résistance mécanique en compression et en flexion des os longs. Pour 3 cylindres disposant de la même quantité de matière, la résistance à une tension est dépendante de la section du cylindre, qui définit par ailleurs le moment d'inertie du matériau. Dans le meilleur cas ici, on peut obtenir jusqu'à une résistance 8 fois plus importante à une tension pour une distribution de matériau optimisée.

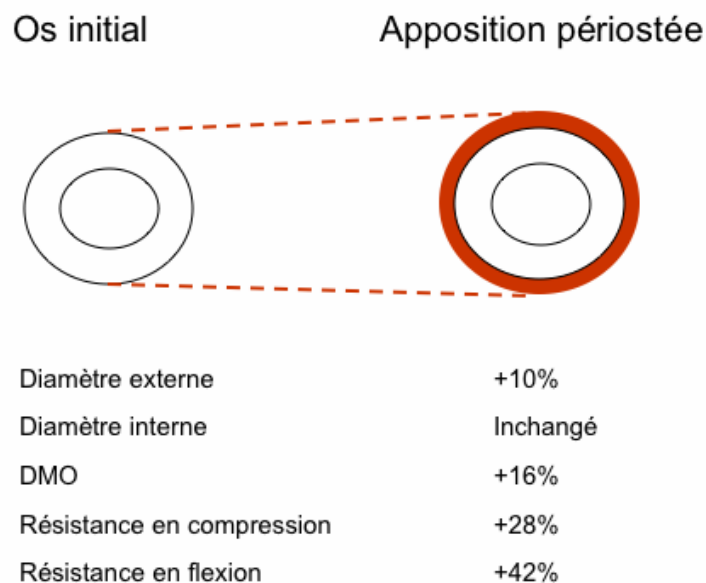


Figure 23 : Phénomène d'apposition périostée qui augmente le diamètre extérieur de l'os, et ses conséquences mécaniques.

Pour une augmentation relativement faible du diamètre externe de l'os (10%) on peut obtenir une augmentation de la résistance qui va de +28% en compression, à +42% en flexion (Figure 23). Ainsi, une faible variation de la DMO peut avoir d'importantes conséquences sur le plan mécanique. Ce type de phénomène est connu pour avoir lieu avec le vieillissement des os longs (149). Avec l'âge, une résorption osseuse s'opère sur la face endostée de l'os cortical, alors que de l'os se forme sur sa face périostée. Ce phénomène d'apposition périostée aboutit à une augmentation du diamètre externe avec un affinement de l'os cortical du fait de la résorption endostée.

L'amplitude de l'apposition périostée chez l'homme est plus importante que chez la femme, ce qui pourrait être une raison de la prévalence des fractures ostéoporotiques plus importante chez la femme (150,151), du fait de la carence œstrogénique qui favorise la perte osseuse endostée préférentiellement (152). Cependant, de récentes données obtenues par QCT (voir Chapitre 4) contredisent cette hypothèse, où l'on observe que les hommes et les femmes subissent avec l'âge des changements de géométrie bénéfiques pour l'adaptation aux contraintes extérieures (153).

3.2.2 Microarchitecture : l'os trabéculaire

Si l'os cortical donne au squelette sa rigidité, l'os trabéculaire est plus flexible et supporte mieux les déformations lors d'essais mécaniques (154). Dans l'échelle de structure de l'os représenté à la Figure 21, les dimensions de l'os trabéculaire sont un cran en dessous de celle de la macroarchitecture définie par l'os cortical. On parle donc de microarchitecture trabéculaire, dont les dimensions sont de l'ordre du μm .

Classiquement, on étudie la microarchitecture trabéculaire sur des pièces osseuses issues de biopsies ou de nécropsies, par les techniques d'histomorphométrie ou de μCT (voir Chapitre 4) et avec les paramètres suivants (155,156) :

- le nombre de travées (en mm^{-1})
- l'épaisseur moyenne des travées osseuses (en μm)
- la distance moyenne qui sépare les travées osseuses (en μm)
- le degré de connectivité du réseau trabéculaire (sans unité)
- l'orientation, ou l'anisotropie, du réseau trabéculaire (sans unité)

Des études *ex vivo* ont montré des corrélations modérées voire importantes ($r^2=0,5$ à $0,8$) entre la microarchitecture trabéculaire et ses propriétés biomécaniques (157-159). Il faut cependant noter que la microarchitecture trabéculaire est généralement fortement corrélée avec le ratio d'os trabéculaire sur le volume total, ce qui rend difficile de discerner les effets spécifiques sur la biomécanique de chaque paramètre microarchitectural. Cela étant, des études analytiques ont été menées dans ce sens (160,161). Par exemple Silva et Gibson ont utilisé un modèle analytique d'os trabéculaire vertébral et ont comparé la perte prédite de la résistance osseuse lié à une perte d'os trabéculaire selon deux modalités : amincissement ou perte des travées (160). Ils ont montré, à

perte de masse osseuse égale, que la diminution du nombre de travées est 2 à 5 fois plus délétère pour la résistance de l'os que ne l'est l'amincissement des travées. Cela implique que la connectivité du réseau trabéculaire est un point déterminant de sa résistance.

Ces résultats pourraient s'accorder avec un mécanisme de rupture des travées par flambage, illustré en Figure 24, qui correspond à un mode de rupture d'un cylindre idéal long et fin (162). La résistance au flambage est proportionnelle à la section du cylindre et à son module élastique, et est inversement proportionnelle à sa longueur au carré. L'insertion d'une ou plusieurs structures horizontales connectant deux cylindres entre eux diminue la longueur effective soumise au flambage car de nouveaux segments plus courts sont créés. Cette connectivité associée à une très faible variation de la masse osseuse peut profondément influencer la résistance au flambage.

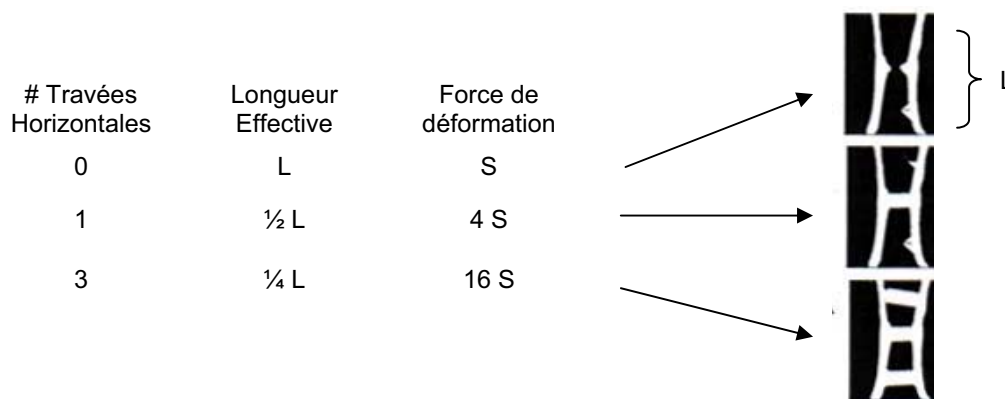


Figure 24 : Résistance au flambage de la microarchitecture trabéculaire et influence de la connectivité entre les travées.

Un autre mécanisme potentiel de dégradation de l'os trabéculaire est basé sur l'hypothèse que les cavités de résorption éventuellement présentes représentent des sites locaux de fragilité de la structure. Ces cavités peuvent en effet jouer le rôle de point de nucléation à partir desquels des microfissures se créent et se propagent (161,163). Un modèle analytique d'os trabéculaire vertébral développé par van der Linden a servi à étudier cette hypothèse en générant une perte osseuse de 20% soit par amincissement de la structure, soit en créant aléatoirement des cavités de résorption (161). Dans les deux cas, la perte relative de résistance osseuse était plus importante que la perte relative de masse osseuse. Le cas le plus défavorable était celui de l'introduction de cavités de résorption, qui induit une perte de résistance de 50%, contre seulement 30% dans l'autre cas. Des modèles de simulation numérique ont été utilisés pour confirmer que ces cavités de résorption influencent la raideur et la résistance osseuse indépendamment du volume osseux, notamment dans les régions de fortes contraintes (164).

En l'absence de formation osseuse, ces résultats soulignent l'impact négatif de la résorption osseuse sur la résistance de l'os trabéculaire.

Des études cliniques *ex vivo* confirment l'importance de la microarchitecture trabéculaire dans la fragilité osseuse (165-168). Certaines d'entre elles ont ainsi montré une altération de la

microarchitecture trabéculaire chez patientes ayant des fractures vertébrales (165), et que le degré de dégradation de la microarchitecture était liée à la sévérité de ces fractures (166). Des études pharmaceutiques ont montré que les traitements anti-résorptifs permettaient le maintien de la microarchitecture (167), et qu'un traitement ostéoformateur permettait son amélioration (168) (Figure 25). Ces effets bénéfiques sur la microarchitecture, liés au maintien ou à l'amélioration de la résistance osseuse respectivement, pourraient être mis en relation avec l'efficacité anti-fracturaire connue pour ces traitements. De même, une explication de l'efficacité anti-fracturaire du ranélate de strontium, un autre type de traitement anti-ostéoporotique, pourrait venir de l'amélioration de la microarchitecture osseuse (98).

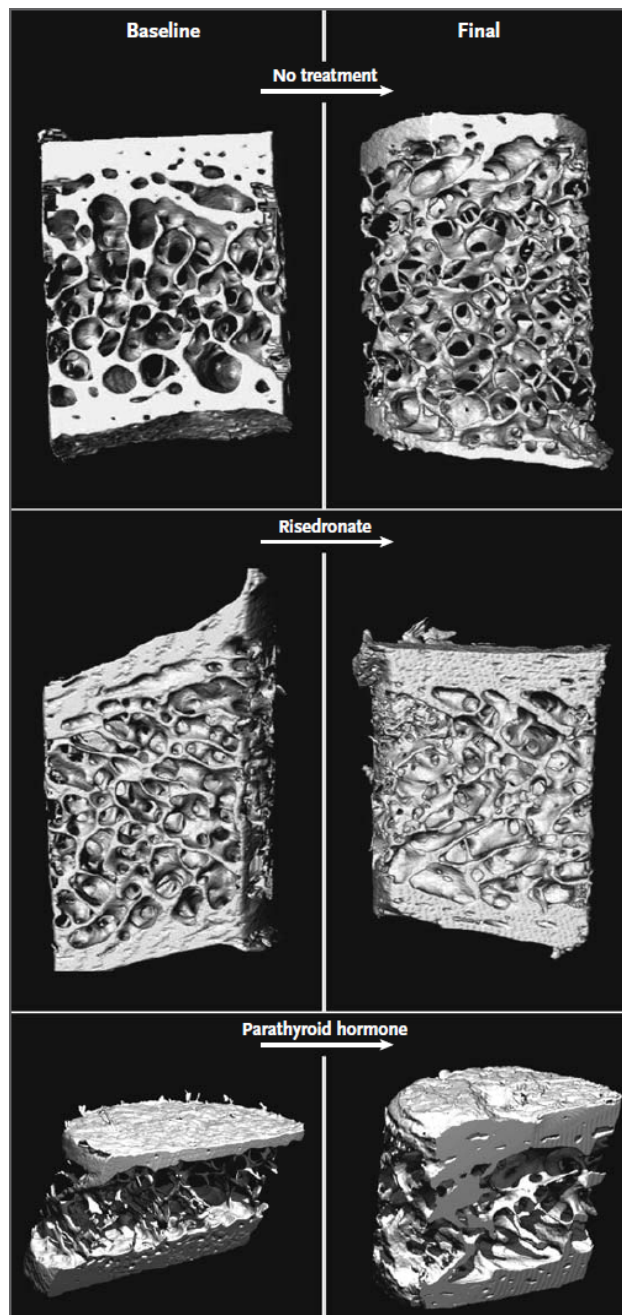


Figure 25 : Effets positifs d'un traitement anti-résorptif (risédronate) et ostéoformateur (téréparatide) sur la microarchitecture osseuse (133).

Enfin, des mécanismes différents de dégradation de la microarchitecture pourraient exister chez l'homme ou la femme, qui pourraient expliquer l'atteinte osseuse particulière observée chez la femme en général (Figure 26) (149,165). En effet, chez la femme le déficit en œstrogènes du à la ménopause induit une augmentation du remodelage osseux, à la faveur de la résorption, qui entraîne la perforation du réseau trabéculaire. Bien que la perforation et la perte de connectivité soient observées aussi chez l'homme, il semblerait que ce soit d'abord un mécanisme d'amincissement des travées qui explique ce phénomène. Une récente étude épidémiologique soutient cette théorie à l'aide de mesures in vivo réalisées par une technique d'imagerie 3D de dernière génération (169).

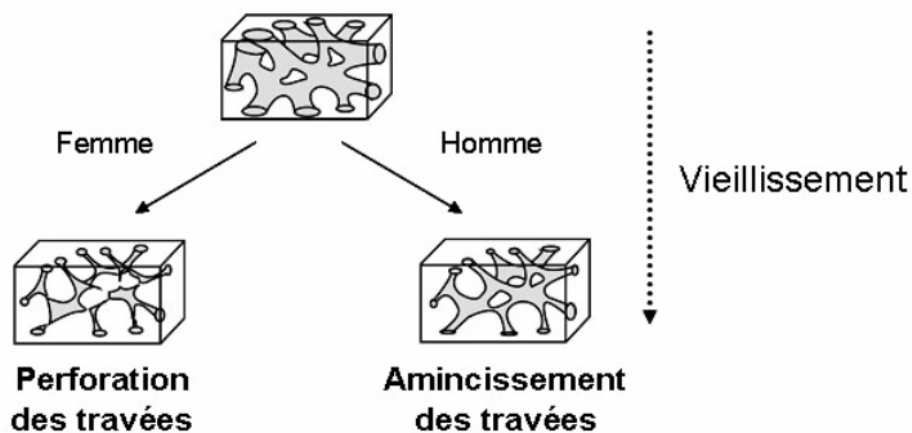


Figure 26 : Différents modèles de la perte osseuse trabéculaire chez l'homme et la femme. Après la ménopause la perte osseuse chez la femme est liée à une résorption accrue conduisant à la perforation des travées. Chez l'homme, la perte osseuse est principalement due à leur amincissement (149).

Pour les sites riches en os trabéculaire (vertèbres, hanche, poignet), la microarchitecture est donc un élément clé de la fragilité osseuse, dont les variations faibles de masse osseuse peuvent engendrer une détérioration structurale et mécanique importante. Cependant, un aspect de microarchitecture, corticale cette fois, suscite un certain intérêt avec le développement de techniques qui permettent son évaluation (170-173). A l'instar du réseau trabéculaire, il devient possible de quantifier le réseau de canaux micrométriques qui traversent de part et d'autre l'os cortical. De premiers résultats obtenus *ex vivo* sur l'os cortical ont montré que l'association de la minéralisation avec la porosité expliquerait 80% de la raideur de l'os (172). Les techniques d'imagerie in vivo semblent permettre d'estimer la porosité corticale de façon reproductible, dans les limites de leur résolution (173). Grâce à ces progrès dans l'évaluation de l'os cortical, il pourrait être possible de tenir compte de la microarchitecture à la fois trabéculaire et corticale pour mieux comprendre la résistance osseuse (voir Chapitre 4).

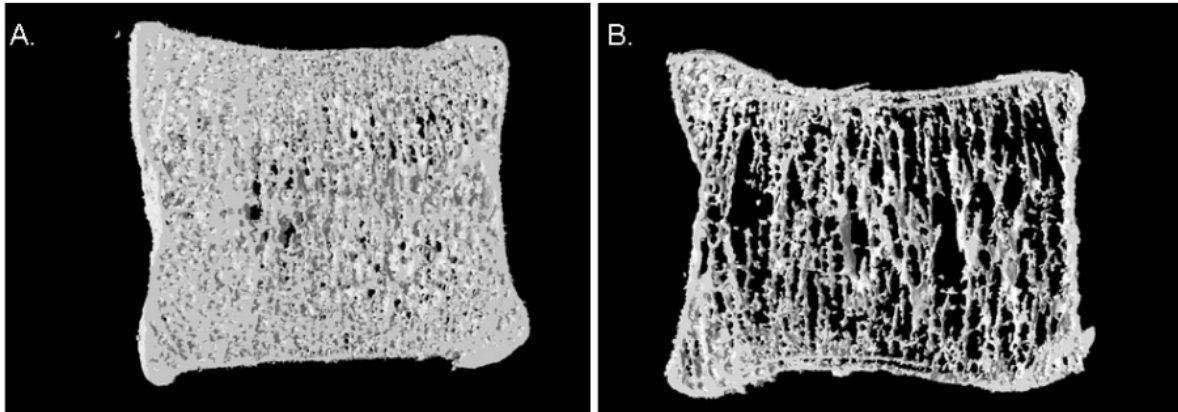


Figure 27 : Détérioration de la microarchitecture en fonction de l'âge observée sur des vertèbres lombaires (L3). (A) : vertèbre d'un individu de 26 ans. (B) : vertèbre d'un individu de 83 ans. Images obtenues par microtomographie (résolution 35 μ m).

3.2.3 Propriétés de la matrice osseuse

En plus de la macro- et microarchitecture osseuse, les propriétés intrinsèques de la matrice osseuse influencent la résistance mécanique globale. La phase minérale et organique ont chacune leur rôle à jouer sur l'accumulation de microfissures (134).

3.2.3.1 Le minéral

Il est largement admis que le degré de minéralisation de la matrice osseuse, déterminé par la mesure du poids de cendres d'os calciné, influence fortement les propriétés biomécaniques de l'os cortical (172,174). Le module d'Young, ou module élastique, et la résistance de l'os cortical sont positivement corrélés au degré de minéralisation de la matrice (174,175). Le degré de minéralisation participe donc à la raideur et la ténacité, soit la capacité à absorber un choc, du matériau.

Dans les cas extrêmes d'hyper- et hypominéralisation, traduisant respectivement des cas cliniques d'ostéopétrose et ostéomalacie, l'os présente des comportements mécaniques différents qui conduisent à un risque accru de fracture (Figure 28). Dans l'ostéopétrose, l'os hyperminéralisé peu enclin à se déformer est très raide et cassant, c'est-à-dire qu'il offre une forte résistance à la contrainte extérieure et se rompt aussitôt que la limite de déformation (yield point) est atteinte. Dans le cas opposé d'ostéomalacie, l'os hypominéralisé est souple et ductile, c'est-à-dire qu'il se déforme facilement et supporte bien la déformation plastique. Cependant la force nécessaire pour atteindre le point limite de déformation élastique est inférieure au cas normal, ce qui implique que l'énergie déployée par une forte contrainte extérieure sera facilement supérieure à la ténacité de cet os.

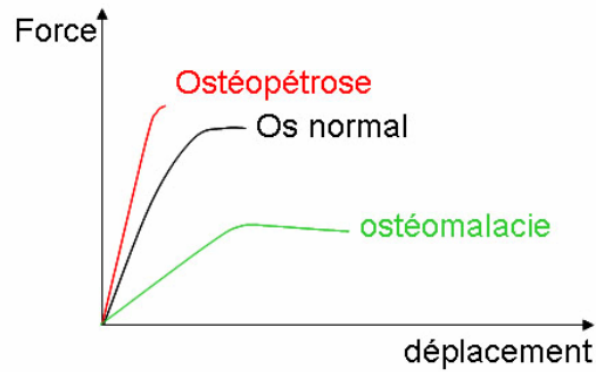


Figure 28 : Courbe force/déplacement pour un os normal, un os atteint d'ostéopétrose et un os atteint d'ostéomalacie.

Les traitements qui ciblent le remodelage osseux permettent de faire varier le degré de minéralisation de l'os, de par leur action sur la durée d'un cycle de remodelage (167,174,176,177). En effet, les traitements anti-résorptifs permettent l'allongement de la durée de minéralisation secondaire (voir Chapitre 1). Cela permet l'augmentation de la minéralisation de l'os, comme observé sur des biopsies de crêtes iliaques (167,176), que l'on retrouve corrélée à l'augmentation de la résistance mécanique osseuse (174). Inversement, les agents qui stimulent le remodelage osseux écourtent la durée de minéralisation secondaire par l'accélération du rythme de remodelage. Il s'ensuit une diminution transitoire du degré de minéralisation, observable sur les biopsies de crête iliaques (177), qui se trouve accentuée par la formation d'os nouveau non minéralisé, mais destiné à le devenir.

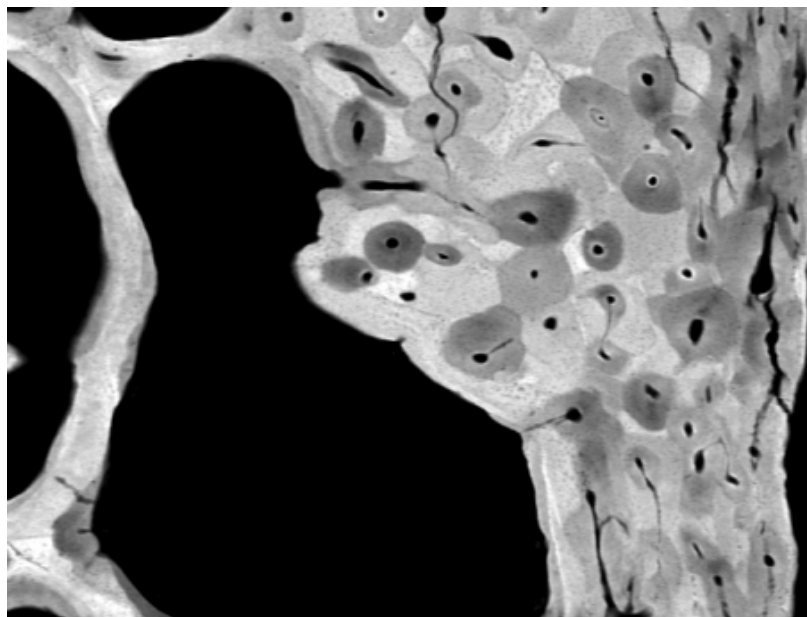


Figure 29 : Evaluation du degré de minéralisation par microradiographie sur des coupes histologiques osseuses. Le degré de minéralisation varie avec l'ancienneté du BMU considéré.

On notera que l'hétérogénéité du degré de minéralisation de chaque BMU conditionne également la fragilité osseuse **(5,6,178)**. Ainsi l'hétérogénéité de la minéralisation assure une bonne résistance dans le sens où elle empêche la propagation d'éventuels microdommages.

Avec l'âge, les propriétés du minéral changent, altérant le comportement mécanique du tissu osseux. Bien que le processus de remodelage osseux soit actif tout au long de la vie, il est observé une augmentation de la cristallinité, c'est-à-dire la taille des cristaux d'hydroxyapatite qui constituent le minéral, et des ions carbonate avec l'âge **(179)**. Une étude sur des os de rats, utilisant la microspectroscopie Raman et des tests biomécaniques, a montré que l'augmentation de ces facteurs avec l'âge était corrélée à une diminution du potentiel de déformation plastique de l'os **(180)**.

3.2.3.2 Le collagène

Il existe de plus en plus de preuves du rôle important de la composition et de la structure du collagène dans les changements liés à l'âge et la maladie **(181)**. Plusieurs études ont montré que dans un os sain, le minéral contribue à la raideur et la résistance, alors que le collagène apporte à l'os sa ductilité et sa ténacité **(106,182)**.

Les propriétés mécaniques d'une matrice de collagène sous forme lamellaire ou tissée sont différentes, en défaveur de l'os tissé bien que la quantité de minéral soit probablement plus élevée que dans l'os lamellaire. Cela suggère l'influence de l'organisation des fibres de collagène sur la résistance osseuse **(183)**.

Par ailleurs, la protéine de collagène de type I confère à l'os une capacité de résistance en tension, grâce aux molécules de pontage qui assurent les liaisons des fibrilles au sein de la fibre de collagène. De ce fait, les modifications post-traductionnelles du collagène (composition et nombre des molécules de pontage) affectent également les propriétés biomécaniques de l'os. Il a été montré que lorsque le collagène était trop ou pas assez réticulé, sa ténacité diminuait **(184)**. Néanmoins, la contribution du nombre et de la composition des molécules de pontages dans la fragilité osseuse liée à l'âge reste à définir.

Bien que la pathologie soit différente de l'ostéoporose, le cas particulier de l'ostéogénèse imparfaite, lié à des mutations codant le collagène de type I, illustre l'importance du collagène pour l'intégrité mécanique de l'os. Sans entrer dans le détail, la mutation la plus étudiée engendre une altération de la structure hélicoïdale de la protéine de collagène. Il en résulte un défaut dans leur assemblage ultérieur en fibrille **(185,186)**. Des études biomécaniques, menées sur des souris mimant l'ostéogénèse imparfaite, ont montré que la contrainte à la limite élastique était plus faible, que le domaine plastique était diminué d'environ 60% et que les fractures de fatigue se produisaient plus rapidement que pour des souris sauvages **(186)**.

3.2.3.3 Les microfissures

Tout au long de la vie, les contraintes mécaniques appliquées au squelette sont responsables de l'accumulation de microdommages dans l'os, sous forme de microfissures (Figure 30), sans pour autant être des fractures au sens clinique du terme. Il s'agit d'un phénomène naturel qui joue un rôle dans le remodelage osseux, comme nous l'avons évoqué au Chapitre 1, qui conduit à leur réparation. Cependant, l'âge, la maladie ou les traitements qui agissent sur le remodelage osseux pourraient perturber cette fonction d'auto-réparation. Cela conduit à une accumulation des microfissures qui réduisent les propriétés mécaniques de l'os et le fragilisent (187,188).

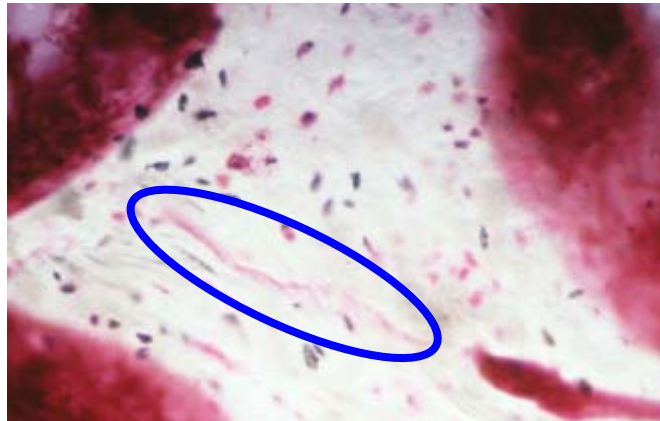


Figure 30 : Microfissure mise en évidence par la fuschine basique sur une coupe histologique .

Des études animales usant d'un fort dosage de bisphosphonates pour inhiber le remodelage osseux ont montré une accumulation des microfissures (189,190). Certaines rapportent une augmentation de la fragilité osseuse (189), tandis que d'autres ne montrent aucun changement sur le plan mécanique, voire une amélioration due à l'effet d'augmentation de la minéralisation, et donc de la DMO (5,190).

Dans le cas d'un remodelage osseux inhibé, il semble donc exister un subtil équilibre entre accumulation des microfissures et gain de densité osseuse. Sans oublier que, comme évoqué plus haut, l'hétérogénéité de la minéralisation locale empêche normalement la propagation des microfissures (5,6,178). Cette hétérogénéité n'est plus assurée du fait de l'inhibition du remodelage osseux, notamment parce que la formation d'os neuf non-minéralisé n'a plus lieu. Il y a donc une tendance à l'homogénéisation de la minéralisation propice à la propagation des microfissures (176).

Néanmoins, les études sur biopsies de crêtes iliaques provenant de femmes traitées pendant plus de 6 ans par bisphosphonates ont montré dans l'ensemble peu de microfissures, et pas d'augmentation significative de leur nombre par rapport à des femmes non traitées du même âge (90). Il est possible que l'extension des microfissures soit à l'origine des rares fractures atypiques sous-trochantériennes (191), du fait d'une inhibition excessive de la résorption osseuse. A l'heure actuelle, nous ne disposons pas de données sur un plus long terme, mais le sujet fait débat quant à savoir si un traitement à long terme par bisphosphonates pourrait s'avérer contre productif en fragilisant l'os.

3.3 CONCLUSIONS SUR LE CHAPITRE 3

Nous avons terminé le Chapitre 2 sur la nécessité d'aborder l'ostéoporose sous un autre aspect que la simple densitométrie. Le moyen le plus direct d'aborder la fragilité osseuse, et les fractures conséquentes, est d'étudier son aspect physique associé, à savoir la biomécanique qui permet d'évaluer directement la résistance osseuse.

Celle-ci jusqu'alors accessible sur des pièces osseuses *in vitro* par des tests biomécaniques se trouve être liée à la structure osseuse à toutes les échelles. La macroarchitecture corticale, la microarchitecture trabéculaire, les microfissures de la matrice osseuse, le collagène et les cristaux de minéraux jouent tous un rôle sur la résistance qui nous intéresse. Chacun de ces déterminants de la résistance osseuse est gouverné par le métabolisme du remodelage osseux abordé au Chapitre 1. La compréhension de toutes les étapes partant du remodelage osseux et aboutissant à la résistance de l'os est essentielle pour mieux connaître, prévoir et lutter contre la maladie. Cependant, ces expériences biomécaniques doivent être conduites *ex vivo*, sur pièces osseuses obtenues *post mortem* ou suite à une biopsie osseuse, ce qui limite grandement les études chez l'humain et leur pratique en clinique.

Nous verrons au Chapitre 4 que les progrès des techniques de l'imagerie rendent possible l'évaluation *in vivo* des paramètres mécaniques globaux d'une pièce osseuse de façon non-invasive, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives pour la pratique clinique.

4 CARACTERISATION DE LA STRUCTURE OSSEUSE

Comme nous l'avons vu au Chapitre 2, aujourd'hui la méthode de diagnostic clinique de l'ostéoporose nécessite l'appui d'une mesure de densité minérale osseuse (DMO) établie par la densitométrie osseuse, ou DXA (29). Pourtant, cette technique ne renseigne que sur un aspect de quantité osseuse, plutôt qu'un aspect de résistance osseuse. La technique de référence pour étudier plus précisément des aspects de microarchitecture trabéculaire et de dynamique du remodelage osseux est l'histomorphométrie, qui permet grâce à sa résolution de l'ordre de 10 μm permet de bien distinguer les travées osseuses, et d'étudier les surfaces soumises à l'action des cellules en actions lors du remodelage osseux (163). Cela étant si l'histomorphométrie est une technique très exacte, elle ne peut s'appliquer que dans des études *in vitro*, soit sur pièce *ex vivo*, soit sur biopsie osseuse prélevée en général au niveau des crêtes iliaques. Ce caractère invasif en fait une technique peu utilisée en pratique.

Entre la densitométrie et l'histomorphométrie, il existe un panel de techniques qui permettent d'étudier directement ou indirectement divers aspects de l'os, et qui sont utilisées dans le domaine de la recherche sur la fragilité osseuse. C'est à l'ensemble de ces techniques auxquelles nous allons nous intéresser dans ce chapitre.

4.1 IMAGERIE 2D

4.1.1 Densitométrie ou DXA

4.1.1.1 Technique de mesure

L'ostéodensitométrie, ou l'absorption bi-photonique à rayons X (« Dual Energy X-ray Absorptiometry », DEXA ou DXA), a été introduite il y a une vingtaine d'années (32). Il s'agit d'une technique de radiographie numérisée utilisant deux images du même site anatomique, acquises avec deux rayonnements X de différente énergie. Les sites de mesures classiques sont le rachis lombaire (vertèbres L1 à L4), la hanche, le poignet ou encore le corps entier. Le temps d'acquisition est de l'ordre de 3 minutes, pour une irradiation efficace de quelques μSv seulement.



Figure 31 : Tables de DXA Discovery A (Hologic, USA) et Prodigy (General Electric Healthcare, Royaume Uni).

L'utilisation des rayons X permet par la suite de mesurer l'absorption des tissus (tissus mous et os) qui sont traversés par ces rayons, et d'en déduire la quantité de matière correspondante.

L'acquisition en double énergie est indispensable *in vivo*, car il est impossible à partir d'une seule acquisition d'extraire la DMO sans que cette mesure ne soit faussée par l'absorption due aux tissus mous qui se trouve de part et d'autre de l'os (Figure 32). Du fait de la différence de la composition entre les tissus mous, essentiellement organiques, et l'os de nature minérale, l'absorption des rayons X se fait de façon plus ou moins importante pour un rayonnement X donné. En pratique, on effectue donc deux acquisitions à des énergies qui permettent de maximiser l'absorption due à l'os dans un premier temps, puis celle des tissus mous. Un traitement ultérieur de ces deux images permet alors de soustraire artificiellement les tissus mous sur l'image finale de sorte de n'avoir que l'os pour la mesure de densité finale.

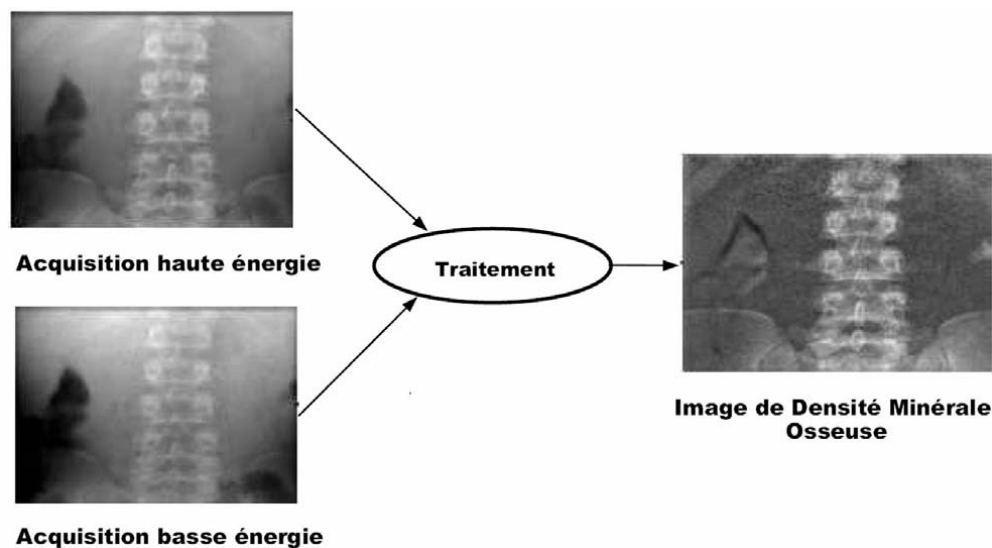


Figure 32 : Principe de la DXA.

4.1.1.2 Variables exploitées

L'utilisation principale de la DXA est la mesure de la quantité d'os, qui s'exprime en contenu minéral osseux (CMO, en g) ou en densité minérale osseuse surfacique (DMOs, g/cm^2) pour une région d'analyse donnée. La mesure de la DMOs fait ensuite l'objet du calcul du T-score tel qu'il l'a été défini au paragraphe 2.1.1 pour le diagnostic de l'ostéoporose (29).

A partir des images de DXA, il est aussi possible d'effectuer des mesures de morphologies qui sont aussi pratiquées à partir de radiographies classiques au niveau de la hanche ou de la colonne vertébrale.

Au niveau de la hanche, l'analyse de morphologie est connue sous le nom de Hip Structural Analysis (HSA) ou analyse structurale de la hanche (192). La HSA s'effectue sur le cliché de hanche

normalement utilisé pour la mesure de la DMO, et fournit une série de mesure de géométrie de la hanche (Figure 33) : la longueur de l'axe de la hanche, l'angle [Col fémoral/Diaphyse fémorale], section du col fémoral et moment d'inertie associé.

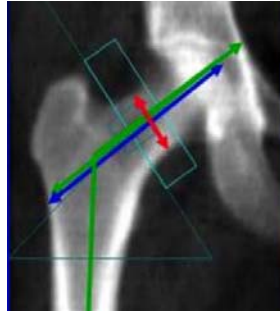


Figure 33 : Mesures données par la HSA (192).

Il a été montré que les résultats de HSA sont liés aux effets de l'activité physique ou encore au statut hormonal (193,194), et qu'ils contribuent au risque de fracture de la hanche (50,145,195,196).

En ce qui concerne la colonne vertébrale, les appareils de DXA les plus récents permettent d'effectuer un cliché en vue de profil de la colonne vertébrale (de T4 à L4) tels qu'ils peuvent être fait par radiographie conventionnelle. Sur ce cliché peut être effectué une analyse de fracture vertébrale, ou Vertebral Fracture Assessment (VFA) parfois désigné Instantaneous Vertebral Analysis (IVA). L'analyse est qualitative puis semi-quantitative et attribue à chaque vertèbre un grade (0, 1, 2 ou 3) en fonction de l'amplitude des déformations observées en cas de fracture (197,198).

4.1.1.3 Avantages

L'investissement dans un appareil de DXA est peu important par rapport aux appareils d'imagerie 3D que nous verrons par la suite. De plus, les examens sont rapides, non-invasifs et peu irradiants (1 à 5 μSv seulement). A titre indicatif, une radiographie conventionnelle de la colonne vertébrale produit une irradiation de 700 μSv , et l'irradiation naturelle (due au rayonnement solaire) sur une année est de 5 à 8 μSv par jour¹ (32). Par ailleurs, l'interprétation des résultats de DMO est clairement lisible grâce à l'utilisation du T-score. Tous ces aspects font de la DXA un outil de choix pour les services de rhumatologie et/ou de densitométrie pour le diagnostic de l'ostéoporose.

4.1.1.4 Limites

Pour autant, la définition densitométrique de l'ostéoporose (T-score < -2,5 DS) ne permet d'identifier qu'une seule femme sur deux qui fera une fracture ostéoporotique. Il existe toute une série de limites inhérentes à cette technique, qui peuvent expliquer l'imperfection de la mesure. Tout

¹ Durant un vol en altitude de 8 à 10h, l'irradiation naturelle s'élève à 60 μSv

d'abord, il s'agit d'une technique qui ne considère qu'une projection en 2D de l'os que l'on souhaite étudier, qui constitue une mesure biaisée d'un volume 3D (199,200).

De plus il n'est pas possible en DXA de discerner l'os cortical de l'os trabéculaire. On peut ajouter que la mesure de la DMOs du rachis lombaire est fortement perturbée par la présence de déformation ou d'arthrose. Enfin, la mesure de la DMO nous informe sur un aspect de quantité osseuse, qui n'est pas l'unique déterminant de la fragilité osseuse. Toutes ces limites soulignent l'importance de progresser sur d'autres techniques de caractérisation de l'os, notamment en 3D.

4.1.2 Histomorphométrie

4.1.2.1 Technique de mesure

L'histomorphométrie est une technique basée sur l'analyse de coupes histologiques, épaisses de 10µm en général, réalisées sur des biopsies de crêtes iliaques, prélevées sous anesthésie locale (201,202). Elle se pratique également sur des nécropsies de vertèbres et de calcanéum. Après coloration (Von Kossa ou trichrome de Goldner) pour assurer un bon contraste entre moelle osseuse et os, l'observation au microscope assistée par ordinateur permet d'effectuer une analyse d'image automatisée qui quantifie la structure observée à cette échelle : la microarchitecture. C'est aujourd'hui la technique de référence pour la caractérisation de la microarchitecture osseuse depuis son développement par Michael Parfitt en 1983 (155,156).

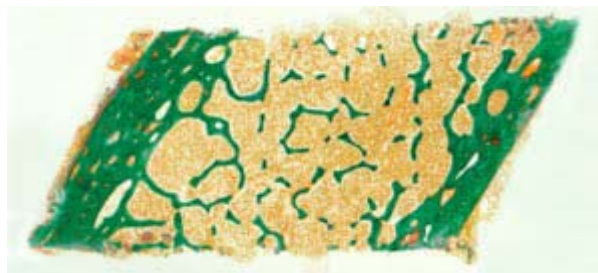


Figure 34 : Coupe histomorphométrique d'une biopsie osseuse.

4.1.2.2 Variables exploitées

L'analyse histomorphométrique se fait en 3 temps. Il faut en premier définir la région d'intérêt (ROI pour « Region Of Interest »), puis effectuer une opération de seuillage pour binariser l'image en tissu osseux et moelle osseuse. Enfin l'analyse numérique consiste en la mesure des surfaces et des périmètres, puis des calculs de microarchitecture basés sur ceux-ci.

Les mesures¹ effectuées au sein de la ROI sont:

- la surface totale de la région d'intérêt, notée TV pour « Tissue Volume »
- la surface de la partie os, notée BV pour « Bone Volume »
- le périmètre des surfaces osseuses, notée BS pour « Bone Surface »

¹ En pratique, la surface est assimilée à un volume, et le périmètre à une surface, car il est sous-entendu qu'elles sont toutes multipliées par l'épaisseur de la coupe (qq µms). Celle-ci étant constante, elle n'est pas incluse dans les calculs.

On déduit de ces mesures :

- la fraction volumique de l'os BV/TV, exprimée en %
- la surface spécifique de l'os BS/TV

A partir de ces mesures simples, Parfitt a développé un modèle de calcul de la microarchitecture trabéculaire en définissant le nombre de travées (Tb.N, en mm⁻¹), leur épaisseur (Tb.Th, en mm) et l'espace entre les travées osseuses (Tb.Sp, en mm) (155).

$$TbTh = \frac{2}{\frac{BS}{BV}}$$

$$TbN = \frac{BV/TV}{TbTh}$$

$$TbSp = \frac{1}{TbN} - TbTh$$

Ce modèle suppose que les travées sont organisées en un réseau de plaques, alors qu'en réalité suivant l'état de dégradation de l'os, l'os trabéculaire est constitué d'un réseau de plaque et de poutres osseuses. Malgré cette hypothèse, ce modèle reste celui qui est le plus utilisé pour l'analyse en histomorphométrie.

Cet aspect de caractérisation topologique du réseau trabéculaire est intimement lié avec celui de la connectivité des travées osseuses entre elles. Une méthode a été mise au point par Hahn et collègues pour caractériser la topologie des travées sur des coupes d'histomorphométrie (203). Dans une structure parfaitement connectée, les surfaces concaves sont abondantes alors que les surfaces convexes sont peu nombreuses, et inversement lorsque la structure est déconnectée. Une dilatation (d'un pixel en général) des surfaces vues à l'image permet de calculer le « Trabecular bone pattern factor » (TbPf, sans unité) qui caractérise le ratio de surfaces convexes par rapport aux surfaces concaves :

$$TbPf = \frac{BS_{initial} - BS_{final}}{BV_{initial} - BV_{final}}$$

Plus TbPf est élevé, plus grand est le nombre de surfaces convexes, et plus le réseau est déconnecté. En termes de dégradation osseuse, le réseau est alors constitué de plus de poutres que de plaques.

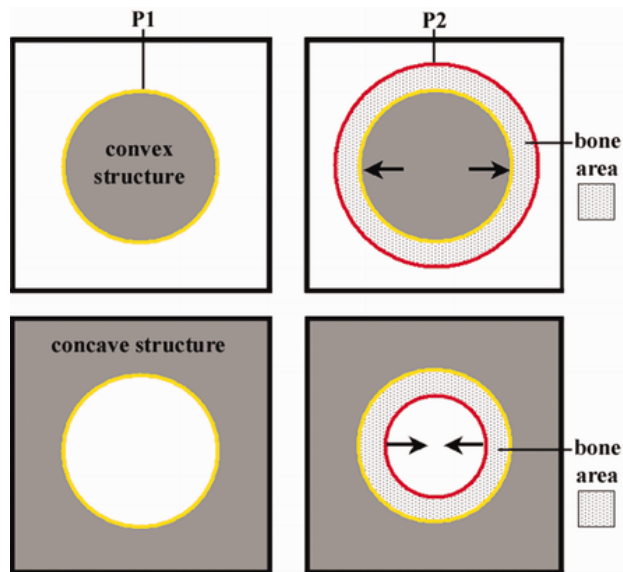


Figure 35 : Illustration du calcul du TbPb pour une structure convexe et concave. La dilation de la région osseuse (en gris clair) entraîne une augmentation de leur surface dans les deux cas, alors que le périmètre augmente dans le cas convexe et diminue dans le cas concave.

Il existe par ailleurs une méthode pour mesurer le degré de connectivité (CI, sans unité) reliant les travées osseuses. Cette méthode a initialement été décrite pour l'étude de matériaux poreux tels que les coraux (204). Elle est fondée sur les relations architecturales inverses qui existent entre le réseau trabéculaire et les espaces médullaires : plus le réseau trabéculaire est déconnecté, plus les espaces médullaires sont connectés. Une technique de squelettisation des espaces médullaires donne une structure sous forme d'arbres et de branches qui s'interrompent au niveau des travées osseuses (Figure 36). L'index de connectivité mesure donc l'importance des arbres par rapport aux branches (205).

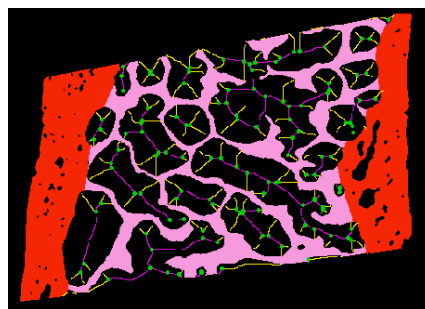


Figure 36 : Mesure de l'index de connectivité.

Enfin, il est possible de mesurer le degré d'anisotropie (DA, sans unité) de la microarchitecture trabéculaire observée. Cela permet de caractériser la présence d'un alignement préférentiel de la structure selon un axe du plan de l'image. La méthode utilisée pour cette mesure repose sur la technique du Mean Intercept Length (MIL) (206). Une grille est appliquée sur l'image à étudier, et chaque ligne de la grille intercepte les travées osseuses. La longueur de chaque ligne est divisée par

le nombre de fois qu'elle croise les travées osseuses, donnant la longueur d'interception. Cette même grille est appliquée suivant différents angles ce qui permet d'aboutir à une longueur d'interception moyenne, le MIL. Si le MIL est faible, cela signifie que les lignes de la grille croisent les travées, quelle que soit l'orientation de la grille, et la structure trabéculaire est dite anisotrope. Inversement un MIL élevé indique une structure isotrope.

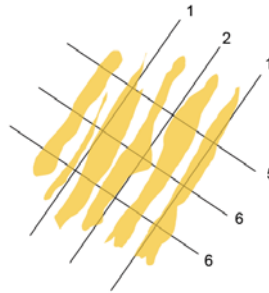


Figure 37 : Mesure du degré d'anisotropie.

L'histomorphométrie permet aussi de caractériser la dynamique du remodelage osseux, car il est possible au microscope de compter le nombre des ostéoclastes et des ostéoblastes et de mesurer les surfaces occupées par ces cellules. Nous ne nous étendons pas sur cette partie des mesures, mais brièvement, le rapport des surfaces soumises à la résorption et la formation osseuse permet d'apprécier l'aspect dynamique du remodelage par le calcul d'un taux de formation osseuse moyen.

4.1.2.3 Avantages

L'observation de la microarchitecture osseuse par microscopie offre une résolution excellente de quelques μm alors que les travées osseuses ont une épaisseur allant de 60 à 200 μm (206). C'est ce qui lui permet de rester la technique de référence pour la caractérisation de la microarchitecture osseuse depuis sa mise au point - du fait de la faible résolution relative des techniques d'imagerie *in vivo* - et qui a beaucoup été utilisé pour les études pharmaceutiques (207,208).

4.1.2.4 Limites

Bien qu'elle soit une technique de référence, l'histomorphométrie est peu pratiquée en clinique, du fait de son caractère invasif. Par ailleurs, cela limite aussi son utilisation dans les études longitudinales car au mieux on trouve 2 voire 3 biopsies d'un même sujet, prélevées à des endroits différents mais toujours sur la crête iliaque. De fait, il n'est pas possible de suivre l'évolution de l'os sur une seule et même pièce osseuse.

De plus, même si la terminologie de la mesure de la microarchitecture désigne des volumes, étant donné la finesse des coupes, l'histomorphométrie n'en reste pas moins une analyse en 2D. L'estimation par le TbPf du caractère poutre ou plaque du réseau trabéculaire est indirecte, et peut être biaisée par rapport à une observation sur la structure 3D. En outre, il est rare d'effectuer

l'analyse d'histomorphométrie sur l'ensemble des coupes qu'on peut obtenir à partir d'une seule biopsie. Ce travail fastidieux correspond mieux aux techniques d'imagerie 3D, dont les techniques de traitement d'image facilitent le travail.

Notons aussi que cette technique n'offre qu'une analyse très localisée, et le site de prélèvement, la crête iliaque, est un os soumis à de faibles contraintes mécaniques, ce qui n'est pas le cas de la vertèbre ou de la hanche, qui sont les sites d'intérêt pour l'étude de l'ostéoporose. Par ailleurs, les actions thérapeutiques peuvent être différentes suivant le site squelettique étudié. Ces points constituent un point de discussion sur la généralisation des résultats obtenus à la crête iliaque à l'ensemble des os du squelette.

4.1.3 Radiographie classique

4.1.3.1 Technique de mesure

La radiographie sur film photosensible permet comme la DXA de visualiser le squelette, qui s'affranchit des problèmes de résolution liés à un détecteur numérique. Cela se fait au prix d'une irradiation plus élevée qu'en DXA par exemple.

4.1.3.2 Variables exploitées

L'utilisation principale dans l'ostéoporose de la radiographie standard est la visualisation des fractures vertébrales. La méthode utilisée est la méthode semi-quantitative de Genant (197), identique à celle utilisée en DXA pour la VFA mentionnée auparavant.

Par ailleurs, il est aussi possible d'effectuer les mêmes mesures de géométrie de la hanche que celle qui sont faites pour la HSA en DXA.

Notons aussi qu'il est possible d'étudier la texture des images obtenues par radiographie, après numérisation de celles-ci. Les analyses de textures sont pour la plupart basées sur des modèles mathématiques, et sont réalisées préférentiellement pour des radios du calcaneum ou du radius, car il s'agit de sites peu encombrés par l'environnement anatomique (tissus mous, autres os). La texture étudiée est celle produite par la projection sur le film du réseau trabéculaire. L'analyse fractale, très brièvement, caractérise la complexité de la figure de projection dite texture (Figure 38) (209-211). Dans le cas de l'os, une texture complexe est associée à un réseau trabéculaire complexe, donc riche en matériel osseux, et des travées fortement interconnectées.



Figure 38 : Exemple d'analyse fractale au calcaneum. La trame de l'image au sein de la ROI est due à la présence de l'os trabéculaire (209-211).

4.1.3.3 Avantages

La qualité des radiographies sur film rend clairement visible les déformations des vertèbres, ce qui peut être un problème dans le cas de la DXA à cause de problèmes de contraste.

Par ailleurs, l'analyse de texture permet d'apprécier l'os trabéculaire à partir d'une image en 2D, et à une résolution bien inférieure à celle de l'histomorphométrie, ce qui en fait un outil de recherche pour des études *in vivo* à partir de moyens simples. Il a été possible de discriminer dans des groupes de femmes ménopausées celles ayant souffert de fractures ostéoporotiques de celles n'en ayant pas eu, et ce indépendamment de la DMO (211,212). La corrélation des paramètres fractals avec l'âge ainsi que le nombre d'années passées depuis la ménopause a pu être mis en évidence chez une population de plusieurs centaines de femmes (213). De même que les effets positifs sur la texture trabéculaire d'un traitement hormonal de substitution a pu être démontré.

4.1.3.4 Limites

La radiographie conventionnelle est plus irradiante que la DXA : 700 μSv vs 5 μSv , respectivement. Ce qui fait que pour la caractérisation des fractures vertébrales, ou des mesures géométriques de la hanche, la DXA lui sera souvent préférée. De plus la DXA apporte aussi une mesure quantitative de densité osseuse, ce qui ne peut être apprécié que qualitativement sur une radiographie classique.

Concernant les analyses de texture trabéculaire, celles-ci sont encore peu développées mais il existe des technologies qui évoluent dans ce type d'analyse, notamment avec la progression vers radiographie directement numérisée moins irradiante (211-213). Cependant il n'existe pas encore de données longitudinales qui permettraient de définir leur apport vis-à-vis de la DXA.

4.1.4 Ultrasons

4.1.4.1 Technique de mesure

Les ultrasons s'utilisent en mesurant leur vitesse de propagation et leur atténuation dues au matériau étudié. Les études sur l'ostéoporose utilisant les ultrasons privilégient le calcaneum comme site de mesure, car peu parasité par son environnement anatomique (tissus mous, vaisseaux sanguins, os avoisinants) qui peuvent interagir avec les ultrasons. Cette technique de mesures quantitatives, désigné comme « Quantitative UltraSound » (QUS) dans la littérature, est à différencier de l'usage plus répandu des ultrasons qu'est l'échographie, cette dernière étant un système d'imagerie à proprement parler.

4.1.4.2 Variables exploitées

Les deux principales variables exploitées sont la vitesse du son (« speed of sound » ou SOS, en m/s) qui traversent le milieu osseux, et la bande passante d'atténuation des ultrasons (« broadband ultrasound attenuation » ou BUA, en db/MHz)

4.1.4.3 Avantages

Il a été montré que les ultrasons permettaient de prédire le risque de fracture, de façon quasi similaire à la DMO mesurée à la colonne ou à la hanche (214,215). Ce qui présente une alternative possible pour une technologie non-irradiante.

4.1.4.4 Limites

Bien que les ultrasons puissent être utilisés en échographie pour produire des images des zones étudiées, ici il ne s'agit pas d'une utilisation aussi poussée. S'agissant de mesurer l'état final des ultrasons après avoir traversé un matériau, aucune image n'a besoin d'être produite pour cela.

Il faut cependant noter que des travaux sont en cours sur le développement d'une technologie tomographique ultrasonore (216).

Par ailleurs, il a aussi été montré qu'il existait des corrélations importantes entre les paramètres ultrasonores et la DMO mesurée par DXA (214,217). De fait, après ajustement statistique pour la DMO, l'apport des ultrasons sur la prédiction du risque de fracture s'est révélé faible, voire insignifiant. Par ailleurs, il reste des questions à élucider quant à la compréhension des paramètres ultrasonores, qui peuvent être déterminés par l'épaisseur ou l'espacement des travées, à la minéralisation des travées ou encore à l'orientation des cristaux d'hydroxyapatite (32). Ces questions s'ajoutent au fait qu'on ne connaît que très peu l'impact des traitements anti-ostéoporotiques sur ces paramètres, ce qui restreint d'autant plus l'usage clinique de cette technique. Enfin, la reproductibilité des mesures n'est pas aussi satisfaisante que celle de la DXA.

4.2 IMAGERIE 3D

4.2.1 Tomographie

4.2.1.1 Progression de la technologie

La tomographie (CT, pour « computed tomography ») est, par facilité de langage, connu sous le terme « scanner médical » dans la vie courante. Il s'agit d'une technique de radiographie utilisant un système rotatif synchronisé, composé d'une source et d'un détecteur de rayons X, qui tourne autour du patient. Après traitement informatique par des algorithmes de reconstruction, on obtient une série de coupes radiographiques qui, remises bout à bout, permettent la visualisation en 3D des zones soumises au rayonnement.



Figure 39 : Scanner médical classique.

La technologie CT, ou scanner, est largement utilisée en radiologie pour explorer visuellement le corps humain et définir *in vivo* qualitativement les défauts anatomiques qui peuvent être imputés à une maladie ou une blessure.

Il est possible d'ajouter une dimension quantitative au scanner, grâce à l'utilisation d'un fantôme d'hydroxyapatite qui permet d'établir la correspondance entre atténuation des rayons X et densité osseuse. On parle alors de « quantitative CT » ou QCT, qui permet de détailler l'os scanné en os cortical ou os trabéculaire (Figure 40). Il est alors possible de mesurer des DMO volumétriques (DMO_v) propre à chaque compartiment osseux, en s'affranchissant des problèmes de taille de l'os qu'on peut rencontrer en DXA (199,200). La résolution des appareils de QCT est de l'ordre de 300 à 500 μm dans le plan, pour des coupes de 1 à 3 mm d'épaisseur. A cette résolution, on ne peut pas distinguer clairement le contenu du compartiment trabéculaire, et donc la quantification de la microarchitecture n'est pas possible.

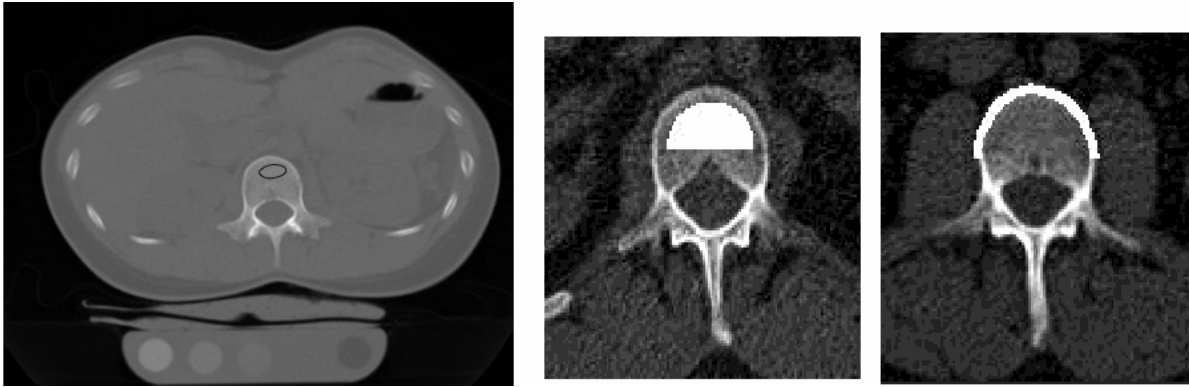


Figure 40 : Images de QCT de la colonne lombaire montrant une coupe axiale du corps, situé au dessus d'un fantôme d'hydroxyapatite (image de gauche). Images restreinte à une vertèbre séparées en compartiment cortical et trabéculaire (image centrale et droite).

Des progrès sur la technologie de détecteur permettent d'atteindre 150 à 180 μm dans le plan, pour des coupes de 300 à 500 μm d'épaisseur (218). Ces appareils de recherche, désigné HRCT (« High resolution CT ») dans la littérature, permettent d'évaluer la partie la plus épaisse de la microarchitecture vertébrale.

L'intérêt des techniques 3D réside dans leur possibilité d'imager la microarchitecture trabéculaire, et donner la dimension qui manque aux mesures d'histomorphométrie. Des progrès sur la résolution des appareils de QCT ont pu être fait, au prix de restreindre l'irradiation aux membres périphériques que sont le radius et le tibia. On parle alors de pQCT (« peripheral QCT »), dont la résolution atteint 200 à 500 μm dans le plan, pour des coupes de 500 μm d'épais (219,220).

Dans la famille des scanners dédiés aux mesures *in vivo*, le dernier venu est l'HR-pQCT (High resolution pQCT), qui constitue l'étape suivante au pQCT en termes de résolution. Disponible commercialement depuis 2005, l'HR-pQCT atteint une résolution isotropique de 82 μm et constitue à ce jour la meilleure technique pour étudier la microarchitecture trabéculaire *in vivo* (221). S'agissant de la technologie utilisée pendant le travail de thèse, il sera présenté plus en détail par la suite.

Une résolution semblable à celle de l'histomorphométrie peut être atteinte, mais pour des techniques restreintes à des études *in vivo* sur petit animal, ou alors *in vitro* sur biopsies osseuses. Il s'agit de la famille des μCT (micro-CT), dont la résolution peut varier entre 80 et 20 μm selon les appareils (222).

	Resolution	Temps d'acquisition	Site de mesure	Irradiation	Paramètres mesurables
QCT	500 - 300 μm	1 - 3 min	Vertèbres, Hanche, Radius, Tibia	1 - 3 mSv	DMOV, géométrie
HRCT	300 - 100 μm	1 - 3 min	Vertèbres, Radius	1 - 2 mSv	DMOV, géométrie
pQCT	200 μm	90s	Radius Tibia	< 2 μSv	DMOV, géométrie
HR-pQCT	82 μm	~3 min	Radius Tibia	< 3 μSv	DMOV, géométrie, microarchitecture

Tableau 4 : Progression technologique du scanner *in vivo*.

4.2.1.2 Variables 3D exploitées

L'accès à la 3^e dimension permet de mesurer les DMO de façon volumétrique et non plus surfacique. De plus la résolution permet de distinguer l'os en compartiment cortical et trabéculaire. Les DMOV de l'os total, cortical et trabéculaire peuvent alors être mesurées.

Lorsque la résolution le permet, la microarchitecture trabéculaire peut être évaluée comme en histomorphométrie suite à une segmentation du volume 3D. Le ratio de volume osseux trabéculaire sur le volume total (BV/TV), le nombre de travées (TbN), leur épaisseur (TbTh) et leur séparation (TbSp) peuvent être définis (223). Pour l'os cortical, l'épaisseur (CTh) et plus récemment la porosité (CtPo), peuvent aussi être évaluées (173). Les mesures d'épaisseurs peuvent être effectuées en faisant circuler une sphère de diamètre variable au sein des structures osseuses (travées ou os cortical), ce qui permet d'obtenir une cartographie d'épaisseur de la structure étudiée indépendamment de toute hypothèse sur la nature de la structure (224,225).

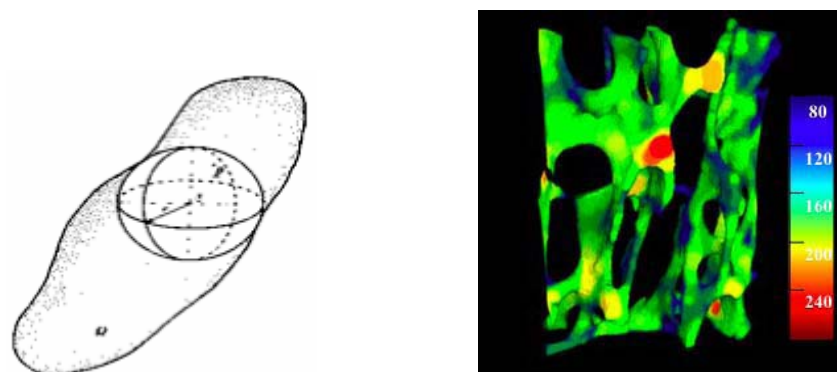


Figure 41 : Cartographie de l'épaisseur d'une structure sur l'ensemble de son volume (225,226).

Des indices non métriques sont aussi accessibles, à savoir le SMI (« Structural Model Index ») et le ConnD (Connectivity Density). Le SMI est l'équivalent du TbPf vu en histomorphométrie, appliquée à

une structure 3D, puisqu'il estime la variation de volume et de surface consécutive à une dilatation de la structure (224). Le SMI caractérise directement le type de réseau trabéculaire que l'on étudie, poutre ou plaque, et varie de 0 à 3. Ces valeurs extrêmes correspondent respectivement à une plaque et une poutre idéale¹.

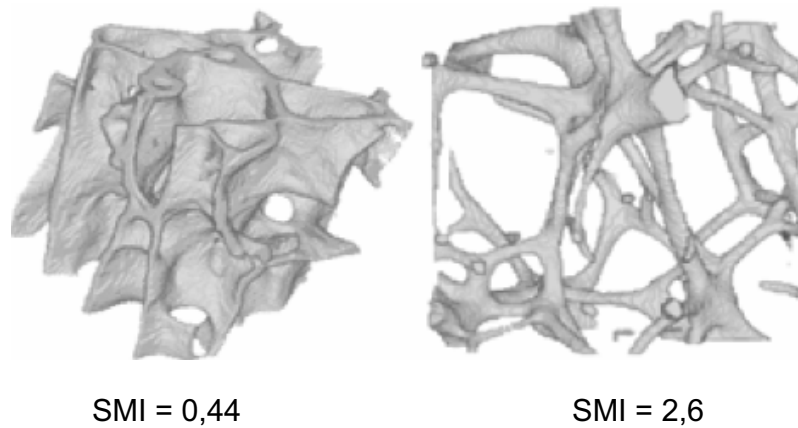


Figure 42 : Illustration du calcul du SMI pour un réseau trabéculaire sain de type plaque (à gauche) et détérioré de type poutre (à droite).

La densité de connectivité ConnD comptabilise directement sur la structure 3D le nombre de nœuds du réseau trabéculaire, c'est-à-dire le nombre des intersections des travées entre elles, rapporté ensuite sur le volume total (227). Une densité ConnD faible indique que le réseau trabéculaire est déstructuré, déconnecté.

4.2.1.3 Limites des mesures *in vivo*

Les mesures tridimensionnelles de l'os sont séduisantes au premier abord. Cependant, elles n'apportent pas que des avantages. Tout d'abord, les doses d'irradiation du patient ne sont pas les mêmes selon la technologie utilisée. Comme indiqué plus haut dans le Tableau 4, la QCT permet d'obtenir des images des vertèbres et de la hanche, mais au prix d'une irradiation élevée de l'ordre de quelques mSv. Le compromis entre bonne résolution *in vivo* et irradiation du sujet a abouti au développement de l'HR-pQCT, mais ne permet plus d'imager la vertèbre ou la hanche. Les recherches utilisant la tomographie se partagent donc entre la QCT et l'HR-pQCT (222).

Ensuite, il faut compter sur des difficultés dues à la segmentation des volumes en 3D. Ce processus dépend effectivement du seuil de détection de l'os qui est défini par le constructeur. Or, il n'existe pas de consensus sur le seuil minimal de détection à appliquer. Cela implique notamment qu'il n'est pas possible d'inclure dans le volume segmenté final, les travées osseuses qui sont en cours de formation et donc peu ou pas minéralisée. De la même façon, ces techniques d'imagerie ne permettent pas de faire la différence entre une structure osseuse détériorée du fait de

¹ SMI=4 correspond à une sphère idéale.

l'ostéoporose et une structure osseuse fortement hypominéralisée, comme dans le cas de l'ostéomalacie.

Par ailleurs, il faut aussi tenir compte d'effets dit de « volume partiel ». Il s'agit de problème de détection au niveau des bordures des structures imagées (Figure 43 et 44). En effet avec ces technologies *in vivo*, la taille des voxels ne descend que jusque 82 μm de côté. Or les travées osseuses ont une épaisseur qui varie entre 60 et 200 μm . Il n'est donc pas possible de détecter les travées dont la taille est inférieure à 82 μm , alors qu'elles peuvent compter pour beaucoup dans la fragilité de la structure.

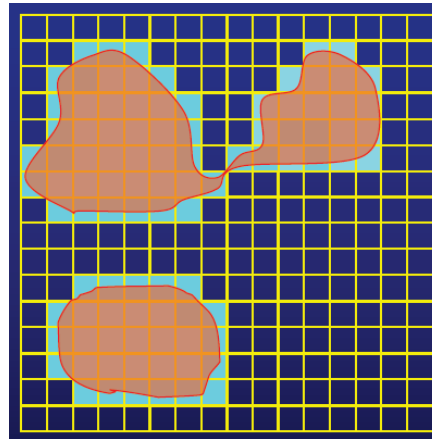


Figure 43 : Principe des effets de volume partiel. En brun l'objet à imager. En bleu le nombre de pixels minimum pour imager l'objet en brun. Lorsque la résolution est relativement basse, les contours sont grossièrement pixélisés, et augmentent artificiellement la taille de l'objet.

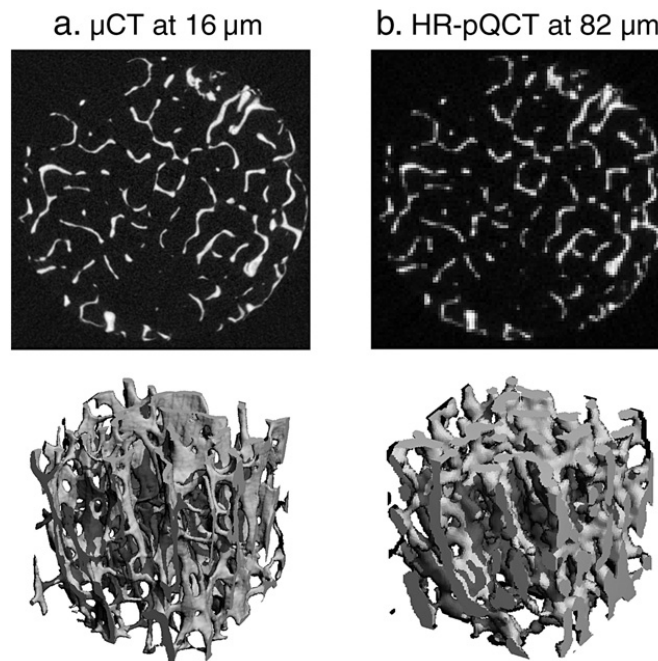


Figure 44 : Exemple de la dégradation d'un volume osseux, due aux effets de volume partiel. (a) image en coupe et 3D acquise par μCT à 16 μm . (b) la même pièce osseuse acquise par HR-pQCT à 82 μm (228).

4.2.2 HR-pQCT

4.2.2.1 Présentation technique

Grâce à de récents progrès techniques, il est maintenant possible d'accéder à la microarchitecture osseuse des sites périphériques *in vivo* avec une « haute résolution » de 82 μm isotropique. L'unique appareil atteignant ces performances pour une application clinique est l'Xtreme CT (Scanco Medical AG, Brüttisellen, Suisse), commercialisé depuis 2004. Dans le monde on compte une trentaine de centres disposant de cet appareil. En France cinq centres l'ont à disposition :

- le MEDES (centre des études sur la médecine spatiale) à Toulouse
- l'hôpital de Lariboisière à Paris
- l'hôpital Nord de St Etienne
- l'hôpital Edouard Herriot à Lyon
- et dernièrement l'hôpital d'Orléans

Cet appareil est doté d'un détecteur bi-dimensionnel de (1536 x 127) pixels de 82 μm de côté, qui fait face à un tube à rayons X (faisceau conique, 60 kV, 900 μA , taille du spot au point focal : 80 μm). Cet ensemble permet l'acquisition simultanée de 110 coupes parallèles de 82 μm d'épaisseur en moins de 3 minutes, ce qui correspond à un volume osseux long de 9mm. L'irradiation effective est très faible et atteint 3 μSv par examen.



Figure 45: Xtreme CT (Scanco Medical AG, Suisse).

Un contrôle qualité est assuré par la mesure quotidienne d'un fantôme contenant 4 cylindres d'hydroxyapatite avec des densités différentes (Figure 46). Cela permet d'une part de s'assurer de la stabilité du système d'imagerie, et de pouvoir convertir les atténuations des rayons X en DMO volumétrique exprimée en mg d'hydroxyapatite par cm^3 (DMOV, en $\text{mg.HA}/\text{cm}^3$).

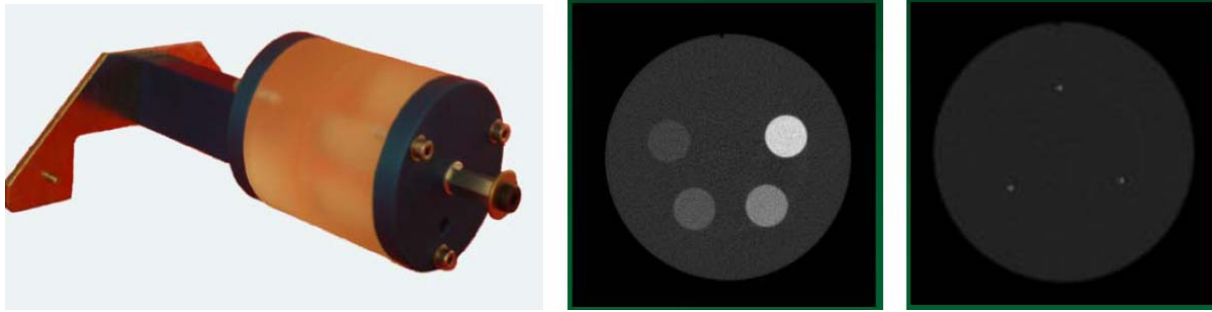


Figure 46 : Fantôme de densité d'hydroxyapatite de l'Xtreme CT (gauche). Coupe 2D du fantôme de densité (milieu). Coupe 2D d'un fantôme permettant de s'assurer de la stabilité géométrique des images (droite).

Les mesures s'effectuent au niveau du radius ou du tibia distal, le membre du côté non-dominant étant inséré dans une attelle en fibre de carbone pour maintenir la position à l'intérieur du scanner. Un cliché radiographique préalable est effectué afin de positionner manuellement une ligne de référence au niveau du plateau qui constitue l'extrémité distale du radius ou du tibia. La zone de mesure est située respectivement à 9,5 mm et 22,5 mm du côté proximal de la ligne de référence (Figure 47).

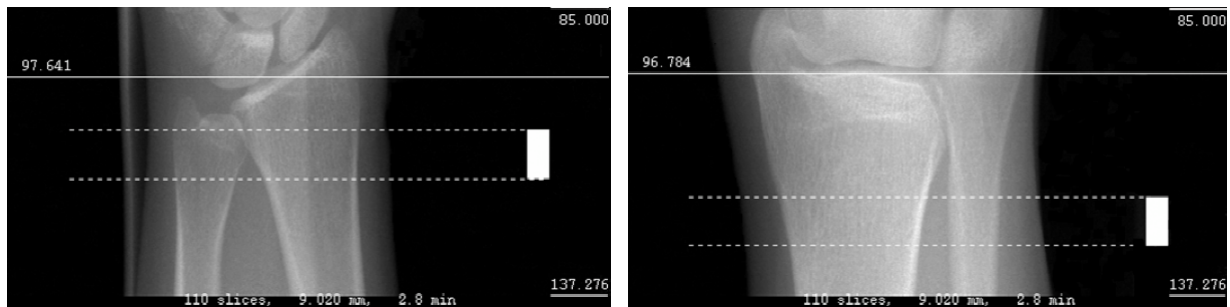


Figure 47 : Positionnement de la zone de mesure.

4.2.2.2 Evaluation de la microarchitecture osseuse

L'exploitation des images reconstruites se fait après une étape de contourage semi-automatique, qui consiste à ne sélectionner que l'os que l'on souhaite analyser et ce sur les 110 coupes que l'on souhaite analyser (Figure 48). Un programme d'analyse effectue automatiquement la dissociation de l'os en un compartiment cortical et trabéculaire, puis effectue une opération de segmentation de l'image (Figure 49). Au cours de celle-ci, les voxels dont la densité dépasse le seuil de 40% de l'intensité maximum sont considérés comme de l'os (229), et le reste est exclu de la structure finale, sur laquelle est évaluée la microarchitecture trabéculaire.

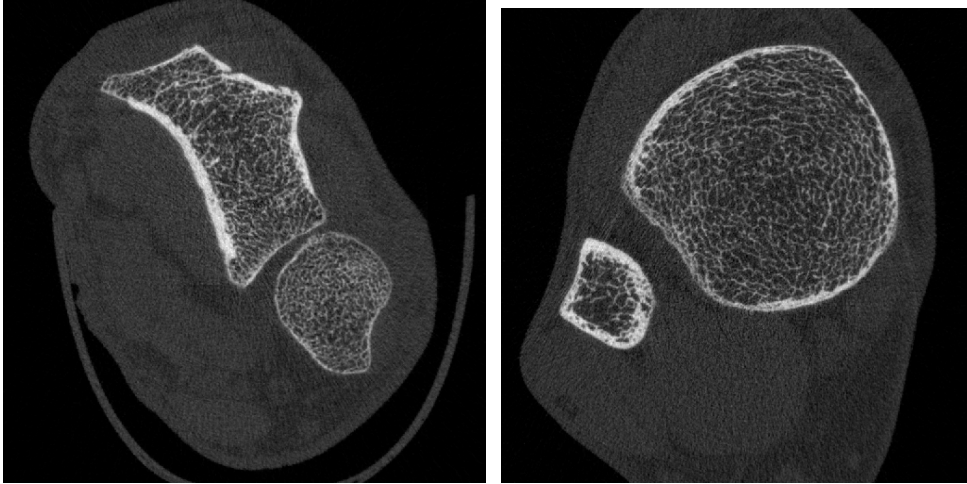


Figure 48 : Coupe 2D du poignet (à gauche), et de la jambe (à droite).

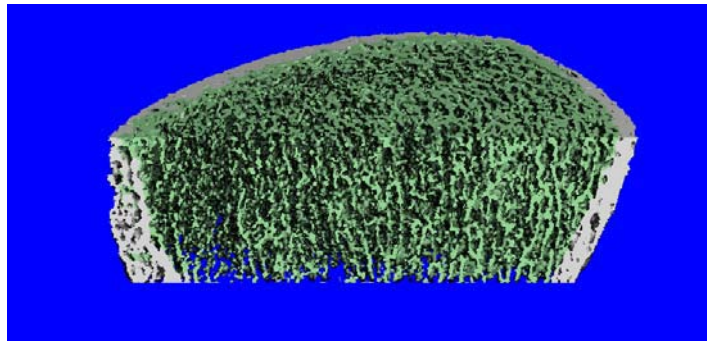


Figure 49 : Tibia segmenté. En blanc l'os cortical. En vert l'os trabéculaire.

Les DMOv sont mesurées pour l'os entier (D_{tot}), le compartiment cortical (D_{cort}) et trabéculaire (D_{trab}), avant l'opération de segmentation de l'image.

Après l'étape de segmentation il est possible de mesurer directement le nombre de travées (TbN, en mm^{-1}) et l'hétérogénéité du réseau (TbSpSD, en μm) (223,230). Ces mesures sont effectuées par le biais de l'extraction d'un squelette du réseau trabéculaire dont chaque segment représente l'axe central d'une travée osseuse (Figure 50). L'espace moyen qui sépare ces travées réduites au strict minimum peut être mesuré par la méthode des sphères (cf. Figure 41 p.66), dont la valeur inverse définit ce qu'on désigne par « nombre de travées », TbN. Notons qu'il s'agit en fait de la densité des travées osseuses, comme l'indique son unité en mm^{-1} , et non pas de l'estimation du nombre total de travées du réseau spongieux. Cette approche qui exploite la 3^e dimension qui donne tout son sens à cette technique d'imagerie 3D constitue une amélioration considérable de l'évaluation de la microarchitecture trabéculaire. En effet, TbN était jusqu'ici calculé essentiellement à partir du modèle plaque du réseau trabéculaire défini par Parfitt, dans le cadre de l'histomorphométrie et ce même en μCT . Jusqu'à un certain point, l'approche en 3D permet de s'affranchir de ce type d'hypothèse.

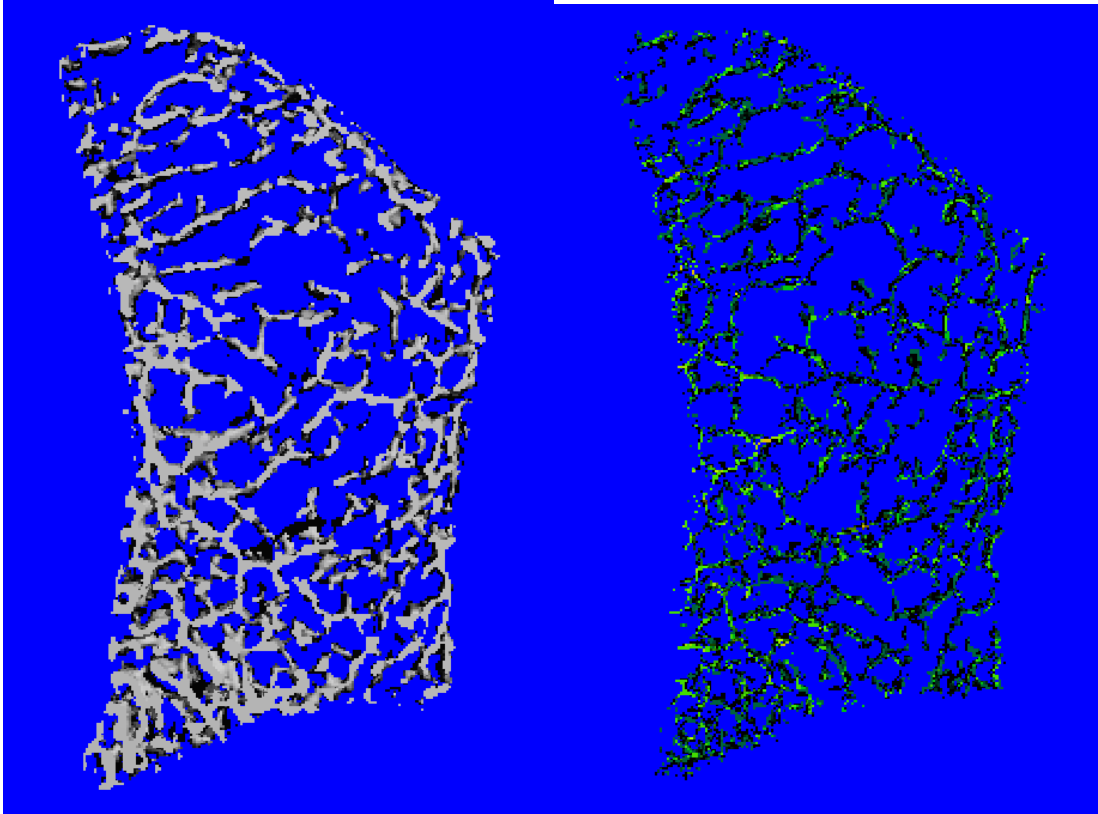


Figure 50 : Squelettisation de l'os trabéculaire. A gauche: le réseau trabéculaire segmenté. A droite: le squelette du réseau trabéculaire.

Idéalement, avec une forte résolution comme en μ CT, il conviendrait d'évaluer l'épaisseur des travées TbTh par la méthode directe des sphères. Cela étant les effets de volume partiel non négligeables nuisent à la reconnaissance des bords d'une travée. De mauvaises corrélations ont été rapportées par MacNeil et Boyd entre les mesures directes de TbTh par la méthode des sphères entre μ CT et HR-pQCT ($R^2=0,10$), pour des mesures *in vitro* de radius cadavérique (231).

En effet, si la résolution des images est excellente pour une mesure *in vivo*, elle n'est restée pas moins insuffisante pour détailler correctement les travées les plus fines entre 60 et 120 μ m d'épaisseur. Ceci nous amène à calculer l'épaisseur trabéculaire TbTh, plutôt qu'à la mesurer de façon à s'affranchir d'une certaine façon des effets de volume partiel. En considérant qu'un os entièrement minéralisé a une DMOv de 1 200 mg.HA/cm³, on calcule la fraction volumique d'os dans le compartiment trabéculaire (BV/TV, en %) comme $BV/TV = D_{\text{trab}} / 1\ 200$. Ce calcul permet d'obtenir l'épaisseur des travées (TbTh, en μ m) ainsi que leur séparation (TbSp, en μ m), selon les mêmes formules employés qu'en histomorphométrie : $TbTh = (BV/TV) / TbN$, et $TbSp = (1 - (BV/TV)) / TbN$ (230).

S'agissant de l'os cortical, celui-ci est défini lors de la segmentation suivant l'hypothèse qu'il s'agit de l'élément le plus épais de la structure osseuse. Un filtrage gaussien exclut donc les éléments les plus fins de la structure, supposés être les travées osseuses. Cependant l'épaisseur corticale (CTh) est par défaut calculée plutôt que mesurée sur cet os cortical, pour s'affranchir des effets de

volume partiel inhérents à la mesure directe. Pour cela, l'os cortical est considéré comme étant un cylindre idéal d'épaisseur faible : $CTh = Ct.Ar / (2xCt.Pm)$, où $Ct.Ar$ est la surface de l'os cortical et $Ct.Pm$ son périmètre extérieur.

Par ailleurs, du fait de l'image 3D qui est obtenue, il est possible d'étudier les aspects topologiques de la structure par l'évaluation des paramètres non-métriques que sont le Structural Model Index, la densité de connectivité et le degré d'anisotropie qui ont été décrits auparavant.

4.2.2.3 Validation *in vitro*

Si l'approche en 3D apporte une alternative élégante à la mesure de TbN , le calcul de $TbTh$ et $TbSp$ notamment, utilisant les formules de Parfitt, peut engendrer une certaine insatisfaction quant à l'exploitation de la 3D. Cela étant, ce compromis qui se justifie par la minimisation des effets de volumes partiels s'avère payant. En effet, les études de validation *in vitro* de l'HR-pQCT ont rapportés d'excellentes corrélations de microarchitecture trabéculaire entre les résultats du prototype de l'HR-pQCT (résolution $165\mu m$) et ceux de μCT (résolution $28\mu m$) obtenus sur les mêmes pièces osseuses (230). Par exemple, les mesures du nombre de travées était très bien corrélées entre les deux techniques avec $r=0,81$, et le calcul de l'épaisseur des travées trouvait une corrélation de $r=0,92$ avec la mesure réelle sur l'image de μCT . Cependant il a été observé un manque d'exactitude de l'évaluation de microarchitecture à $165\mu m$ par rapport à l'évaluation à $28\mu m$.

MacNeil et Boyd ont confirmé que ce compromis 2D/3D sur l'évaluation de la microarchitecture permettait d'obtenir des corrélations modérées voire importante entre les paramètres de microarchitecture évalués par HR-pQCT à $82\mu m$ et par μCT à $20\mu m$ (231). Cependant, cette étude a montré une corrélation très faible du SMI entre les deux techniques de scanner. L'imprécision, due à la différence de résolution, de ce type de mesure non-métrique comme le SMI, mais aussi la densité de connectivité et le degré d'anisotropie, a été confirmé récemment dans une étude utilisant des os d'humains et d'animaux (228).

4.2.2.4 Les premières études *in vivo*

Outre ses bonnes performances *in vitro*, il s'avère que cet appareil bénéficie d'une bonne reproductibilité. Les coefficients de variations pour les mesures *in vivo* ont été mesuré sur 15 femmes préménopausées, sur 3 mesures répétées au radius et au tibia. Ces coefficients variaient de 0,7 à 1,5% pour les paramètres de $DMOv$, et de 0,9 à 4,4% pour les paramètres de microarchitecture (221). Etant donné les seuils de variations significatives observés pour les $DMOv$, une baisse de $DMOv$ doit dépasser 4,2% pour être significative, ce qui est une variation plausible sur un an pour une population vieillissante normale. A ce jour nous ne disposons pas de données longitudinales sur une population saine confirmant cette dernière observation (232).

Une première étude transversale de population a été effectuée par Khosla sur la cohorte épidémiologique de Rochester (324 femmes et 278 hommes, 21 à 90 ans) (169). Cette étude montre que si la diminution de densité trabéculaire est du même ordre de grandeur entre l'homme et la femme entre 20 et 90 ans (respectivement, $\Delta D_{\text{trab}} = -26\%$ et -27%), les mécanismes semblent être différents. En effet les femmes subiraient au cours du temps une perte substantielle de travées ($\Delta \text{TbN} = -13\%$ vs $+7\%$ chez les hommes, $p < 0,001$), qui résulte en une augmentation de l'espace qui les sépare ($\Delta \text{TbSp} = +24\%$ vs -2% chez les hommes, $p < 0,001$). En revanche, les hommes semblent disposer de travées plus épaisses à la fin de la croissance, et avec le temps elles s'affinent sans pour autant disparaître ($\Delta \text{TbTh} = -28\%$ vs -14% chez les femmes, $p < 0,01$), le nombre et l'espacement des travées restant sensiblement constant. Or, comme nous l'avons vu, la perte de connectivité du réseau trabéculaire engendre une perte de résistance mécanique (voir Chapitre 3). Cette étude suggère donc que la différence de mécanismes de perte trabéculaire entre l'homme et la femme pourrait expliquer en partie la prépondérance des fractures ostéoporotiques chez la femme, et à l'inverse "l'immunité" des hommes à ces fractures. Cette précision de la physiologie du vieillissement osseux n'a pas été mise en évidence chez la même population, avec des données de pQCT et QCT (233). Une autre étude, pédiatrique cette fois-ci (133 filles et 146 garçons, 15 à 20 ans) a permis d'observer la meilleure constitution osseuse des garçons à la fin de la puberté (234), et irait donc dans le sens des premières observations de Khosla.

Par ailleurs, diverses études transversales ont permis d'associer les paramètres de DMOv et de microarchitecture osseuse avec des fractures ostéoporotiques, vertébrales ou non vertébrales, relativement indépendamment de la DMOs mesurée par DXA (120,235-239), notamment en soulignant l'importance du paramètre qui quantifie l'hétérogénéité du réseau trabéculaire TbSpSD : le réseau trabéculaire étant désorganisé chez les femmes fracturées par rapport à des témoins non fracturées (221,235,236).

Toutes ces études soulignent la capacité de l'Xtreme CT à apporter *in vivo* de nouveaux éléments à la compréhension de la fragilité osseuse et de la physiopathologie de l'ostéoporose, ainsi qu'au suivi des traitements au cours des études cliniques (98,240).

4.2.2.5 Les dernières avancées

Ces dernières années, de nouveaux outils ont été développés en vue d'exploiter plus avant les avantages de la 3D dans l'évaluation de la microarchitecture.

L'analyse directe de la topologie du réseau trabéculaire fait ses débuts, à l'instar du SMI qui qualifie grossièrement un aspect plutôt plaque ou poutre de l'ensemble du réseau (cf p.67). De récents algorithmes issus de la μCT permettent de labelliser chaque travée selon sa structure plaque ou poutre, ce qui permet de quantifier précisément le nombre de poutres, de plaques, leurs épaisseurs, ou encore leur interconnexions (Figure 51) (241-243). Ce raffinement de l'étude de la microarchitecture trabéculaire devrait permettre de mieux apprécier les effets des traitements anti-ostéoporotiques, ainsi que les déterminants de la résistance osseuse à l'échelle de l'HR-pQCT.

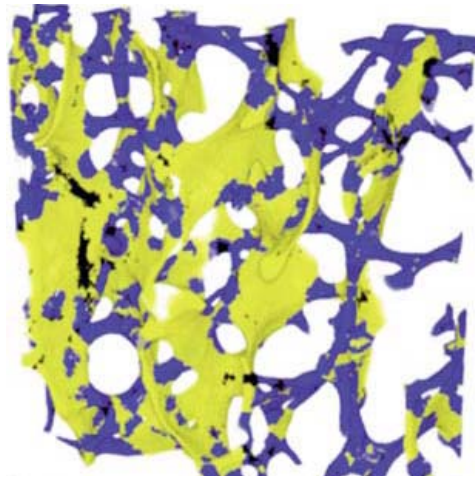


Figure 51 : Description de la topologie trabéculaire, décomposée en plaques (jaunes) et en poutres (bleu) (243).

L'analyse de l'os cortical n'est pas en reste. Des améliorations ont été récemment apportées sur son évaluation actuelle (cf p.72). En effet, le processus de filtrage gaussien pose un problème lorsque l'os cortical est trop fin, ou *a contrario* si l'os trabéculaire est trop épais (Figure 52) (244). Lorsque l'os cortical est trop fin comme cela peut être le cas au radius, il est très mal reconnu par le filtrage gaussien. A l'inverse, pour un os avec des travées épaisses, celles-ci passent au travers du filtrage et se retrouve dans la structure corticale définie par défaut. Une méthode alternative de segmentation de l'os cortical a été développée pour pallier à ces défauts (173,244,245). Cette alternative dite de « double seuillage » permet de retrouver les parties fines de l'os cortical, et par la même occasion de définir la limite endostale qui permet d'exclure les travées mêmes les plus épaisses (Figure 52).

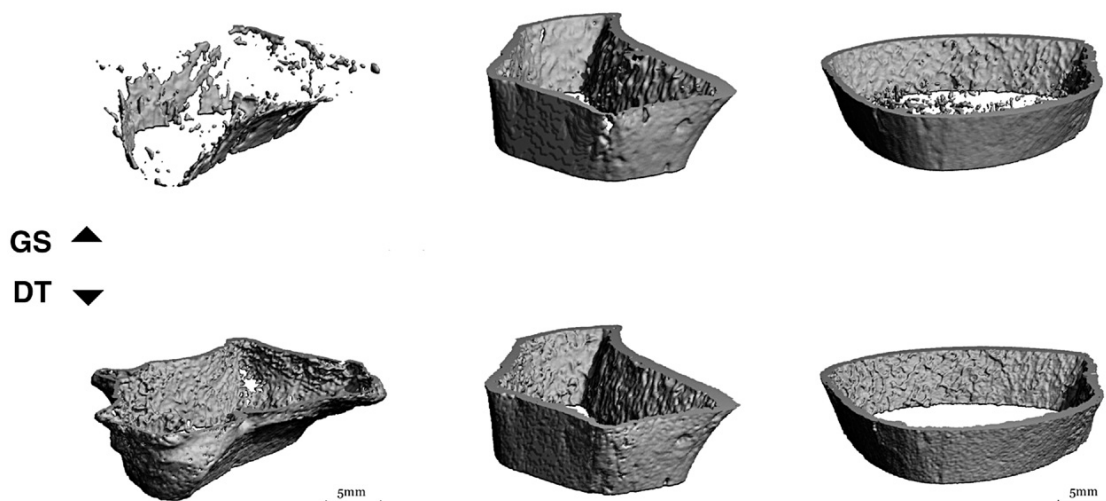


Figure 52 : Comparaison de la segmentation de l'os cortical selon le filtrage gaussien (en haut, GS), et le double seuillage (en bas, DT). A gauche: un radius avec une corticale fine (à gauche). Au milieu: un radius avec une corticale épaisse. A droite: un tibia avec des travées épaisses résiduelles après le filtrage gaussien (244).

Cette définition plus adéquate de l'os cortical permet aussi de quantifier la porosité corticale, par le pourcentage de cavités ou la dimension des canaux. Il s'agit d'éléments supplémentaires désormais accessible par HR-pQCT dont on sait qu'ils jouent un rôle sur l'intégrité mécanique de l'os cortical (171,246,247). En effet la formation de « canaux géants » (diamètre > 385 μm) au niveau du col fémoral pourraient être attribuée à une résorption osseuse excessive et/ou à une réduction des charges mécaniques supportées par les os (246-248). Il a été observé chez des primates immobilisés pendant 7 mois la formation de cavités de résorption allant de 500 à 1500 μm dans l'os cortical (248). Les pores qui sont détectés par HR-pQCT sont de taille importante, car la résolution ne permet pas une bonne définition des pores dont la taille ne dépasse pas 3 voxels, soit 246 μm . Dans des cas de diabète de type II, il a été observé une porosité corticale plus importante que chez les contrôles : on observait en moyenne 4,3% et 7,5% de porosité chez les diabétiques contre 1,9% et 5,5% chez les contrôles, respectivement au radius et au tibia (249). Cette forte détérioration de l'os cortical illustrée en Figure 52 peut compromettre la résistance osseuse en flexion, sans pour autant impacter de façon significative la résistance en compression. Les différences pour la raideur en compression entre les groupes diabétique et contrôle sans fractures étaient en moyenne de 3% au radius et de 12% au tibia ($p > 0,05$).

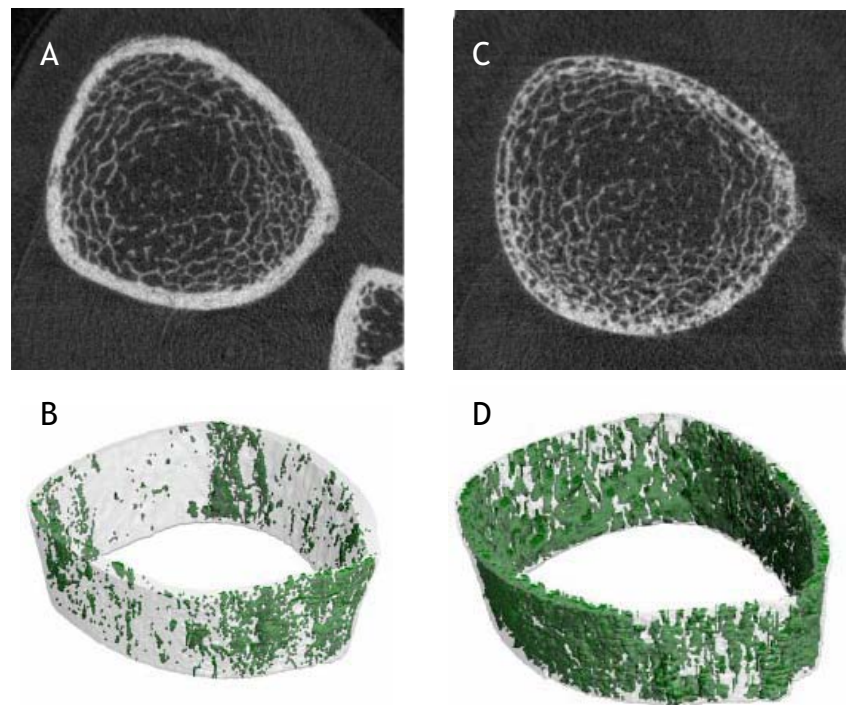


Figure 53 : Porosité corticale observable par HR-pQCT. En haut : une coupe médiane du tibia distal. En bas : observation par transparence des cavités au sein de l'os cortical (en vert). A et B : Tibia d'un contrôle. C et D : Tibia d'un patient diabétique de type 2, ayant souffert de fracture par fragilité (249).

Enfin on peut noter le développement d'algorithmes de recalage en 3D, qui devraient permettre un affinement des suivis longitudinaux. En effet, les mesures de suivi sont par défaut gérées par un simple critère de recalage basé sur la surface moyenne de l'os. Cette technique ne permet pas une correspondance parfaite entre plusieurs mesures d'un même patient, et reste approximative d'un certain point de vue. Le recalage 3D va plus loin, car il effectue une superposition optimisée des images prises à différents temps (Figure 54) (232,250,251). Cette technique permet en μ CT d'obtenir une reproductibilité des mesures qui est excellente, inférieure à 2% (250). En HR-pQCT, le recalage 3D a permis d'améliorer légèrement la reproductibilité des mesures sur des pièces cadavériques (232). Les apports de cette technique aux mesures *in vivo* sont en cours d'étude (251).

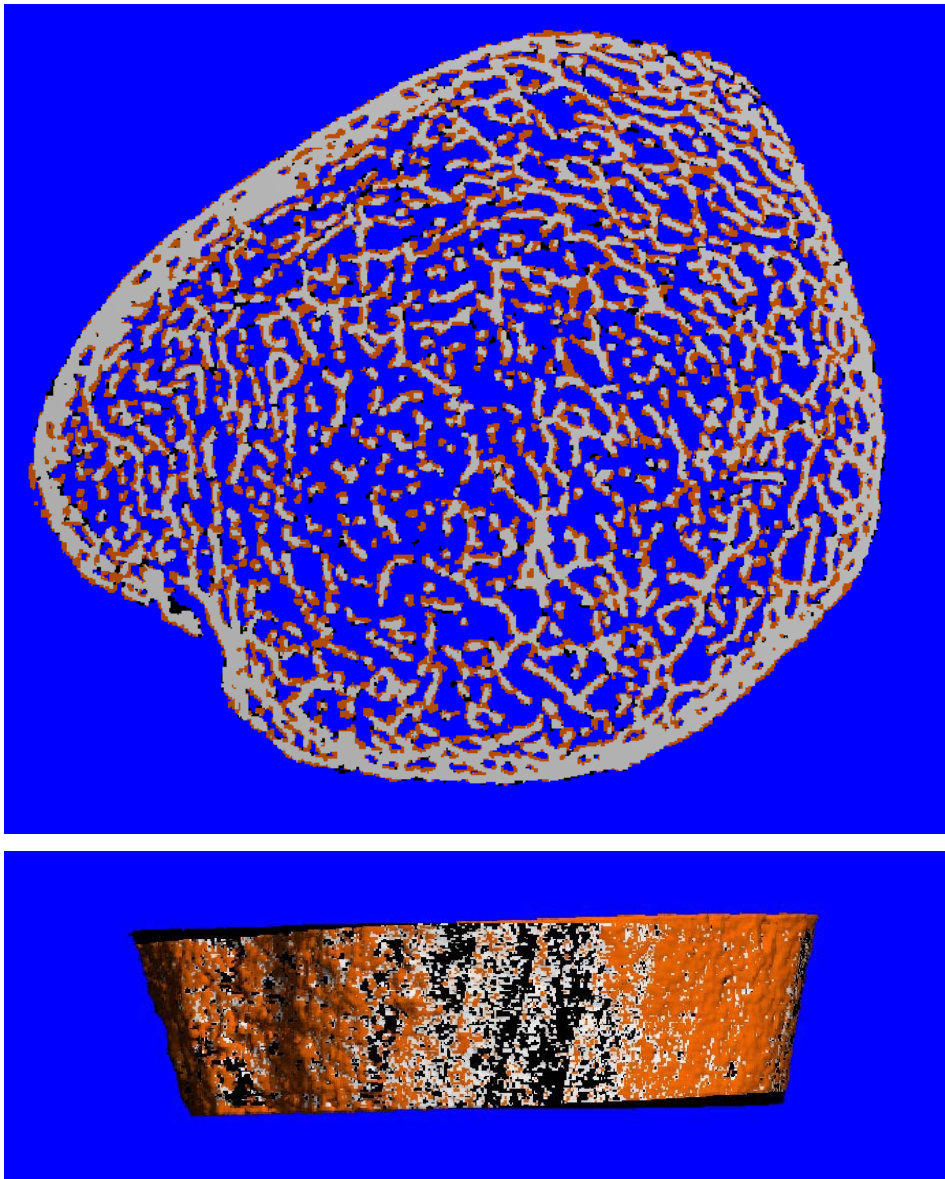


Figure 54 : Recalage 3D sur un tibia pour une patiente de 70 ans, suivie pendant 18 mois après traitement par téraparatide. En noir l'image de la 1^{re} acquisition, en orange celle de l'acquisition suivante, et en gris les zones communes aux deux images. En haut : coupe vue de dessus. En bas : vue de profil qui met en évidence une différence d'angle entre les deux images (données non publiées).

Néanmoins, l'impact de la baisse de résolution entre la μ CT et l'HR-pQCT sur le recalage 3D reste à déterminer. Dans le meilleur des cas, il devrait être possible de localiser les zones où la résorption et de formation osseuse agissent de façon importante. Cela pourrait être un outil susceptible d'intéresser fortement les laboratoires pharmaceutiques concernant l'observation directe des effets de leurs médicaments.

Bien que ces trois points d'exploitation de la 3D en soient chacun à des stades différents de développement, leurs apports aux mesures actuelles d'HR-pQCT paraissent prometteurs en termes d'enrichissement sur la compréhension de la fragilité osseuse, notamment en association avec les analyses en éléments finis qui font l'objet de la dernière partie de ce chapitre.

4.2.3 Imagerie par résonance magnétique

4.2.3.1 Technique de mesure

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une méthode d'imagerie qui permet comme le scanner d'obtenir des vues en 3D de parties anatomiques du corps humain, sans l'utilisation de rayons X comme c'est le cas pour le scanner. L'IRM exploite le magnétisme de l'atome d'hydrogène, atome le plus abondant dans la matière organique, notamment l'eau (252). Cette technique est présentée sans entrer dans les détails de ses fondements physiques. L'atome d'hydrogène crée naturellement un faible champ magnétique, qui peut être influencé par son environnement. L'IRM exploite la résonance que l'on peut créer entre le champ magnétique naturel de l'hydrogène avec un fort champ magnétique artificiel pour localiser ces atomes.

Tout organe contenant de l'eau en grande quantité est visible en IRM, ce qui en fait un outil classiquement utilisé pour observer les anomalies anatomiques des tissus mous tels que les organes, les muscles ou les tendons par exemple. L'eau participe peu à la constitution du cristal d'hydroxyapatite qui minéralise l'os. De fait l'os produit un signal très faible en IRM, alors que les tissus avoisinant ont pour la plupart un signal fort, ce qui fait que c'est par contraste négatif qu'on visualise l'os en IRM. Cependant, l'application de l'IRM à l'étude de l'os a fait l'objet d'adaptations importantes par rapport à l'application clinique usuelle (253,254).

La résolution dépend de la puissance de l'aimant qui produit le champ magnétique de l'IRM, exprimé en Tesla (T). Les IRM couramment utilisés en clinique ont un champ magnétique de 1,5 T, voire 3 T¹. Les dernières générations d'IRM vont aujourd'hui jusqu'à 7 T (255,256).

L'IRM produit comme le scanner des images en coupe de la région étudiée, et sa résolution *in vivo* est de l'ordre de 150 à 300 μ m dans le plan de coupe, dont les épaisseurs vont de 300 à 500 μ m (256,257). A cette résolution, les éléments les plus épais de l'os trabéculaire apparaissent à l'image ce qui rend possible l'évaluation de sa microarchitecture avec certaines limites (258).

¹ A titre de comparaison, le champ magnétique terrestre est inférieur à 1 mT.

D'autres appareils d'IRM, utilisés uniquement en recherche, exploitent le champ magnétique du phosphore (259-261). Le phosphore fait partie de la constitution du cristal d'hydroxyapatite, ce qui rend possible de visualiser directement l'os par l'IRM du phosphore.

4.2.3.2 Variables exploitées

L'IRM de l'hydrogène n'exploite pas directement le signal produit par l'os, il n'est pas possible avec cette technique d'effectuer des mesures de DMOv comme c'est le cas avec les techniques ionisantes. Cette technique ne sert principalement qu'à imager la structure en 3D de l'os trabéculaire.

Si la résolution paraît peu satisfaisante pour évaluer directement la microarchitecture trabéculaire, les mesures apparentes qui en sont faites (TbN, TbTh ou TbSp) sont fortement corrélées avec les mesures réelles faites avec des techniques disposant d'une meilleure résolution (258).

L'IRM du phosphore rend possible des mesures de DMOv, qui n'est pas accessible en IRM de l'hydrogène.

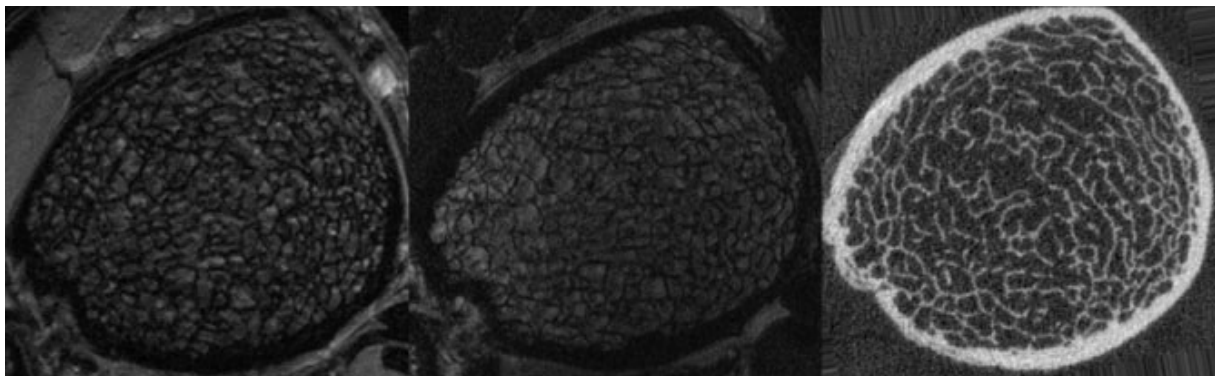


Figure 55 : 3 Coupes axiale du tibia distal d'un même patient. IRM 7 Tesla (gauche), IRM 3 Tesla (milieu), et HR-pQCT (droite) (256).

4.2.3.3 Avantages

L'IRM offre une alternative non ionisante qui permet de visualiser l'os trabéculaire en 3D. Même si les mesures sont indirectes, elles ont été corrélées avec les mesures directes qu'on peut en faire avec des techniques de meilleure résolution. Par ailleurs, les résultats d'IRM sont tout à fait cohérents avec les effets de l'âge ou de la maladie (262,263). Ils permettent aussi de discriminer des patients ayant eu une fracture de hanche ou des vertèbres, de patients n'ayant jamais souffert de fractures ostéoporotiques, voire d'améliorer les résultats statistiques lorsqu'ils sont combinés à la DMOs mesurée par DXA (264).

Concernant l'IRM du phosphore, des résultats préliminaires suggèrent qu'elle permet de mieux différencier des cas animaux d'ostéoporoses et d'ostéomalacies que les techniques employant les rayons X (259).

4.2.3.4 Limites

L'IRM classique ne permet pas la mesure de densité volumétrique, et nécessite une acquisition supplémentaire avec un appareil dédié (l'IRM du phosphore) pour obtenir cette mesure.

Par ailleurs, il est peu s'avérer délicat de déterminer précisément la limite périostée de l'os cortical. En effet la présence de tendons ou de ligaments voisins du périoste produisent un signal IRM important qui peut perturber la détection (en négatif) précise de l'os cortical, ce qui limite l'exploitation de ce type d'imagerie (254).

Ajoutons à ces limites théoriques, des limites pratiques non négligeables. Pour une IRM de l'os, le personnel technique doit avoir suivi une formation spécifique, du fait des adaptations des séquences d'émission du signal. De plus, l'examen est relativement long par rapport aux techniques ionisantes, et peuvent prendre de 10 jusqu'à 15 minutes (et jusqu'à 1 heure pour l'IRM du phosphore), temps pendant lequel le patient doit rester immobile (256).

Il existe en outre peu de données disponibles sur les changements observables en IRM relatifs aux traitements (265), et le recul n'est pas encore suffisant pour disposer de données démontrant une prédiction du risque fracturaire.

Ces aspects font de l'IRM une technique encore peu utilisée dans la recherche sur la fragilité osseuse.

4.3 ANALYSES EN ELEMENTS FINIS

La méthode d'analyses en éléments finis (« Finite Element Analysis », FEA) est issue du domaine des mathématiques et de l'informatique. Il s'agit d'un outil de calcul qui permet la simulation de phénomènes physiques, ce qui en fait un outil largement utilisé dans le domaine de l'ingénierie.

L'objet du travail de cette thèse réside dans l'application de la FEA à partir des données d'HR-pQCT sur des données cliniques. La mise au point de la FEA en elle-même n'a pas été abordée, s'agissant d'une branche des mathématiques qui fait l'objet d'un travail d'une haute complexité en constante évolution.

4.3.1 Introduction

La FEA est un outil informatique utilisé dans divers domaines de l'ingénierie depuis les années 1950: comme en physique du semi-conducteur, en mécanique des fluides pour l'étude de l'aérodynamisme ou la météo par exemple, ou encore la résistance des matériaux pour l'étude de leurs déformations.

Le principe de la FEA est d'étudier un objet continu non pas comme tel, car il s'agit parfois d'un problème trop complexe à résoudre, mais comme un ensemble d'éléments distincts, connectés, et de taille finie ; d'où le nom de la méthode. A chaque élément sont alors associées les propriétés et les équations physiques adéquates selon le problème que l'on étudie : température en météo, propriétés mécaniques en résistance des matériaux, etc...

Autrement dit, plutôt que de résoudre une seule fois le problème posé sur l'objet de départ pour en connaître ou prédire son comportement de façon continue, on préfère diviser le problème en un nombre très important de sous-problèmes liés entre eux puis résoudre chacun d'entre eux. La compilation de l'ensemble des solutions apportées à chaque élément permet ainsi de s'approcher du comportement de l'objet initial s'il avait été traité de façon continue.

C'est l'exemple de la météo qui illustrera cette introduction pour familiariser le lecteur avec cet outil, car il s'agit d'une application courante insoupçonnée de la FEA. Cela étant c'est bien le domaine de la résistance des matériaux qui nous intéresse *in fine*, application sur laquelle nous reviendrons par la suite.

En météorologie, l'objet étudié est le ciel, ou l'atmosphère pour être plus précis, dont on souhaite connaître les variations de température et de pression notamment. Dans la science du ciel, il est impossible de trouver une seule et unique fonction qui permette de déterminer la température ou la pression dans un point donné du ciel, ce qui rend la FEA indispensable. En France, pour en arriver aux prévisions météorologiques telles qu'on les reçoit quotidiennement, les ingénieurs découpent le ciel en cubes de 15 à 2,5 km de côté (selon le phénomène étudié et la précision voulue), pour lesquels on étudie la température ou la pression **(266)**.

Le nombre, la forme et la taille des éléments sont tout autant de paramètres qui sont déterminants pour l'application de la FEA, et qu'on définit comme un ensemble dénommé « maillage ». Le maillage est propre à chaque application, et traduit sa complexité et sa précision. Plus le maillage est fin (c'est-à-dire que les éléments sont petits et nombreux), plus le modèle est complexe, précis et difficile à résoudre, et c'est ici qu'entre en jeu l'outil informatique : c'est un ordinateur doté d'une importante puissance de calcul qui résout l'ensemble des équations du modèle. C'est ce qui donne la dimension de « simulation informatique » pour la résolution de tels problèmes, et qui désigne souvent la FEA dans la vie courante.

La FEA permet donc de simuler les changements météorologiques des jours à venir, mais il s'agit du seul moyen d'y parvenir. En résistance des matériaux, on aura souvent la possibilité d'effectuer des tests mécaniques pour observer leurs déformations, et de faire des simulations pour les prédire pour obtenir à un résultat spécifique. C'est notamment le cas dans l'industrie automobile qui se sert de la FEA et des fameux « crash-test » pour améliorer la sécurité des véhicules qui sont développés (Figure 52).

Dans le domaine qui nous intéresse, la biomécanique, la FEA permet de reproduire *in silico* les essais mécaniques qui sont effectués pour la plupart sur des pièces osseuses obtenue *post mortem*. En effet il a été possible de mesurer *in vitro* la force nécessaire pour créer une fracture sur des vertèbres, hanche ou radius (111,118,267,268). Grâce à l'imagerie 3D, il est possible d'utiliser la FEA pour simuler les mêmes tests mécaniques que l'on aurait pu faire si la pièce osseuse avait été à disposition. Autrement dit, il devient désormais possible d'accéder aux propriétés biomécaniques des os de façon non-invasive *in vivo*. Ajoutons que la FEA est le seul moyen de connaître la distribution des contraintes, dite de Von Mises, qui s'appliquent en tout point de la pièce osseuse en réponse à une contrainte extérieure, les moyens expérimentaux actuels ne permettant pas d'acquérir cette information.

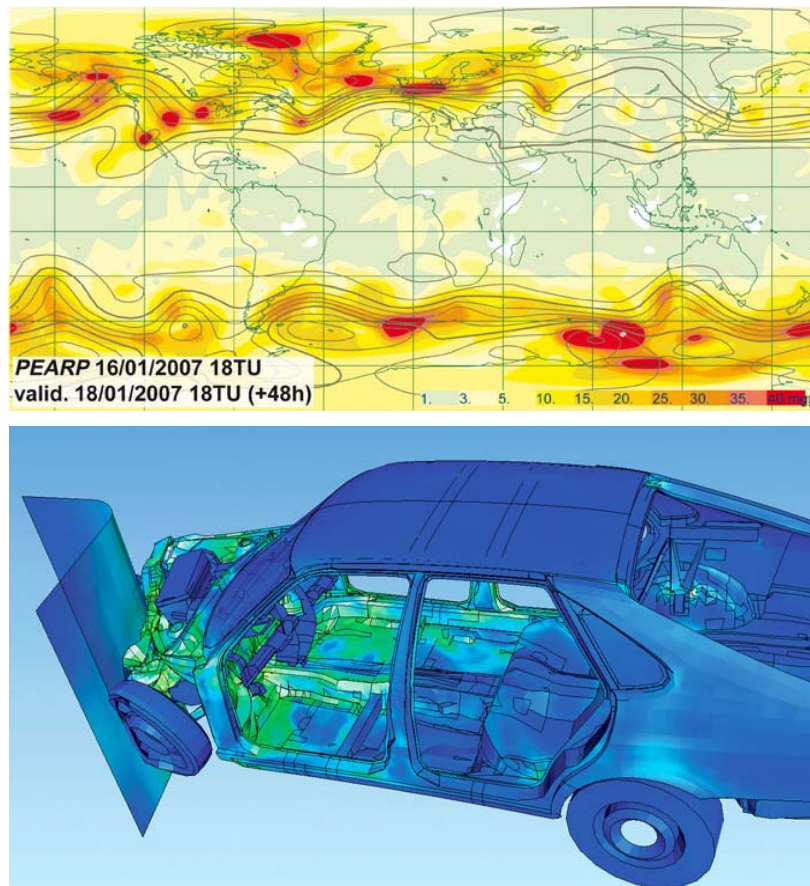


Figure 56 : Exemples d'applications de la FEA dans l'ingénierie. Image du haut : Cartographie de la pression atmosphérique (les zones de mauvais temps sont les zones de hautes pression en rouge). Image du bas : Simulation d'un crash test automobile.

Par ailleurs, la FEA est aussi utilisée pour la conception de prothèses anatomiques. De sorte que les prothèses utilisées par exemple pour une reconstruction osseuse après fracture, ou un remplacement intégral de la hanche, remplissent les mêmes fonctions mécaniques que l'os qu'elles remplacent.

4.3.2 Intérêt de la FEA dans l'ostéoporose

Depuis quelques années, l'usage de la FEA connaît un bel essor dans le domaine de l'ostéoporose (111,121,269-273). En effet la FEA permet de simuler le scénario de chute, et d'y intégrer l'image de l'os que l'on souhaite étudier. Parmi les résultats de la simulation, nous noterons la raideur de l'os, la distribution des contraintes de Von Mises au sein de l'os soumis à la force de chute, et éventuellement les déformations subies par l'os.

Cela nous ramène à la possibilité du calcul du ratio Φ , défini au Chapitre 3. Jusqu'ici le terme du dénominateur (la résistance osseuse) restait une inconnue expérimentale *in vivo*, alors que le terme du numérateur (la force extérieure) a déjà été déterminé pour divers scénarios de chute (267,274,275), ou de charge porté par les vertèbres (118).

L'accessibilité de la mesure de la résistance osseuse *in vivo* grâce à la FEA rend donc possible l'évaluation de Φ *in vivo*. Cette possibilité de quantifier mécaniquement la fragilité osseuse offre de nouvelles pistes de recherche pour les études épidémiologiques et cliniques (121).

Grâce à l'imagerie 3D, il est possible d'étudier les aspects structurel et mécanique de l'os sur un seul et même échantillon de façon non-invasive. La combinaison de ces deux aspects offre une opportunité de comprendre plus finement d'une part les rôles de chaque déterminant accessible à cette résolution sur la résistance osseuse résultante, et d'autre part de préciser les changements produits par les médicaments anti-ostéoporotiques sur la structure osseuse.

4.3.3 Mise en œuvre

4.3.3.1 Le maillage

Etant donnée un volume osseux acquis par imagerie 3D, QCT ou IRM, la première étape préalable aux essais de simulation est l'étape du maillage de l'os considéré. Le maillage est l'ensemble des éléments choisis pour représenter l'os dans son ensemble. Ces éléments peuvent avoir des formes variées, hexaédriques ou tétraédriques pour la majorité, et des dimensions variées. D'une façon générale, la complexité des éléments est associée à la précision souhaitée lors de la simulation.

Le maillage le plus évident à exploiter est issu de la conversion des voxels de l'image 3D en des éléments hexaédrique partageant les mêmes dimensions (270). Dans ce cas des algorithmes existent pour effectuer cette conversion directe, et la précision des résultats de la FEA est directement tributaire de la résolution de l'image en 3D à partir de laquelle on travaille.

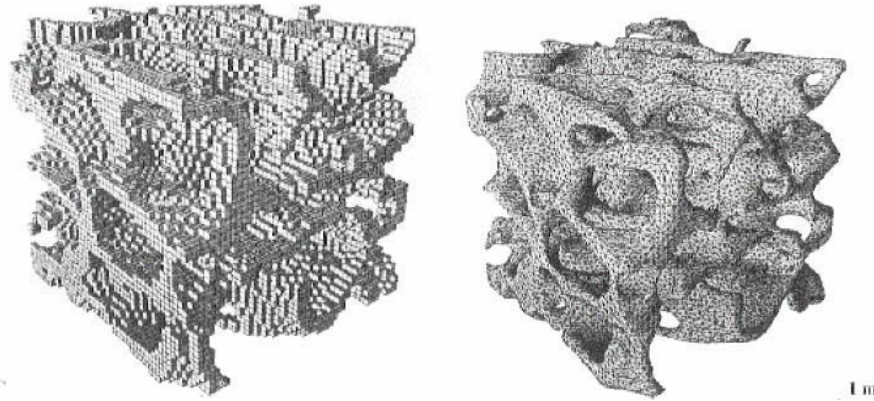


Figure 57 : Une pièce osseuse représentée par deux maillages différents. A gauche, un maillage hexaédrique régulier. A droite, un maillage tétraédrique à dimensions variables.

Il faut noter que pour des études plus précises, le maillage peut être plus sophistiqué, notamment avec une variation de la forme et de la taille des éléments au plus près des interfaces existantes (273). Dans cette situation, il faut adapter le maillage à chaque objet auquel on souhaite appliquer une FEA. Par ailleurs, le nombre d'éléments est considérablement plus élevé que dans le cas d'un maillage obtenu par conversion directe, et le temps de calcul pour la simulation est notamment lié au nombre d'éléments du maillage (de l'ordre du million d'élément).

Une fois le maillage réalisé, il faut définir les conditions dans lesquelles se déroule la simulation. D'une part les propriétés mécaniques de chaque élément sont à définir, et d'autre part le type de test ainsi que les conditions aux limites.

4.3.3.2 Propriétés des matériaux

Pour parvenir à déterminer la résistance globale de l'os modélisé, il est nécessaire d'attribuer les propriétés mécaniques adéquates à chaque élément qui le constitue. Dans le cas d'un test mécanique, il faut définir le module d'Young et le coefficient de Poisson pour chaque élément.

Les mesures *in vitro* indiquent une valeur peu variable pour le coefficient de Poisson, généralement définie à 0,3. Quant au module d'Young, qui caractérise la déformation linéaire caractéristique du matériau les valeurs qui sont rapportées *in vitro* varient de 10 à 23 GPa, selon les méthodes acoustiques ou mécaniques pour les déterminer (109-111). Il est par ailleurs possible de d'étudier plus finement la structure en définissant un module d'Young dans chaque direction de l'espace, ce qui revient à définir un tenseur des contraintes dans le jargon mécanique. Ce raffinement de la modélisation permet de tenir compte de l'anisotropie des propriétés mécaniques de l'os, que nous avons vue au Chapitre 3.

Les propriétés matérielles comme le module d'Young peuvent être définies de deux façons différentes. Soit on attribue à chaque élément le même tenseur, et donc le même module d'Young, de façon à rendre le matériau homogène. Cela est possible si la résolution permet de détailler

suffisamment la structure osseuse. Autrement, on peut définir des modules d'Young différent pour chaque élément, en tenant compte de la densité du voxel associé sur l'image 3D, ce qui constitue un modèle plus proche de la réalité lorsque la résolution est suffisante. Ceci étant, cette seconde option est la méthode utilisée par défaut lorsque la résolution n'est pas suffisante pour détailler la structure trabéculaire (269,276).

4.3.3.3 Choix du test mécanique et conditions aux limites

Il faut définir le type de test mécanique que l'on veut effectuer : une compression, flexion, torsion ou même un cisaillement. Le modèle mécanique que l'on veut simuler peut être l'un ou une combinaison de ces tests élémentaires. Il faut alors intégrer dans la simulation les équations de la physique mécanique qui y correspondent, et qui seront résolues numériquement par l'ordinateur. Enfin, les derniers paramètres indispensables sont les conditions aux limites, sans lesquelles il est impossible de résoudre les équations du phénomène modélisé. Pour un volume d'os soumis à un test de compression, il s'agit de définir si les extrémités sont libres de se déformer sous la contrainte mécanique extérieure, qui par ailleurs doit aussi être définie.

4.3.3.4 Vers l'application clinique

La perspective de l'utilisation de la FEA en recherche clinique, et *in fine* en routine clinique, paraît séduisante, mais représente un investissement non négligeable. En effet, l'investissement est représenté par les ressources informatiques nécessaires aux simulations numériques. D'une façon générale, cela nécessite une station de travail informatique qui est dédiée à ce genre d'application, qu'on appelle parfois « super-calculateur ». Cela a directement trait à la complexité de la simulation que l'on souhaite effectuer, qui est définie par les éléments que nous venons de décrire :

- le maillage : le nombre, la forme et la taille des éléments.
- le tenseur des propriétés matérielles : son isotropie rend le modèle plus simple à résoudre, à l'inverse de son anisotropie.
- les équations du problème : leur caractère linéaire rend le modèle simple et stable, alors leur non-linéarité risque de le rendre instable et insoluble (277).

Les modèles les plus réalistes sont les plus complexes et aussi les plus longs à résoudre. Par ailleurs, le temps de simulation dépend directement des capacités de calcul des processeurs des stations de travail dédiées à cela.

Bien que les progrès des technologies informatiques soient exponentiels et que les coûts tendent à baisser en fonction de ces progrès, les investissements dans ce type de matériel professionnel restent élevés.

Pour l'application clinique, il faut donc trouver un compromis entre le réalisme de la simulation effectuée, et les ressources informatiques sur lesquelles un service de clinique et/ou de recherche peut investir. Ce sont notamment les critères de maillage et de linéarité des équations qui jouent le plus sur la complexité des simulations et sur lesquels nous reviendrons par la suite.

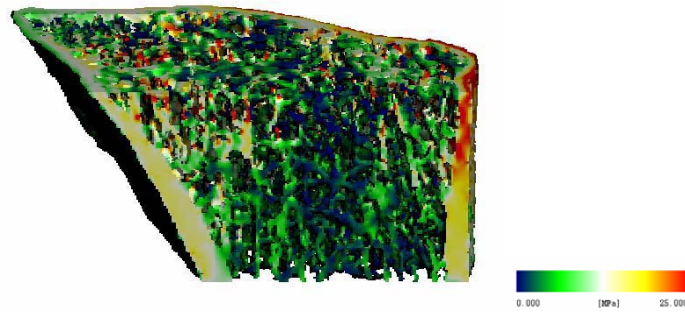


Figure 58 : Distribution des contraintes de Von Mises au sein de l'os, après FEA (271,272)

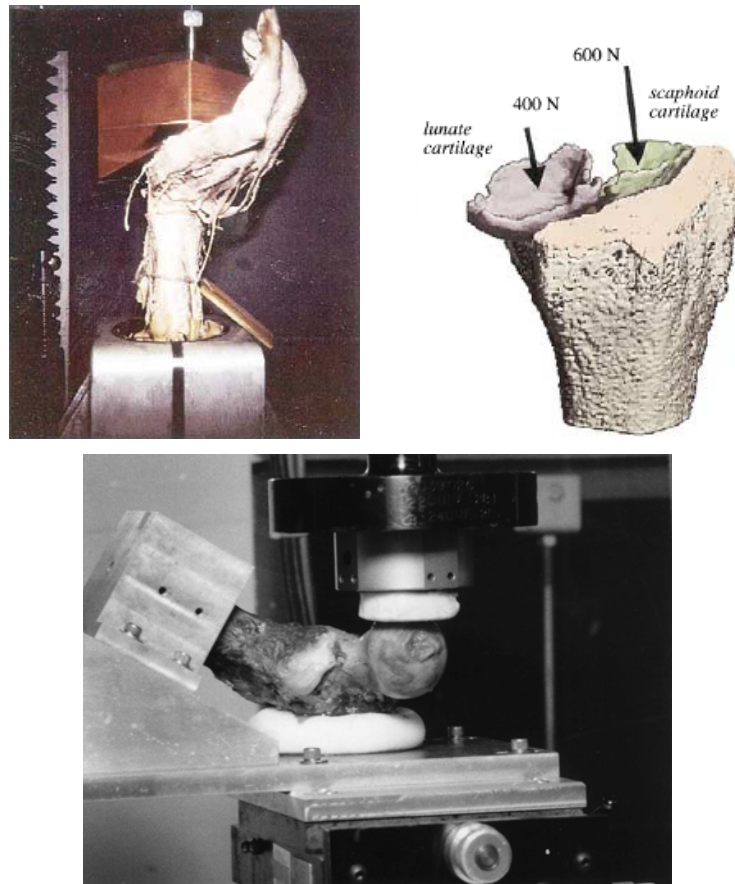


Figure 59 : Montage expérimental pour la validation *in vitro* des résultats de FEA appliquée au radius, comparés aux résultats expérimentaux. Image du haut : Test de compression axial d'un radius (111). Image du bas : Test de compression sur un fémur, dans une situation de chute en arrière (115).

4.3.4 Validation

La validation de la FEA comme outil pour mesurer la résistance osseuse a été faite sur des pièces cadavériques pour mener en parallèle les simulations et les vrais tests mécaniques (Figure 59, page suivante). Dans un premier temps, le scan de l'os *ex vivo* est réalisé par une technique d'imagerie 3D, pour pouvoir réaliser ultérieurement les simulations numériques. Ensuite les tests mécaniques

sont réalisés sur les pièces en question, de sorte que les propriétés mécaniques réelles soient mesurées expérimentalement. Enfin, les simulations sont effectuées, et réglées pour approcher au mieux du résultat expérimental obtenu précédemment.

Ces simulations se sont montrées performantes pour reproduire les résultats expérimentaux, et bien mieux que n'ont pu le faire des estimations des propriétés mécaniques extrapolées à partir de mesures densitométriques (121,278). Les coefficients de corrélations r^2 obtenus entre les mesures densitométriques et les propriétés mécaniques expérimentales n'atteignent que 0,56 avec la DXA et 0,65 avec la QCT. Par ailleurs les corrélations observées entre les résultats de simulation et les résultats expérimentaux vont de $r^2=0,77$ à 0,90 pour des pièces osseuses de hanche, vertébrales (278,279), ou même de radius (111,277).

L'obtention de meilleures corrélations par la FEA que par les simples mesures densitométriques justifient donc son usage dans la recherche sur la fragilité osseuse et l'ostéoporose.

4.3.5 Application *in vivo*

4.3.5.1 QCT et FEA

Le premier à avoir utilisé la FEA dans une étude clinique est Kenneth Faulkner en 1991 (269). A partir de scan QCT de rachis lombaire effectué chez 43 patients, 59 vertèbres ont pu être exploitées à des fins de simulations. La taille des voxels des images étaient de (1,1 x 1,1 x 5 mm), alors que le maillage cubique utilisé avait une résolution uniforme de (3,2 x 3,2 x 5,4 mm). Les propriétés mécaniques étaient isotropes et dépendantes de la densité mesurée par QCT. Le modèle mécanique simulait une compression non-linéaire semblable aux efforts que les vertèbres subissent pendant une marche rapide ou un jogging. A l'époque, 25 à 30 heures de calculs étaient nécessaires pour effectuer la simulation. Dans cette étude, Faulkner a mis en évidence pour la première fois que des vertèbres dont la DMO globale était similaire, mais dont la distribution de densité interne était différente, pouvaient avoir des résistances mécaniques tout à fait différentes.

Par la suite, d'autres investigations ont profité des progrès des technologies d'imagerie 3D pour intégrer une meilleure visualisation, et donc un meilleur maillage, de l'os cortical et trabéculaire à la FEA. Ceci a permis d'affiner les premières observations cliniques de Faulkner (280), notamment vis-à-vis des traitements anti-ostéoporotiques. Des études sur les effets longitudinaux des traitements ont montré qu'à court terme, ceux-ci amélioreraient la résistance osseuse de façon plus importante que le relatif gain de masse osseuse quantifiée par la DMO (111,281). Cela abonde dans le sens où un gain de DMO faible mais structuré permet d'obtenir des effets anti-fracturaires notables.

Parmi les études QCT les plus récentes, on note l'intérêt grandissant pour le facteur de risque Φ , défini au Chapitre 3. Dans l'étude PaTH sur les effets longitudinaux sur 2 ans du tériparatide comparé à l'alendronate ou à la combinaison des deux, Keaveny et Bouxsein discutent de l'impact clinique du facteur de risque Φ (121). Ils ont pu obtenir des données FEA de la hanche pour 166

patientes, déterminant la résistance de la hanche pour une chute sur le côté. Cette résistance a été comparée, avant et après traitement, à la force de chute correspondant au modèle FEA utilisé, dépendante de la taille et du poids du sujet (Figure 60).

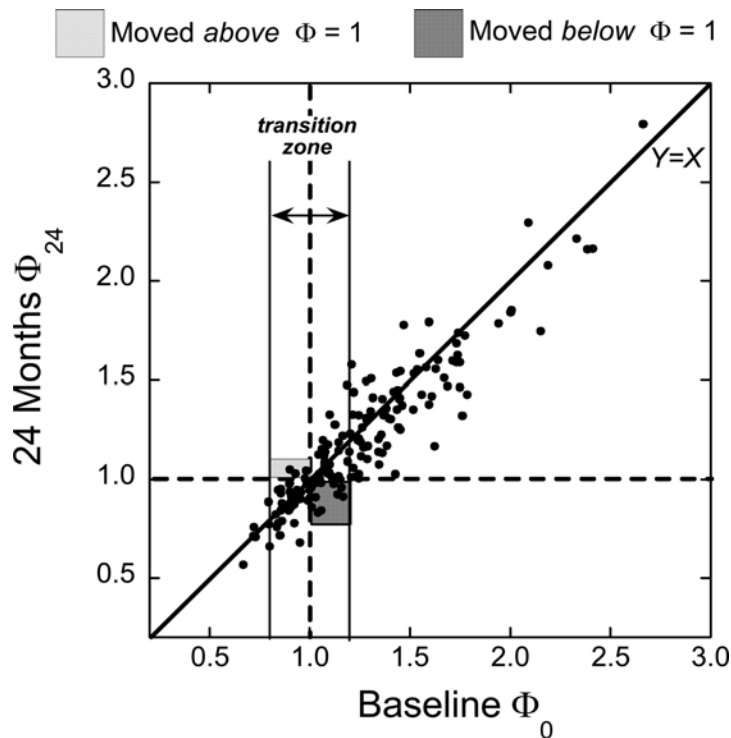


Figure 60 : Graphique de Φ déterminé en début et en fin d'étude ($n=166$). Résultats obtenus d'après FEA de la hanche dans l'étude PaTH, tous traitements confondus. La ligne $Y=X$ désigne graphiquement les effets du traitement sur la résistance osseuse, les patientes situées sous cette droite ayant eu des effets bénéfiques et inversement. Au cours de l'étude, les patientes regroupées dans les zones grisées sont celles qui ont une variation de leur facteur de risque Φ au dessus ou au dessous de la valeur théorique critique 1. Toutes ces patientes sont situées dans une zone de transition pour un facteur Φ variant de 0,8 à 1,2 (121).

Dans l'absolu ils ont observés qu'avant traitement 75% des sujets étaient à risque de fracture de hanche ($\Phi > 1$) et 69% l'étaient après 2 ans de traitement. Pour les patientes ayant une hanche trop faible, et donc un facteur de risque élevé, les effets des traitements apparaissent insuffisants pour ramener ce facteur de risque sous la limite théorique $\Phi=1$. Dans l'ensemble on observait un gain de 2,8% de la DMOs de la hanche totale.

Un résultat mécaniquement efficace des traitements, qui ramènent le facteur Φ sous la valeur critique $\Phi=1$, sont observés pour les patientes dont le facteur Φ est compris entre 0,8 et 1,2 au début de l'étude. Dans cette zone de transition, 53% des patientes étaient à risque de fracture au début de l'étude contre 40% après traitement. Le gain en DMOs était de 3,0% pour ces femmes.

En définissant cette zone de transition, dans laquelle on trouve essentiellement des femmes ostéopéniques dans cette étude, les auteurs suggèrent qu'elle pourrait aider à mieux comprendre les réductions du risque fracturaire observées dans les études cliniques. Un effet modeste du traitement peut être suffisant pour « protéger » l'os, pourvu que le facteur de risque passe sous le seuil théorique. Ensuite, ils suggèrent qu'en général les femmes ostéopéniques se situent dans cette

zone de transition autour de $\Phi=1$ et que ce sont donc celles pour lesquelles on obtiendrait le résultat le plus efficace et à qui il faudrait attribuer les importantes réductions du risque fracturaire associées aux modestes gains en DMOs observés en général. La détermination du facteur de risque Φ permettrait donc de mieux cibler les personnes sujettes à traitements que la mesure de la DMOs par DXA.

Enfin une étude marquante, parue en 2009, a étudié 40 cas de fractures de hanche incidente comparé à 210 contrôles représentatifs des 5995 hommes de la cohorte MrOS (272). A partir de données QCT de la hanche, et en reprenant le même modèle de FEA que dans l'étude PaTH, le facteur de risque Φ a été calculé pour chaque homme au début de l'étude, le suivi ayant duré 5,5 ans. Les résultats, illustrés en Figure 61, montrent que plus de cas de fracture de hanche avaient un facteur de risque $\Phi > 1$ qu'un T-score $< -2,5$ DS pour la DMOs de la hanche (21 contre 7, respectivement).

On notera une perte de spécificité du critère $\Phi=1$, du fait que 33 hommes avec un facteur $\Phi > 1$ ne se sont pas fracturés. Mais cela pourrait tout à fait être un indicateur d'une fragilité qui pourrait prédire une éventuelle fracture ultérieure, et ainsi biaiser la spécificité de la mesure. Il sera intéressant d'observer les résultats sur un plus long terme pour voir si de nouveaux cas de fracture de hanche apparaissent chez ces hommes précisément.

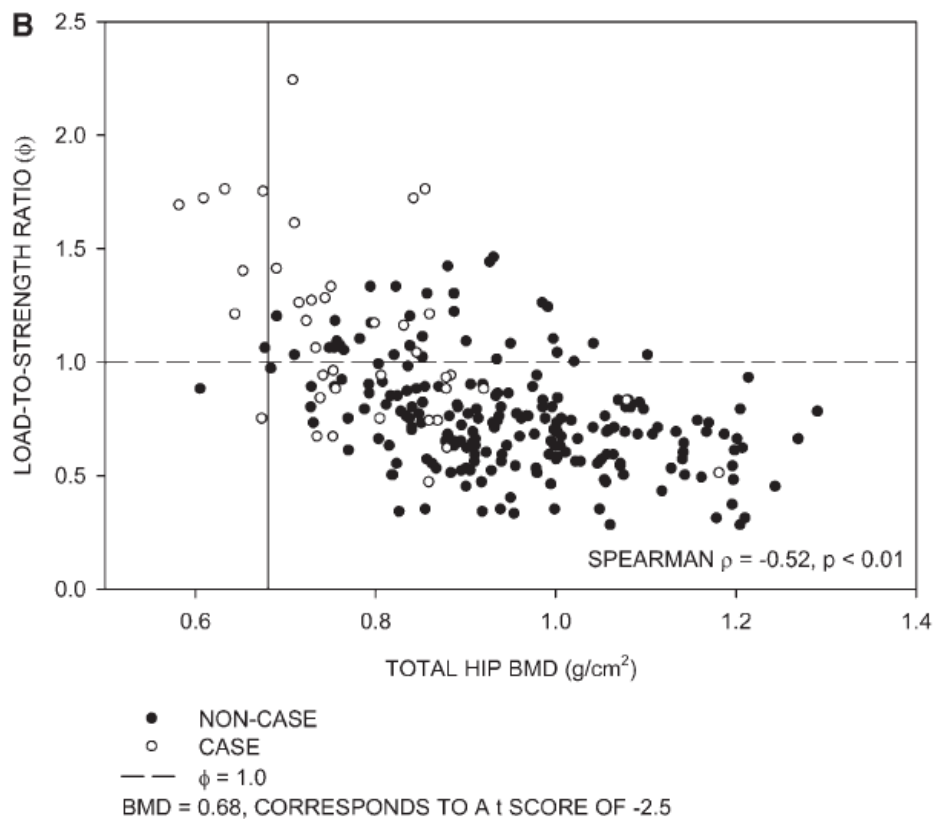


Figure 61 : Les fractures de hanche dans la cohorte MrOS représenté par les points blancs, et comparaison de l'usage des valeurs seuils $\Phi=1$ et T-score $< -2,5$ (272).

4.3.5.2 HR-pQCT et FEA

Pour les images de radius distal obtenues par HR-pQCT, le modèle FEA qui est le plus utilisé est celui de la compression linéaire uniaxiale par la face distale de l'os.

Le maillage est créé par simple conversion « 1 voxel = 1 élément » (270), et les propriétés matérielles pour un os segmenté sont pour le plus souvent défini à 10 GPa.

Le modèle étant linéaire, le critère de définition de la force à la rupture le plus communément utilisé est celui que Pistoia a validé en comparaison par rapport aux tests expérimentaux de compression de radius cadavériques (111). Il a défini la rupture à partir du moment où plus de 2% du volume osseux subit une déformation supérieure à 7 000 μ strain.

D'autres ont pu valider ce modèle FEA sur des radius cadavériques ($R^2=0,93$ à $0,97$) (277), parfois sur un volume plus important de l'extrémité distale du radius (jusqu'à 10 cm, $R^2=0,79$ à $0,87$) (282).

Par ailleurs, l'impact de la résolution sur la qualité des images a été étudié pour des pièces osseuses de radius (231) et de tibia (283) imagées par HR-pQCT et μ CT. Ces différentes études ont rapportés de bonnes corrélations pour la microarchitecture et les propriétés biomécaniques déterminées à différentes résolutions ($R^2=0,76$ à $0,96$).

Ce modèle de FEA a fait l'objet de premières études *in vivo* transversale pour étudier l'association entre les paramètres biomécaniques avec les fractures ostéoporotiques du poignet (236,271). Boutroy mettait notamment en avant l'importance de la répartition des charges mécaniques entre l'os cortical et l'os trabéculaire comme étant un déterminant possible des fractures du poignet (271).

Depuis, les études combinant HR-pQCT et FEA se multiplient, et intègrent au fur et à mesure les derniers développements de l'évaluation de la microarchitecture osseuse, aussi bien la porosité corticale (249,284) que la topologie trabéculaire (242), qui permettraient de mieux expliquer la résistance osseuse au radius et au tibia.

4.4 CONCLUSIONS SUR LE CHAPITRE 4

Le développement des techniques d'imagerie 3D permettent d'apprécier chez l'humain de façon non-invasive les changements structurels qui avaient été observés localement sur les biopsies osseuses auparavant. Par ailleurs, l'imagerie 3D donne accès à la FEA qui représente un outil de la mesure de la résistance mécanique de l'os. Cette dernière technique présente des résultats encourageants, tant du point de vue du réalisme vis-à-vis de vrais test mécaniques expérimentaux pratiqués *in vitro*, que du point de vue clinique par rapport aux effets bénéfiques obtenus grâce à des traitements anti-ostéoporotique.

Les enjeux à ce jour sur l'exploitation de la FEA sur les données d'HR-pQCT sont doubles. Premièrement, la question est de savoir si la connaissance de la microarchitecture osseuse et des propriétés biomécaniques aux sites périphériques peut nous permettre de mieux comprendre les fractures à d'autres sites que ceux mesurés par HR-pQCT. Ecsktein avait comparé par μ CT des biopsies osseuses provenant de sites squelettiques différents : radius distal, calcaneum, crête iliaque, vertèbre L2, col fémoral et grand trochanter sur 165 cadavres (285). Il rapportait de modestes corrélations ($r=0,13$ à $0,56$) pour la microarchitecture trabéculaire entre les différents sites, et concluait sur une hétérogénéité remarquable de la microarchitecture sur l'ensemble du squelette. Pour autant, il a été observé de faibles corrélations entre les paramètres biomécaniques mesurés sur un même site entre l'os pris dans son ensemble et une sous-région d'analyse de ce même os ($R^2=0,43$ et $0,13$, respectivement au radius et au tibia) (159). Cela impliquerait qu'une analyse de la microarchitecture et/ou des propriétés biomécaniques sur un volume osseux réduit ne serait pas représentatif de la pièce osseuse dans son ensemble. Enfin, les résultats sur l'étude de la microarchitecture des sites périphériques de Sornay-Rendu et Vico laissent penser qu'il est possible d'associer les fractures vertébrales (237) et de la hanche (239) aux mesures obtenues au radius et au tibia.

Deuxièmement, la question de l'usage du facteur de risque Φ pour la fracture du poignet reste à étudier pour l'HR-pQCT, en s'inspirant des pistes dégagées en QCT par Keaveny et Orwoll (121,272). Quel impact peut-on espérer de ce facteur de risque déterminé par HR-pQCT sur la pratique clinique dans l'ostéoporose, par rapport aux fractures et aux traitements ? A ce jour, les études s'intéressant directement à ces questions sont encore peu nombreuses, car les données longitudinales font défaut. Quelques données transversales nous sont apportées par Melton, qui observait une association significative entre le facteur de risque Φ et les fractures du poignet (236,238). Quelques études longitudinales sur les effets des traitements commencent à être publiées, et étudie les effets sur les propriétés biomécaniques, sans pour l'instant traiter la question du gain attendu sur le facteur de risque Φ (249,284).

RÉSULTATS

Finite Element Analysis Performed on Radius and Tibia HR-pQCT Images and Fragility Fractures at All Sites in Postmenopausal Women

Nicolas VILAYPHIOU¹, Stephanie BOUTROY¹, Elisabeth SORNAY-RENDU¹, Bert VAN RIETBERGEN², Françoise MUNOZ¹, Pierre D DELMAS¹, and Roland CHAPURLAT¹

¹INSERM Unité 831 et Université de Lyon, Lyon, France.

²Département d'Ingénierie Biomédicale, Université de Technologie d'Eindhoven, Eindhoven, Pays Bas.

Article soumis le 7 septembre 2009, dans le journal « Bone »

Article accepté le 16 décembre 2009

Bone 46 (2010) 1030-1037

doi:10.1016/j.bone.2009.12.015

Abstract

Assessment of bone strength at the radius by micro-finite element analysis (μ FEA) has already been associated with wrist fractures. In this study, the analysis has been extended to the distal tibia, and to a larger group of subjects to examine the association with several types of fragility fractures.

We have compared μ FEA based on in vivo HR-pQCT measurements of BMD and microarchitecture at the radius and tibia, in a case-control study involving 101 women with prevalent fragility fracture and 101 age matched controls, from the OFELY cohort. Areal BMD was measured by DXA at the radius and the hip. All parameters were analyzed in a principal component (PC) analysis (PCA), and associations between PCs and fractures were computed as odds ratios (OR [95% CI]) per SD change.

Radius (tibia) PCA revealed three independent components explaining 76% (77%) of the total variability of bone characteristics. The first PC describing bone strength and quantity, explained 50% (46%) of variance with an OR=1.84 [1.27-2.67] (2.92 [1.73-4.93]). The second PC including trabecular microarchitecture, explained 16% (10%) of variance, with OR=1.29 [0.90-1.87] (1.11 [0.82-1.52]). The third PC related to load distribution explained 10% (20%) of variance, with OR=1.54 [1.06-2.24] (1.32 [0.89-1.96]). Moreover, at the radius, vertebral fractures were associated with trabecular microarchitecture PC with OR=1.86 [1.14-3.03], whereas non-vertebral fractures were associated with bone strength and quantity PC with OR=2.03 [1.36-3.02]. At the tibia, both vertebral (OR=2.92 [1.61-5.28]) and non-vertebral fracture (2.64 [1.63-4.27]) were associated to bone strength and quantity PC.

In conclusion, μ FEA parameters at the radius and tibia were associated with all types of fragility fractures. We have also shown that μ FEA parameters obtained with distal tibia data were associated with prevalent fractures with a similar magnitude that with parameters obtained at the radius.

Keywords

High-resolution peripheral quantitative computed tomography, Finite element analysis, Osteoporosis, Microarchitecture, Fracture

Cette étude, qui fait suite aux précédents articles publiés par Elisabeth Sornay-Rendu, Stéphanie Boutroy et collègues, nous a permis de mettre en évidence une différence significative des paramètres biomécaniques mesurés au radius et au tibia par HR-pQCT entre des patientes ayant eu une fracture par fragilité et leurs témoins appariés pour l'âge, de façon partiellement indépendante de la DMO surfacique mesurée par DXA au radius ultradistal ou à la hanche.

Sur une population de 101 femmes ayant eu une fracture par fragilité et leur 101 contrôles, nous avons étudié la résistance mécanique osseuse par analyse en éléments finis (FEA) de volumes osseux obtenus par HR-pQCT. Cette méthode a été validée par des tests *ex vivo* qui ont montré la corrélation entre la résistance mécanique déterminée par FEA et la résistance mécanique expérimentale sur des nécropsies d'avant-bras. A ce jour, aucune donnée n'a encore été publiée sur la capacité à mieux prédire les fractures à l'aide de ces paramètres biomécaniques. Néanmoins la précédente étude par Boutroy avait fait état de l'association entre fractures du poignet et ces paramètres biomécaniques.

Le but de cette étude était d'étendre ces résultats à une population plus importante, incluant d'autres types de fractures ostéoporotiques, notamment vertébrales. De plus, nous avons aussi étudié la pertinence de l'utilisation de la FEA au site du tibia, qui est un site porteur, dont on suppose que les propriétés biomécaniques pourraient refléter celles d'autres os porteurs tels que la hanche ou les vertèbres. Nous avons étudié les variables de microarchitecture et de biomécanique par le biais d'une analyse en composante principale (PCA), puis nous avons étudié les associations de chacune des composantes principales (PC) avec tous les types de fractures.

Dans un premier temps, nous avons travaillé à la précision de la segmentation de l'os cortical. En effet dans le précédent papier de Boutroy, l'os cortical utilisé pour la FEA était un volume plein, d'une épaisseur minimum de 6 voxels, soit 492 μm . Ce modèle de segmentation ignore les porosités corticales, et surestime donc la quantité d'os cortical et *in fine* la résistance globale de l'os. Des modifications dans l'algorithme de segmentation ont permis de redonner à l'os cortical sa porosité. La conversion voxel à voxel du volume 3D en un maillage a donc permis d'intégrer un modèle d'os plus réaliste dans la FEA.

Le modèle de FEA utilisé est resté identique à ce qui a été utilisé précédemment. Les propriétés matérielles ont été choisies comme isotropique et élastique, avec un module d'Young de 20 GPa pour l'os cortical, 17 GPa pour l'os trabéculaire et un coefficient de Poisson de 0,3 pour tous les éléments. La face proximale de l'os était contrainte à l'immobilité, alors que sur la face distale était appliquée une charge allant jusqu'à 1000 N, modèle qui représente une compression axiale linéaire.

Tout d'abord, nous avons mesuré une surestimation de l'ordre de 10% sur les estimations de raideur et de charge à rupture lorsque l'os cortical était modélisé comme un os plein, par rapport à

un modèle poreux. Ceci étant, cette surestimation n'avait pas d'incidence sur les associations aux fractures calculées ultérieurement (non rapporté dans l'article).

Dans l'étude précédente, il avait été montré au radius des différences significatives entre les femmes fracturées au poignet et leurs contrôles, pour les paramètres de DMO volumétriques, de microarchitecture et de biomécanique. Par exemple la raideur et la charge à rupture étaient 15 à 16% plus basses chez les femmes fracturées du poignet. Nos résultats, qui incluent aussi tous les autres types de fractures ostéoporotiques, ont montré des différences du même ordre de grandeur qui ce qui a été cité précédemment. Les différences de raideur et de charge à rupture du radius, mais aussi du tibia, allaient de 11 à 13% entre les femmes fracturées et leurs contrôles. Nos résultats confortent aussi ceux rapportés précédemment, concernant le rôle de l'os cortical dans la résistance osseuse. Celui-ci supportait 59% de la charge sur la face distale, alors que sur la face proximale il supportait près de 90% de la charge.

Des corrélations importantes entre nombre de paramètres, de densité, microarchitecture ou biomécanique, suggéraient un problème de multicollinéarité important. Pour remédier à cela, nous avons choisi d'employer une PCA, de sorte à synthétiser l'ensemble initial de 18 variables en 3 variables composites synthétiques et indépendantes entre elles, qu'on appelle composantes principales. Nous avons retrouvés des PCs semblables à ceux qui avaient été rapporté pour l'étude de la fracture du poignet : 3 PC ont permis de résumer 76% et 77% de la variance des données initiales du radius et du tibia. La composante la plus importante représentait pour 50% et 46% des données initiales du radius et du tibia, et regroupait essentiellement les variables de raideur, charge à rupture, de DMO surfaciques et volumétriques, ainsi que l'épaisseur corticale. On pourra se référer à cette première composante (PC1) comme étant la composante de quantité et résistance osseuse. Cette PC1, obtenue au radius et au tibia, était significativement associée avec l'ensemble des fractures (OR = 1,84 [1,27-2,67] et 2,92 [1,73-4,93], respectivement au radius et au tibia). La seconde composante (PC2) était fortement portée par les variables de microarchitecture trabéculaire, et expliquait pour 16% et 10% de la variance des données du radius et du tibia. L'association de cette PC2 avec les fractures était en marge de la significativité au radius (OR=1,29 [0,90-0,87]), alors qu'au tibia aucune association n'a été observée. La troisième composante (PC3), était elle définie par les variables de distributions de charge, et représentait 10 et 21% des données de départ au radius et au tibia. Cette PC3 calculée au radius était significativement associée aux fractures (OR=1,54 [1,06-2,24]), alors que cela n'a pas été observé avec la PC3 calculée au tibia.

Par ailleurs, l'inclusion de femmes ayant subi tous types de fractures ostéoporotiques a permis d'effectuer une analyse secondaire, en différenciant les cas de fractures vertébrales d'un côté (n=34) et les cas de fractures non-vertébrales de l'autre (n=67). Une régression logistique multinomiale a pu mettre en évidence au radius une association de la PC2 avec les fractures vertébrales (OR=1,86 [1,14-3,03]), alors que la PC1 était associée avec les fractures non vertébrales (OR=2,03 [1,36-3,02]). Au tibia, on retrouvait l'association de la PC1 avec les deux types de fractures. Cette association de la détérioration de l'os trabéculaire avec les fractures vertébrales nous rappelle des résultats d'analyses histomorphométriques sur des biopsies de crête iliaque, qui

montraient également ce type d'association, alors que les défauts d'os cortical concernaient plutôt les cas de fractures de hanche. Dans notre cas, la dégradation de l'os cortical se reporte essentiellement sur la PC1, qui est associée avec les fractures non-vertébrales.

Des résultats de Vico et collègues, avec des données d'HR-pQCT, ont montré que la dégradation de la microarchitecture du radius était associée à des cas de fracture du poignet, alors que la dégradation observée au tibia était associée aux cas de fractures de hanche.

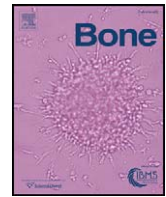
Ces résultats suggèrent qu'il serait possible de déterminer les différents types de fracture à l'aide de l'HR-pQCT.

Notre étude comporte bien entendu certaines limites. La première concerne la taille de l'échantillon, qui reste somme toute relativement faible. Ceci étant, en passant d'une étude avec 66 patientes comme la précédente étude sur la fracture du poignet, à la présente étude avec 202 patientes, la PC3 au radius a gagné en significativité concernant l'association aux fractures. Ce qui confirme les attentes établies par Boutroy à l'écriture de son manuscrit.

De plus, le modèle FEA que nous utilisons reste simpliste. Le modèle décrit une compression uniaxiale, linéaire, et les propriétés matérielles sont définies de façon homogène. La complexification du modèle est possible, mais n'apporte pas nécessairement de gain utile en termes de précision de données. La prise en compte des différences de densité des différents éléments du maillage aboutit à des résultats qui sont très corrélés à ceux obtenus pour des propriétés matérielles homogènes. Des modèles de compression non-linéaires existent, mais restent parfois insolubles par les ordinateurs de calculs comme l'ont montré MacNeil et Boyd, pour des résultats aussi très proches du modèle simplifié. Tout en restant simple, le modèle que nous utilisons constitue un compromis acceptable entre temps de calcul, élément important à prendre en compte pour l'application en clinique, et précision des résultats.

A cela s'ajoute le fait que le modèle que nous utilisons a été validé précisément pour la fracture du poignet. A ce jour, aucune donnée de ce type n'a été rapportée pour l'étude du tibia. Néanmoins, nous pensons qu'il est tout à fait plausible que les résultats de FEA pratiqués sur le volume de tibia acquis par HR-pQCT soit représentatif de la réalité. Le radius et le tibia sont tous deux des os longs dont on peut penser que les comportements mécaniques sont similaires.

En conclusion, cette étude montre que les paramètres biomécaniques estimés par FEA, à partir de d'images d'HR-pQCT acquises *in vivo* au radius et au tibia sont associées aux fractures ostéoporotiques à tous les sites squelettiques. Nos résultats confortent ceux déjà rapportés concernant les différences observées entre les femmes fracturées et leurs témoins. Notamment l'utilisation de l'analyse en composante principale suggère que l'apport des paramètres biomécaniques par la FEA permettrait de mieux comprendre la fragilité osseuse grâce à des mesures que la DMO ou la microarchitecture seule. Des études prospectives restent cependant nécessaires pour conclure sur la capacité de l'HR-pQCT à mieux prédire le risque de fracture.



Finite element analysis performed on radius and tibia HR-pQCT images and fragility fractures at all sites in postmenopausal women[☆]

Nicolas Vilayphiou^a, Stephanie Boutroy^a, Elisabeth Sornay-rendu^a, Bert Van rietbergen^{b,1}, Françoise Munoz^a, Pierre D. Delmas^a, Roland Chapurlat^{a,*}

^a INSERM Research Unit 831 and Université de Lyon, Lyon, France

^b Department of Biomedical Engineering, Eindhoven University of Technology, Eindhoven, The Netherlands

ARTICLE INFO

Article history:

Received 7 September 2009

Revised 15 December 2009

Accepted 16 December 2009

Available online 4 January 2010

Edited by: R. Rizzoli

Keywords:

High-resolution peripheral quantitative

computed tomography

Finite element analysis

Osteoporosis

Microarchitecture

Fracture

ABSTRACT

Assessment of bone strength at the radius by micro-finite element analysis (μ FEA) has already been associated with wrist fractures. In this study, the analysis has been extended to the distal tibia, and to a larger group of subjects to examine the association with several types of fragility fractures.

We have compared μ FEA based on *in vivo* HR-pQCT measurements of BMD and microarchitecture at the radius and tibia, in a case-control study involving 101 women with prevalent fragility fracture and 101 age-matched controls, from the OFELY cohort. Areal BMD was measured by DXA at the radius and the hip. All parameters were analyzed in a principal component (PC) analysis (PCA), and associations between PCs and fractures were computed as odds ratios (OR [95% CI]) per SD change.

Radius (tibia) PCA revealed three independent components explaining 76% (77%) of the total variability of bone characteristics. The first PC describing bone strength and quantity, explained 50% (46%) of variance with an OR = 1.84 [1.27–2.67] (2.92 [1.73–4.93]). The second PC including trabecular microarchitecture, explained 16% (10%) of variance, with OR = 1.29 [0.90–1.87] (1.11 [0.82–1.52]). The third PC related to load distribution explained 10% (20%) of variance, with OR = 1.54 [1.06–2.24] (1.32 [0.89–1.96]). Moreover, at the radius, vertebral fractures were associated with trabecular microarchitecture PC with OR = 1.86 [1.14–3.03], whereas nonvertebral fractures were associated with bone strength and quantity PC with OR = 2.03 [1.36–3.02]. At the tibia, both vertebral (OR = 2.92 [1.61–5.28]) and nonvertebral fracture (2.64 [1.63–4.27]) were associated to bone strength and quantity PC.

In conclusion, μ FEA parameters at the radius and tibia were associated with all types of fragility fractures. We have also shown that μ FEA parameters obtained with distal tibia data were associated with prevalent fractures with a similar magnitude that with parameters obtained at the radius.

© 2009 Elsevier Inc. All rights reserved.

Introduction

Areal BMD (aBMD) measurement by DXA is presently the gold standard method to diagnose osteoporosis, but it predicts only half of the fragility fractures that will occur in the population of postmenopausal women [1,25]. Indeed, this measurement does not directly assess bone mechanical properties, i.e., its resistance to loading before fracture event, which depends not only on the bone mass, but also on

its organization via bone geometry and microarchitecture, and the intrinsic properties of bone tissue [26]. So, those bone characteristics which are not directly related to density might improve the prediction of fractures. Thanks to recent development in the QCT technique, it is now possible to take into account those independent risk factors: high-resolution peripheral QCT (HR-pQCT) allows to perform *in vivo* scans of the distal radius and tibia at 82 μ m resolution [4,15,27]. Using this new equipment, we recently showed that impairment of cortical and trabecular structure was associated with fragility fractures in postmenopausal women, partially independently of decreased aBMD measured by DXA [4,27].

Moreover, it is possible to assess biomechanical properties of the radius bone through micro-finite element analysis (μ FEA) based on HR-pQCT images [5,19,21,30,31]. Using cadaver forearms, Pistoia and colleagues reported higher correlations between μ FEA estimated failure load and experimentally measured failure load than those observed for bone mass or bone structural parameters [23]. So far, it has been unclear whether assessment of bone strength by μ FEA

[☆] This study was supported in part by unrestricted grants from AMGEN, Eli Lilly and from the Société Française de Rhumatologie to INSERM.

* Corresponding author. INSERM Unit 831, Hôpital Edouard Herriot, Pavillon F, 69437 Lyon Cedex 03, France. Fax: +33 472 11 74 83.

E-mail addresses: nicolas.vilayphiou@inserm.fr (N. Vilayphiou),

stephanie.boutroy@inserm.fr (S. Boutroy), elisabeth.rendu@inserm.fr

(E. Sornay-rendu), B.v.Rietbergen@tue.nl (B. Van rietbergen),

francoise.munoz@inserm.fr (F. Munoz), roland.chapurlat@inserm.fr (R. Chapurlat).

¹ Dr van Rietbergen serves as consultant for Scanco Medical AG. All other authors have no conflicts of interest.

improves the prediction of fractures. Two studies have been published in a clinical setting, and showed that μ FEA derived properties based on HR-pQCT radius scans were associated with wrist fractures. In a first study, morphology and μ FE-derived parameters were calculated for women with and without wrist fractures, and significant associations between μ FE-derived bone strength and fracture risk was found [21]. This conclusion was confirmed in a second study in which we used a similar case-control study design in combination with principal component analysis (PCA) to better investigate the role of the different parameters; we found that the load distribution indices were potential predictor for wrist fractures [5]. However, limitations of both studies were the limited number of subjects involved. Moreover, only wrist fractures were considered, and μ FEA was limited to the distal radius.

In the present study, we sought whether μ FEA results for the radius and the tibia could be associated not only with wrist fractures, but also with the other various types of fragility fractures. The rationale for including the tibia, which is not a common osteoporotic fracture site, is that, in contrast to the radius, it is a load-bearing site which possibly better reflects bone strength at other weight-bearing sites such as the hip and vertebrae. In addition, it is less prone to movement-related artefacts than the radius. We compared radius and tibia bone densities, microarchitecture, and biomechanical parameters assessed by μ FEA, in postmenopausal women with and without prior history of fracture. Our aim was to characterize the patients' bone by the most relevant combination of parameters using PCA, as already introduced earlier [5], and to determine whether the principal components were associated with fractures.

Material and methods

Subjects

All subjects were participants of the OFELY cohort, which is a prospective study of the determinants of bone loss in 1039 volunteer women, started in February 1992 [2,9]. This present nested case-control study focused on a subset of the OFELY cohort of 202 women: the first 101 women (mean age, 73.7 ± 8.1 years) with a history of fragility fractures during the 13 years of follow-up who had measurement of density and microarchitecture at the distal radius and tibia at 13th year visit, and randomly age-matched 101 healthy controls who never had any fracture [27]. All women in this study were Caucasian. The protocol was approved by an independent ethics committee and all patients gave written informed consent prior to participation.

Fracture evaluation

Fragility fractures were recorded in an annual questionnaire during the 13-year follow-up, and were all confirmed by radiographs. All fracture sites were included except the head, toes, and fingers. Only low-trauma fractures were taken into account.

Vertebral fractures were identified on lateral x-ray films of the thoracic and lumbar spine according to the semi-quantitative method of Genant et al. [10]. The clinical vertebral fractures that were confirmed on radiographs were recorded in the annual questionnaire, whereas those which did not reach clinical attention were assessed on the x-ray films performed every 4 years.

Measurement of bone mineral density and bone microarchitecture

Ultradistal radius and total hip areal bone mineral densities (aBMD, g/cm^2) were measured using dual-energy x-ray absorptiometry (DXA, Hologic QDR 1000+ and 4500, Waltham, MA, USA). Volumetric bone mineral densities and microarchitecture were measured at the distal radius and tibia using a HR-pQCT device

(XtremeCT, Scanco Medical AG, Brüttisellen, Switzerland) that acquires a stack of 110 parallel CT slices with an isotropic voxel size of $82 \mu\text{m}$. Methods used to process the CT data have been previously described in detail [14], and the outcome variables were found to be highly correlated with μ CT measurements at $28 \mu\text{m}$ resolution [16,17].

Some of the standard HR-pQCT parameters were used in our analyses: bone cross-sectional area (CSA, mm^2), volumetric bone density (g/cm^3) for total (D_{tot}) and trabecular (D_{trab}) bone; cortical thickness (CTh, μm); and trabecular number (TbN, mm^{-1}), and intraindividual distribution of separation (TbSpSD, μm) [14]. Also, the aBMD (g/cm^2) was measured by DXA at the nondominant forearm and the hip, and HR-pQCT measurements were usually performed at the nondominant arm and tibia. Unless there was a history of fracture on that limb, the nonfractured limb was measured for both techniques. One technician per device performed all the scans, as well as daily quality control phantom, to check for possible drifts in the x-ray sources.

Finite element analysis

Finite element models of the radius and the tibia were created directly from the segmented HR-pQCT images using software delivered with the HR-pQCT device (IPL, Scanco Medical AG). A custom script specifying a minimum cortical thickness of 6 voxels, without filling the porosity (i.e., without adding any bone voxel), was used to differentiate cortical and trabecular bone. A voxel-conversion procedure was used to convert each voxel of bone tissue into an equally sized brick element [32], thus creating μ FE models that can represent the actual trabecular architecture in detail. The models contained approximately 2 million elements for the radius bone, and 5 million elements for the tibia. All models could be solved approximately in 3 and 5 h, respectively. Material properties were chosen isotropic and elastic. Cortical bone elements were assigned a Young's modulus of 20 GPa, whereas trabecular tissue elements were assigned a Young's modulus of 17 GPa [29], and for all elements a Poisson's ratio of 0.3 was specified.

The μ FE simulation for the radius bone was already described in detail earlier [5]. Briefly, a compression test was simulated in which a load in the longitudinal direction was applied at one end while the other end was fully constrained, to simulate a fall from standing height on the outstretched hand [7], representing the most common trauma associated with Colles fractures. The boundary conditions are the same as those used in the validation study of Pistoia et al. [23]. In that study, high correlations between measured and calculated failure loads were found when using a criterion that states that failure is expected when 2% of the bone tissue is strained beyond a critical limit of $7000 \mu\text{strain}$ ($R^2 = 0.75$; $p < 0.001$). However since Pistoia et al. [23] used elastic properties of 10 GPa for all tissues, we had to set the critical strain to $3500 \mu\text{strain}$ in our study in order to get comparable values for the failure load. The μ FE models were the same for radius and tibia analysis.

In addition to failure load [N], μ FEA-derived variables used in our study also included stiffness [kN/mm], the percentage of load carried by the trabecular bone at the distal and proximal surface of the volume of interest (% load trab distal, and % load trab proximal, respectively), the average and SD values of the Von Mises stress in the trabecular and cortical bone (Trab av stress and Cort av stress; Trab SD stress and Cort SD stress [MPa]). All μ FE analyses were done using the FE solver integrated in the IPL software v1.12 (Scanco Medical AG).

Statistical analysis

Descriptive statistics were summarized by means and SDs. Depending on the distribution of variables, Wilcoxon signed rank tests or Student *t* tests were used to compare women with and without fractures for densities, microarchitecture and mechanical

parameters. The differences between the two groups were expressed in percentages and in Z scores using means and SDs of the controls. Correlations between all the variables were assessed by Pearson or Spearman correlation, depending on the distribution of the variable.

Correlations among architectural parameters measured by HR-pQCT ($|r|=0.34$ to 0.95) and between architectural parameters and aBMD measured by DXA at the radius ($|r|=0.54$ to 0.85) or the hip ($|r|=0.54$ to 0.85) have already been reported [4,27]. These correlations raised a multicollinearity issue for a relatively large number of parameters. To solve this problem, we conducted a principal components analysis (PCA) among the 202 women for the radius and the tibia separately. All parameters of biomechanical properties, densities and microarchitecture aBMD either at the ultradistal radius or the total hip, age, height and weight were introduced, after standardization, in the PCAs [12]. The trabecular thickness and separation, and volumetric cortical density were not included in this analysis, due to technical limitations. Due to resolution limitation, trabecular thickness and separation are not measured directly, but calculated assuming the trabecular network is mostly made of plates. The cortical density was excluded due to high partial volume effect.

PCA is a statistical technique that transforms a set of correlated variables into a substantially smaller set of uncorrelated parameters, defined as the principal components (PCs). Those PCs are linear combinations of the original parameters, which summarize most of the information (or variance) of the original dataset: the first principal component accounts for as much of the data variability as possible, the remaining variance being explained decreasingly by the following PCs. The optimization of information carried by each PC was operated by a varimax rotation step that terminated the PCA [12]. Finally, only PCs explaining more than 10% of the original variability were kept for further analyses. Each PC can be interpreted on the basis of the initial variables' weight. Associations between PCs and fracture were evaluated by conditional logistic regression analysis and expressed as odds ratio (ORs [95% CI]) per SD change.

A subgroup analysis was performed to explore the relation between μ FEA and fracture types with a logistic regression, specifically for vertebral and nonvertebral fractures. The associations between PCs and fracture type were computed by multinomial logistic regression where cases were compared to the entire control pool, with adjustment for age, height and weight.

Statistical analyses were performed using SPSS software (version 15.0).

Results

Among the 101 fractured women (mean age: 73.7 ± 8.2 years), there were 44 vertebral fractures occurring in 34 women and 80 nonvertebral fractures in 72 women at the wrist ($n=34$, equally distributed in dominant/nondominant arm), ankle ($n=18$), ribs ($n=9$), metatarsus ($n=3$), proximal humerus ($n=6$), patella ($n=3$), elbow ($n=2$) and hip ($n=2$). The median time elapsed between the occurrence of the latest fracture and the architectural measurement was 5.0 years (IQR, 1.6–9.3).

Table 1 shows that women with fractures did not differ from age-matched controls without fracture for height, weight, and years since menopause, but they had lower aBMD at the forearm and the hip as expected. The use of treatment affecting bone metabolism, bisphosphonates ($n=42$), hormone replacement therapy ($n=16$), selective estrogen receptor modulator ($n=5$), tibolone ($n=2$), or aromatase inhibitor ($n=3$) used more than 1 year at the time (or within 6 months before) of this study was similar in women with and without fractures. Among the 202 women, 15 reported a bilateral oophorectomy and 34 women a hysterectomy without significant difference between control and fracture group. These treatments and surgery did not alter the results.

Table 1

General characteristics (mean \pm SD) of postmenopausal women with osteoporotic fractures and age-matched controls.

	Controls (n = 101)	Fracture (n = 101)	Difference	
			%	Z score
Age (y)	73.7 \pm 8.1	73.7 \pm 8.2	–	–
Years since menopause	22.3 \pm 8.8	23.5 \pm 9.1	6.0	–0.15
Height (cm)	157.5 \pm 6.3	156.9 \pm 6.1	–0.4	–0.10
Weight (kg)	62.7 \pm 10.5	60.5 \pm 9.9	–3.5	–0.21
UD radius aBMD (g/cm ²)	0.345 \pm 0.067	0.313 \pm 0.059	–9.5	–0.49
Total hip aBMD (g/cm ²)	0.829 \pm 0.118	0.780 \pm 0.113*	–5.9	–0.41

* $p < 0.001$ in differences between cases and controls.

Microarchitecture

Assessment of trabecular microarchitecture for this case–control study has already been presented earlier by Sornay-Rendu and colleagues [27]. Four scans at the radius and 3 at the tibia were excluded due to poor quality due to movement artefacts, 2 radius scans and 2 tibia scans could not be acquired due to restriction in patient's mobility, and 4 radius scans were excluded due to wrong side acquisition. There were in total 91 exploitable measurements at the radius, and 96 at the tibia, but each patient had at least one valid measure of the radius or the tibia.

Both at the radius and the tibia, fractured women had lower volumetric total and trabecular BMDs, and cortical thickness (-13% to -18% ; $p < 0.01$). At the radius the trabecular number and distribution of separation were significantly impaired in cases as compared to control ($p < 0.01$), whereas they were not different at the tibia (Table 2).

Finite element analysis

μ FEA showed that more load was carried by the cortical bone in both fracture cases and controls (Table 2). Differences in load distribution were found between the distal and proximal regions, and to a lesser extent between cases and controls. At the very distal region of the radius, cortical bone carried 59% of the load in cases whereas in controls it was 57% ($p = 0.042$). In the proximal part of the radius, cortical bone carried 89% and 88% of the load in cases and controls respectively ($p = 0.059$). At the tibia, no significant differences were found between the two groups and cortical bone carried 47% and 71% of the load at the distal and proximal part respectively.

Average stresses were higher at both sites (7% to 13%) in women with fractures compared to controls (Table 2). Fig. 1 illustrates the differences in the distribution of stresses at the tibia in a control and in a case; patterns at the radius have already been reported [5]. Stiffness and estimated failure load were significantly lower both at the radius and the tibia (-11% to -13% ; $p < 0.01$).

Correlations

μ FE-derived failure load was highly correlated with areal and volumetric BMDs at both sites ($r = 0.70$ – 0.88 ; $p < 0.001$), as well as with cortical thickness ($r = 0.66$ – 0.80), trabecular number, distribution of separation ($|r| = 0.67$ – 0.68), average and SD of cortical and trabecular stresses ($|r| = 0.44$ – 0.98), and stiffness ($r = 0.99$) (data not shown). However, the load distribution variables showed no important correlation with cortical thickness at the radius ($r = -0.14$ to -0.32 ; $p < 0.05$), whereas at the tibia they were more strongly correlated ($r = -0.62$ to -0.66 ; $p < 0.001$).

So we chose to construct new parameters characterizing the distal radius and tibia through a PCA to avoid multicollinearity issues. Due to the high correlation between failure load and stiffness, we chose to keep only stiffness in the further analyses.

Table 2
Microarchitecture and biomechanical characteristics (mean ± SD) of postmenopausal women with osteoporotic fractures and age-matched controls.

	Distal radius			Distal tibia			
	Controls (n = 101)	Women with fracture (n = 101)	Difference	Controls (n = 101)	Women with fracture (n = 101)	Difference	
			%			Z score	%
D tot (mg HA/cm ³)	267 ± 74	228 ± 60*	-14.8	247 ± 58	215 ± 50*	-13.1	-0.56
D trab (mg HA/cm ³)	129 ± 39	105 ± 38*	-18.5	149 ± 39	128 ± 35*	-13.5	-0.52
TbN (mm ⁻¹)	1.49 ± 0.34	1.30 ± 0.38*	-13	1.46 ± 0.34	1.39 ± 0.32	-4.8	-0.20
TbSpSD (µm)	350 ± 258	485 ± 398*	38	394 ± 454	406 ± 325	2.9	0.03
CTh (µm)	613 ± 212	527 ± 154*	-14	872 ± 292	744 ± 256*	-14.7	-0.44
CSA (mm ²)	252 ± 42	255 ± 43	1.4	659 ± 98	668 ± 100	1.5	0.10
% trab distal (%)	43.1 ± 7.8	40.8 ± 7.7**	-5.1	53.2 ± 11.0	52.8 ± 10.6	-0.8	-0.04
% trab proximal (%)	12.0 ± 5.1	10.6 ± 4.6	-11.2	28.7 ± 10.0	28.4 ± 10.5	-1.0	-0.44
Trab average stress (MPa)	8.07 ± 1.62	8.60 ± 1.66**	6.6	3.62 ± 0.67	3.91 ± 0.71*	8.2	0.44
Trab SD stress (MPa)	5.99 ± 1.74	6.82 ± 1.68*	13.8	2.00 ± 0.52	2.32 ± 0.54*	16.3	0.62
Cort average stress (MPa)	17.3 ± 4.3	19.4 ± 4.1*	12.0	6.40 ± 1.36	7.23 ± 1.4*	13.1	0.62
Cort SD stress (MPa)	4.80 ± 1.93	5.27 ± 1.45*	9.7	1.45 ± 0.43	1.68 ± 0.44*	16.0	0.54
Stiffness (kN/mm)	112.2 ± 27.5	99.5 ± 22.8*	-11.3	320.4 ± 65.4	279.4 ± 56.1*	-12.8	-0.52
Estimated failure load (N)	2648 ± 674	2352 ± 530*	-11.2	7557 ± 146	6642 ± 128*	-12.1	-0.63

* p < 0.01, differences between cases and controls.
** p < 0.05, differences between cases and controls.

PCA

For both the radius and tibia PCAs, three principal components which explained at least 10% of the total variance were defined. Those three independent PCs jointly explained 76% and 77% of the total variability defined by our whole set of bone characteristics data, at the radius and the tibia respectively (Table 3). Table 3 also presents each original parameter's correlation with each PC, where the highest correlations (>0.6) are marked in bold. These correlations indicate the degree and direction of each of the original variable's contribution to each component.

Both PCAs provided similar results in the composition of the PCs. A first PC was similarly composed of quantitative bone variables (aBMD, vBMDs and cortical thickness) and of µFE-derived cortical and trabecular stresses, stiffness and failure load. This PC may be referred as the component of bone strength and quantity, and explained by itself 50% and 46% of the total variance, for the radius and the tibia,

respectively. A second PC, which included trabecular number and distribution of separation, may be referred as the trabecular micro-architecture component which explained 16% of the total variance for the radius, but only 10% for the tibia. A third PC, which was mainly defined by the load distribution on distal and proximal regions, and also by cortical thickness at the tibia, could be referred as the load distribution component; it explained 10% and up to 21% of variance for the radius and the tibia, respectively.

Logistic regressions analyses

Using conditional logistic regression, we computed the association between all individual variables and PCs with the fracture status. Table 4 presents OR for biomechanical parameters taken individually. At the radius, no biomechanical parameter was associated with fractures after adjustment for aBMD, whereas at the tibia strong associations were observed for stresses and stiffness parameters after

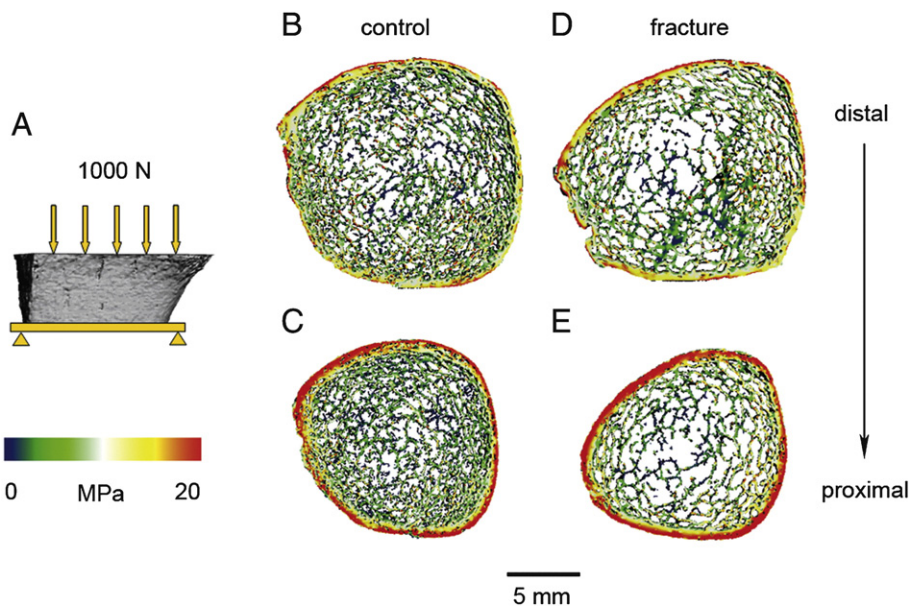


Fig. 1. Boundary condition and distribution of Von Mises stresses in the bone tissue for a control (B–C) and a fracture case (D–E) at the tibia. The colors indicate the stress levels with red for high stresses and blue for low stresses. (A) Compression test in the axial direction with a 1000 N load applied to the first distal slice while the proximal surface was fully constrained. (B and C) Distribution of Von Mises stresses in the first distal (B) and last proximal (C) slices in a woman who never had a fracture. (D–E) Distribution of Von Mises stresses in the first distal (D) and first proximal (E) slices in a woman who had fracture.

Table 3
Component loading matrix after varimax rotation.

Component of Variables	Distal radius			Distal tibia		
	Bone strength and quantity	Trabecular microarchitecture	Load distribution	Bone strength and quantity	Trabecular microarchitecture	Load distribution
Age	−0.303	−0.603	0.308	−0.430	−0.075	0.525
Height	0.063	0.118	0.084	0.221	0.119	0.021
Weight	0.318	0.106	0.033	0.474	0.107	0.058
aBMD Radius/Hip	0.854	0.332	0.079	0.693	0.155	−0.083
CSA	−0.188	−0.039	0.248	−0.110	0.001	0.313
D tot	0.877	0.335	−0.044	0.835	0.328	−0.161
CTh	0.880	0.184	−0.358	0.701	0.027	−0.639
D trab	0.703	0.478	0.451	0.719	0.492	0.407
TbN	0.477	0.742	0.380	0.362	0.859	0.204
TbSp SD	−0.221	−0.861	−0.254	−0.171	−0.910	−0.059
% load trab distal	0.109	0.087	0.855	0.027	0.117	0.948
% load trab proximal	−0.005	0.115	0.905	−0.039	0.205	0.911
Trab av stress	−0.662	−0.435	0.219	−0.697	−0.400	0.375
Trab SD stress	−0.905	−0.255	−0.178	−0.940	−0.187	−0.028
Cort av stress	−0.889	−0.222	−0.112	−0.942	−0.172	−0.053
Cort SD stress	−0.841	−0.030	−0.081	−0.850	−0.090	0.327
Stiffness	0.944	0.165	0.092	0.952	0.155	−0.069
Percentage of variance	50.1%	16.0%	10.4%	46.0%	10.9%	20.9%

The highest weights (>0.6) are marked in bold. UD radius and total hip aBMD were included in the PCA model at the radius and the tibia, respectively.

adjustment for hip aBMD. These results are consistent with our previous microarchitecture study on the same population, presenting the same pattern with respect to adjustment for aBMD [27].

The results for each PC are presented in Fig. 2: at the radius, both the bone strength quantity PC (OR = 1.84 [1.27–2.67] per SD decrease, resulting from decreases of BMD, failure load or increases of stresses) and the load distribution PC (OR = 1.54 [1.06–2.24] per SD decrease) were significantly associated with fracture. The association between the trabecular microarchitecture PC and fractures did not reach statistical significance (OR = 1.29 [0.90–1.87] per SD decrease, due to decrease in the trabecular number or an increase in the distribution of trabecular separation). At the tibia, we found that only the bone strength and quantity PC was significantly associated with fracture (OR = 2.92 [1.73–4.93]).

Vertebral fractures vs. nonvertebral fractures

When we explored separately by logistic regression vertebral fracture (n = 34) and nonvertebral fracture cases (n = 67) described in Table 5, we found differences only for the trabecular microarchitecture component at the radius, and for the bone strength and quantity component at the tibia (p < 0.01) before adjustment for age. For other PCs, no significant differences were observed, as well as for aBMD measurements.

Then each fracture group was compared to the group of 101 controls in a multinomial logistic regression model, adjusting for age,

height and weight, because age-matching was not possible here. At the radius, among women with vertebral fractures, the trabecular microarchitecture component was associated with fractures with an OR = 1.86 [1.14–3.03], whereas for the nonvertebral fracture group it was rather the bone strength and quantity component that was associated with fractures with OR = 2.03 [1.36–3.02] (Fig. 2). At the tibia the bone strength and quantity component was associated with both types of fractures with OR = 2.92 [1.61–5.28] in women with vertebral fracture, and OR = 2.64 [1.63–4.27] in women with nonvertebral fracture.

Discussion

We found that μ FE-derived biomechanical properties of the distal radius and tibia, based on *in vivo* HR-pQCT images, were associated with all types of fractures, and the microarchitecture parameters were partially independent from aBMD as previously reported [27]. The PCs defined at the tibia were highly similar to those defined at the radius. Moreover at the radius, vertebral fracture was associated more strongly with the trabecular microarchitecture PC, whereas nonvertebral fracture depended more on the bone strength and quantity PC. At the tibia, both types of fractures were associated to bone strength and quantity PC.

Few studies have analyzed the characteristic changes at the distal radius between women with and without fractures using a noninvasive pQCT technique combined with μ FEA, in which the fractured

Table 4
Odds ratio for individual parameters of aBMD and biomechanical parameters, before and after adjustment for aBMD.

	Distal radius		Distal tibia	
	OR [95% CI]	Adjusted OR [95% CI]	OR [95% CI]	Adjusted OR [95% CI]
<i>For 1 SD decrease</i>				
aBMD (Radius/hip)	2.03 [1.35–3.05]*	–	1.64 [1.13–2.37]*	–
% load trab distal	1.43 [1.04–1.96]**	1.35 [0.94–1.92]	1.10 [0.76–1.60]	1.10 [0.80–1.50]
% load trab proximal	1.52 [1.06–2.18]**	1.39 [0.94–2.06]	1.09 [0.77–1.54]	1.09 [0.81–1.47]
Stiffness	2.45 [1.56–3.86]*	1.43 [0.69–2.94]	3.92 [1.96–7.85]*	3.25 [1.96–5.41]*
<i>For 1 SD increase</i>				
Trab av stress	1.60 [1.12–2.28]*	1.10 [0.69–1.77]	1.70 [1.03–2.79]**	2.20 [1.41–3.43]*
Trab SD stress	2.10 [1.41–3.13]*	1.17 [0.64–2.16]	2.45 [1.41–4.24]*	2.50 [1.61–3.86]*
Cort av stress	2.24 [1.46–3.42]*	1.18 [0.55–2.53]	2.55 [1.45–4.48]*	2.46 [1.60–3.78]*
Cort SD stress	1.56 [1.02–2.37]**	1.00 [0.65–1.55]	2.14 [1.23–3.69]*	2.48 [1.55–3.99]*

* p < 0.01, differences between cases and controls.

** p < 0.05, differences between cases and controls.

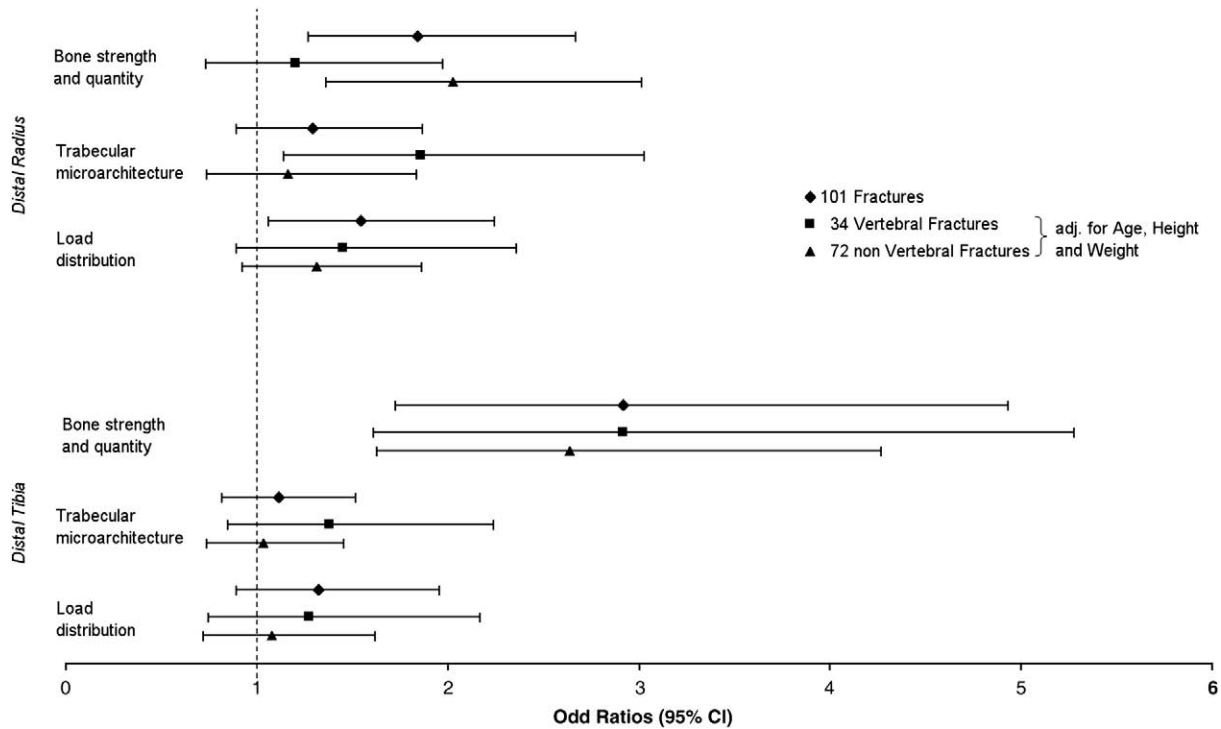


Fig. 2. Association between PCs and fracture, expressed as ORs (95% CI) per SD change. Association with fracture was first computed for the 101 fractured women compared to their age-matched control. Then only women who sustained a major osteoporotic fracture were compared to the whole control groups, separating vertebral fractures from nonvertebral fractures; in this case ORs were adjusted for age, height and weight.

subjects had sustained either wrist fractures [5,21] or vertebral fractures [20]. Melton et al. [21] have shown, among 18 women with wrist fractures that μ FE-derived biomechanical properties were determinants of forearm fracture risk, along with vBMD, cortical thickness and trabecular number. In another study involving 40 patients with vertebral fracture, they observed some differences in microarchitecture at the radius between cases and controls, which did not reach statistical significance [20]. We were able to observe the same pattern of association with vertebral fracture, probably due to a greater number of controls.

Data from studies using tibia HR-pQCT are scarce. MacNeil et al. [19] determined that morphological and density measurements were able to predict the estimated stiffness of the tibia by μ FEA in 12 subjects, thus highlighting the intercorrelation between microarchitecture and μ FE results. Our study is the first study reporting μ FEA data based on *in vivo* HR-pQCT images of the distal tibia in women and its relation to fractures at distant sites.

Some studies have reported strong intercorrelations among the assessed variables either at the radius or the tibia [4,19,21]. This issue led us to use another approach using PCA that was introduced earlier [5], rather than using the multiple regression approach [20,21]. It

allowed us to highlight similarities and differences among our different variables and to handle with the colinearity issue.

In our previous study focused on wrist fracture, the PCA defined 3 PCs which explained 73% of the dataset variability. The first PC related to the bone strength and quantity explained 51% of the total variance, and was significantly associated with wrist fracture status, with an OR = 2.49 [1.32–4.72]. Trabecular microarchitecture and load distribution PCs tended to be associated with wrist fracture, but did not reach statistical significance, with respective OR = 1.82 [0.94–3.52] and 1.61 [0.94–2.77], probably due to limited sample size [5]. In the present study involving more women and several types of fracture, PCA confirmed our previous study on wrist fracture. The association of these PCs was the same for the two first PCs, but the load distribution PC was found to be significantly associated with fracture ($p < 0.05$). This means that for a decrease in the load carried by trabecular bone, and conversely an increase in the load carried by the cortical bone, at the distal or the proximal site, there would be an increase in fracture risk. This finding is consistent with our previous work [5], showing that cortical bone plays an important role in bone strength. This was also demonstrated in *ex vivo* studies [3,22] and by simulated bone atrophy studies where failure load was more negatively affected by a loss in cortical thickness rather than in trabecular thickness or number, suggesting the important role of load distribution between cortical and trabecular bone [24]. We also found that cortical bone carried over 59% of the load at the radius distal face, while over 60% was observed in the wrist fractured women of the Rochester, MN, cohort [21]. Other investigators have found a larger role for trabecular bone at the distal face—up to 76% and 71% for the radius and the tibia respectively—but many young subjects were included and the cortical bone was segmented by the standard evaluation program, which did not account for its thinnest part as shown by Buie et al. [6].

PCA applied to the tibia dataset gave similar results in terms of PCs composition, but at the tibia the load distribution PC explained more bone characteristics than the trabecular microarchitecture PC (Table 2). No association with fractures was observed for trabecular

Table 5

Differences between fracture groups and control group (mean \pm SD). Differences are indicated for Student *t* test or Wilcoxon test.

	Vertebral fractures (n = 34)	Nonvertebral fractures (n = 67)	Controls (n = 101)
Age (y)	77.0 \pm 10.0	72.0 \pm 6.5**	73.7 \pm 8.1
Height (cm)	154.7 \pm 6.3**	157.9 \pm 5.8	157.5 \pm 6.3
Weight (kg)	57.0 \pm 8.4*	62.3 \pm 10.2	62.7 \pm 10.5
UD radius aBMD (g/cm ²)	0.307 \pm 0.066*	0.315 \pm 0.055*	0.345 \pm 0.067
Total hip aBMD (g/cm ²)	0.762 \pm 0.110*	0.790 \pm 0.114**	0.829 \pm 0.118

* $p < 0.01$, differences between cases and controls.

** $p < 0.05$, differences between cases and controls.

microarchitecture and load distribution PCs, whereas only the bone strength and quantity PC was associated with fractures. This difference with results obtained at the radius could be due to the weight-bearing function of the tibia, as a regular mechanical stimulation of the trabecular network might prevent its deterioration. Nevertheless, 95% CI overlaps preclude comparing OR between the radius and the tibia.

Vico et al. [33] used PCA in 166 patients solely with HR-pQCT radius and tibia datasets composed of volumetric densities, trabecular microarchitecture, and some cortical geometrical parameters such as the polar moment of inertia, but no FE-derived properties were studied. They showed that 2 PCs could summarize their dataset at both sites, separating trabecular parameters from cortical parameters. At the radius, the trabecular PC explained more variance than the cortical PC, whereas the opposite was observed at the tibia. This difference might be related to the respective weight-bearing function of each limb, thus making the variability of cortical parameters critical at the tibia [33]. Also, they have observed significant differences for tibia bone characteristics between their different groups: women with hip fracture had the most impaired microarchitecture, compared to women with wrist fracture and controls. This finding shows that impairment of bone characteristics at the tibia can be measured between fracture groups, and might suggest that the tibia properties reflect those of the hip. Unfortunately, due to the few number of hip fracture in our study ($n=4$) we could not confirm this result.

The comparison of associations of aBMD or PCs with all kinds of fractures could not be quantified due to 95% CI overlaps, probably caused by the relatively small size of our population. Hence, it cannot be concluded yet which variable was best associated to fractures. However, aBMD measurements of the ultradistal radius and total hip alone did not distinguish vertebral and nonvertebral fracture groups. The subgroup analysis showed that vertebral fractures were associated with impaired trabecular microarchitecture, whereas nonvertebral fractures tended to be more associated with low bone strength and quantity (Fig. 2). This finding is reminiscent of histomorphometric differences observed on iliac crest bone biopsies among vertebral fractures and hip fractures patients. Thus, patients with vertebral fracture had lower trabecular density when compared to patients with hip fracture ($12\% \pm 4\%$ vs. $15\% \pm 4\%$, respectively; $p=0.01$), whereas the cortices were thinner in patients with hip fractures ($436 \pm 231 \mu\text{m}$ vs. $823 \pm 468 \mu\text{m}$; $p<0.001$) [11]. We observed the same impairment of the trabecular bone in patients with vertebral fractures. In another study differences were reported between patients who either had a recent wrist or hip fracture. The impairment in radius microarchitecture measured by HR-pQCT was associated with both types of fractures, whereas impairment at the tibia was associated only to hip fractures [33]. Those results support the concept that HR-pQCT, through microarchitecture and biomechanics assessment, might assess differences between fracture groups.

Moreover our results suggest that assessment of either radius or tibia BMDs, microarchitecture and biomechanical properties all combined through PCA can be associated with fractures that occurred at another bone site. Our finding is not universal [8,13,20], but even in negative studies, differences in trabecular distribution of separation were observed between cases and controls that might become significant with a larger sample size [20]. In addition, a recent work has shown significant associations between microarchitecture assessed at both the radius and the tibia, with vertebral fractures; proportionally to the number and the severity of vertebral fractures [28].

Our work has some strengths. We used techniques with good reproducibility of *in vivo* measurement of both the regular HR-pQCT measurements and of the biomechanical properties derivation by FEA [4,18]. MacNeil and Boyd [18] also reported that more sophisticated FE model (i.e., nonlinear and/or density-dependent Young modulus) brought only modest improvement in the correlation between

estimated and experimental measurement of stiffness and failure load.

However, our study has also limitations, specifically regarding the application of μFEA at the tibia. First, it is not a common osteoporotic fracture site, as opposed to the lumbar spine, the femoral neck, the proximal humerus or the wrist. Second, although validation studies were reported for the radius [18,23], no experimental studies validating μFEA at the tibia have been reported so far. However, since the μFEA at this site is very similar to that at the radius, it seems reasonable to expect that the μFEA will also provide a reasonable estimate for compressive bone strength at this site. Another limitation relates to the case–control design of our study. Future studies need to explore the relationship between μFEA and fracture prospectively.

In conclusion, areal and volumetric BMD, microarchitecture and biomechanical properties derived from μFEA , based on *in vivo* radius and tibia HR-pQCT images are associated with all types of fractures, showing that radius and tibia mechanical properties are relatively representative of other bone sites properties. Specifically, vertebral fractures tended to be more associated with radius microarchitecture, whereas nonvertebral fractures were more linked to radius bone strength and quantity. Prospective investigations might confirm those results and determine whether μFEA can improve fracture risk prediction.

Acknowledgments

We thank A. Bourgeaud-Lignot, B. Vey-Marty and W. Wirane for valuable technical assistance. This study was supported in part by research grants from AMGEN, Eli Lilly and the Société Française de Rhumatologie to INSERM.

References

- [1] Anonymous Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consensus Statement 2000;17:1–45.
- [2] Arlot ME, Sornay-Rendu E, Garnero P, Vey-Marty B, Delmas PD. Apparent pre- and postmenopausal bone loss evaluated by DXA at different skeletal sites in women: the OFELY cohort. *J Bone Miner Res* 1997;12:683–90.
- [3] Ashe MC, Khan KM, Kontulainen SA, Guy P, Liu D, Beck TJ, et al. Accuracy of pQCT for evaluating the aging human radius: an ashing, histomorphometry and failure load investigation. *Osteoporos Int* 2006;17:1241–51.
- [4] 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;90:6508–15.
- [5] 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;23:392–9.
- [6] Buie HR, Campbell GM, Klinck RJ, MacNeil JA, Boyd SK. Automatic segmentation of cortical and trabecular compartments based on a dual threshold technique for *in vivo* micro-CT bone analysis. *Bone* 2007;41:505–15.
- [7] Chiu J, Robinovitch SN. Prediction of upper extremity impact forces during falls on the outstretched hand. *J Biomech* 1998;31:1169–76.
- [8] Eckstein F, Matsuura M, Kuhn V, Priemel M, Muller R, Link TM, et al. Sex differences of human trabecular bone microstructure in aging are site-dependent. *J Bone Miner Res* 2007;22:817–24.
- [9] Garnero P, Borel O, Sornay-Rendu E, Arlot ME, Delmas PD. Vitamin D receptor gene polymorphisms are not related to bone turnover, rate of bone loss, and bone mass in postmenopausal women: the OFELY Study. *J Bone Miner Res* 1996;11:827–34.
- [10] Genant HK, Gordon C, Jiang Y, Lang TF, Link TM, Majumdar S. Advanced imaging of bone macro and micro structure. *Bone* 1999;25:149–52.
- [11] Johnston CC, Norton J, Khairi MR, Kernek C, Edouard C, Arlot M, et al. Heterogeneity of fracture syndromes in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:551–6.
- [12] Jolliffe IT. *Statistics* 2nd edition. . New York, NY, USA: Springer; 2002.
- [13] Kazakia GJ, Hyun B, Burghardt AJ, Krug R, Newitt DC, de Papp AE, et al. *In vivo* determination of bone structure in postmenopausal women: a comparison of HR-pQCT and high-field MR imaging. *J Bone Miner Res* 2008;23:463–74.
- [14] Laib A, Hauselmann HJ, Rueggsegger P. *In vivo* high resolution 3D-QCT of the human forearm. *Technol Health Care* 1998;6:329–37.
- [15] Laib A, Newitt DC, Lu Y, Majumdar S. New model-independent measures of trabecular bone structure applied to *in vivo* high-resolution MR images. *Osteoporos Int* 2002;13:130–6.
- [16] Laib A, Rueggsegger P. Calibration of trabecular bone structure measurements of *in vivo* three-dimensional peripheral quantitative computed tomography with 28-microm-resolution microcomputed tomography. *Bone* 1999;24:35–9.

- [17] MacNeil JA, Boyd SK. Accuracy of high-resolution peripheral quantitative computed tomography for measurement of bone quality. *Med Eng Phys* 2007; 29:1096–105.
- [18] Macneil JA, Boyd SK. Bone strength at the distal radius can be estimated from high-resolution peripheral quantitative computed tomography and the finite element method. *Bone* 2008;42:1203–13.
- [19] MacNeil JA, Boyd SK. Load distribution and the predictive power of morphological indices in the distal radius and tibia by high resolution peripheral quantitative computed tomography. *Bone* 2007;41:129–37.
- [20] Melton III LJ, Riggs BL, Keaveny TM, Achenbach SJ, Hoffmann PF, Camp JJ, et al. Structural determinants of vertebral fracture risk. *J Bone Miner Res* 2007;22:1885–92.
- [21] Melton III LJ, Riggs BL, van Lenthe GH, Achenbach SJ, Muller R, Bouxsein ML, et al. Contribution of in vivo structural measurements and load/strength ratios to the determination of forearm fracture risk in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2007;22:1442–8.
- [22] Muller ME, Webber CE, Bouxsein ML. Predicting the failure load of the distal radius. *Osteoporos Int* 2003;14:345–52.
- [23] Pistoia W, van Rietbergen B, Lochmuller EM, Lill CA, Eckstein F, Ruegsegger P. Estimation of distal radius failure load with micro-finite element analysis models based on three-dimensional peripheral quantitative computed tomography images. *Bone* 2002;30:842–8.
- [24] Pistoia W, van Rietbergen B, Ruegsegger P. Mechanical consequences of different scenarios for simulated bone atrophy and recovery in the distal radius. *Bone* 2003;33:937–45.
- [25] Schuit SC, van der Klift M, Weel AE, de Laet CE, Burger H, Seeman E, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* 2004;34:195–202.
- [26] Seeman E, Delmas PD. Bone quality—the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med* 2006;354:2250–61.
- [27] 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;22:425–33.
- [28] 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* 2008;24:737–43.
- [29] Turner CH, Rho J, Takano Y, Tsui TY, Pharr GM. The elastic properties of trabecular and cortical bone tissues are similar: results from two microscopic measurement techniques. *J Biomech* 1999;32:437–41.
- [30] Ulrich D, van Rietbergen B, Laib A, Ruegsegger P. Load transfer analysis of the distal radius from in vivo high-resolution CT imaging. *J Biomech* 1999;32:821–8.
- [31] van Rietbergen B, Muller R, Ulrich D, Ruegsegger P, Huiskes R. Tissue stresses and strain in trabeculae of a canine proximal femur can be quantified from computer reconstructions. *J Biomech* 1999;32:165–73.
- [32] van Rietbergen B, Weinans H, Huiskes R, Odgaard A. A new method to determine trabecular bone elastic properties and loading using micromechanical finite element models. *J Biomech* 1995;28:69–81.
- [33] Vico L, Zouch M, Amirouche A, Frere D, Laroche N, Koller B, et al. High-resolution pQCT analysis at the distal radius and tibia discriminates patients with recent wrist and femoral neck fractures. *J Bone Miner Res* 2008;23:1741–50.

Finite Element Analysis Performed on Radius and Tibia HR-pQCT Images and Fragility Fractures at All Sites in Men

Nicolas VILAYPHIOU¹, Stephanie BOUTROY¹, Elisabeth SORNAY-RENDU¹, Bert VAN RIETBERGEN², Françoise MUNOZ¹, Pierre D DELMAS¹, and Roland CHAPURLAT¹

¹INSERM Unité 831 et Université de Lyon, Lyon, France.

²Département d'Ingénierie Biomédicale, Université de Technologie d'Eindhoven, Eindhoven, Pays Bas.

Article soumis le 23 août 2010, dans le journal « Journal of Bone and Mineral Research »

Article accepté le 22 octobre 2010

Publication en ligne prévue fin novembre 2010

Publication effective prévue en mai 2011

Abstract

Few studies have investigated bone microarchitecture and biomechanical properties in men. This study assessed in vivo both aspects in a population of 185 men (71±10yrs) with prevalent fragility fractures, compared to 185 controls matched for age, height and weight, from the STRAMBO cohort.

In this case-control study, we measured areal BMD by DXA, bone microarchitecture was assessed by HR-pQCT, and finite element (μ FE) analysis was based on HR-pQCT images of distal radius and tibia. A principal component (PC) analysis (PCA) was used to study the association of synthetic PCs with fracture, by computing their odds ratio (OR [95%CI]) per SD change. Specific associations with vertebral fracture (n=100), and non-vertebral fracture (n=85) were also computed.

At both sites, areal and volumetric BMD, cortical thickness and trabecular number, separation and distribution were significantly worse in cases than controls, with differences ranging from -6% to 15%. μ FE-derived stiffness and failure load were 8 to 9% lower in fracture ($p<0.01$). No difference in load distribution was found between the two groups. After adjustment for aBMD, only differences of μ FE-derived stresses, stiffness and failure load at the tibia remained significant ($p<0.05$).

PCA resulted in defining 4 independent PCs explaining 83% of the total variability of bone characteristics. Non-vertebral fracture were associated with PC1, reflecting bone quantity and strength, at the radius (tibia) with OR=1.64 [1.27-2.12] (2.21 [1.60-3.04]), and with PC2, defined by trabecular microarchitecture, with OR=1.27 [1.00-1.61]. Severe vertebral fractures were associated with PC1 with OR=1.56 [1.16-2.09] (2.21 [1.59-3.07]), and with PC2 with OR=1.55 [1.17-2.06] (1.45 [1.06-1.98]).

In conclusion, microarchitecture and biomechanical properties derived from μ FE were associated with all types of fractures in men, showing that radius and tibia mechanical properties were relatively representative of distant bone sites properties.

Keywords

High resolution peripheral quantitative computed tomography, Finite element analysis, Men osteoporosis, Microarchitecture, Fracture.

Si l'ostéoporose chez l'homme est moins fréquente que chez la femme, les études qui s'y intéressent le sont encore moins. En effet, l'étiologie de la maladie est plus complexe chez l'homme, car il s'agit souvent d'une accumulation de plusieurs facteurs de risque qui provoquent la maladie. Pour autant 25% à 30% des fractures ostéoporotiques qui surviennent chez l'homme, et 1 homme sur 8 pourraient développer la maladie. Par ailleurs, en termes de morbi-mortalité, les conséquences associées à une fracture de la hanche ont une plus grande amplitude que chez la femme.

Cette étude a pour objet de transposer le design des travaux précédents sur une population d'hommes fracturés, issus de la cohorte épidémiologique STRAMBO. Cette cohorte est forte de 1163 hommes âgés de 20 à 85 ans, parmi lesquels 185 ont eu des fractures ostéoporotiques, qui ont été appariés pour l'âge et le BMI avec 185 contrôles.

Parmi les fractures, on comptait 85 fractures ostéoporotiques non vertébrales, 18 fractures vertébrales de grade 1, et 82 fractures vertébrales de grade 2 ou 3. Les fractures vertébrales ont toutes été confirmées par IVA par le Dr Pawel Szulc, selon la méthode semi-quantitative de Genant, adaptée pour les hommes par Szulc. Les fractures non vertébrales quant à elles n'ont pas fait l'objet d'une vérification clinique, et ont simplement été renseignée par les patients au moment de remplir le questionnaire lors de leur visite.

Les méthodes techniques sont restées identiques au précédent travail. La méthode de segmentation de l'os cortical, et les paramétrages de la FEA sont restés identiques. Par ailleurs, l'analyse statistique a aussi suivi la même méthodologie par PCA, du fait des fortes corrélations entre de nombreux paramètres mesurés.

Au radius comme au tibia, nous avons trouvé une altération de la microarchitecture osseuse chez les hommes fracturés par rapport aux contrôles. Nous avons ainsi observé un abaissement significatif de la densité totale et trabéculaire, et de l'épaisseur corticale de -8% à -11%. La microarchitecture trabéculaire était significativement altérée, avec TbN et TbSp variant de -4% à 8% aux deux sites, alors que l'hétérogénéité de la séparation des travées était augmentée significativement de 12% au radius.

La raideur et la charge à rupture étaient aussi abaissées de 8 à 9% chez les hommes fracturés. Nous avons aussi observé que l'os cortical jouait un rôle important dans la résistance globale de l'os. En effet il soutenait de 72 à 82% des charges sur la face proximale de l'os, et 42 à 47% des charges sur la face distale.

Des corrélations importantes entre de nombreux paramètres mesurés nous ont incités à reconduire des analyses en composantes principales comme dans l'étude précédente. Les composantes principales qui en ont résulté étaient définies de façon similaire à ce qui avait été trouvé chez les femmes, autant sur la définition même des composantes que sur la part de variance expliquée sur l'ensemble de donnée initial.

Cependant, le profil des résultats diffère quelque peu. Comme chez les femmes, la PC1 du radius et du tibia était associée à tous les types de fracture avec respectivement des OR=1,64 [1,27-2,12] et OR=2,21 [1,60-3,04]. Par contre, c'est la PC2 de microarchitecture trabéculaire pour laquelle nous avons trouvé une association significative avec les fractures (OR=1,27 [1,00-1,61]) au radius, alors que la PC3 n'était pas associée aux fractures.

En tenant compte du type de fracture, les régressions logistiques multinomiales ont montré que les fractures vertébrales modérées-sévères avaient une atteinte osseuse plus importante que les autres groupes de fractures (vertébrales légères et non vertébrales). En effet nous avons observés que les fractures vertébrales modérées ou sévères étaient significativement associées avec les PC1 et PC2, alors que les autres types de fractures étaient simplement associés à la PC1. Autrement dit, on observait pour les fractures vertébrales de grade 2 et 3 une microarchitecture plus détériorée que dans les autres cas, au radius et au tibia.

Cette détérioration de la microarchitecture au tibia n'avait pas été observée chez les femmes. Nous avons alors supposé que l'effet mécanique porteur de la jambe produisait un effet à la fois stimulant et protecteur de la microarchitecture à ce site périphérique. Le résultat obtenu chez les hommes pourrait remettre en cause cette hypothèse. Par ailleurs, le fait que l'on observe des différences entre les différents groupes de fracture conforte les résultats précédemment rapportés chez les femmes, selon lesquels nous suggérions que des mesures osseuses à des sites périphériques pouvaient être reliées à des fractures à des sites distants, notamment au niveau vertébral.

Cette étude est limitée de la même façon que la précédente étude chez les femmes pour ce qui concerne la méthode d'analyse en éléments finis, celle-ci n'ayant pas évoluée entre les 2 travaux. On pourra rajouter le caractère limitant du fait que les fractures non vertébrales n'aient pas fait l'objet de vérification clinique. On sait cependant par de précédentes études de plus grande envergure que ces renseignements sont plutôt précis. Par ailleurs, le nombre de fractures vertébrales est relativement faible comparé aux autres fractures.

En conclusion, les mesures de DMO, de microarchitecture et des propriétés biomécaniques obtenues par FEA, sur des mesures *in vivo* du radius et du tibia distal par HR-pQCT, étaient associées à tous les types de fracture chez l'homme. Cela souligne la représentativité des sites osseux périphériques par rapport à d'autres sites osseux. Par ailleurs, des différences entre les différents types de fractures ont été mises en avant, confortant ainsi nos précédents résultats. Le suivi prospectif de ces hommes est en cours, de façon à confirmer ces données pour déterminer si la FEA peut améliorer la prédiction du risque fracturaire chez l'homme.

Finite Element Analysis Performed on Radius and Tibia HR-pQCT Images and Fragility Fractures at All Sites in Men

Nicolas VILAYPHIOU¹, Stephanie BOUTROY¹, Pawel SZULC¹, Bert VAN RIETBERGEN², Françoise MUNOZ¹, Pierre D DELMAS¹, and Roland CHAPURLAT¹

¹INSERM Research Unit 831 and Université de Lyon, Lyon, France.

²Department of Biomedical Engineering, Eindhoven University of Technology, Eindhoven, The Netherlands

nicolas.vilayphiou@inserm.fr

stephanie.boutroy@inserm.fr

B.v.Rietbergen@tue.nl

pawel.szulc@inserm.fr

francoise.munoz@inserm.fr

roland.chapurlat@inserm.fr

Running title: μ FEA is associated with fracture in men

This study was supported in part by unrestricted grants from Roche, Agence Nationale de la Recherche and Hospices Civils de Lyon.

Number of words: 4165

Number of figures and tables: 7

Author contact information and person to whom reprint requests should be addressed:

Nicolas VILAYPHIOU, INSERM Unit 831, Hôpital Edouard Herriot, Pavillon F, 69437 Lyon Cedex 03, France. Tel: +33 472 11 74 31. Fax: +33 472 11 74 32. e-mail: nicolas.vilayphiou@inserm.fr

Dr van Rietbergen serves as consultant for Scanco Medical AG. All other authors have no conflicts of interest.

ABSTRACT

Few studies have investigated bone microarchitecture and biomechanical properties in men. This study assessed *in vivo* both aspects in a population of 185 men (71±10yrs) with prevalent fragility fractures, compared to 185 controls matched for age, height and weight, from the STRAMBO cohort.

In this case-control study, we measured areal BMD by DXA, bone microarchitecture was assessed by HR-pQCT, and finite element (μ FE) analysis was based on HR-pQCT images of distal radius and tibia. A principal component (PC) analysis (PCA) was used to study the association of synthetic PCs with fracture, by computing their odds ratio (OR [95%CI]) per SD change. Specific associations with vertebral fracture (n=100), and non-vertebral fracture (n=85) were also computed.

At both sites, areal and volumetric BMD, cortical thickness and trabecular number, separation and distribution were significantly worse in cases than controls, with differences ranging from -6% to 15%. μ FE-derived stiffness and failure load were 8 to 9% lower in fracture (p<0.01). No difference in load distribution was found between the two groups. After adjustment for aBMD, only differences of μ FE-derived stresses, stiffness and failure load at the tibia remained significant (p<0.05).

PCA resulted in defining 4 independent PCs explaining 83% of the total variability of bone characteristics. Non-vertebral fracture were associated with PC1, reflecting bone quantity and strength, at the radius (tibia) with OR=1.64 [1.27-2.12] (2.21 [1.60-3.04]), and with PC2, defined by trabecular microarchitecture, with OR=1.27 [1.00-1.61]. Severe vertebral fractures were associated with PC1 with OR=1.56 [1.16-2.09] (2.21 [1.59-3.07]), and with PC2 with OR=1.55 [1.17-2.06] (1.45 [1.06-1.98]).

In conclusion, microarchitecture and biomechanical properties derived from μ FE were associated with all types of fractures in men, showing that radius and tibia mechanical properties were relatively representative of distant bone sites properties.

Keywords: high resolution peripheral quantitative computed tomography, finite element analysis, men osteoporosis, microarchitecture, fracture.

Word count = 285

INTRODUCTION

Although osteoporosis is less frequent in men than in women, 25% to 30% of fragility fractures occur in men (1). The diagnosis, however, is less well recognized in men than in women because the WHO definition of osteoporosis has been established for postmenopausal women, of Caucasian ethnicity. The diagnosis, based on densitometric measurement (DXA) of areal bone mineral density (aBMD), is defined by a sex-specific T-score < -2.5 . This score, however, identifies only half of the future osteoporotic fractures that will occur in postmenopausal women (2,3). In men, this predictive value is even smaller because only 20% of fractures in elderly men are observed among those with a low T-score (4).

During the last decade, others aspects of bone quality have been investigated with various techniques in order to better understand the pathophysiology of osteoporosis. Indeed, aBMD measured by DXA reflects mainly the quantity of bone mineral and does not capture other parameters such as geometry, microarchitecture or biomechanical properties, which also contribute to bone fragility and thus to fracture risk (5).

The assessment of bone microarchitecture has been possible in vivo since the recent development of 3D imaging device that can achieve high resolution (6-9). In the cross-sectional study of the Rochester, MN, cohort, men had decreasing trabecular thickness with age, whereas in women the trabecular number diminished (9), as previously observed with histomorphometry of iliac crest biopsies (10). The improvements in resolution of 3D imaging have made possible the use of micro-finite element analysis (μ FEA), in order to assess quantitatively the biomechanical properties that result from the bone microarchitecture (11-13). We have shown in previous case-control fracture studies conducted in women that HR-pQCT images of radius and tibia could be used to determine microarchitecture (14) and - in combination with μ FEA - biomechanical parameters that were associated with prevalent fracture (12,15). These associations have also been observed by others (16-18).

Studies of men are scarce but a recent investigation of the MrOS cohort, using QCT imaging of the hip, demonstrated the ability of biomechanical properties assessed by FEA to prospectively predict hip fractures in men, independently from aBMD (19).

In this study we sought to investigate whether microarchitecture or biomechanical properties of radius and tibia in men, obtained from HR-pQCT images, could be associated with prevalent fractures.

MATERIAL AND METHODS

Subjects

The STRAMBO study is a single centre prospective cohort study of the skeletal fragility and its determinants in 1169 men aged 20 to 85 years, which has already been described in a previous publication (20), and has been approved by an independent ethical committee. Briefly, all participants replied to an epidemiological questionnaire which was administered by an interviewer and covered lifestyle factors and health status. All men able to give informed consent, to answer the questionnaire and to participate in the diagnostic exams were included. No specific exclusion criteria were used (20).

The present analysis was carried out in a subset of 370 men from the STRAMBO cohort: 185 men (mean age, 71 ± 10 yrs) with a history of fragility fractures and 185 healthy controls without history of fracture, randomly matched for age, height and weight, which never had any fracture. Both groups underwent measurement of density and microarchitecture at the distal radius and tibia at the baseline visit.

Fracture evaluation

Peripheral fragility fractures were self reported in the questionnaire, and were not further ascertained. All fracture sites were included except the head, toes, and fingers.

Vertebral fractures were assessed on the lateral scans of the thoracic and lumbar spine obtained in the dorsal decubitus position by the Vertebral Fracture Assessment software (VFA) using the HOLOGIC Discovery A device equipped with the C-arm (HOLOGIC, Bedford, MA, USA). Using this method, vertebral bodies of the vertebrae from Th7 to L4 were assessable for all the patients, whereas the vertebrae Th5 and Th6 were not assessable in 10 to 11% of participants and the Th4 vertebral body could not be assessed in 23% of men. The vertebral fractures were assessed using the semiquantitative method of Genant (21), modified for men by Szulc et al. (22). Specifically, vertebrae were considered as fractured if vertebral height was diminished by 20% at the lumbar spine and 15% at the thoracic spine. Vertebral fractures were identified in 100 men who were classified according to their most severe fracture, resulting in 18 men as grade 1 (20-25% reduction of vertebral height), 62 as grade 2 (25-40% reduction of vertebral height) and 20 as grade 3 (>40% reduction of vertebral height) (21). We used slightly modified cutoffs for wedge deformities at the level of the dorsal kyphosis (T6-T9): grade 1, 25-30%; grade 2, 30-40%; and grade 3, >40% (22).

Men who reported vertebral fractures sustained after a major trauma were excluded from this analysis. A particular attention was paid to exclude mild vertebral deformities supposedly related to other conditions than osteoporosis (osteoarthritis, Scheuerman's disease). The reproducibility of the diagnosis of vertebral fracture was assessed using the simple kappa score per fracture (yes vs no) and per grade (no fracture, grade 1, grade 2, grade 3). The intra-observer agreement scores were $\kappa=0.93$ (95% confidence interval [CI]: 0.89; 0.98) and $\kappa=0.89$ (95%CI: 0.84; 0.94), respectively. The inter-observer agreement scores were $\kappa=0.88$ (95%CI: 0.81; 0.95) and $\kappa=0.87$ (95%CI: 0.82; 0.92), respectively. PS read the VFA images.

Measurement of bone mineral density and bone microarchitecture

As already described in earlier work on the STRAMBO study, ultradistal radius and total hip areal bone mineral densities (aBMD, g/cm^2) were measured using DXA (Hologic, Bedford, MA, USA). Moreover, volumetric bone mineral densities and microarchitecture were measured at the distal radius and tibia using a HR-pQCT device (XtremeCT, Scanco Medical AG, Brüttisellen, Switzerland) that acquires a stack of 110 parallel CT slices with an isotropic voxel size of $82\ \mu\text{m}$ (8). Methods used to process the CT data have been previously described (8). The standard HR-pQCT parameters that were used were: bone cross-sectional area (CSA, mm^2), volumetric bone density (g/cm^3) for total (D_{tot}) and trabecular (D_{trab}) bone; cortical thickness (CTh, μm); and trabecular number (TbN, mm^{-1}), separation (TbSp, μm), and intra-individual distribution of separation (TbSpSD, μm) (7).

Both DXA and HR-pQCT scans were acquired on the non-dominant forearm and non-dominant hip and tibia. If there was a history of fracture on that limb, the non-fractured limb was measured.

Finite Element Analysis

Finite element models of the radius and the tibia were created directly from the segmented HR-pQCT images using software delivered with the HR-pQCT device (IPL v1.12, Scanco Medical AG). A custom script specifying a minimum cortical thickness of 6 voxels, without filling the porosity (i.e. without adding any bone voxel), was used to differentiate cortical and trabecular bone. A voxel-conversion procedure was used to convert each bone voxel tissue into an equally sized brick element (11), thus creating μFE models that can represent the actual trabecular architecture in detail. The models contained approximately 2 million elements at the radius, and 5 million elements at the tibia. All models could be solved approximately in 3 and 5 hours, respectively. Material properties were chosen homogeneous,

isotropic and elastic for all voxels. Cortical bone elements were assigned a Young's modulus of 20 GPa, whereas trabecular tissue elements were assigned a Young's modulus of 17 GPa (23), and for all elements a Poisson's ratio of 0.3 was specified.

The μ FE simulation for the radius bone was already described in detail earlier (12). Briefly, a compression test was simulated in which a displacement in the longitudinal direction was applied at one end while the other end was fully constrained, to simulate a fall from standing height on the outstretched hand (24), representing the most common trauma associated with Colles fractures. The boundary conditions are the same as those used in the validation study of Pistoia *et al.* (25). In that study, high correlations between measured and calculated failure loads were found when using a criterion that states that failure is expected when 2% of the bone tissue is strained beyond a critical limit of 7000 μ strain ($R^2 = 0.75$; $p < 0.001$). However since Pistoia *et al.* used elastic properties of 10 GPa for all tissues, in our study we had to set the critical strain at 3500 μ strain in order to get comparable values for the failure load. The μ FE models were the same for radius and tibia analyses. We have previously shown in postmenopausal women that this model, despite its validation at the radius only, provided similar prediction of fracture when used at the tibia and at the radius (15).

In addition to failure load [N], μ FEA derived variables used in our study also included: stiffness [kN/mm], the percentage of load carried by the trabecular bone at the distal and proximal surface of the volume of interest (% load trab distal, and % load trab proximal, respectively), the average and SD values of the Von Mises stress in the trabecular and cortical bone (Trab av stress and Cort av stress; Trab SD stress and Cort SD stress [MPa]).

Statistical analysis

Descriptive statistics were **standardized** by means and SDs. Depending on the distribution of variables, Wilcoxon signed rank tests or Student t-tests were used to compare men with and

without fractures for densities, microarchitecture and mechanical parameters. The differences between the two groups were expressed in percentages and in Z-scores using means and SDs of the controls. Correlations between all the variables were assessed by Pearson or Spearman correlation, depending on the distribution of the variable.

Correlations among architectural parameters measured by HR-pQCT and between architectural parameters with aBMD measured by DXA at the radius have already been reported in women (8,14). These correlations, also found in men ($|r|=0.65$ to 0.98), revealed multicollinearity issues for many parameters.

To deal with this issue, we conducted a principal components analysis (PCA) among the 370 men for the radius and the tibia separately. All parameters of biomechanical properties, volumetric densities, microarchitecture, age, height and weight and aBMD either at the ultradistal radius or the total hip were introduced, after standardization, in the PCA (26). Trabecular thickness and volumetric cortical density were not included into this analysis, because they are strongly affected by partial volume effects.

PCA is a statistical technique that transforms a set of correlated variables into a substantially smaller set of uncorrelated parameters, defined as the principal components (PCs). Those PCs are linear combinations of the original parameters, which summarize most of the information (or variance) of the original dataset: the first principal component accounts for as much of the data variability as possible, the remaining variance being explained decreasingly by the following PCs. The optimization of information carried by each PC was operated by a varimax rotation step that terminated the PCA (26). Finally, only PCs with eigenvalues > 1.0 were selected for further analyses. Each PC can be interpreted on the basis of the initial variables' weight. Associations between PCs and fracture were evaluated by conditional logistic regression analysis and expressed as odds ratio (OR [95% CI]) per SD change.

A subgroup analysis was performed to explore the relation between μ FEA and fracture types with a logistic regression, specifically for vertebral and non-vertebral fractures. And the associations between PCs and fracture type were computed by multinomial logistic regression where cases were compared to the entire control pool, with adjustment for age, height and weight.

Statistical analyses were performed using SPSS software (version 16.0).

RESULTS

Among the 185 fractured men, 168 vertebral fractures were identified in 100 men and 121 non-vertebral fractures in 108 men at the wrist (n=35), ribs (n=21), ankle (n=11), tibia (n=10), proximal humerus (n=9), fibula (n=9), hip (n=8), metatarsus (n=5), elbow (n=5), clavícula (n=2), omoplate (n=2), calcaneum (3) and pelvis (n=1).

In the control group, 7 men were taking treatment known to affect bone metabolism, and 18 in the fractured group: vitamin D (n=22), calcium (n=21), bisphosphonate (n=13), and testosterone (n=1). Results remained the same when those men were excluded from the analysis.

Age, height and weight were similar in both groups: average values were 71 ± 10 years, 167 ± 4 cm and 77 ± 10 kg, respectively. In fractured men, total hip and radius aBMD were significantly lower, compared to controls (0.895 ± 0.136 vs 0.961 ± 0.133 and 0.426 ± 0.069 vs 0.454 ± 0.071 , respectively, with $p < 0.01$).

Microarchitecture

Twenty three radius scans and 10 tibia scans were excluded because of poor quality (movement artefacts), thus there were 347 exploitable measurements at the radius, and 360 at the tibia, i.e., for pairwise comparisons, there were 162 and 175 pairs of complete data respectively at the radius and the tibia.

Both at the radius and the tibia, fractured men had lower Dtot, Dtrab, and CTh (-8% to -11% ; $p < 0.01$), whereas the Dcort difference was not significant. TbN and TbSp were significantly impaired in cases (-4% to 8% ; $p < 0.05$). TbSpSD was higher in cases at the radius (12% ; $p < 0.01$), but not at the tibia (10% ; $p > 0.05$) (Table 1).

Finite Element Analysis

μ FEA showed differences in load distribution between trabecular and cortical bone at the distal and proximal regions at the radius and tibia. At proximal regions cortical bone sustained more load (72% to 82%) than trabecular bone. At distal regions, the share of load was more balanced, though more load was sustained by trabecular bone (53% to 58%). No differences were observed between cases and control (Table 1).

Average stresses and their SD were higher at both sites (5% to 15%) in men with fractures compared to controls (Table 1). Figure 1 and Figure 2 illustrates the differences in the distribution of stresses in a control and in a case, respectively at the radius and the tibia. Stiffness and estimated failure load were significantly lower in cases, both at the radius and the tibia (-8% to -9%; $p < 0.01$).

Correlations

At both sites, μ FE-derived stiffness was highly correlated with aBMD and vBMD ($r = 0.65$; 0.88 ; $p < 0.001$), CTh ($r = 0.66 - 0.75$), as well as average and SD of cortical and trabecular

stresses ($|r| = 0.74 - 0.98$), and failure load ($r = 0.99$) (data not shown). Its correlation with TbN and TbSpSD was weaker ($|r| = 0.45 - 0.58$; $p < 0.001$).

The load distribution variables correlated with cortical thickness moderately at the tibia ($r = -0.58 - -0.62$; $p < 0.001$), and more weakly at the radius ($r = -0.42$; $p < 0.05$). So we chose to construct new parameters characterizing the distal radius and tibia through a PCA to avoid multicollinearity issues.

PCA

For PCA performed either at the radius or the tibia, 3 PCs explaining jointly 83% of the total variance were defined in similar ways at both sites. Table 3 presents each original parameter's correlation with each PC. These correlations indicate the degree and direction of each of the original variable's contribution to each component.

The first PC was composed of quantitative bone variables (aBMD, vBMDs and CTh) and of μ FE-derived cortical and trabecular stresses, stiffness. This PC may be referred to as the component of bone strength and quantity, and explained by itself 50% of the total variance. The second PC, which included TbN and TbSpSD, may be called the trabecular microarchitecture PC which explained up to 17% of the total variance. The third PC, which was mainly defined by the load distribution on distal and proximal regions, could be referred to the load distribution component; it explained 10% and 8% of variance for the radius and the tibia respectively. A fourth PC, correlated to height, weight and bone CSA, was defined and can be referred to Morphology PC and explained about 7% of variance at both sites.

Logistic regressions analyses

Using conditional logistic regression, we computed the association between all individual variables and PCs with the fracture status (Table 2 and Fig. 3). At the radius, significant

associations between individual microarchitecture parameters with fractures were obtained, but those were lost after adjustment for radius aBMD. Among biomechanical parameters only the Stiffness was significantly associated with fractures after adjustment for aBMD (OR=1.81 [1.03;3.18] for 1 SD decrease). At the tibia, associations were observed before adjustment for aBMD, but only associations between fractures and CTh (OR=1.40 [1.03;1.89] for 1 SD decrease), stiffness (OR=1.80 [1.23;2.62] for 1 SD decrease), failure load or stresses parameters remained significant after adjustment for hip aBMD.

Figure 3 presents the results of logistic regressions OR results for each PC. At the radius, both the bone strength and quantity PC (OR = 1.64 [1.27-2.12] per SD decrease, resulting from decreases of BMD and failure load or increases of stresses) and the trabecular microarchitecture PC (OR = 1.27 [1.00-1.61] per SD decrease, due to decrease in the trabecular number or increase in the distribution of trabecular separation) were significantly associated with fracture. The association between the load distribution PC and fractures was not significant (OR = 1.09 [0.82-1.45]). At the tibia, we found that only the bone strength and quantity PC was significantly associated with fracture (OR = 2.21 [1.60-3.04]). The 2nd and 3rd PCs were not associated to fractures (OR = 1.09 [0.86-1.37] and 1.10 [0.87-1.40], respectively for trabecular microarchitecture PC and load distribution PC). No significant associations were found between the Morphology PC and fractures.

Vertebral fractures vs non-vertebral fractures

When we explored separately by ANOVA men with at least one moderate or severe vertebral fracture (grade 2 and 3, n=82), mild vertebral fracture (grade 1, n=18), and non-vertebral fracture cases (n=85), we found differences only for the load distribution component at the radius and hip aBMD after adjustment for age, height and weight (p<0.01). For other PCs or radius aBMD, no significant differences were observed (Table 4).

Then each fracture group was compared to the group of 185 controls in a multinomial logistic regression model, adjusting for age, height and weight, because age-matching was not possible here. At both the radius and tibia, the bone strength and quantity PC and the trabecular microarchitecture PC were associated with the presence of moderate-severe vertebral fractures, with OR ranging from 1.45 [1.06-1.93] to 2.21 [1.59-3.07]. Mild vertebral fractures were significantly associated only with bone strength and quantity PC at the radius, with OR = 1.82[1.05-3.18]. No association was found with any PC at the tibia. Non-vertebral fracture was associated with bone strength and quantity component PC, with OR = 1.44 [1.07-1.93] and 1.83 [1.33-2.52] respectively at the radius and the tibia. At the radius, trabecular microarchitecture PC and load distribution PC had association with fracture close to statistical significance (OR = 1.32 [0.98-1.79] and 1.37 [0.98-1.91], respectively). Such effect could not be observed at the tibia.

DISCUSSION

In this nested case-control study carried out in a cohort of men, we found that microarchitectural bone parameters and μ FE-derived biomechanical properties of the distal radius and tibia, based on *in vivo* HR-pQCT scans, were associated with all types of fractures. Moderate and severe vertebral fractures were associated with bone strength and quantity PC, and trabecular microarchitecture PC both at the distal radius and tibia.

PCA applied in this group of men defined similar PCs to those previously obtained in fracture case-control studies in women (12,15). This consolidates our approach by using PCA for studying a set of bone characteristic parameters which are highly correlated between them (12,15), in agreement with other authors findings (17,18,27).

In this study, men with moderate and severe vertebral fracture were clearly described by impaired aBMD at the hip, or bone strength and trabecular microarchitecture components at both the radius and tibia. Hence we cannot suggest that the weight-bearing function of the tibia helps to preserve its microarchitecture, as opposed to what we have observed in women (15).

In women we have reported that vertebral fractures were associated with trabecular microarchitecture only at the radius, and with bone strength and quantity at the tibia (15). The difference observed could be due to a limited number of vertebral fracture cases in the previous women study, as there were only 34 vertebral fractures cases, including 20 severe cases. Another work on the microarchitecture at the radius and tibia in 100 women with vertebral fracture reported that microarchitecture tended to impair with the severity and number of vertebral fractures (28).

The results for groups of mild vertebral fracture and non vertebral fractures are consistent with what was found in women with non vertebral fractures (15), as the microarchitecture PC was not associated with fractures. In men the associations of fractures with microarchitecture or load distribution PC at the radius, however, were close to statistical significance, which is similar to our first results obtained in women which had a wrist fracture (12).

Our results regarding vertebral fracture in men confirm the possibility to estimate fracture at distant sites with HR-pQCT, which was already observed in prior studies (15,16,28). Also, we confirm the previous data indicating the association between the type of fracture and the type of bone microarchitectural impairment assessed by bone histomorphometry (29), or HR-pQCT (15,16).

So far, bone fragility studies using QCT (19,30) or HR-pQCT (9) imaging technique has been poorly investigated in men. The microarchitecture investigation in the Rochester, MN, population has shown that if the decrease in trabecular density with age had the same magnitude in men and women, the effective bone loss was different: when women suffered loss of trabeculae and an increase of trabecular separation, men had their trabecular number remaining stable as they were thinning with time (9). The general observation that men have better bone microarchitecture is a finding we share with those authors when we compare the control men from this study to the control women of our previous study from the OFELY cohort (15). Consequently men had better bone strength than women at both the radius and tibia. In the meantime at the radius we could notice a different load balance between cortical and trabecular bone between the controls groups of both population, e.g., cortical bone sustained 53% and 42% of the load at the distal end in women and men, respectively. Despite being thicker than in women, the cortical bone has a lesser contribution than trabecular bone in men. This may be explained by the wider trabecular bone CSA and a higher D_{trab} , which indicates a higher content of trabecular bone than in women, providing a greater influence on the load distribution balance. At the tibia, the differences in CSA and D_{trab} between men and women had the same magnitude, but the load balance was similar in both populations as cortical bone sustained 47% of load at the distal end.

In the longitudinal study investigating bone fragility in the MrOS cohort (19), Orwoll et al. have demonstrated that the use of the load-to-strength ratio, i.e. the strength due to a sideways fall over the FE estimation of the hip bone strength, could predict incident hip fractures independently from aBMD. Those authors have also shown that there was a threshold in bone strength (3000 N) which discriminates most of the men that have suffered a hip fracture during the follow-up. In our study, when we calculated the load-to-strength ratio on the radius

bone, it was not possible to determine a threshold identifying people that had a wrist fracture (data not shown).

Our work has some strengths. We used techniques with good reproducibility of *in vivo* measurement of both the regular HR-pQCT measurements and of the biomechanical properties derivation by μ FEA (8,31).

However, our study has limitations. In addition to the case-control design of our study, non vertebral fractures were self reported by the patient without any clinical confirmation as opposed to our previous fracture studies in women: indeed in the OFELY cohort, fractures were recorded during the follow up and were clinically confirmed. [Still, self reported fractures in various studies such as the SOF or the EPOS study \(32,33\), or in another study in a population of elderly \(34\), were considered to be quite accurate. Therefore, these reports support the use of self reported fracture in our study.](#) Also the number of mild vertebral fracture is rather low as compared to other groups of fracture. Moreover the μ FE model used in this study is linear and attributed homogeneous material properties to bone elements. The simplicity of this model, however, does not bias substantially the biomechanical outcomes as compared to more sophisticated models. Is it also more applicable than non-linear models because it requires less computing resources and can be solved in a shorter time (31).

In conclusion, areal and volumetric BMD, microarchitecture and biomechanical properties derived from μ FEA, based on *in vivo* radius and tibia HR-pQCT images were associated with all types of fractures in men, showing that radius and tibia mechanical properties were relatively representative of distant bone sites properties. Specifically, moderate and severe vertebral fractures were associated with both aspects of bone strength and quantity, and trabecular microarchitecture PCs, whereas non-vertebral fractures were only associated to

bone strength and quantity PC. Prospective investigations are ongoing to confirm those results and determine whether μ FEA can improve fracture risk prediction in men.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank S. Giraud, C. Quillon and D. Foesser for valuable technical assistance. This study was supported in part by research grants from Roche, Agence Nationale de la Recherche and Hospices Civils de Lyon.

REFERENCE LIST

1. Cooper C, Campion G, Melton LJ, 3rd 1992 Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int* **2**(6):285-9.
2. Schuit SC, van der Klift M, Weel AE, de Laet CE, Burger H, Seeman E, Hofman A, Uitterlinden AG, van Leeuwen JP, Pols HA 2004 Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* **34**(1):195-202.
3. Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, Duboeuf F, Delmas PD 2005 Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study. *J Bone Miner Res* **20**(10):1813-9.
4. Szulc P, Munoz F, Duboeuf F, Marchand F, Delmas PD 2005 Bone mineral density predicts osteoporotic fractures in elderly men: the MINOS study. *Osteoporos Int* **16**(10):1184-92.
5. Seeman E, Delmas PD 2006 Bone quality--the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med* **354**(21):2250-61.
6. Kazakia GJ, Hyun B, Burghardt AJ, Krug R, Newitt DC, de Papp AE, Link TM, Majumdar S 2008 In vivo determination of bone structure in postmenopausal women: a comparison of HR-pQCT and high-field MR imaging. *J Bone Miner Res* **23**(4):463-74.
7. Laib A, Hauselmann HJ, Ruegsegger P 1998 In vivo high resolution 3D-QCT of the human forearm. *Technol Health Care* **6**(5-6):329-37.
8. Boutroy S, Buxsein ML, Munoz F, Delmas PD 2005 In vivo assessment of trabecular bone microarchitecture by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* **90**(12):6508-15.
9. Khosla S, Riggs BL, Atkinson EJ, Oberg AL, McDaniel LJ, Holets M, Peterson JM, Melton LJ, 3rd 2006 Effects of sex and age on bone microstructure at the ultradistal radius: a population-based noninvasive in vivo assessment. *J Bone Miner Res* **21**(1):124-31.
10. Aaron JE, Makins NB, Sagreiya K 1987 The microanatomy of trabecular bone loss in normal aging men and women. *Clin Orthop Relat Res* (215):260-71.
11. Van Rietbergen B, Heinans H, Huiskes R, Odgaard A 1995 A new method to determine trabecular bone elastic properties and loading using micromechanical finite-element models. *J Biomech Eng* **28**(1):69-81.
12. Boutroy S, Van Rietbergen B, Sornay-Rendu E, Munoz F, Buxsein ML, Delmas PD 2008 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* **23**(3):392-9.
13. MacNeil JA, Boyd SK 2007 Load distribution and the predictive power of morphological indices in the distal radius and tibia by high resolution peripheral quantitative computed tomography. *Bone* **41**(1):129-37.
14. Sornay-Rendu E, Boutroy S, Munoz F, Delmas PD 2007 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* **22**(3):425-33.
15. Vilayphiou N, Boutroy S, Sornay-Rendu E, Van Rietbergen B, Munoz F, Delmas PD, Chapurlat R 2010 Finite element analysis performed on radius and tibia HR-pQCT images and fragility fractures at all sites in postmenopausal women. *Bone* **46**(4):1030-7.

16. Vico L, Zouch M, Amirouche A, Frere D, Laroche N, Koller B, Laib A, Thomas T, Alexandre C 2008 High-resolution pQCT analysis at the distal radius and tibia discriminates patients with recent wrist and femoral neck fractures. *J Bone Miner Res* **23**(11):1741-50.
17. Melton LJ, 3rd, Riggs BL, Keaveny TM, Achenbach SJ, Hoffmann PF, Camp JJ, Rouleau PA, Bouxsein ML, Amin S, Atkinson EJ, Robb RA, Khosla S 2007 Structural determinants of vertebral fracture risk. *J Bone Miner Res* **22**(12):1885-92.
18. Melton LJ, 3rd, Riggs BL, van Lenthe GH, Achenbach SJ, Muller R, Bouxsein ML, Amin S, Atkinson EJ, Khosla S 2007 Contribution of in vivo structural measurements and load/strength ratios to the determination of forearm fracture risk in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* **22**(9):1442-8.
19. Orwoll ES, Marshall LM, Nielson CM, Cummings SR, Lapidus J, Cauley JA, Ensrud K, Lane N, Hoffmann PR, Kopperdahl DL, Keaveny TM 2009 Finite element analysis of the proximal femur and hip fracture risk in older men. *J Bone Miner Res* **24**(3):475-83.
20. Chaitou A, Boutroy S, Vilayphiou N, Munoz F, Delmas PD, Chapurlat R, Szulc P 2010 Association between bone turnover rate and bone microarchitecture in men - the STRAMBO study. *J Bone Miner Res*.
21. Genant HK, Gordon C, Jiang Y, Lang TF, Link TM, Majumdar S 1999 Advanced imaging of bone macro and micro structure. *Bone* **25**(1):149-52.
22. Szulc P, Munoz F, Marchand F, Delmas PD 2001 Semiquantitative evaluation of prevalent vertebral deformities in men and their relationship with osteoporosis: the MINOS study. *Osteoporos Int* **12**(4):302-10.
23. Turner CH, Rho J, Takano Y, Tsui TY, Pharr GM 1999 The elastic properties of trabecular and cortical bone tissues are similar: results from two microscopic measurement techniques. *J Biomech* **32**(4):437-41.
24. Chiu J, Robinovitch SN 1998 Prediction of upper extremity impact forces during falls on the outstretched hand. *J Biomech* **31**(12):1169-76.
25. Pistoia W, van Rietbergen B, Lochmuller EM, Lill CA, Eckstein F, Ruegsegger P 2002 Estimation of distal radius failure load with micro-finite element analysis models based on three-dimensional peripheral quantitative computed tomography images. *Bone* **30**(6):842-8.
26. Jolliffe IT 2002 *Statistics*. 2nd edition Springer, New York, NY, USA.
27. MacNeil JA, Boyd SK 2007 Accuracy of high-resolution peripheral quantitative computed tomography for measurement of bone quality. *Med Eng Phys* **29**(10):1096-105.
28. Sornay-Rendu E, Cabrera-Bravo JL, Boutroy S, Munoz F, Delmas PD 2009 Severity of vertebral fractures is associated with alterations of cortical architecture in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* **24**(4):737-43.
29. Johnston CC, Norton J, Khairi MR, Kernek C, Edouard C, Arlot M, Meunier PJ 1985 Heterogeneity of fracture syndromes in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* **61**(3):551-6.
30. Riggs BL, Melton Iii LJ, 3rd, Robb RA, Camp JJ, Atkinson EJ, Peterson JM, Rouleau PA, McCollough CH, Bouxsein ML, Khosla S 2004 Population-based study of age and sex differences in bone volumetric density, size, geometry, and structure at different skeletal sites. *J Bone Miner Res* **19**(12):1945-54.
31. MacNeil JA, Boyd SK 2008 Improved reproducibility of high-resolution peripheral quantitative computed tomography for measurement of bone quality. *Med Eng Phys* **30**(6):792-9.

32. Nevitt MC, Cummings SR, Browner WS, Seeley DG, Cauley JA, Vogt TM, Black DM 1992 The accuracy of self-report of fractures in elderly women: evidence from a prospective study. *Am J Epidemiol* **135**(5):490-9.
33. Ismail AA, O'Neill TW, Cockerill W, Finn JD, Cannata JB, Hozowski K, Johnell O, Matthis C, Raspe H, Raspe A, Reeve J, Silman AJ 2000 Validity of self-report of fractures: results from a prospective study in men and women across Europe. EPOS Study Group. European Prospective Osteoporosis Study Group. *Osteoporos Int* **11**(3):248-54.
34. Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P, Peduto AJ 2002 The accuracy of self-reported fractures in older people. *J Clin Epidemiol* **55**(5):452-7.

Index of tables

Table 1 : Microarchitecture and biomechanical characteristics (mean \pm SD) of fractured men and controls matched for age, height and weight.

Table 2 : Odds ratio for individual parameters of BMD and biomechanical parameters

Table 3 : Component loading matrix after varimax rotation

Table 4 : Subanalysis by ANOVA with different types of fracture

Figure 1 : Distribution of Von Mises stresses in the bone tissue for a control (28) and a fracture case (C-D) at the radius. The colors indicate the stress levels with red for high stresses and blue for low stresses. (A, B) Distribution of Von Mises stresses in the first distal (A) and last proximal (B) slices in a man who never had a fracture. (C-D) Distribution of Von Mises stresses in the first distal (C) and first proximal (D) slices in a man who had fracture.

Figure 2 : Distribution of Von Mises stresses in the bone tissue for a control (28) and a fracture case (C-D) at the tibia. The colors indicate the stress levels with red for high stresses and blue for low stresses. (A, B) Distribution of Von Mises stresses in the first distal (A) and last proximal (B) slices in a man who never had a fracture. (C-D) Distribution of Von Mises stresses in the first distal (C) and first proximal (D) slices in a man who had fracture.

Figure 3 : Association between PCs and fracture, expressed as ORs [95% CI] per SD change. Association with fracture was first computed for the 185 fractured men compared to their age-matched control. Then a subanalysis was performed by grouping the different types of fractures, separating vertebral fractures (VFX) from non-vertebral fractures; in this case ORs were adjusted for age, height and weight.

Table 1: Microarchitecture and biomechanical characteristics (mean \pm SD) of fractured men and controls matched for age, height and weight.

	Distal Radius				Distal Tibia			
	Controls (n=168)		Men with Fracture (n=159)		Controls (n=173)		Men with Fracture (n=169)	
		Difference %		Z-Score		Difference %		Z-Score
D tot (mg HA/cm ³)	291 \pm 61	-8.19	268 \pm 60 **	-0.39	290 \pm 55	-7.79	267 \pm 58 **	-0.41
D trab (mg HA/cm ³)	173 \pm 37	-8.78	158 \pm 36 **	-0.40	171 \pm 35	-7.55	158 \pm 36 **	-0.36
TbN (mm ⁻¹)	1.86 \pm 0.25	-5.36	1.76 \pm 0.26 **	-0.39	1.71 \pm 0.29	-3.99	1.64 \pm 0.31 *	-0.23
TbSp (μ m)	469 \pm 81	8.24	507 \pm 116 **	0.47	519 \pm 110	7.21	556 \pm 157 *	0.34
TbSpSD (μ m)	208 \pm 57	12.04	233 \pm 93 **	0.43	254 \pm 92	10.77	281 \pm 147	0.30
CTh (μ m)	690 \pm 228	-10.29	619 \pm 203 **	-0.31	1195 \pm 277	-9.94	1076 \pm 315 **	-0.43
CSA (mm ²)	385 \pm 59	1.56	391 \pm 63	0.10	823 \pm 122	0.78	830 \pm 121	0.05
% trab distal load (%)	58 \pm 8.4	-0.62	57.6 \pm 7.9	-0.04	52.6 \pm 7.9	2.38	53.8 \pm 10.3	0.16
% trab proximal load(%)	18.3 \pm 6.9	-4.05	17.5 \pm 6.8	-0.11	27.9 \pm 6.5	1.48	28.3 \pm 8.7	0.06
Trab average stress (MPa)	5.6 \pm 0.96	5.07	5.88 \pm 0.94 **	0.29	2.51 \pm 0.37	7.60	2.7 \pm 0.53 **	0.51
Trab SD stress (MPa)	3.67 \pm 1.02	9.73	4.03 \pm 1.02 **	0.35	1.32 \pm 0.25	12.45	1.49 \pm 0.41 **	0.65
Cort average stress (MPa)	10.34 \pm 2.47	8.09	11.18 \pm 2.28 **	0.34	4.39 \pm 0.71	9.26	4.79 \pm 0.99 **	0.57
Cort SD stress (MPa)	3.22 \pm 0.9	9.54	3.53 \pm 1.01 **	0.34	0.94 \pm 0.18	14.59	1.08 \pm 0.38 **	0.76
Stiffness (kN/mm)	176.5 \pm 41.3	-9.29	160.1 \pm 35.3 **	-0.40	461.4 \pm 76.8	-8.81	420.7 \pm 77.6 **	-0.53
Estimated failure load (kN)	4.17 \pm 0.96	-9.02	3.79 \pm 0.80 **	-0.39	10.85 \pm 1.75	-8.16	9.97 \pm 1.76 **	-0.50

Differences between cases and controls:

* p<0.05 ; ** p<0.01

Table 2: Odds ratio for associations between prevalent fractures and individual parameters of aBMD, vBMD, microarchitecture and biomechanical parameters

	Distal Radius		Distal Tibia	
	OR [95% CI]	Adjusted OR [95% CI]	OR [95% CI]	Adjusted OR [95% CI]
<i>For 1 SD decrease</i>				
aBMD (Radius/Hip)	1.64 [1.28 ; 2.10]	-	1.82 [1.39 ; 2.38]	-
Dtot	1.70 [1.29 ; 2.24]	1.36 [0.84 ; 2.20]	1.66 [1.28 ; 2.17]	1.32 [0.96 ; 1.81]
Dcomp	1.40 [1.06 ; 1.84]	1.01 [0.70 ; 1.44]	1.50 [1.15 ; 1.94]	1.24 [0.93 ; 1.66]
Dtrab	1.69 [1.29 ; 2.22]	1.31 [0.85 ; 2.02]	1.57 [1.21 ; 2.04]	1.20 [0.87 ; 1.65]
CTh	1.59 [1.21 ; 2.08]	1.18 [0.78 ; 1.79]	1.68 [1.29 ; 2.19]	1.40 [1.03 ; 1.89]
TbN	1.50 [1.16 ; 1.92]	1.14 [0.83 ; 1.57]	1.29 [1.01 ; 1.63]	1.02 [0.77 ; 1.35]
TbTh	1.51 [1.16 ; 1.97]	1.10 [0.78 ; 1.56]	1.34 [1.06 ; 1.71]	1.20 [0.93 ; 1.55]
% load trab distal	1.07 [0.83 ; 1.39]	1.05 [0.80 ; 1.38]	1.22 [0.97 ; 1.54]	1.15 [0.90 ; 1.48]
% load trab proximal	1.21 [0.93 ; 1.58]	1.08 [0.82 ; 1.43]	1.12 [0.89 ; 1.40]	1.09 [0.85 ; 1.40]
Stiffness	1.80 [1.37 ; 2.38]	1.81 [1.03 ; 3.18]	2.06 [1.53 ; 2.79]	1.80 [1.23 ; 2.62]
Failure Load	1.72 [1.35 ; 2.34]	1.66 [0.97 ; 2.85]	1.98 [1.47 ; 2.65]	1.68 [1.16 ; 2.43]
<i>For 1 SD increase</i>				
CSA	1.10 [0.88 ; 1.39]	1.13 [0.88 ; 1.44]	1.07 [0.87 ; 1.33]	1.06 [0.84 ; 1.34]
TbSp	1.57 [1.17 ; 2.09]	1.15 [0.80 ; 1.64]	1.37 [1.06 ; 1.77]	1.01 [0.74 ; 1.39]
TbSpSD	1.49 [1.09 ; 2.03]	1.11 [0.80 ; 1.56]	1.31 [1.00 ; 1.71]	1.02 [0.74 ; 1.41]
Trab av stress	1.37 [1.08 ; 1.73]	1.06 [0.76 ; 1.50]	1.61 [1.23 ; 2.10]	1.33 [0.97 ; 1.81]
Trab SD stress	1.62 [1.24 ; 2.13]	1.08 [0.65 ; 1.82]	2.21 [1.54 ; 3.16]	1.85 [1.20 ; 2.85]
Cort av stress	1.57 [1.21 ; 2.04]	1.02 [0.60 ; 1.73]	1.96 [1.43 ; 2.69]	1.64 [1.12 ; 2.41]
Cort SD stress	1.63 [1.22 ; 2.19]	1.15 [0.76 ; 1.75]	2.57 [1.68 ; 3.95]	2.04 [1.23 ; 3.30]

Table 3: Principal components loading matrix.

Component of Variables	Distal Radius				Distal Tibia			
	Bone strength and quantity	Trabecular microarchitecture	Load distribution	Morphology	Bone strength and quantity	Trabecular microarchitecture	Load distribution	Morphology
Age	-0.28	-0.09	0.50	-0.21	-0.37	0.18	0.35	-0.31
Height	0.06	0.23	-0.10	0.71	0.11	0.52	-0.03	0.47
Weight	0.13	0.07	-0.01	0.78	0.24	0.14	0.11	0.74
aBMD	0.83	0.41	-0.09	0.08	0.63	0.42	-0.10	0.11
Radius/Hip	0.01	-0.33	0.58	0.62	-0.17	0.06	0.36	0.79
CSA	0.75	0.47	-0.36	-0.21	0.82	0.30	-0.23	-0.36
D tot	0.75	0.15	-0.60	-0.11	0.72	0.12	-0.58	-0.24
CTh	0.63	0.69	0.20	-0.13	0.75	0.46	0.33	-0.23
D trab	0.30	0.88	0.12	0.14	0.34	0.86	0.11	0.09
TbN	-0.34	-0.90	-0.10	-0.14	-0.43	-0.87	-0.11	-0.03
TbSp	-0.30	-0.87	-0.02	-0.14	-0.39	-0.82	-0.03	-0.06
TbSp SD	0.03	0.18	0.88	-0.01	-0.07	0.03	0.95	0.15
% Tb distal load	0.06	0.28	0.88	0.03	-0.03	0.08	0.94	0.20
% Tb proximal load	-0.73	-0.16	0.28	-0.42	-0.61	-0.53	0.37	-0.33
Trab av stress	-0.92	-0.30	-0.03	-0.11	-0.88	-0.33	0.04	-0.13
Trab SD stress	-0.92	-0.23	-0.12	-0.18	-0.89	-0.33	-0.02	-0.17
Cort av stress	-0.89	-0.22	0.09	-0.05	-0.81	-0.26	0.30	-0.10
Cort SD stress	0.96	0.19	-0.02	0.08	0.94	0.24	-0.04	0.12
Stiffness	0.96	0.20	0.01	0.11	0.91	0.28	-0.05	0.18
Failure Load	50.4 %	16.2 %	10.0 %	7.6 %	50.2 %	17.8 %	8.3 %	6.3 %
Percentage of variance								

The highest weights (>0.6) are marked in bold.

UD Radius and Total Hip aBMD were included in the PCA model at the radius and the tibia respectively.

Table 4: Subanalysis by ANOVA with different types of fracture.

	ANOVA p	Non VFx vs VFx1 p	Non VFx vs VFx+ p	VFx1 vs VFx+ p
Radius aBMD	0.285	0.963	0.328	0.521
Hip aBMD	0.003	0.447	0.016	0.013
Radius PC1 <i>Bone Strength and Quantity</i>	0.183	0.293	0.308	0.804
Radius PC2 <i>Trabecular Microarchitecture</i>	0.087	0.489	0.294	0.110
Radius PC3 <i>Load Distribution</i>	0.003	0.110	0.003	0.997
Tibia PC1 <i>Bone Strength and Quantity</i>	0.115	0.939	0.097	0.684
Tibia PC2 <i>Trabecular Microarchitecture</i>	0.085	0.477	0.283	0.113
Tibia PC3 <i>Load Distribution</i>	0.079	0.342	0.093	0.975

“Non VFx” stands for the non vertebral fracture group, “VFx1” for the group of mild vertebral fracture, and “VFx+” for the group of moderate and severe vertebral fractures.

Figure 1

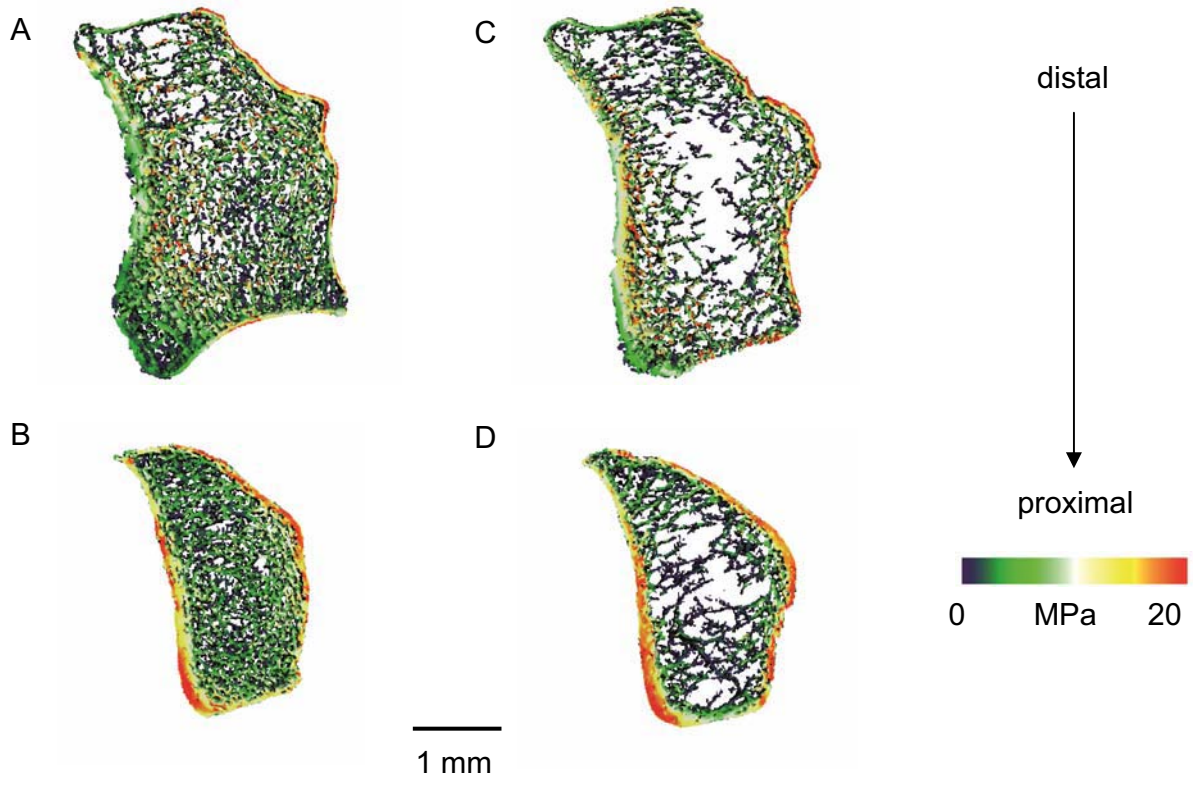


Figure 2

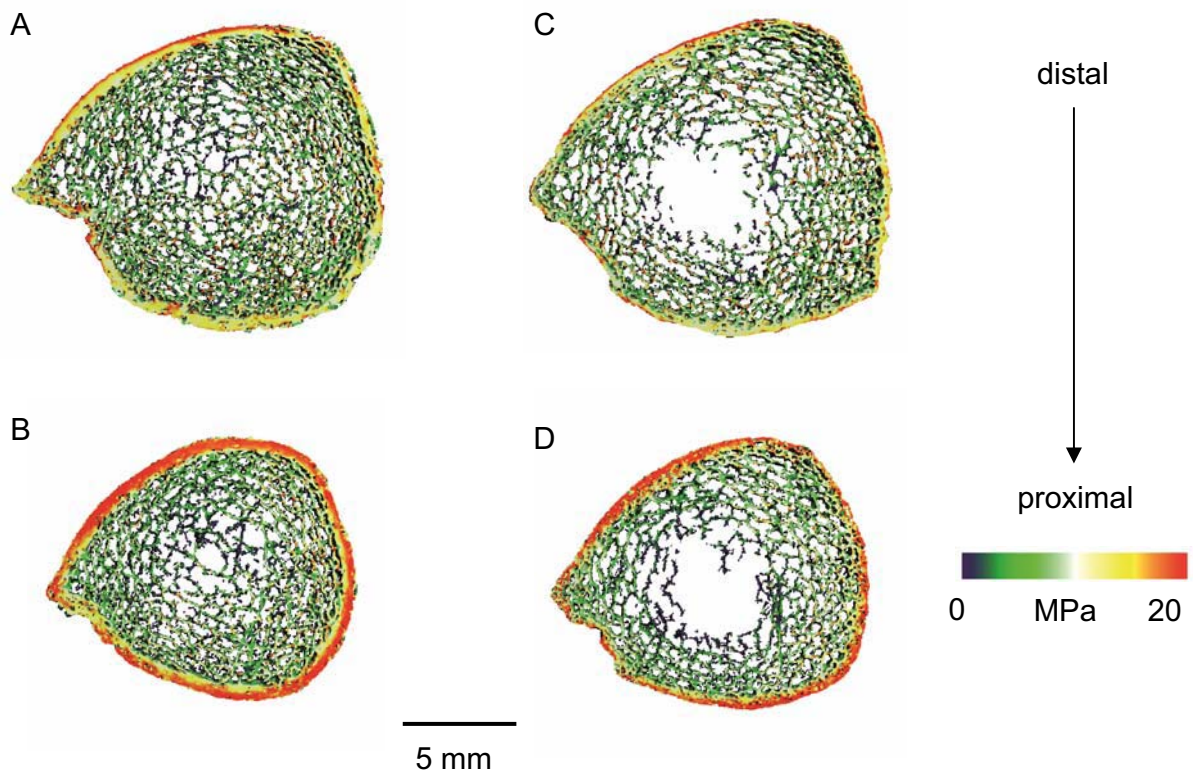
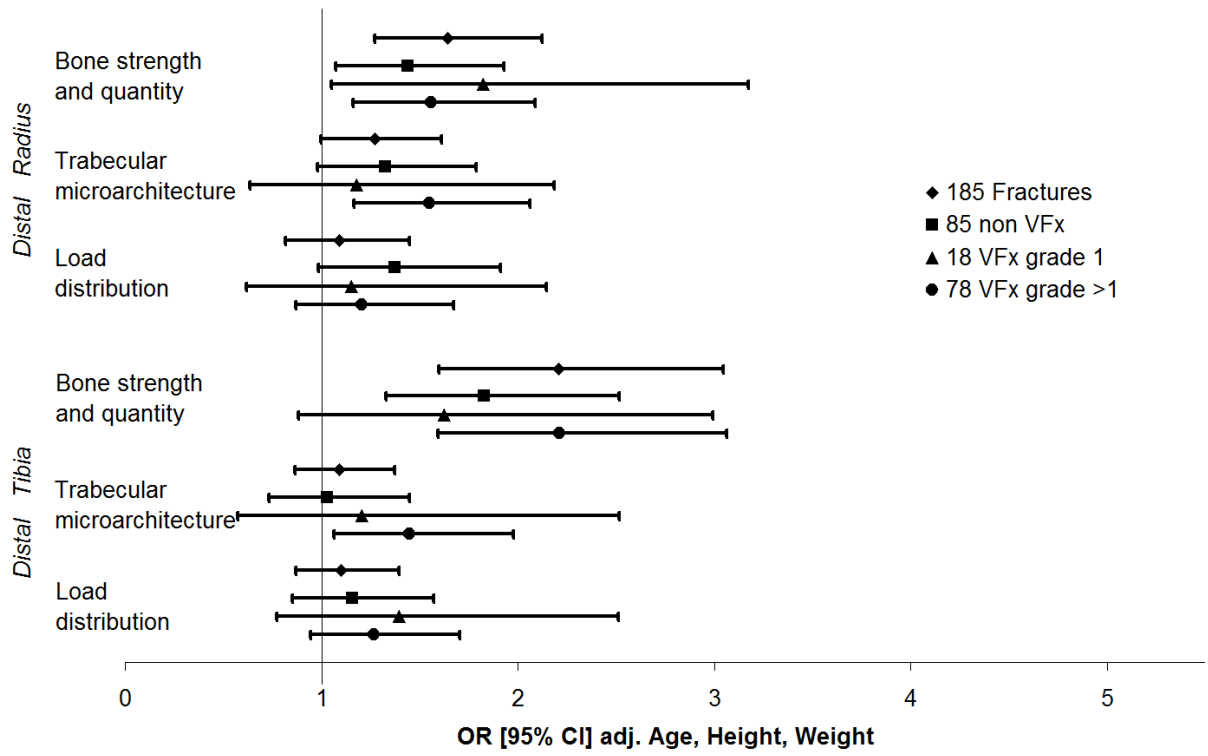


Figure 3



PERSPECTIVES

&

CONCLUSIONS

Au cours de ce travail de thèse, nous avons poursuivi les travaux de Stéphanie Boutroy, qui avait montré l'intérêt de l'HR-pQCT dans l'étude *in vivo* de la fragilité osseuse en rapportant la bonne reproductibilité de ses mesures ainsi que leur pertinence vis-à-vis du statut osseux, ou encore des fractures ostéoporotiques. Notamment, l'utilité des analyses en éléments finis avait été mise en avant concernant les cas de fractures du poignet.

Dans un premier temps, nous avons pu vérifier que l'altération de la microarchitecture et la diminution de la résistance osseuse étaient aussi observée chez des femmes ayant subies d'autres fractures ostéoporotiques que celle du poignet, notamment les fractures vertébrales. Par ailleurs, nous avons observés des différences entre les différents groupes de fractures, suggérant des variations de l'atteinte osseuse qui seraient fonction du site squelettique fracturé. Ces travaux ont notamment permis de confirmer les premiers résultats obtenus par analyse en composantes principales, qui permet d'étudier indépendamment les paramètres de « quantité et résistance osseuse », de « microarchitecture trabéculaire » et de « distribution de charge ».

Par la suite, nous avons étudié la fragilité osseuse de la population masculine, selon le même schéma. Les résultats de l'analyse en composantes principales étaient fortement similaires à ce qui a été trouvé chez les femmes. Il en découlait des associations avec les fractures de toute sorte de même amplitude que chez les femmes. Nous avons aussi retrouvé des différences dépendantes du type de fracture, vertébrale ou non. Notamment, la microarchitecture trabéculaire du tibia était associée aux fractures vertébrales, alors que cela n'avait pas été observé chez les femmes. Ce dernier résultat suscite une réflexion à tenir quant à l'influence de l'effet porteur du tibia sur la préservation de son intégrité.

Ces résultats nous encouragent à penser que les mesures par HR-pQCT de DMOv, de microarchitecture et de biomécanique à des sites périphériques peuvent refléter la fragilité osseuse d'autres sites squelettiques tels que les vertèbres. Pour autant, ces résultats sont limités d'une part par les faibles effectifs étudiés, et d'autre part par leur caractère transversal. Par ailleurs, la simplicité du modèle FEA employé limite de fait son réalisme vis-à-vis d'un choc pouvant entraîner une fracture du poignet. La question de savoir si les mesures de microarchitecture ou de biomécanique peuvent surclasser la DMOs mesurée par DXA reste ouverte. Dans l'attente d'études longitudinales sur la prédiction des fractures, il y a néanmoins quantités de pistes à explorer de façon à préparer au mieux ces études.

1. Quelques travaux en cours...

On trouvera dans les Annexes quelques résumés, dont certains ont été présenté lors de congrès internationaux, qui prolongent les publications effectuées au cours de la thèse avec des données produites par HR-pQCT et FEA.

1.1. De l'usage du facteur de risque Φ pour la fracture du poignet

Le premier d'entre eux propose une étude dont l'objectif était de rechercher un usage pertinent du facteur de risque Φ (force de chute/résistance osseuse), comme seul critère de fragilité osseuse, concernant la fracture du poignet chez la femme (cf Annexe 1). Car si en théorie le calcul de Φ paraît idéal pour prédire le risque de fracture, en pratique il y a encore relativement peu d'études qui en font usage. Néanmoins, la cohorte MrOS il a été démontré que Φ permettait de prédire plus de fractures incidentes de la hanche que la DMOs mesurée au même site (**272**). Ce gain en sensibilité était néanmoins accompagné d'une perte de spécificité, qui pourrait être attribuée à la détection d'hommes à risque de fractures de la hanche mais qui pourraient se fracturer en cas de chute. Par ailleurs, le risque associé entre Φ et la fracture de hanche était de 3.1 [1.6-6.1] après ajustement pour la DMOs de la hanche. Il s'agit de la première étude longitudinale sur le sujet, dont les résultats sont encourageants sur les perspectives d'application du facteur Φ , et donc de la FEA, comme facteur de risque de fracture indépendant de la DMOs.

Dans le cas des fractures prévalentes du poignet chez la femme auquel nous nous sommes intéressés, nous avons rapporté une association significative entre Φ et les fractures du poignet (OR=3.74 [1.53-9.10]). L'association avec les autres types de fractures tendait à être significative (OR=1.50 [0.99-2.30]). Cependant, une forte corrélation avait été trouvée entre Φ et la mesure de DMOs du poignet ($r=-0.87$, $p<0.001$). De fait, après ajustement pour la DMOs du poignet, toute significativité statistique était perdue. Cette corrélation importante observée au poignet, et non à la hanche dans la cohorte MrOS, peut être imputée au calcul de la force de chute. En effet, au poignet cette force est simplement dépendante de la taille du sujet, alors que dans le cas de la chute de côté sur la hanche cette force inclut aussi le poids du sujet, dans une formulation plus complexe par ailleurs.

Cette forte dépendance à la DMOs pourrait aussi expliquer l'absence d'effet seuil qu'on pourrait espérer obtenir avec Φ . Pour autant, nous avons observé une meilleure sensibilité de Φ avec les fractures du poignet que la mesure de DMOs du radius ultradistal.

Cette étude est en cours de développement, avec l'ajout des données de biomécaniques obtenues pour les cas de fractures du poignet chez les hommes de la cohorte STRAMBO.

1.2. Effets longitudinaux des traitements, suivis par HR-pQCT

L'annexe 2 propose une seconde étude en cours sur l'évolution longitudinale chez la femme de la microarchitecture et des propriétés biomécaniques, en fonction du traitement ostéoporotique prescrit. L'hypothèse de départ étant l'obtention d'une amélioration de la microarchitecture ou de la résistance osseuse après traitement, qui pourrait expliquer l'efficacité antifracturaire des traitements : 49 et 53% de réduction du risque de fractures non-vertébrales, respectivement pour les bisphosphonates (**88,89**) et le téraparatide (**88**).

Pour tester cette hypothèse, nous avons comparé 3 groupes de patientes : le groupe contrôle était constitué de 39 femmes non traitées et non fracturées, issues de la cohorte OFELY ; un groupe de 39 femmes traitées par téraparatide pendant 18 mois ; et enfin un groupe de 11 femmes traitées par bisphosphonates pendant 24 mois. Bien que nous ayons observés les gains attendus en DMOs au niveau vertébral (+4% dans les deux groupes traités, $p > 0.01$) ou de la hanche du fait des traitements, nous avons été surpris de trouver au radius et au tibia une diminution de la DMOv totale et corticale dans les groupes traités, ainsi qu'une baisse de la résistance osseuse plus prononcées dans les groupes traités que dans le groupe contrôle : jusqu'à -4% dans le groupe téraparatide ($p < 0.01$). Une augmentation légère du nombre de travées a été observée dans les deux groupes traités, qu'on peut attribuer à l'augmentation de la minéralisation pour les bisphosphonates ou un effet de tunnelisation des travées pour le téraparatide. Pour autant cette augmentation ne contrebalance pas la perte osseuse observée sur l'os cortical, et joue donc peu sur la variation de résistance osseuse.

Bien que contre-intuitifs, ces résultats pourraient s'accorder avec les résultats connus en DXA qui montrent que les gains de DMOs, lombaire ou à la hanche, obtenus par téraparatide et bisphosphonates ne sont pas répercutés à la diaphyse du radius. Finkelstein et collègues rapportent en effet une diminution de 6% après 18 mois de traitements pour des patientes traitées par téraparatide, naïves de tout traitement anti-ostéoporotique antérieur, et une diminution de 2% après 18 mois de traitements pour des femmes traitées par téraparatide et bisphosphonates combinés (286). Ces résultats posent la question des effets du téraparatide au niveau du squelette périphérique.

Cependant ces résultats sont à prendre avec précautions. D'une part, les amplitudes de variations observées restent faibles : entre 0 et 4% dans la majorité des cas, avec une baisse jusqu'à -8% pour l'épaisseur corticale dans le groupe traité par téraparatide. D'autre part, les effectifs de cette étude sont faibles, et le groupe traité par bisphosphonate est en passe d'être complété afin d'atteindre les mêmes effectifs que dans les autres groupes. Notons aussi que les patientes traitées par téraparatide dans cette étude ont toutes eu au préalable un traitement par bisphosphonate, lesquels sont connus pour atténuer les effets du téraparatide (286). Enfin, les récentes évaluations de la porosité corticale n'ont pas encore été ajoutées à cette étude, et pourrait nous éclaircir sur le mécanisme de la dégradation de l'os cortical.

D'autres ont aussi récemment rapporté pour le téraparatide une diminution significative de la DMOv totale et corticale, accompagné d'une tendance à la hausse de la porosité corticale. Cependant, les auteurs de cette étude n'ont pas observé de variation significative de la résistance osseuse, laissant penser qu'un maintien de l'intégrité mécanique pourrait être assuré par le traitement (284,287). Néanmoins, il faut noter que les données rapportées à ce jour concerne des effectifs faibles (284,287). D'autres études avec une puissance statistique plus importante seront nécessaires pour déterminer les effets significatifs du téraparatide par HR-pQCT.

1.3. Les propriétés biomécaniques dans la cohorte OFELY

Enfin, le dernier projet actuellement en cours concerne l'étude transversale des propriétés biomécaniques du radius et du tibia distal dans la cohorte OFELY (cf Annexe 3). Cette étude vise à produire des données biomécaniques pour la population française, qui pourraient appuyer les résultats obtenus pour les cohortes de Rochester, MN (169), ou encore CaMoS (288).

Cette étude permettra d'exploiter la puissance statistique de la cohorte OFELY non seulement pour approfondir les études de fractures, mais aussi pour l'étude des déterminants de la résistance osseuse d'une façon générale, et encore du rôle d'autres paramètres biomécaniques comme la distribution de charge, et les stress moyens développés pendant la compression. En effet, un effectif plus important (n=841) ne donnera que plus de poids à l'étude des derniers développements sur les évaluations de la porosité corticale (173,245,289) et de la topologie trabéculaire (242,243,290) évoqués au Chapitre 4, sur l'étude de la pertinence du facteur de risque Φ , ou encore sur l'application de modèles FEA non linéaires (117,277). En outre, ces données serviront de support pour les études d'évolutions longitudinales, et de prédiction de fractures à venir.

2. ... Les projets à moyen terme ...

Dans l'attente de pouvoir réaliser les études de prédictions de fractures, d'autres projets s'organisent pour préparer ces études au mieux, en accumulant les connaissances sur la microarchitecture osseuse, et les propriétés biomécaniques.

2.1. L'étude MODAM

Si l'on sait que les fractures ostéoporotiques (291) et la DMOs (292) ont un caractère héréditaire, on sait peu de choses sur l'hérédité de la géométrie osseuse (293). L'étude MODAM propose donc d'étudier les déterminants génétiques de la microarchitecture osseuse qui ne sont pas encore connus. Pour cela, nous projetons de recruter d'un côté 260 mères ménopausées fracturées, et de l'autre côté 260 mères ménopausées non fracturées, tout en comptant les filles respectives de chacune de ces mères. Nous espérons donc pouvoir compter sur un effectif de 1 040 femmes pour cette étude génétique.

In fine, il paraît raisonnable d'envisager une étude FEA sur cette cohorte, afin d'étudier les déterminants génétiques des propriétés biomécaniques.

2.2. L'étude QUALYOR

La question de l'ostéopénie reste à ce jour un statut confus en termes de fragilité osseuse. La cohorte spécifique QUALYOR vient d'être mise en place en collaboration avec le centre hospitalier régional d'Orléans afin de mieux comprendre et définir cet état osseux. Il est prévu de suivre 1 500 femmes ostéopéniques non traitées pendant 5 ans, au moyen du dosage des marqueurs osseux, de la DXA classique, d'un examen de radiographie numérique BMA en vue d'analyses fractales, ainsi que des scanners QCT de la hanche et HR-pQCT du radius et du tibia distal. Cette étude importante pourrait apporter de nouveaux éléments sur la compréhension de l'ostéopénie.

2.3. Les études OFELY et STRAMBO

Enfin, les suivis longitudinaux des cohortes OFELY et STRAMBO feront l'objet de FEA, de façon à déterminer les variations des propriétés biomécaniques et d'en étudier leurs causes. Par ailleurs, ces suivis périodiques pourraient nous permettre d'étudier la question de la dégradation de l'os cortical, et plus précisément d'étudier l'hypothèse de sa « trabécularisation » (289).

Pour les études longitudinales citées, le développement du recalage en 3D permettra d'optimiser les mesures de suivis. Cette technique permettrait idéalement de localiser les zones de résorption et de formation osseuse (232,250,294). Cette innovation dans la mesure *in vivo* pourrait être déterminante sur l'affinement de notre compréhension des effets des traitements anti-ostéoporotiques.

3. Sur le long terme, la prédiction des fractures

Les développements techniques sur l'HR-pQCT, que ce soit la porosité corticale, la topologie trabéculaire, voire même le recalage 3D, rajouteront une batterie de données considérable à celle déjà existante pour la seule technique d'HR-pQCT. Lorsque ces nouveaux outils seront finalisés, il sera indispensable de les soumettre à l'épreuve des études prospectives comme OFELY ou STRAMBO visant à prédire le risque de fractures incidentes.

L'enjeu sera alors de déterminer si les propriétés biomécaniques par l'usage du facteur de risque Φ , ou bien si la connaissance des détails microarchitecturaux, peuvent compléter voire surclasser la DXA pour ce qui est de la définition de l'ostéoporose. Si tel était le cas, il faudra alors déterminer les paramètres les plus pertinents, de façon à en réduire le nombre en vue d'une application clinique routinière simple.

4. Vers d'autres applications

Enfin l'utilisation de l'HR-pQCT offre aussi des perspectives intéressantes dans des domaines autres que l'ostéoporose. Dans un domaine tout à fait connexe, cette technique est utilisée dans des cohortes pédiatriques pour étudier en amont la constitution du capital osseux et ses déterminants (295-299). Cela étant, le suivi longitudinal de ces enfants est une question délicate, et qui est rendue difficile par le fait même de la croissance. Aujourd'hui aucun consensus n'a été établi afin de définir une région d'intérêt à exploiter chez l'enfant.

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chez qui la DXA est mise en défaut, il pourrait s'agir d'une technique de choix pour évaluer le statut osseux de ce type de patient (300-302). Dans une population d'adolescent, nous avons montré qu'une bonne prise en charge de l'insuffisance rénale limitait ses conséquences dégradantes sur l'os (299). Nous avons notamment pu montrer que des patients insuffisants rénaux de stade 4, stade précédent la dialyse, avaient une atteinte osseuse proche d'une population de référence ostéopénique (300). Cette atteinte s'avérait plus prononcée chez les patients dialysés et pourrait être impactée par la technique de dialyse en elle-même, nos résultats suggérant une atteinte moins importante en dialyse péritonéale qu'en hémodialyse (article en préparation).

L'HR-pQCT s'avère aussi intéressante dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde, où nous avons pu mettre en évidence une atteinte de la microarchitecture trabéculaire des têtes métacarpiennes de la main, associée au stade de développement de la maladie (303). Lors de ces mêmes travaux le volume des érosions et des géodes, qui sont le résultat d'une destruction osseuse inflammatoire typique de cette maladie, ont pu être quantifiés (303). D'autres ont rapporté une évaluation semi-quantitative de ces érosions, confirmant l'intérêt croissant de l'HR-pQCT dans la polyarthrite rhumatoïde (304).

5. Conclusion

La tomographie périphérique à haute résolution est une technique de pointe pour l'étude clinique de la fragilité osseuse en général, et de l'ostéoporose. L'utilisation d'analyses en éléments finis permet d'apprécier directement les propriétés biomécaniques osseuses, et s'ajoutent de façon pertinente aux éléments qui permettent de mieux comprendre les fractures.

Le développement constant des techniques d'évaluations associées montre que les marges de manœuvres sont encore nombreuses, et peuvent laisser penser que d'autres pistes restent encore à explorer pour mieux comprendre la fragilité osseuse, et *in fine* l'ostéoporose.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Grabowski T 1994 Principes d'anatomie et de physiologie., 2è éd.pp 156-157.
2. Delany AM, Amling M, Priemel M, Howe C, Baron R, Canalis E 2000 Osteopenia and decreased bone formation in osteonectin-deficient mice. *J Clin Invest* **105**(7):915-23.
3. Ducy P, Desbois C, Boyce B, Pinero G, Story B, Dunstan C, Smith E, Bonadio J, Goldstein S, Gundberg C, Bradley A, Karsenty G 1996 Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice. *Nature* **382**(6590):448-52.
4. Camacho NP, Rinnerthaler S, Paschalis EP, Mendelsohn R, Boskey AL, Fratzl P 1999 Complementary information on bone ultrastructure from scanning small angle X-ray scattering and Fourier-transform infrared microspectroscopy. *Bone* **25**(3):287-93.
5. Boivin G, Meunier PJ 2002 Changes in bone remodeling rate influence the degree of mineralization of bone. *Connect Tissue Res* **43**(2-3):535-7.
6. Grabner B, Landis WJ, Roschger P, Rinnerthaler S, Peterlik H, Klaushofer K, Fratzl P 2001 Age- and genotype-dependence of bone material properties in the osteogenesis imperfecta murine model (oim). *Bone* **29**(5):453-7.
7. Papathanassiou D, Bruna-Muraille C, Jouannaud C, Gagneux-Lemoussu L, Eschard JP, Liehn JC 2009 Single-photon emission computed tomography combined with computed tomography (SPECT/CT) in bone diseases. *Joint Bone Spine* **76**(5):474-80.
8. Poli V, Balena R, Fattori E, Markatos A, Yamamoto M, Tanaka H, Ciliberto G, Rodan GA, Costantini F 1994 Interleukin-6 deficient mice are protected from bone loss caused by estrogen depletion. *Embo J* **13**(5):1189-96.
9. Arlot M, Meunier PJ, Boivin G, Haddock L, Tamayo J, Correa-Rotter R, Jasqui S, Donley DW, Dalsky GP, Martin JS, Eriksen EF 2005 Differential effects of teriparatide and alendronate on bone remodeling in postmenopausal women assessed by histomorphometric parameters. *J Bone Miner Res* **20**(7):1244-53.
10. Chavassieux PM, Arlot ME, Reda C, Wei L, Yates AJ, Meunier PJ 1997 Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. *J Clin Invest* **100**(6):1475-80.
11. Lin JH 1996 Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone* **18**(2):75-85.
12. Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, Henneman Z, Gulde S, Wu W, Mangood A, Russell RG, Ebetino FH 2006 Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone* **38**(5):617-27.
13. Leu CT, Luegmayr E, Freedman LP, Rodan GA, Reszka AA 2006 Relative binding affinities of bisphosphonates for human bone and relationship to antiresorptive efficacy. *Bone* **38**(5):628-36.
14. Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, Parfitt AM, Manolagas SC 1998 Osteoblast programmed cell death (apoptosis): modulation by growth factors and cytokines. *J Bone Miner Res* **13**(5):793-802.
15. Manolagas SC 2000 Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* **21**(2):115-37.
16. Boivin G, Farlay D, Bala Y, Doublier A, Meunier PJ, Delmas PD 2009 Influence of remodeling on the mineralization of bone tissue. *Osteoporos Int* **20**(6):1023-6.
17. Aarden EM, Burger EH, Nijweide PJ 1994 Function of osteocytes in bone. *J Cell Biochem* **55**(3):287-99.
18. Han Y, Cowin SC, Schaffler MB, Weinbaum S 2004 Mechanotransduction and strain amplification in osteocyte cell processes. *Proc Natl Acad Sci U S A* **101**(47):16689-94.

19. Teitelbaum SL 2000 Bone resorption by osteoclasts. *Science* **289**(5484):1504-8.
20. Delaisse JM, Andersen TL, Engsig MT, Henriksen K, Troen T, Blavier L 2003 Matrix metalloproteinases (MMP) and cathepsin K contribute differently to osteoclastic activities. *Microsc Res Tech* **61**(6):504-13.
21. Khosla S 2001 Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* **142**(12):5050-5.
22. Wolff J 1986 The Law of Bone Remodeling.
23. Frost HM 2001 From Wolff's law to the Utah paradigm: insights about bone physiology and its clinical applications. *Anat Rec* **262**(4):398-419.
24. Burr DB 2002 Targeted and nontargeted remodeling. *Bone* **30**(1):2-4.
25. Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM, Roberson PK, Manolagas SC, Bellido T 1999 Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest* **104**(10):1363-74.
26. Arlot ME, Burt-Pichat B, Roux JP, Vashishth D, Bouxsein ML, Delmas PD 2008 Microarchitecture influences microdamage accumulation in human vertebral trabecular bone. *J Bone Miner Res* **23**(10):1613-8.
27. Direction Générale de la Santé 2003 Analyse des connaissances disponibles sur des problèmes de santé sélectionnés, leurs déterminants, et les stratégies de santé publique. Rapport du Groupe Technique National de Définitions des Objectifs:563-569.
28. US Department Commerce 1996.
29. Anonymous 1993 Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* **94**(6):646-50.
30. World Health Organisation 1994 Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* **843**:1-129.
31. Kanis JA 2002 Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* **359**(9321):1929-36.
32. Faulkner KG MP 2008 Clinical Use of Bone Densitometry. In: Marcus R, Feldman D, Nelson DA, Rosen CJ (eds.) *Osteoporosis*, 3rd ed.:1493-1518.
33. Arlot ME, Sornay-Rendu E, Garnero P, Vey-Marty B, Delmas PD 1997 Apparent pre- and postmenopausal bone loss evaluated by DXA at different skeletal sites in women: the OFELY cohort. *J Bone Miner Res* **12**(4):683-90.
34. Faulkner KG, von Stetten, E., Miller, P. 1999 Discordance in patient classification using T-scores. *J Clin Densitom.* **2**(3):343-50.
35. Kanis JA, Gluer CC 2000 An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* **11**(3):192-202.
36. Kanis JA, McCloskey, E.V., Johansson, H., Oden, A., Melton, L.J. 3rd, Khaltav, N. 2008 A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone* **42**(3):467-75.
37. Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC, Jr., Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL, Calvo MS, Harris TB, Heyse SP 1997 Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* **12**(11):1761-8.
38. Cummings SR, Melton LJ 2002 Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* **359**(9319):1761-7.
39. Marshall D, Johnell O, Wedel H 1996 Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *Bmj* **312**(7041):1254-9.
40. Nevitt MC, Johnell O, Black DM, Ensrud K, Genant HK, Cummings SR 1994 Bone mineral density predicts non-spine fractures in very elderly women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Osteoporos Int* **4**(6):325-31.
41. Schott AM, Cormier C, Hans D, Favier F, Hausherr E, Dargent-Molina P, Delmas PD,

- Ribot C, Sebert JL, Breart G, Meunier PJ 1998 How hip and whole-body bone mineral density predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *Osteoporos Int* **8**(3):247-54.
42. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC 1998 Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest* **102**(2):274-82.
43. Bilezikian JP, Fitzpatrick, L. A., Silverberg, S. S. 2008 The Skeletal Actions of Parathyroid Hormone in Primary Hyperparathyroidism and in Osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Nelson DA, Rosen CJ (eds.) *Osteoporosis*, 3rd ed.:1227-1245.
44. Bikle DD 2008 Osteoporosis in Gastrointestinal, Pancreatic, and Hepatic Diseases. In: Marcus R, Feldman D, Nelson DA, Rosen CJ (eds.) *Osteoporosis*, 3rd ed.:1203-1226.
45. Goldring SR 2008 Osteoporosis Associated with Rheumatologic Disorders. In: Marcus R, Feldman D, Nelson DA, Rosen CJ (eds.) *Osteoporosis*, 3rd ed.:1387-1398.
46. Nieves J 2008 Nonskeletal Risk Factors for Osteoporosis and Fractures. In: Marcus R, Feldman D, Nelson DA, Rosen CJ (eds.) *Osteoporosis*, 3rd ed.:887-909.
47. Vondracek SF, Hansen LB, McDermott MT 2009 Osteoporosis risk in premenopausal women. *Pharmacotherapy* **29**(3):305-17.
48. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ, 3rd 1998 A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res* **13**(5):763-73.
49. Uitterlinden GU, Rivadeneira, F., van Leeuwen, H. P. T. M., van Meurs, J. B. J., Pols, H. A. P. 2008 Genetic Determinant of Osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Nelson DA, Rosen CJ (eds.) *Osteoporosis*, 3rd ed.:759-798.
50. Nelson DA, Barondess DA, Hendrix SL, Beck TJ 2000 Cross-sectional geometry, bone strength, and bone mass in the proximal femur in black and white postmenopausal women. *J Bone Miner Res* **15**(10):1992-7.
51. Nelson DA, Pettifor, J. M., Norris, S. A. 2008 Race, Ethnicity, and Osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Nelson DA, Rosen CJ (eds.) *Osteoporosis*, 3rd ed.:667-687.
52. Petit MA, MacDonald, H. M., McKay, H. A., Lloyd, T. 2008 Bone Acquisition during Adolescence. In: Marcus R, Feldman D, Nelson DA, Rosen CJ (eds.) *Osteoporosis*, 3rd ed.:743-758.
53. Grant SF, Reid DM, Blake G, Herd R, Fogelman I, Ralston SH 1996 Reduced bone density and osteoporosis associated with a polymorphic Sp1 binding site in the collagen type I alpha 1 gene. *Nat Genet* **14**(2):203-5.
54. Gaugris S, Heaney RP, Boonen S, Kurth H, Bentkover JD, Sen SS 2005 Vitamin D inadequacy among post-menopausal women: a systematic review. *Qjm* **98**(9):667-76.
55. Heaney RP 2008 Nutrition and Risk for Osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Nelson DA, Rosen CJ (eds.) *Osteoporosis*, 3rd ed.:799-836.
56. Feldman D, Malloy, P. J., Krishnan, A. V., Balint, E. 2008 Vitamin D: Biology, Action, and Clinical Implications. In: Marcus R, Feldman D, Nelson DA, Rosen CJ (eds.) *Osteoporosis*, 3rd ed.:317-382.
57. Rizzoli R, Ammann P, Chevalley T, Bonjour JP 2001 Protein intake and bone disorders in the elderly. *Joint Bone Spine* **68**(5):383-92.
58. Rizzoli R 2008 Nutrition: its role in bone health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* **22**(5):813-29.
59. Bouxsein ML, Szulc P, Munoz F, Thrall E, Sornay-Rendu E, Delmas PD 2007 Contribution of trochanteric soft tissues to fall force estimates, the factor of risk, and prediction of hip fracture risk. *J Bone Miner Res* **22**(6):825-31.
60. Garnero P, Sornay-Rendu E, Delmas PD 2000 Low serum IGF-1 and occurrence of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Lancet* **355**(9207):898-9.

61. Schurch MA, Rizzoli R, Slosman D, Vadas L, Vergnaud P, Bonjour JP 1998 Protein supplements increase serum insulin-like growth factor-I levels and attenuate proximal femur bone loss in patients with recent hip fracture. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* **128**(10):801-9.
62. Rizzoli R, Bonjour JP 2004 Dietary protein and bone health. *J Bone Miner Res* **19**(4):527-31.
63. Munger RG, Cerhan JR, Chiu BC 1999 Prospective study of dietary protein intake and risk of hip fracture in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* **69**(1):147-52.
64. Frassetto LA, Todd KM, Morris RC, Jr., Sebastian A 2000 Worldwide incidence of hip fracture in elderly women: relation to consumption of animal and vegetable foods. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **55**(10):M585-92.
65. Haapasalo H, Kannus P, Sievanen H, Pasanen M, Uusi-Rasi K, Heinonen A, Oja P, Vuori I 1998 Effect of long-term unilateral activity on bone mineral density of female junior tennis players. *J Bone Miner Res* **13**(2):310-9.
66. Bailey DA, McKay HA, Mirwald RL, Crocker PR, Faulkner RA 1999 A six-year longitudinal study of the relationship of physical activity to bone mineral accrual in growing children: the university of Saskatchewan bone mineral accrual study. *J Bone Miner Res* **14**(10):1672-9.
67. Morey-Holton ER, Arnaud SB 1991 Skeletal responses to spaceflight. *Adv Space Biol Med* **1**:37-69.
68. Tatsumi S, Ishii K, Amizuka N, Li M, Kobayashi T, Kohno K, Ito M, Takeshita S, Ikeda K 2007 Targeted ablation of osteocytes induces osteoporosis with defective mechanotransduction. *Cell Metab* **5**(6):464-75.
69. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A 2005 Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* **16**(2):155-62.
70. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, Rizzoli R 2008 European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* **19**(4):399-428.
71. Cummings SR, Kelsey JL, Nevitt MC, O'Dowd KJ 1985 Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiol Rev* **7**:178-208.
72. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Sembo I, Redlund-Johnell I, Dawson A, De Laet C, Jonsson B 2000 Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo. *Osteoporos Int* **11**(8):669-74.
73. Cooper C, Melton LJ, 3rd 1992 Epidemiology of osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab* **3**(6):224-9.
74. Papaioannou A, Watts NB, Kendler DL, Yuen CK, Adachi JD, Ferko N 2002 Diagnosis and management of vertebral fractures in elderly adults. *Am J Med* **113**(3):220-8.
75. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ 1996 The prevalence of vertebral deformity in european men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* **11**(7):1010-8.
76. European Commission 1998 Report on osteoporosis in the European Community. Action for prevention.
77. Nevitt MC, Cummings SR 1993 Type of fall and risk of hip and wrist fractures: the study of osteoporotic fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Am Geriatr Soc* **41**(11):1226-34.
78. Kanis JA, Johnell O 2005 Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. *Osteoporos Int* **16**(3):229-38.
79. Schlaich C, Minne HW, Bruckner T, Wagner G, Gebest HJ, Grunze M, Ziegler R, Leidig-Bruckner G 1998 Reduced pulmonary function in patients with spinal osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* **8**(3):261-7.
80. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA 1999 Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an

- observational study. *Lancet* **353**(9156):878-82.
81. Siris ES, Chen YT, Abbott TA, Barrett-Connor E, Miller PD, Wehren LE, Berger ML 2004 Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med* **164**(10):1108-12.
82. Wainwright SA, Marshall LM, Ensrud KE, Cauley JA, Black DM, Hillier TA, Hochberg MC, Vogt MT, Orwoll ES 2005 Hip fracture in women without osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* **90**(5):2787-93.
83. Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, Duboeuf F, Delmas PD 2005 Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study. *J Bone Miner Res* **20**(10):1813-9.
84. Van Der Klift M, Pols HA, Geleijnse JM, Van Der Kuip DA, Hofman A, De Laet CE 2002 Bone mineral density and mortality in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* **30**(4):643-8.
85. Haute Autorité de la Santé 2006 Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose. Note de synthèse.
86. Sweet MG, Sweet JM, Jeremiah MP, Galazka SS 2009 Diagnosis and treatment of osteoporosis. *Am Fam Physician* **79**(3):193-200.
87. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, Nicholson GC 2010 Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* **303**(18):1815-22.
88. AFSSAPS 2006 Traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique.
89. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R, Rubin SM, Scott JC, Vogt T, Wallace R, Yates AJ, LaCroix AZ 1998 Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *Jama* **280**(24):2077-82.
90. Chapurlat RD, Arlot M, Burt-Pichat B, Chavassieux P, Roux JP, Portero-Muzy N, Delmas PD 2007 Microcrack frequency and bone remodeling in postmenopausal osteoporotic women on long-term bisphosphonates: a bone biopsy study. *J Bone Miner Res* **22**(10):1502-9.
91. Allen MR, Burr DB 2007 Three years of alendronate treatment results in similar levels of vertebral microdamage as after one year of treatment. *J Bone Miner Res* **22**(11):1759-65.
92. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, Draper M, Christiansen C 1997 Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* **337**(23):1641-7.
93. Land SR, Wickerham DL, Costantino JP, Ritter MW, Vogel VG, Lee M, Pajon ER, Wade JL, 3rd, Dakhil S, Lockhart JB, Jr., Wolmark N, Ganz PA 2006 Patient-reported symptoms and quality of life during treatment with tamoxifen or raloxifene for breast cancer prevention: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *Jama* **295**(23):2742-51.
94. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH 2001 Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* **344**(19):1434-41.
95. Canalis E, Hott M, Deloffre P, Tsouderos Y, Marie PJ 1996 The divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro. *Bone* **18**(6):517-23.
96. Marie PJ 2006 Strontium ranelate: a dual mode of action rebalancing bone turnover in favour of bone formation. *Curr Opin Rheumatol* **18** Suppl 1:S11-5.
97. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel EM, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant HK, Reginster JY 2004 The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* **350**(5):459-68.

98. Rizzoli R, Laroche M, Krieg MA, Frieling I, Thomas T, Delmas P, Felsenberg D 2010 Strontium ranelate and alendronate have differing effects on distal tibia bone microstructure in women with osteoporosis. *Rheumatol Int* **30**(10):1341-8.
99. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, Devogelaer JP, Curiel MD, Sawicki A, Goemaere S, Sorensen OH, Felsenberg D, Meunier PJ 2005 Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* **90**(5):2816-22.
100. Pernicova I, Middleton ET, Aye M 2008 Rash, strontium ranelate and DRESS syndrome put into perspective. *European Medicine Agency on the alert. Osteoporos Int* **19**(12):1811-2.
101. Rizzoli R, Yasothan U, Kirkpatrick P 2010 Denosumab. *Nat Rev Drug Discov* **9**(8):591-2.
102. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Wang H, Liu Y, San Martin J 2008 Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* **93**(6):2149-57.
103. Canalis E 2010 New Treatment Modalities in Osteoporosis. *Endocr Pract*:1-23.
104. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C 2009 Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* **361**(8):756-65.
105. Currey JP 2003 Role of collagen and other organics in the mechanical properties of bone. *Osteoporos Int* **14 Suppl 5**:S29-36.
106. Viguet-Carrin S, Garnero P, Delmas PD 2006 The role of collagen in bone strength. *Osteoporos Int* **17**(3):319-36.
107. Dong XN, Guo XE 2004 The dependence of transversely isotropic elasticity of human femoral cortical bone on porosity. *J Biomech* **37**(8):1281-7.
108. Turner CH, Cowin SC, Rho JY, Ashman RB, Rice JC 1990 The fabric dependence of the orthotropic elastic constants of cancellous bone. *J Biomech* **23**(6):549-61.
109. Turner CH, Rho J, Takano Y, Tsui TY, Pharr GM 1999 The elastic properties of trabecular and cortical bone tissues are similar: results from two microscopic measurement techniques. *J Biomech* **32**(4):437-41.
110. Ashman RB, Rho JY 1988 Elastic modulus of trabecular bone material. *J Biomech* **21**(3):177-81.
111. Pistoia W, van Rietbergen B, Lochmuller EM, Lill CA, Eckstein F, Ruegsegger P 2002 Estimation of distal radius failure load with micro-finite element analysis models based on three-dimensional peripheral quantitative computed tomography images. *Bone* **30**(6):842-8.
112. Nyman JS, Roy A, Shen X, Acuna RL, Tyler JH, Wang X 2006 The influence of water removal on the strength and toughness of cortical bone. *J Biomech* **39**(5):931-8.
113. Lotz JC, Cheal EJ, Hayes WC 1995 Stress distributions within the proximal femur during gait and falls: implications for osteoporotic fracture. *Osteoporos Int* **5**(4):252-61.
114. Lochmuller EM, Groll O, Kuhn V, Eckstein F 2002 Mechanical strength of the proximal femur as predicted from geometric and densitometric bone properties at the lower limb versus the distal radius. *Bone* **30**(1):207-16.
115. Keyak JH, Rossi SA, Jones KA, Skinner HB 1998 Prediction of femoral fracture load using automated finite element modeling. *J Biomech* **31**(2):125-33.
116. Greenspan SL, Myers ER, Maitland LA, Resnick NM, Hayes WC 1994 Fall severity and bone mineral density as risk factors for hip fracture in ambulatory elderly. *Jama* **271**(2):128-33.
117. Hayes WC, Piazza SJ, Zysset PK 1991 Biomechanics of fracture risk prediction of the hip and spine by quantitative computed tomography. *Radiol Clin North Am* **29**(1):1-18.

118. Bouxsein ML, Melton LJ, 3rd, Riggs BL, Muller J, Atkinson EJ, Oberg AL, Robb RA, Camp JJ, Rouleau PA, McCollough CH, Khosla S 2006 Age- and sex-specific differences in the factor of risk for vertebral fracture: a population-based study using QCT. *J Bone Miner Res* **21**(9):1475-82.
119. Riggs BL, Melton LJ, 3rd, Robb RA, Camp JJ, Atkinson EJ, Oberg AL, Rouleau PA, McCollough CH, Khosla S, Bouxsein ML 2006 Population-based analysis of the relationship of whole bone strength indices and fall-related loads to age- and sex-specific patterns of hip and wrist fractures. *J Bone Miner Res* **21**(2):315-23.
120. Melton LJ, 3rd, Riggs BL, Keaveny TM, Achenbach SJ, Hoffmann PF, Camp JJ, Rouleau PA, Bouxsein ML, Amin S, Atkinson EJ, Robb RA, Khosla S 2007 Structural determinants of vertebral fracture risk. *J Bone Miner Res* **22**(12):1885-92.
121. Keaveny TM, Bouxsein ML 2008 Theoretical implications of the biomechanical fracture threshold. *J Bone Miner Res* **23**(10):1541-7.
122. Lo J, McCabe GN, DeGoede KM, Okuizumi H, Ashton-Miller JA 2003 On reducing hand impact force in forward falls: results of a brief intervention in young males. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* **18**(8):730-6.
123. Groen BE, Weerdesteyn V, Duysens J 2007 Martial arts fall techniques decrease the impact forces at the hip during sideways falling. *J Biomech* **40**(2):458-62.
124. Groen BE, Smulders E, Duysens J, van Lankveld W, Weerdesteyn V 2010 Could martial arts fall training be safe for persons with osteoporosis? a feasibility study. *BMC Res Notes* **3**:111.
125. Parker MJ, Gillespie WJ, Gillespie LD 2006 Effectiveness of hip protectors for preventing hip fractures in elderly people: systematic review. *Bmj* **332**(7541):571-4.
126. Kiel DP, Magaziner J, Zimmerman S, Ball L, Barton BA, Brown KM, Stone JP, Dewkett D, Birge SJ 2007 Efficacy of a hip protector to prevent hip fracture in nursing home residents: the HIP PRO randomized controlled trial. *Jama* **298**(4):413-22.
127. Rittweger J, Beller G, Armbrecht G, Mulder E, Buehring B, Gast U, Dimeo F, Schubert H, de Haan A, Stegeman DF, Schiessl H, Felsenberg D 2010 Prevention of bone loss during 56 days of strict bed rest by side-alternating resistive vibration exercise. *Bone* **46**(1):137-47.
128. Nikander R, Sievanen H, Heinonen A, Daly RM, Uusi-Rasi K, Kannus P 2010 Targeted exercise against osteoporosis: A systematic review and meta-analysis for optimising bone strength throughout life. *BMC Med* **8**:47.
129. Lespessailles E, Jullien A, Eynard E, Harba R, Jacquet G, Ildefonse JP, Ohley W, Benhamou CL 1998 Biomechanical properties of human os calcanei: relationships with bone density and fractal evaluation of bone microarchitecture. *J Biomech* **31**(9):817-24.
130. Cefalu CA 2004 Is bone mineral density predictive of fracture risk reduction? *Curr Med Res Opin* **20**(3):341-9.
131. Cummings SR, Karpf DB, Harris F, Genant HK, Ensrud K, LaCroix AZ, Black DM 2002 Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med* **112**(4):281-9.
132. Sarkar S, Mitlak BH, Wong M, Stock JL, Black DM, Harper KD 2002 Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy. *J Bone Miner Res* **17**(1):1-10.
133. Seeman E, Delmas PD 2006 Bone quality--the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med* **354**(21):2250-61.
134. Bouxsein ML 2003 Bone quality: where do we go from here? *Osteoporos Int* **14 Suppl 5**:S118-27.
135. Jones HH, Priest JD, Hayes WC, Tichenor CC, Nagel DA 1977 Humeral hypertrophy in response to exercise. *J Bone Joint Surg Am* **59**(2):204-8.
136. Hides JA, Lambrecht G, Richardson CA, Stanton WR, Armbrecht G, Pruett C, Damann V, Felsenberg D, Belavy DL 2010 The effects of rehabilitation on the

- muscles of the trunk following prolonged bed rest. *Eur Spine J*.
137. Bonadio J, Jepsen KJ, Mansoura MK, Jaenisch R, Kuhn JL, Goldstein SA 1993 A murine skeletal adaptation that significantly increases cortical bone mechanical properties. Implications for human skeletal fragility. *J Clin Invest* **92**(4):1697-705.
138. Nyman JS, Reyes M, Wang X 2005 Effect of ultrastructural changes on the toughness of bone. *Micron* **36**(7-8):566-82.
139. Bouxsein ML, Karasik D 2006 Bone geometry and skeletal fragility. *Curr Osteoporos Rep* **4**(2):49-56.
140. Lochmuller EM, Burklein D, Kuhn V, Glaser C, Muller R, Gluer CC, Eckstein F 2002 Mechanical strength of the thoracolumbar spine in the elderly: prediction from in situ dual-energy X-ray absorptiometry, quantitative computed tomography (QCT), upper and lower limb peripheral QCT, and quantitative ultrasound. *Bone* **31**(1):77-84.
141. Lochmuller EM, Lill CA, Kuhn V, Schneider E, Eckstein F 2002 Radius bone strength in bending, compression, and falling and its correlation with clinical densitometry at multiple sites. *J Bone Miner Res* **17**(9):1629-38.
142. Skaggs DL, Loro ML, Pitukcheewanont P, Tolo V, Gilsanz V 2001 Increased body weight and decreased radial cross-sectional dimensions in girls with forearm fractures. *J Bone Miner Res* **16**(7):1337-42.
143. Ahlborg HG, Johnell O, Turner CH, Rannevik G, Karlsson MK 2003 Bone loss and bone size after menopause. *N Engl J Med* **349**(4):327-34.
144. Duan Y, Seeman E, Turner CH 2001 The biomechanical basis of vertebral body fragility in men and women. *J Bone Miner Res* **16**(12):2276-83.
145. Szulc P, Duboeuf F, Schott AM, Dargent-Molina P, Meunier PJ, Delmas PD 2006 Structural determinants of hip fracture in elderly women: re-analysis of the data from the EPIDOS study. *Osteoporos Int* **17**(2):231-6.
146. Cheng X, Li J, Lu Y, Keyak J, Lang T 2007 Proximal femoral density and geometry measurements by quantitative computed tomography: association with hip fracture. *Bone* **40**(1):169-74.
147. Faulkner KG, Cummings SR, Black D, Palermo L, Gluer CC, Genant HK 1993 Simple measurement of femoral geometry predicts hip fracture: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* **8**(10):1211-7.
148. Duboeuf F, Hans D, Schott AM, Kotzki PO, Favier F, Marcelli C, Meunier PJ, Delmas PD 1997 Different morphometric and densitometric parameters predict cervical and trochanteric hip fracture: the EPIDOS Study. *J Bone Miner Res* **12**(11):1895-902.
149. Seeman E 2002 Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet* **359**(9320):1841-50.
150. Beck TJ, Ruff CB, Bissessur K 1993 Age-related changes in female femoral neck geometry: implications for bone strength. *Calcif Tissue Int* **53 Suppl 1**:S41-6.
151. Seeman E 1997 From density to structure: growing up and growing old on the surfaces of bone. *J Bone Miner Res* **12**(4):509-21.
152. Szulc P, Seeman E, Duboeuf F, Sornay-Rendu E, Delmas PD 2006 Bone fragility: failure of periosteal apposition to compensate for increased endocortical resorption in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* **21**(12):1856-63.
153. Riggs BL, Melton Iii LJ, 3rd, Robb RA, Camp JJ, Atkinson EJ, Peterson JM, Rouleau PA, McCollough CH, Bouxsein ML, Khosla S 2004 Population-based study of age and sex differences in bone volumetric density, size, geometry, and structure at different skeletal sites. *J Bone Miner Res* **19**(12):1945-54.
154. Seeman E 2003 Bone quality. *Osteoporos Int* **14 Suppl 5**:S3-7.
155. 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**(4):1396-409.
156. Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, Meunier PJ, Ott SM, Recker RR 1987 Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res* **2**(6):595-610.
157. Keaveny TM, Morgan EF, Niebur GL, Yeh OC 2001 Biomechanics of trabecular bone. *Annu Rev Biomed Eng* **3**:307-33.
158. Ulrich D, van Rietbergen B, Laib A, Ruegsegger P 1999 The ability of three-dimensional structural indices to reflect mechanical aspects of trabecular bone. *Bone* **25**(1):55-60.
159. MacNeil JA, Boyd SK 2007 Load distribution and the predictive power of morphological indices in the distal radius and tibia by high resolution peripheral quantitative computed tomography. *Bone* **41**(1):129-37.
160. Silva MJ, Gibson LJ 1997 Modeling the mechanical behavior of vertebral trabecular bone: effects of age-related changes in microstructure. *Bone* **21**(2):191-9.
161. van der Linden JC, Homminga J, Verhaar JA, Weinans H 2001 Mechanical consequences of bone loss in cancellous bone. *J Bone Miner Res* **16**(3):457-65.
162. Bell GH, Dunbar O, Beck JS, Gibb A 1967 Variations in strength of vertebrae with age and their relation to osteoporosis. *Calcif Tissue Res* **1**(1):75-86.
163. Parfitt AM 1984 Age-related structural changes in trabecular and cortical bone: cellular mechanisms and biomechanical consequences. *Calcif Tissue Int* **36 Suppl 1**:S123-8.
164. Hernandez CJ, Gupta A, Keaveny TM 2006 A biomechanical analysis of the effects of resorption cavities on cancellous bone strength. *J Bone Miner Res* **21**(8):1248-55.
165. Aaron JE, Shore PA, Shore RC, Beneton M, Kanis JA 2000 Trabecular architecture in women and men of similar bone mass with and without vertebral fracture: II. Three-dimensional histology. *Bone* **27**(2):277-82.
166. Genant HK, Delmas PD, Chen P, Jiang Y, Eriksen EF, Dalsky GP, Marcus R, San Martin J 2007 Severity of vertebral fracture reflects deterioration of bone microarchitecture. *Osteoporos Int* **18**(1):69-76.
167. Borah B, Dufresne TE, Ritman EL, Jorgensen SM, Liu S, Chmielewski PA, Phipps RJ, Zhou X, Sibonga JD, Turner RT 2006 Long-term risedronate treatment normalizes mineralization and continues to preserve trabecular architecture: sequential triple biopsy studies with micro-computed tomography. *Bone* **39**(2):345-52.
168. Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, Wang O, Genant HK, Eriksen EF 2003 Recombinant human parathyroid hormone (1-34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res* **18**(11):1932-41.
169. Khosla S, Riggs BL, Atkinson EJ, Oberg AL, McDaniel LJ, Holets M, Peterson JM, Melton LJ, 3rd 2006 Effects of sex and age on bone microstructure at the ultradistal radius: a population-based noninvasive in vivo assessment. *J Bone Miner Res* **21**(1):124-31.
170. Wachter NJ, Krischak GD, Mentzel M, Sarkar MR, Ebinger T, Kinzl L, Claes L, Augat P 2002 Correlation of bone mineral density with strength and microstructural parameters of cortical bone in vitro. *Bone* **31**(1):90-5.
171. Cooper DM, Turinsky AL, Sensen CW, Hallgrímsson B 2003 Quantitative 3D analysis of the canal network in cortical bone by micro-computed tomography. *Anat Rec B New Anat* **274**(1):169-79.
172. Currey JD 1999 What determines the bending strength of compact bone? *J Exp Biol* **202**(Pt 18):2495-503.
173. Burghardt AJ, Buie HR, Laib A, Majumdar S, Boyd SK 2010 Reproducibility of direct quantitative measures of cortical bone microarchitecture of the distal radius and tibia by HR-pQCT. *Bone*.
174. Follet H, Boivin G, Rumelhart C, Meunier PJ 2004 The degree of mineralization is a determinant of bone strength: a study on human calcanei. *Bone* **34**(5):783-9.

175. Turner CH 2002 Biomechanics of bone: determinants of skeletal fragility and bone quality. *Osteoporos Int* **13**(2):97-104.
176. Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, Yates J, Meunier PJ 2000 Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone* **27**(5):687-94.
177. Misof BM, Roschger P, Cosman F, Kurland ES, Tesch W, Messmer P, Dempster DW, Nieves J, Shane E, Fratzl P, Klaushofer K, Bilezikian J, Lindsay R 2003 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* **88**(3):1150-6.
178. Fratzl P, Paris O, Klaushofer K, Landis WJ 1996 Bone mineralization in an osteogenesis imperfecta mouse model studied by small-angle x-ray scattering. *J Clin Invest* **97**(2):396-402.
179. Grynpas M 1993 Age and disease-related changes in the mineral of bone. *Calcif Tissue Int* **53 Suppl 1**:S57-64.
180. Akkus O, Adar F, Schaffler MB 2004 Age-related changes in physicochemical properties of mineral crystals are related to impaired mechanical function of cortical bone. *Bone* **34**(3):443-53.
181. Burr DB 2002 The contribution of the organic matrix to bone's material properties. *Bone* **31**(1):8-11.
182. Currey JD 2003 Role of collagen and other organics in the mechanical properties of bone. *Osteoporos Int* **14 Suppl 5**:S29-36.
183. Marotti G, Muglia MA, Palumbo C 1994 Structure and function of lamellar bone. *Clin Rheumatol* **13 Suppl 1**:63-8.
184. Viguier-Carrin S, Roux JP, Arlot ME, Merabet Z, Leeming DJ, Byrjalsen I, Delmas PD, Buxsein ML 2006 Contribution of the advanced glycation end product pentosidine and of maturation of type I collagen to compressive biomechanical properties of human lumbar vertebrae. *Bone* **39**(5):1073-9.
185. Byers PH, Wallis GA, Willing MC 1991 Osteogenesis imperfecta: translation of mutation to phenotype. *J Med Genet* **28**(7):433-42.
186. Jepsen KJ, Schaffler MB, Kuhn JL, Goulet RW, Bonadio J, Goldstein SA 1997 Type I collagen mutation alters the strength and fatigue behavior of Mov13 cortical tissue. *J Biomech* **30**(11-12):1141-7.
187. Burr D 2003 Microdamage and bone strength. *Osteoporos Int* **14 Suppl 5**:S67-72.
188. Lee TC, Staines A, Taylor D 2002 Bone adaptation to load: microdamage as a stimulus for bone remodelling. *J Anat* **201**(6):437-46.
189. Mashiba T, Hirano T, Turner CH, Forwood MR, Johnston CC, Burr DB 2000 Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib. *J Bone Miner Res* **15**(4):613-20.
190. Allen MR, Iwata K, Phipps R, Burr DB 2006 Alterations in canine vertebral bone turnover, microdamage accumulation, and biomechanical properties following 1-year treatment with clinical treatment doses of risedronate or alendronate. *Bone* **39**(4):872-9.
191. Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, Cosman F, Curtis JR, Dell R, Dempster D, Einhorn TA, Genant HK, Geusens P, Klaushofer K, Koval K, Lane JM, McKiernan F, McKinney R, Ng A, Nieves J, O'Keefe R, Papapoulos S, Sen HT, van der Meulen MC, Weinstein RS, Whyte M 2010 Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: Report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*.
192. Beck TJ, Ruff CB, Warden KE, Scott WW, Jr., Rao GU 1990 Predicting femoral neck strength from bone mineral data. A structural approach. *Invest Radiol* **25**(1):6-18.
193. Kaptoge S, Dalzell N, Folkard E, Doody D, Khaw KT, Beck TJ, Loveridge N, Mawer EB, Berry JL, Shearer MJ, Dowsett M, Reeve J 2007 Sex hormone status may modulate rate of expansion of proximal femur diameter in older women alongside other

- skeletal regulators. *J Clin Endocrinol Metab* **92**(1):304-13.
194. Kaptoge S, Jakes RW, Dalzell N, Wareham N, Khaw KT, Loveridge N, Beck TJ, Reeve J 2007 Effects of physical activity on evolution of proximal femur structure in a younger elderly population. *Bone* **40**(2):506-15.
195. Kaptoge S, Dalzell N, Loveridge N, Beck TJ, Khaw KT, Reeve J 2003 Effects of gender, anthropometric variables, and aging on the evolution of hip strength in men and women aged over 65. *Bone* **32**(5):561-70.
196. Karasik D, Dupuis J, Cupples LA, Beck TJ, Mahaney MC, Havill LM, Kiel DP, Demissie S 2007 Bivariate linkage study of proximal hip geometry and body size indices: the Framingham study. *Calcif Tissue Int* **81**(3):162-73.
197. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC 1993 Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* **8**(9):1137-48.
198. Genant HK, Jergas M 2003 Assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis research. *Osteoporos Int* **14 Suppl 3**:S43-55.
199. Carter DR, Bouxsein ML, Marcus R 1992 New approaches for interpreting projected bone densitometry data. *J Bone Miner Res* **7**(2):137-45.
200. Bouxsein ML 2008 Biomechanics of age-related fractures. In: Marcus R, Feldman D, Nelson DA, Rosen CJ (eds.) *Osteoporosis*, 3rd ed.:601-623.
201. Frost HM 1969 Tetracycline-based histological analysis of bone remodeling. *Calcif Tissue Res* **3**(3):211-37.
202. Meunier PJ 1983 A yearly survey of developments in the field of bone and mineral metabolism. *Annual A.*:pp 191-222.
203. Hahn M, Vogel M, Pompesius-Kempa M, Delling G 1992 Trabecular bone pattern factor--a new parameter for simple quantification of bone microarchitecture. *Bone* **13**(4):327-30.
204. Le HM, Holmes RE, Shors E, Rosenstein DA 1992 Computerized quantitative analysis of the interconnectivity of porous biomaterials. *Acta Stereol* **11**(S1):267-72.
205. Chappard D, Legrand E, Pascaretti C, Basle MF, Audran M 1999 Comparison of eight histomorphometric methods for measuring trabecular bone architecture by image analysis on histological sections. *Microsc Res Tech* **45**(4-5):303-12.
206. Whitehouse WJ 1974 The quantitative morphology of anisotropic trabecular bone. *J Microsc* **101**(Pt 2):153-68.
207. Ferrari S 2010 Comparing and contrasting the effects of strontium ranelate and other osteoporosis drugs on microarchitecture. *Osteoporos Int* **21 Suppl 2**:S437-42.
208. Reid I, Miller P, Brown J, Kendler D, Fahrleitner-Pammer A, Valter I, Maasalu K, Bolognese M, Woodson G, Bone H, Ding B, Wagman R, Martin JS, Ominsky M, Dempster D 2010 Effects of denosumab on bone histomorphometry: The freedom and stand studies. *J Bone Miner Res*.
209. Mandelbrot BB 1975 Stochastic models for the Earth's relief, the shape and the fractal dimension of the coastlines, and the number-area rule for islands. *Proc Natl Acad Sci U S A* **72**(10):3825-8.
210. Chappard D, Legrand E, Haettich B, Chales G, Auvinet B, Eschard JP, Hamelin JP, Basle MF, Audran M 2001 Fractal dimension of trabecular bone: comparison of three histomorphometric computed techniques for measuring the architectural two-dimensional complexity. *J Pathol* **195**(4):515-21.
211. Pothuaud L, Lespessailles E, Harba R, Jennane R, Royant V, Eynard E, Benhamou CL 1998 Fractal analysis of trabecular bone texture on radiographs: discriminant value in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* **8**(6):618-25.
212. Benhamou CL, Poupon S, Lespessailles E, Loiseau S, Jennane R, Siroux V, Ohley W, Pothuaud L 2001 Fractal analysis of radiographic trabecular bone texture and bone mineral density: two complementary parameters related to osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* **16**(4):697-704.

213. Lespessailles E, Poupon S, Niamane R, Loiseau-Peres S, Derommelaere G, Harba R, Courteix D, Benhamou CL 2002 Fractal analysis of trabecular bone texture on calcaneus radiographs: effects of age, time since menopause and hormone replacement therapy. *Osteoporos Int* **13**(5):366-72.
214. Gluer CC, Eastell R, Reid DM, Felsenberg D, Roux C, Barkmann R, Timm W, Blenk T, Ambrecht G, Stewart A, Clowes J, Thomasius FE, Kolta S 2004 Association of five quantitative ultrasound devices and bone densitometry with osteoporotic vertebral fractures in a population-based sample: the OPUS Study. *J Bone Miner Res* **19**(5):782-93.
215. Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, Sebert JL, Cormier C, Kotzki PO, Delmas PD, Pouilles JM, Breart G, Meunier PJ 1996 Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Lancet* **348**(9026):511-4.
216. Lasaygues P 2006 Assessing the cortical thickness of long bone shafts in children, using two-dimensional ultrasonic diffraction tomography. *Ultrasound Med Biol* **32**(8):1215-27.
217. Wu C, Gluer C, Lu Y, Fuerst T, Hans D, Genant HK 1998 Ultrasound characterization of bone demineralization. *Calcif Tissue Int* **62**(2):133-9.
218. Graeff C, Timm W, Nickelsen TN, Farrerons J, Marin F, Barker C, Gluer CC 2007 Monitoring teriparatide-associated changes in vertebral microstructure by high-resolution CT in vivo: results from the EUROFORs study. *J Bone Miner Res* **22**(9):1426-33.
219. Sievanen H, Koskue V, Rauhio A, Kannus P, Heinonen A, Vuori I 1998 Peripheral quantitative computed tomography in human long bones: evaluation of in vitro and in vivo precision. *J Bone Miner Res* **13**(5):871-82.
220. Muller R, Hildebrand T, Ruegsegger P 1994 Non-invasive bone biopsy: a new method to analyse and display the three-dimensional structure of trabecular bone. *Phys Med Biol* **39**(1):145-64.
221. Boutroy S, Bouxsein ML, Munoz F, Delmas PD 2005 In vivo assessment of trabecular bone microarchitecture by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* **90**(12):6508-15.
222. Genant HK, Engelke K, Prevrhal S 2008 Advanced CT bone imaging in osteoporosis. *Rheumatology (Oxford)* **47** Suppl 4:iv9-16.
223. Laib A, Hildebrand T, Hauselmann HJ, Ruegsegger P 1997 Ridge number density: a new parameter for in vivo bone structure analysis. *Bone* **21**(6):541-6.
224. Hildebrand T, Ruegsegger P 1997 Quantification of Bone Microarchitecture with the Structure Model Index. *Comput Methods Biomech Biomed Engin* **1**(1):15-23.
225. Apostol L, Boudousq V, Basset O, Odet C, Yot S, Tabary J, Dinten JM, Boiler E, Kotzki PO, Peyrin F 2006 Relevance of 2D radiographic texture analysis for the assessment of 3D bone micro-architecture. *Med Phys* **33**(9):3546-56.
226. Hildebrand T, Laib A, Muller R, Dequeker J, Ruegsegger P 1999 Direct three-dimensional morphometric analysis of human cancellous bone: microstructural data from spine, femur, iliac crest, and calcaneus. *J Bone Miner Res* **14**(7):1167-74.
227. Odgaard A, Gundersen HJ 1993 Quantification of connectivity in cancellous bone, with special emphasis on 3-D reconstructions. *Bone* **14**(2):173-82.
228. Sode M, Burghardt AJ, Nissenon RA, Majumdar S 2008 Resolution dependence of the non-metric trabecular structure indices. *Bone* **42**(4):728-36.
229. Laib A, Ruegsegger P 1999 Comparison of structure extraction methods for in vivo trabecular bone measurements. *Comput Med Imaging Graph* **23**(2):69-74.
230. Laib A, Ruegsegger P 1999 Calibration of trabecular bone structure measurements of in vivo three-dimensional peripheral quantitative computed tomography with 28-microm-resolution microcomputed tomography. *Bone* **24**(1):35-9.
231. MacNeil JA, Boyd SK 2007 Accuracy of high-resolution peripheral quantitative

- computed tomography for measurement of bone quality. *Med Eng Phys* **29**(10):1096-105.
232. MacNeil JA, Boyd SK 2008 Improved reproducibility of high-resolution peripheral quantitative computed tomography for measurement of bone quality. *Med Eng Phys* **30**(6):792-9.
233. Riggs BL, Melton LJ, Robb RA, Camp JJ, Atkinson EJ, McDaniel L, Amin S, Rouleau PA, Khosla S 2008 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* **23**(2):205-14.
234. Burrows M, Liu D, Moore S, McKay H 2010 Bone microstructure at the distal tibia provides a strength advantage to males in late puberty: an HR-pQCT study. *J Bone Miner Res* **25**(6):1423-32.
235. Sornay-Rendu E, Boutroy S, Munoz F, Delmas PD 2007 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* **22**(3):425-33.
236. Melton LJ, 3rd, Riggs BL, van Lenthe GH, Achenbach SJ, Muller R, Bouxsein ML, Amin S, Atkinson EJ, Khosla S 2007 Contribution of in vivo structural measurements and load/strength ratios to the determination of forearm fracture risk in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* **22**(9):1442-8.
237. Sornay-Rendu E, Cabrera-Bravo JL, Boutroy S, Munoz F, Delmas PD 2009 Severity of vertebral fractures is associated with alterations of cortical architecture in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* **24**(4):737-43.
238. Melton LJ, 3rd, Christen D, Riggs BL, Achenbach SJ, Muller R, van Lenthe GH, Amin S, Atkinson EJ, Khosla S 2010 Assessing forearm fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int* **21**(7):1161-9.
239. Vico L, Zouch M, Amirouche A, Frere D, Laroche N, Koller B, Laib A, Thomas T, Alexandre C 2008 High-resolution pQCT analysis at the distal radius and tibia discriminates patients with recent wrist and femoral neck fractures. *J Bone Miner Res* **23**(11):1741-50.
240. Seeman E, Delmas PD, Hanley DA, Sellmeyer D, Cheung AM, Shane E, Kearns A, Thomas T, Boyd SK, Boutroy S, Bogado C, Majumdar S, Fan M, Libanati C, Zanchetta J 2010 Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone: differing effects of denosumab and alendronate. *J Bone Miner Res* **25**(8):1886-94.
241. Liu XS, Bevill G, Keaveny TM, Sajda P, Guo XE 2009 Micromechanical analyses of vertebral trabecular bone based on individual trabeculae segmentation of plates and rods. *J Biomech* **42**(3):249-56.
242. Liu XS, Cohen A, Shane E, Stein E, Rogers H, Kokolus SL, Yin PT, McMahon DJ, Lappe JM, Recker RR, Guo XE 2010 Individual trabeculae segmentation (ITS)-based morphological analysis of high-resolution peripheral quantitative computed tomography images detects abnormal trabecular plate and rod microarchitecture in premenopausal women with idiopathic osteoporosis. *J Bone Miner Res* **25**(7):1496-505.
243. Peyrin F, Attali D, Chappard C, Benhamou CL 2010 Local plate/rod descriptors of 3D trabecular bone micro-CT images from medial axis topologic analysis. *Med Phys* **37**(8):4364-76.
244. Buie HR, Campbell GM, Klinck RJ, MacNeil JA, Boyd SK 2007 Automatic segmentation of cortical and trabecular compartments based on a dual threshold technique for in vivo micro-CT bone analysis. *Bone* **41**(4):505-15.
245. Nishiyama KK, Macdonald HM, Buie HR, Hanley DA, Boyd SK 2010 Postmenopausal women with osteopenia have higher cortical porosity and thinner cortices at the distal radius and tibia than women with normal aBMD: an in vivo HR-pQCT study. *J Bone Miner Res* **25**(4):882-90.
246. Bell KL, Loveridge N, Power J, Garrahan N, Meggitt BF, Reeve J 1999 Regional differences in cortical porosity in the fractured femoral neck. *Bone* **24**(1):57-64.
247. van Oers RF, Ruimerman R, van Rietbergen B, Hilbers PA, Huiskes R 2008 Relating

- osteon diameter to strain. *Bone* **43**(3):476-82.
248. Young DR, Niklowitz WJ, Brown RJ, Jee WS 1986 Immobilization-associated osteoporosis in primates. *Bone* **7**(2):109-17.
249. Burghardt AJ, Issever AS, Schwartz AV, Davis KA, Masharani U, Majumdar S, Link TM 2010 High-resolution peripheral quantitative computed tomographic imaging of cortical and trabecular bone microarchitecture in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* **95**(11):5045-55.
250. Nishiyama KK, Campbell GM, Klinck RJ, Boyd SK 2010 Reproducibility of bone micro-architecture measurements in rodents by in vivo micro-computed tomography is maximized with three-dimensional image registration. *Bone* **46**(1):155-61.
251. Boutroy S, Vilayphiou N, Bouxsein ML, Munoz F, Delmas PD, Chapurlat R, Van Rietbergen B 2010 Reproducibility of finite element measures and 3D registration based on HR-pQCT images. Poster communication at the Orthopaedic Research Society meeting.
252. Wehrli FW, Song HK, Saha PK, Wright AC 2006 Quantitative MRI for the assessment of bone structure and function. *NMR Biomed* **19**(7):731-64.
253. Wehrli FW 2007 Structural and functional assessment of trabecular and cortical bone by micro magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* **25**(2):390-409.
254. Gomberg BR, Saha PK, Wehrli FW 2005 Method for cortical bone structural analysis from magnetic resonance images. *Acad Radiol* **12**(10):1320-32.
255. Krug R, Burghardt AJ, Majumdar S, Link TM 2010 High-resolution imaging techniques for the assessment of osteoporosis. *Radiol Clin North Am* **48**(3):601-21.
256. Krug R, Carballido-Gamio J, Banerjee S, Burghardt AJ, Link TM, Majumdar S 2008 In vivo ultra-high-field magnetic resonance imaging of trabecular bone microarchitecture at 7 T. *J Magn Reson Imaging* **27**(4):854-9.
257. Wehrli FW, Saha PK, Gomberg BR, Song HK, Snyder PJ, Benito M, Wright A, Weening R 2002 Role of magnetic resonance for assessing structure and function of trabecular bone. *Top Magn Reson Imaging* **13**(5):335-55.
258. Link TM, Vieth V, Stehling C, Lotter A, Beer A, Newitt D, Majumdar S 2003 High-resolution MRI vs multislice spiral CT: which technique depicts the trabecular bone structure best? *Eur Radiol* **13**(4):663-71.
259. Anumula S, Magland J, Wehrli SL, Zhang H, Ong H, Song HK, Wehrli FW 2006 Measurement of phosphorus content in normal and osteomalacic rabbit bone by solid-state 3D radial imaging. *Magn Reson Med* **56**(5):946-52.
260. Wu Y, Chesler DA, Glimcher MJ, Garrido L, Wang J, Jiang HJ, Ackerman JL 1999 Multinuclear solid-state three-dimensional MRI of bone and synthetic calcium phosphates. *Proc Natl Acad Sci U S A* **96**(4):1574-8.
261. Robson MD, Gatehouse PD, Bydder GM, Neubauer S 2004 Human imaging of phosphorus in cortical and trabecular bone in vivo. *Magn Reson Med* **51**(5):888-92.
262. Benito M, Gomberg B, Wehrli FW, Weening RH, Zemel B, Wright AC, Song HK, Cucchiara A, Snyder PJ 2003 Deterioration of trabecular architecture in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* **88**(4):1497-502.
263. Wehrli FW, Leonard MB, Saha PK, Gomberg BR 2004 Quantitative high-resolution magnetic resonance imaging reveals structural implications of renal osteodystrophy on trabecular and cortical bone. *J Magn Reson Imaging* **20**(1):83-9.
264. Link TM, Bauer JS 2002 Imaging of trabecular bone structure. *Semin Musculoskelet Radiol* **6**(3):253-61.
265. Chesnut CH, 3rd, Majumdar S, Newitt DC, Shields A, Van Pelt J, Laschansky E, Azria M, Kriegman A, Olson M, Eriksen EF, Mindeholm L 2005 Effects of salmon calcitonin on trabecular microarchitecture as determined by magnetic resonance imaging: results from the QUEST study. *J Bone Miner Res* **20**(9):1548-61.

266. Boutier F 2007 Arome, avenir de la prévision régionale. *La Météorologie* **58**:12-20.
267. Chiu J, Robinovitch SN 1998 Prediction of upper extremity impact forces during falls on the outstretched hand. *J Biomech* **31**(12):1169-76.
268. Robinovitch SN, Hayes WC, McMahon TA 1991 Prediction of femoral impact forces in falls on the hip. *J Biomech Eng* **113**(4):366-74.
269. Faulkner KG, Cann CE, Hasegawa BH 1991 Effect of bone distribution on vertebral strength: assessment with patient-specific nonlinear finite element analysis. *Radiology* **179**(3):669-74.
270. van Rietbergen B, Weinans H, Huiskes R, Odgaard A 1995 A new method to determine trabecular bone elastic properties and loading using micromechanical finite-element models. *J Biomech* **28**(1):69-81.
271. Boutroy S, Van Rietbergen B, Sornay-Rendu E, Munoz F, Bouxsein ML, Delmas PD 2008 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* **23**(3):392-9.
272. Orwoll ES, Marshall LM, Nielson CM, Cummings SR, Lapidus J, Cauley JA, Ensrud K, Lane N, Hoffmann PR, Kopperdahl DL, Keaveny TM 2009 Finite element analysis of the proximal femur and hip fracture risk in older men. *J Bone Miner Res* **24**(3):475-83.
273. McDonald K, Little J, Percy M, Adam C 2010 Development of a multi-scale finite element model of the osteoporotic lumbar vertebral body for the investigation of apparent level vertebra mechanics and micro-level trabecular mechanics. *Med Eng Phys* **32**(6):653-61.
274. van den Kroonenberg AJ, Hayes WC, McMahon TA 1996 Hip impact velocities and body configurations for voluntary falls from standing height. *J Biomech* **29**(6):807-11.
275. van den Kroonenberg AJ, Hayes WC, McMahon TA 1995 Dynamic models for sideways falls from standing height. *J Biomech Eng* **117**(3):309-18.
276. Homminga J, Huiskes R, Van Rietbergen B, Rueggsegger P, Weinans H 2001 Introduction and evaluation of a gray-value voxel conversion technique. *J Biomech* **34**(4):513-7.
277. MacNeil JA, Boyd SK 2008 Bone strength at the distal radius can be estimated from high-resolution peripheral quantitative computed tomography and the finite element method. *Bone* **42**(6):1203-13.
278. Keaveny TM 2010 Biomechanical computed tomography-noninvasive bone strength analysis using clinical computed tomography scans. *Ann N Y Acad Sci* **1192**(1):57-65.
279. Crawford RP, Cann CE, Keaveny TM 2003 Finite element models predict in vitro vertebral body compressive strength better than quantitative computed tomography. *Bone* **33**(4):744-50.
280. Keaveny TM, Kopperdahl DL, Melton LJ, 3rd, Hoffmann PF, Amin S, Riggs BL, Khosla S 2010 Age-dependence of femoral strength in white women and men. *J Bone Miner Res* **25**(5):994-1001.
281. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, Greenspan SL, Palermo L, Hue T, Lang TF, McGowan JA, Rosen CJ 2005 One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med* **353**(6):555-65.
282. Varga P, Baumbach S, Pahr D, Zysset PK 2009 Validation of an anatomy specific finite element model of Colles' fracture. *J Biomech* **42**(11):1726-31.
283. Liu XS, Zhang XH, Sekhon KK, Adams MF, McMahon DJ, Bilezikian JP, Shane E, Guo XE 2010 High-resolution peripheral quantitative computed tomography can assess microstructural and mechanical properties of human distal tibial bone. *J Bone Miner Res* **25**(4):746-56.
284. Macdonald HM, Nishiyama KK, Hanley DA, Boyd SK 2010 Changes in trabecular and cortical bone microarchitecture at peripheral sites associated with 18 months of teriparatide therapy in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int*.
285. Eckstein F, Matsuura M, Kuhn V, Priemel M, Muller R, Link TM, Lochmuller EM 2007 Sex

- differences of human trabecular bone microstructure in aging are site-dependent. *J Bone Miner Res* **22**(6):817-24.
286. Finkelstein JS, Wyland JJ, Lee H, Neer RM 2010 Effects of teriparatide, alendronate, or both in women with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* **95**(4):1838-45.
287. Thomas T, Alexandre C, Van Rietbergen B, Reuter N, Zouch M, Vico L 2009 Teriparatide Effects on Bone Markers and Bone Microarchitecture in Osteoporotic Women: 18-Month Evaluation by High Resolution pQCT. Oral communication at the American Society of Bone and Mineral Research meeting.
288. Macdonald HM, Nishiyama KK, Kang J, Hanley DA, Boyd SK 2010 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*.
289. Zebaze RM, 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.
290. Pialat JB, Vilayphiou N, Boutroy S, Gouttenoire PJ, Sornay-Rendu E, Chapurlat R, Peyrin F 2010 Local topological analysis at the distal radius by HR-pQCT: Application to in vivo bone microarchitecture and fracture assessment in the OFELY study. Poster communication at the American Society of Bone and Mineral Research meeting.
291. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM 1995 Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* **332**(12):767-73.
292. Seeman E, Hopper JL, Bach LA, Cooper ME, Parkinson E, McKay J, Jerums G 1989 Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis. *N Engl J Med* **320**(9):554-8.
293. Jian WX, Long JR, Deng HW 2004 High heritability of bone size at the hip and spine in Chinese. *J Hum Genet* **49**(2):87-91.
294. Shi L, Wang D, Hung VW, Yeung BH, Griffith JF, Chu WC, Heng PA, Cheng JC, Qin L 2010 Fast and accurate 3-D registration of HR-pQCT images. *IEEE Trans Inf Technol Biomed* **14**(5):1291-7.
295. Burrows M, Liu D, McKay H 2010 High-resolution peripheral QCT imaging of bone micro-structure in adolescents. *Osteoporos Int* **21**(3):515-20.
296. Burrows M, Liu D, Perdios A, Moore S, Mulpuri K, McKay H 2010 Assessing Bone Microstructure at the Distal Radius in Children and Adolescents Using HR-pQCT: A Methodological Pilot Study. *J Clin Densitom.*
297. Kirmani S, Christen D, van Lenthe GH, Fischer PR, Bouxsein ML, McCready LK, Melton LJ, 3rd, Riggs BL, Amin S, Muller R, Khosla S 2009 Bone structure at the distal radius during adolescent growth. *J Bone Miner Res* **24**(6):1033-42.
298. Chevalley T, Bonjour JP, Ferrari S, Rizzoli R 2009 Deleterious effect of late menarche on distal tibia microstructure in healthy 20-year-old and premenopausal middle-aged women. *J Bone Miner Res* **24**(1):144-52.
299. Bacchetta J, Boutroy S, Vilayphiou N, Ranchin B, Fouque-Aubert A, Basmaison O, Cochat P 2011 Bone assessment in children with chronic kidney disease: data from two new bone imaging techniques in a single-centre pilot study. *Pediatric Nephrology* ((accepted on 10/11/2010)).
300. Bacchetta J, Boutroy S, Vilayphiou N, Juillard L, Guebre-Egziabher F, Rognant N, Sornay-Rendu E, Szulc P, Laville M, Delmas PD, Fouque D, Chapurlat R 2010 Early impairment of trabecular microarchitecture assessed with HR-pQCT in patients with stage II-IV chronic kidney disease. *J Bone Miner Res* **25**(4):849-57.
301. Nickolas TL, Stein E, Cohen A, Thomas V, Staron RB, McMahon DJ, Leonard MB, Shane E 2010 Bone mass and microarchitecture in CKD patients with fracture. *J Am Soc Nephrol* **21**(8):1371-80.
302. Pelletier S, Vilayphiou N, Boutroy S, Bacchetta J, Chapurlat R, Fouque D 2010 Bone microarchitecture in hemodialysis patients: a disorder of cortical and trabecular bone. Oral communication at

the American Society of Nephrology meeting.

303. Fouque-Aubert A, Boutroy S, Marotte H, Vilayphiou N, Bacchetta J, Miossec P, Delmas PD, Chapurlat RD 2010 Assessment of hand bone loss in rheumatoid arthritis by high-resolution peripheral quantitative CT. *Ann Rheum Dis* **69(9)**:1671-6.
304. Stach CM, Bauerle M, Englbrecht M, Kronke G, Engelke K, Manger B, Schett G 2010 Periarticular bone structure in rheumatoid arthritis patients and healthy individuals assessed by high-resolution computed tomography. *Arthritis Rheum* **62(2)**:330-9.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Schéma d'une section longitudinale d'un os long.	9
Figure 2 : Arrangement moléculaire du collagène de type I.	10
Figure 3 : Structure lamellaire de l'os cortical et trabéculaire (1).	11
Figure 4 : Différence de structure entre os tissé (A) et os lamellaire (B).	12
Figure 5 : Vue des différents types de cellules osseuses et leur localisation respective sur la surface osseuse sur une coupe d'histomorphométrie, coloré par le trichrome de Goldner. En vert, le tissu osseux minéralisé. En brun foncé, l'os ostéoïde non minéralisé.	14
Figure 6 : Les ostéocytes.	15
Figure 7 : Le système d'interaction entre RANK, RANKL et OPG.	16
Figure 8 : Le processus de remodelage osseux.	17
Figure 9 : Le mécanostat de la physiologie squelettique, ou paradigme d'Utah.	18
Figure 10 : Courbe représentant la diminution de la DMO avec l'âge, avec le tableau définissant les 4 statuts osseux, qui représente l'outil de référence pour le diagnostic de l'ostéoporose.	21
Figure 11 : L'activité physique est un stimulus important pour la constitution du capital osseux. Différences de CMO mesuré sur le corps entier (66).	26
Figure 12 : Incidence des fractures ostéoporotiques en fonction de l'âge et du sexe (71,73).	28
Figure 13 : Taux de mortalité pour des patients fracturés et dans la population générale en fonction du sexe et de l'âge (80).	30
Figure 14 : Taux et distribution des fractures en fonction de la DMO (81).	31
Figure 15 : Divers montages expérimentaux pour la réalisation de tests biomécaniques. (A) Test de compression axiale sur un poignet cadavérique. (B) Test de flexion 3 points sur une éprouvette de hanche. (C) Microindentation avec pointe Vickers pour mesurer la dureté locale de la matrice osseuse.	37
Figure 16 : Courbe contrainte/déformation d'un matériau.	38
Figure 17 : Cartographie des matériaux en fonction de leur ductilité et de leur raideur. Les protéines sont en général ductiles, alors que les minéraux sont cassants. Des matériaux composites comme l'os, la dentine ou l'émail associent ces deux caractéristiques mécaniques.	39
Figure 18 : Anisotropie de l'os. Essais mécaniques en traction dans quatre orientations sur de l'os cortical fémoral : traction longitudinale (L), tractions à 30° et 60° de l'axe du fémur et traction transversale (T). La résistance en traction dans l'axe longitudinal de la diaphyse fémorale est plus grande que dans l'axe oblique ou transversal (107).	39
Figure 19: Etiologie de la fracture.	40
Figure 20 : Les déterminants de la résistance osseuse.	42
Figure 21 : Les déterminants de la résistance osseuse à différentes échelles (138).	43
Figure 22 : Effet de la géométrie sur la résistance mécanique en compression et en flexion des os longs. Pour 3 cylindres disposant de la même quantité de matière, la résistance à une tension est dépendante de la section du cylindre, qui définit par ailleurs le moment d'inertie du matériau. Dans le meilleur cas ici, on peut obtenir jusqu'à une résistance 8 fois plus importante à une tension pour une distribution de matériau optimisée.	44

<i>Figure 23 : Phénomène d'apposition périostée qui augmente le diamètre extérieur de l'os, et ses conséquences mécaniques.</i>	<i>44</i>
<i>Figure 24 : Résistance au flambage de la microarchitecture trabéculaire et influence de la connectivité entre les travées.</i>	<i>46</i>
<i>Figure 25 : Effets positifs d'un traitement anti-résorptif (risédronate) et ostéoformateur (tériparatide) sur la microarchitecture osseuse (133).</i>	<i>47</i>
<i>Figure 26 : Différents modèles de la perte osseuse trabéculaire chez l'homme et la femme. Après la ménopause la perte osseuse chez la femme est liée à une résorption accrue conduisant à la perforation des travées. Chez l'homme, la perte osseuse est principalement due à leur amincissement (149).</i>	<i>48</i>
<i>Figure 27 : Détérioration de la microarchitecture en fonction de l'âge observée sur des vertèbres lombaires (L3). (A) : vertèbre d'un individu de 26 ans. (B) : vertèbre d'un individu de 83 ans. Images obtenues par microtomographie (résolution 35µm).</i>	<i>49</i>
<i>Figure 28 : Courbe force/déplacement pour un os normal, un os atteint d'ostéopétrose et un os atteint d'ostéomalacie.</i>	<i>50</i>
<i>Figure 29 : Evaluation du degré de minéralisation par microradiographie sur des coupes histologiques osseuses. Le degré de minéralisation varie avec l'ancienneté du BMU considéré.</i>	<i>50</i>
<i>Figure 30 : Microfissure mise en évidence par la fuschine basique sur une coupe histologique</i>	<i>52</i>
<i>Figure 31 : Tables de DXA Discovery A (Hologic, USA) et Prodigy (General Electric Healthcare, Royaume Uni).</i>	<i>54</i>
<i>Figure 32 : Principe de la DXA.</i>	<i>55</i>
<i>Figure 33 : Mesures données par la HSA (192).</i>	<i>56</i>
<i>Figure 34 : Coupe histomorphométrique d'une biopsie osseuse.</i>	<i>57</i>
<i>Figure 35 : Illustration du calcul du TbPp pour une structure convexe et concave. La dilation de la région osseuse (en gris clair) entraîne une augmentation de leur surface dans les deux cas, alors que le périmètre augmente dans le cas convexe et diminue dans le cas concave.</i>	<i>59</i>
<i>Figure 36 : Mesure de l'index de connectivité.</i>	<i>59</i>
<i>Figure 37 : Mesure du degré d'anisotropie.</i>	<i>60</i>
<i>Figure 38 : Exemple d'analyse fractale au calcaneum. La trame de l'image au sein de la ROI est due à la présence de l'os trabéculaire (209-211).</i>	<i>62</i>
<i>Figure 39 : Scanner médical classique.</i>	<i>64</i>
<i>Figure 40 : Images de QCT de la colonne lombaire montrant une coupe axiale du corps, situé au dessus d'un fantôme d'hydroxyapatite (image de gauche). Images restreinte à une vertèbre séparées en compartiment cortical et trabéculaire (image centrale et droite).</i>	<i>65</i>
<i>Figure 41 : Cartographie de l'épaisseur d'une structure sur l'ensemble de son volume (225,226).</i>	<i>66</i>
<i>Figure 42 : Illustration du calcul du SMI pour un réseau trabéculaire sain de type plaque (à gauche) et détérioré de type poutre (à droite).</i>	<i>67</i>
<i>Figure 43 : Principe des effets de volume partiel. En brun l'objet à imager. En bleu le nombre de pixels minimum pour imager l'objet en brun. Lorsque la résolution est relativement basse, les contours sont grossièrement pixélisés, et augmentent artificiellement la taille de l'objet.</i>	<i>68</i>
<i>Figure 44 : Exemple de la dégradation d'un volume osseux, due aux effets de volume partiel. (a) image en coupe et 3D acquise par µCT à 16µm. (b) la même pièce osseuse acquise par HR-pQCT à 82 µm (228).</i>	<i>68</i>
<i>Figure 45: Xtreme CT (Scanco Medical AG, Suisse).</i>	<i>69</i>

<i>Figure 46 : Fantôme de densité d'hydroxyapatite de l'Xtreme CT (gauche). Coupe 2D du fantôme de densité (milieu). Coupe 2D d'un fantôme permettant de s'assurer de la stabilité géométrique des images (droite).</i>	70
<i>Figure 47 : Positionnement de la zone de mesure.</i>	70
<i>Figure 48 : Coupe 2D du poignet (à gauche), et de la jambe (à droite).</i>	71
<i>Figure 49 : Tibia segmenté. En blanc l'os cortical. En vert l'os trabéculaire.</i>	71
<i>Figure 50 : Squelettisation de l'os trabéculaire. A gauche: le réseau trabéculaire segmenté. A droite: le squelette du réseau trabéculaire.</i>	72
<i>Figure 51 : Description de la topologie trabéculaire, décomposée en plaques (jaunes) et en poutres (bleu) (243).</i>	75
<i>Figure 52 : Comparaison de la segmentation de l'os cortical selon le filtrage gaussien (en haut, GS), et le double seuillage (en bas, DT). A gauche: un radius avec une corticale fine (à gauche). Au milieu: un radius avec une corticale épaisse. A droite: un tibia avec des travées épaisses résiduelles après le filtrage gaussien (244).</i>	75
<i>Figure 53 : Porosité corticale observable par HR-pQCT. En haut : une coupe médiane du tibia distal. En bas : observation par transparence des cavités au sein de l'os cortical (en vert). A et B : Tibia d'un contrôle. C et D : Tibia d'un patient diabétique de type 2, ayant souffert de fracture par fragilité (249).</i>	76
<i>Figure 54 : Recalage 3D sur un tibia pour une patiente de 70 ans, suivie pendant 18 mois après traitement par téraparatide. En noir l'image de la 1^{re} acquisition, en orange celle de l'acquisition suivante, et en gris les zones communes aux deux images. En haut : coupe vue de dessus. En bas : vue de profil qui met en évidence une différence d'angle entre les deux images (données non publiées).</i>	77
<i>Figure 55 : 3 Coupes axiale du tibia distal d'un même patient. IRM 7 Tesla (gauche), IRM 3 Tesla (milieu), et HR-pQCT (droite) (256).</i>	79
<i>Figure 56 : Exemples d'applications de la FEA dans l'ingénierie. Image du haut : Cartographie de la pression atmosphérique (les zones de mauvais temps sont les zones de hautes pression en rouge). Image du bas : Simulation d'un crash test automobile.</i>	82
<i>Figure 57 : Une pièce osseuse représentée par deux maillages différents. A gauche, un maillage hexaédrique régulier. A droite, un maillage tétraédrique à dimensions variables.</i>	84
<i>Figure 58 : Distribution des contraintes de Von Mises au sein de l'os, après FEA (271,272)</i>	86
<i>Figure 59 : Montage expérimental pour la validation in vitro des résultats de FEA appliquée au radius, comparés aux résultats expérimentaux. Image du haut : Test de compression axial d'un radius (111). Image du bas : Test de compression sur un fémur, dans une situation de chute en arrière (115).</i>	86
<i>Figure 60 : Graphique de Φ déterminé en début et en fin d'étude (n=166). Résultats obtenus d'après FEA de la hanche dans l'étude PaTH, tous traitements confondus. La ligne Y=X désigne graphiquement les effets du traitement sur la résistance osseuse, les patientes situées sous cette droite ayant eu des effets bénéfiques et inversement. Au cours de l'étude, les patientes regroupées dans les zones grisées sont celles qui ont une variation de leur facteur de risque Φ au dessus ou au dessous de la valeur théorique critique 1. Toutes ces patientes sont situées dans une zone de transition pour un facteur Φ variant de 0,8 à 1,2 {Keaveny Bouxsein 2008}.</i>	88
<i>Figure 61 : Les fractures de hanche dans la cohorte MrOS, et comparaison de l'usage des valeurs seuils $\Phi=1$ et T-score<-2,5 (272).</i>	89

ANNEXES

Annexe 1 : The Load-to-Strength Ratio Shows Limited Association with Wrist Fracture

N. VILAYPHIOU¹, S. BOUTROY¹, E. SORNAY-RENDU¹, B. VAN RIETBERGEN², F. MUNOZ¹, P. D. DELMAS¹, R. CHAPURLAT¹.

¹INSERM Unit 831 and Université de Lyon, Lyon, France.

²Department of Biomedical Engineering, Eindhoven University of Technology, Eindhoven, Netherlands.

Abstract soumis au congrès de l'ASBMR 2009

Article en cours de rédaction, incluant des données sur les hommes

Finite element (FE) analysis allows for in vivo derivation of bone biomechanical properties, based on bone QCT data. A direct assessment of risk fracture is the ratio of the load that would apply on the bone during a fall (height dependent) over the failure load (FE-derived), known as Φ , the load-to-strength ratio. We sought a relevant use of Φ in clinical practice regarding wrist fracture. Based on HR-pQCT distal radius images (XtremeCT, Scanco Medical AG), FE-derived failure load was assessed in 101 postmenopausal women (74±8 yrs) who previously sustained a fragility fracture, and 101 age-matched controls, all from the OFELY cohort. There were 34 women with wrist fracture, and 67 women with other fragility fractures, including vertebral fractures. Association of Φ with fractures was assessed as the hazard ratio (HR) per SD change [95% CI].

Height in controls and fractured women did not differ significantly, whereas the radius aBMD and failure load were significantly lower in fractured women by -9% and -11%, respectively ($p < 0.001$). The Φ ratio was 1.17 ± 0.25 in fractured women, and 1.06 ± 0.28 in controls ($p < 0.001$). Women with wrist fractures had $\Phi = 1.23 \pm 0.20$, and women with other fractures had $\Phi = 1.14 \pm 0.28$; each SD increase in Φ was associated with wrist fractures (HR = 3.74 [1.53-9.10]; $p < 0.01$), whereas a trend was observed for other fractures (HR = 1.50 [0.99-2.30]; $p = 0.058$). However, Φ was highly correlated to radius aBMD ($r = -0.87$), thus it was no longer associated to fractures after adjustment for aBMD. In the Φ 3rd tertile ($\Phi > 1.20$), 66% of the women had a fracture, which was higher than the original 50% ratio of fracture in this cohort ($p < 0.05$). Moreover, 55% of the wrist fractures had $\Phi > 1.20$ whereas only 40% of women with other fractures were in this tertile. However, Φ 's distribution for fracture and control groups did not show a clear cut-off value.

Despite the lack of statistical power due to a relatively small number of fractures, we observed differences of Φ between the fracture and control groups. The association between Φ and fracture was stronger for the wrist fracture group. However, its high dependency on aBMD limits its application at the wrist, unlike the results found at the hip in a cohort of men, showing that Φ calculation needs further development at the wrist.

Annexe 2 :

In Vivo Longitudinal Assessment of Microarchitecture and Biomechanical Properties in Women With or Without Treatment: an HR-pQCT Study

N. VILAYPHIOU¹, S. BOUTROY¹, E. VIGNOT¹, E. SORNAY-RENDU¹, B. VAN RIETBERGEN², F. MUNOZ¹, P. D. DELMAS¹, R. CHAPURLAT¹.

¹INSERM Unit 831 and Université de Lyon, Lyon, France.

²Department of Biomedical Engineering, Eindhoven University of Technology, Eindhoven, Netherlands.

Abstract soumis au congrès de l'ASBMR 2010 – Travail en cours

Evolution of bone microarchitecture and mechanical properties assessed by finite element analysis (FEA) under treatment is poorly known. We have performed a case control longitudinal study to determine their evolution in treated and untreated women.

Our study involved 89 women: 39 untreated women without fracture (CTRL - 69±4yrs, all from the OFELY cohort); 39 women with history of vertebral fracture (≥2), treated for 18 months with teriparatide (TPD - 69±10yrs), after treatment by bisphosphonates; and 11 women with other osteoporotic fractures treated by bisphosphonates (BP - 71±7yrs). Follow-up times were 22±2m in CTRL group, 20±4m in BP women and 18±1m in TPD women. Treated women were recruited via the department of Rheumatology.

Areal BMD was measured by DXA, total volumetric BMD (vBMD), cortical thickness (CTh) and trabecular number (TbN) were assessed by HR-pQCT, and for treated women only, estimated bone stiffness was obtained by FEA. Paired t-tests were used to assess differences during the follow-up within each group, and ANCOVA for longitudinal variation explained by treatment, with the baseline value as covariate, assessed differences between groups. HR-pQCT data are presented for the tibia only (see Table), as patterns at the radius were similar.

At baseline, differences in hip or spine aBMD among the 3 groups were not significant, and remained stable in all groups. At the tibia TPD-women had lower total vBMD and an impaired microarchitecture when compared to BP or CTRL women (p<0.05). Bone stiffness in TPD women tended to be lower than in the BP group (p=0.10). After 18 months of treatment in TPD women, total vBMD decreased significantly by 3%, whereas in other groups it remained stable (p<0.01). A cortical thinning was observed (-2% to -6%), that was not different across the 3 groups. In contrast, TbN increased in treated groups (+6% in BPP, +3% in TPD), whereas CTRL women had stable microarchitecture. However, this effect was not sufficient to counterbalance the loss in cortical bone despite the treatment. Indeed, bone stiffness was lower after the treatment period, in TPD women (-3%, p<0.01) and in BP women (-1.5%, p=0.11), but these 2 groups did not differ significantly (p=0.08).

In conclusion, we found weak benefits of anti-osteoporotic treatments were obtained at the peripheral sites, where unexpected loss of cortical bone dominated the gain in trabecular bone.

Table: Longitudinal evolution of HR-pQCT parameters at the tibia according to treatment.

	CTRL n=39		BP n=11		TPD n=39		ANCOVA Δ by TTT with Baseline p
	Baseline Mean ± SD	Mean Δ %	Baseline Mean ± SD	Mean Δ %	Baseline Mean ± SD	Mean Δ %	
Age [yrs]	70 ± 4	NA	71 ± 7	NA	69 ± 10	NA	NA
aBMD Hip [g/cm ²]	0.715 ± 0.031	-0.07	0.720 ± 0.084	1.02	0.697 ± 0.120	0.21	NS
Total vBMD [g/cm ³]	216 ± 42	-0.66	222 ± 57	-0.85	192 ± 43	-3.04 **	0.010
CTh [mm]	0.75 ± 0.20	-2.40 **	0.71 ± 0.32	-3.25	0.71 ± 0.25	-6.45 **	NS
TbN [1/mm]	1.43 ± 0.23	-0.62	1.50 ± 0.23	6.19 *	1.15 ± 0.33	3.11 *	0.003
Stiffness [kN/mm]	NA	NA	286 ± 33	-1.49	259 ± 47	-3.64 **	0.083

Differences are indicated for differences from baseline value

*p<0.05 ; **p<0.01

Annexe 3 :

Role of Microarchitecture and Biomechanical Properties of Bone, Assessed Non Invasively With Radius and Tibia HR-pQCT Scans, on Bone Strength : The OFELY Study

N. VILAYPHIOU¹, S. BOUTROY¹, E. SORNAY-RENDU¹, B. VAN RIETBERGEN², F. MUNOZ¹, P. D. DELMAS¹, R. CHAPURLAT¹.

¹INSERM Unit 831 and Université de Lyon, Lyon, France.

²Department of Biomedical Engineering, Eindhoven University of Technology, Eindhoven, Netherlands.

Projet primé au congrès de l'European Calcified Tissue Society 2010 par le prix « ECTS/Servier Fellowship » – Travail en cours

Lay title and summary

Bone microarchitecture and mechanical parameters in the OFELY cohort: toward a better understanding of osteoporotic fractures?

Osteoporosis is a skeletal disease affecting mostly postmenopausal women and decreasing the resistance to fracture of bones.

Low bone mineral density has been determined as an indicator of risk for fragility fractures. However, about half of those fractures occur in postmenopausal women who not have osteoporosis defined on BMD criteria. So we need other techniques to improve the prediction of fracture. Bone mineral density is a surrogate for bone mass, but this does not directly predict its strength as mechanical parameters would do. Moreover, other parameters of bone quality must be taken into account, e.g. the bone microarchitecture.

We propose to investigate jointly bone mineral density, bone microarchitecture and mechanical aspects (with finite element analysis), and their relation to fragility fractures in a cohort of 890 women, aged from 26 to 92 years old.

Aim of the study

The aim of this study is to evaluate both microarchitecture and biomechanical properties of bone assessed non-invasively with radius and tibia HR-pQCT in women from the whole OFELY cohort.

We propose to start a cross-sectional investigation in the OFELY cohort; among 890 patients followed for 13 years. This cohort has allowed for 52 publications so far.

As a result, we will obtain data on bone characteristics depending on menopausal status and age. Also we will evaluate on one hand the association of both microarchitecture and biomechanical properties with prevalent fragility fractures of all kind in the subset of postmenopausal women of the OFELY cohort. On the other hand we will evaluate their predictive power with respect to incident fractures reported on further follow-up visits.

This work will be the first step toward longitudinal studies, which will be carried on later on.

RESUME

La microarchitecture osseuse est un des déterminants de la qualité osseuse qui peut maintenant être évaluée *in vivo* au radius et au tibia distaux avec une résolution isotropique de 82µm par un nouveau scanner à haute résolution (XtremeCT, SCANCO Medical AG). Par ailleurs, l'utilisation d'analyse en éléments finis sur les volumes 3D obtenus permet d'évaluer les propriétés biomécaniques de l'os comme la résistance osseuse.

Nous avons montré qu'il s'agissait d'une technique prometteuse pour évaluer la densité, la microarchitecture et les propriétés biomécaniques osseuses au niveau des sites périphériques, notamment parce que ces mesures étaient associées chez la femme avec des fractures ostéoporotiques de toutes sortes. Nous avons également montré que les mêmes mesures étaient tout aussi pertinentes chez l'homme, alors qu'il est moins sujet à l'ostéoporose. Les résultats étaient associés aux fractures ostéoporotiques de toutes sortes, notamment les fractures vertébrales.

L'analyse en éléments finis permet donc la mesure *in vivo* de la résistance osseuse, ce qui pourrait fournir des informations sur la fragilité osseuse et le risque de fracture non accessible par les seules mesures de densité ou de microarchitecture osseuse.

TITLE

In vivo assessment of trabecular microarchitecture and bone biomechanical properties by high resolution peripheral quantitative tomography: application to osteoporosis

SUMMARY

Bone microarchitecture is one of the determinants of bone quality that can now be evaluated *in vivo* at the distal radius and tibia with an isotropic resolution of 82µm with a new high-resolution peripheral scanner (XtremeCT, SCANCO Medical AG). Moreover, the use of finite element analysis on the 3D bone volume acquired allows the assessment of bone biomechanical properties such as bone strength. Our studies show that this technique is promising to assess bone density, microarchitecture and strength at peripheral skeletal sites. Indeed those measures were associated with osteoporotic fractures of all kinds in women. We also demonstrated that those same measures were associated with osteoporotic fractures of all kinds, including vertebral fractures, in men, who are less prone to be affected by osteoporosis.

Finite element analysis allows *in vivo* measurement of bone strength, which might provide additional information about bone fragility and fracture risk that are not assessed by measures of density or microarchitecture.

DISCIPLINE

Biologie Humaine

MOTS-CLES

Microarchitecture osseuse, HR-pQCT, ostéoporose, fracture par fragilité, densité minérale osseuse, biomécanique, analyse en éléments finis.

INTITULE ET ADRESSE DU LABORATOIRE

Unité INSERM U831 – Qualité osseuse et Ostéoporose
Hôpital Edouard Herriot – Pavillon F
5 place d'Arsonval
69437 Lyon Cedex 03