



HAL
open science

Modélisation par éléments finis des effets des médicaments sur la résistance de l'os

Mohamed Hafedh Boughattas

► **To cite this version:**

Mohamed Hafedh Boughattas. Modélisation par éléments finis des effets des médicaments sur la résistance de l'os. Médecine humaine et pathologie. Université d'Orléans, 2017. Français. NNT : 2017ORLE2048 . tel-01909936

HAL Id: tel-01909936

<https://theses.hal.science/tel-01909936>

Submitted on 31 Oct 2018

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.

**ÉCOLE DOCTORALE ENERGIE, MATERIAUX, SCIENCES DE LA TERRE ET DE
L'UNIVERS**

LABORATOIRE PRISME

Axe Mécanique et Matériaux Hétérogènes

THÈSE

présentée par :

Mohamed Hafedh Boughattas

soutenue le : [04 Décembre 2017]

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université d'Orléans**

Discipline / Spécialité : Génie Mécanique

**Modélisation par éléments finis des effets des médicaments
sur la résistance de l'os**

THÈSE dirigée par :

Ridha HAMBLI Professeur, Université d'Orléans

Azeddine KOURTA Professeur, Université d'Orléans

Co-encadrée par :

Jean-Luc DANIEL Maître de Conférences, Université d'Orléans

RAPPORTEURS :

Patrick CHABRAND Professeur, Université Aix-Marseille et CNRS

Jean-François GANGHOFFER Professeur, Université de Lorraine

JURY :

Salah RAMTANI Professeur, Université Paris 13

Patrick CHABRAND Professeur, Université Aix-Marseille et CNRS

Jean-François GANGHOFFER Professeur, Université de Lorraine

Ridha HAMBLI Professeur, Université d'Orléans

Azeddine KOURTA Professeur, Université d'Orléans

Jean-Luc DANIEL Maître de Conférences, Université d'Orléans

Remerciements

Au terme de cette thèse réalisée dans le cadre d'un projet financier de la part de la région centre, intitulée Modélisation par éléments finis des effets des médicaments sur la résistance de l'os au laboratoire PRISME (Laboratoire Pluridisciplinaire de Recherche en Ingénierie des Systèmes, Mécanique et Energétique) à l'université d'Orléans.

Je tiens à adresser mes remerciements à mon directeur de thèse Pr. Ridha HAMBLI d'avoir assuré la direction et l'encadrement de mes travaux de thèse. Je tiens à remercier également mon codirecteur Pr. Azeddine KOURTA Et mon co-encadrant Dr. Jean-Luc DANIEL pour leur soutien et leur encadrement tout au long de la thèse.

Je remercie Pr. Patrick CHABRRAND et Pr. Jean-François GANGHOFFER d'avoir accepté de rapporter cette thèse. Vos remarques pertinentes et vos conseils précieux m'ont beaucoup aidé à améliorer la qualité de ce travail. Soyez assurés, chers professeurs, de mon estime et de ma profonde gratitude. Je tiens également à remercier Pr. Salah RAMTANI d'avoir présidé mon jury de soutenance d'avoir accepté de juger mon travail. Je lui adresse mes sentiments les plus respectueux.

Je remercie énormément mes amis qui m'ont soutenu. Tout d'abord Un grand merci au Dr. Abdelwahed BARKAOUI qui m'a encouragé à poursuivre mes études en thèse de doctorat, qui a été toujours à mon écoute et a été un vrai soutien moral pour moi.

Je tiens à remercier vivement Asma ABID pour son soutien, sa patience et d'avoir été toujours à mon écoute quand j'avais besoin.

Merci Jihed HFAIEDH pour ton soutien moral et de m'avoir supporté pendant ces trois années. Merci Maamer JLALI de m'avoir soutenu et d'avoir été à mon écoute. Merci également Makrem NASRAOUI et Nacef GHODHBANI pour votre soutien et vos conseils.

Merci à mes collègues de bureau, Oussama HAJI, Selom KALIGORA, Nassima YAHMI et Khoa. Merci également à tous les enseignants chercheurs du laboratoire. Merci à tous ceux qui ont contribué à l'achèvement de ce travail que ce soit de près ou de loin.

Dédicaces

Je dédie mon travail à mes chers parents.

Tout d'abord à mon père Zouheir BOUGHATTAS, je te remercie pour ton soutien moral, physique, financier, je te remercie pour tout ce que tu m'as donné, pour ton amour, pour ta présence et pour ton encadrement. Je te dédie ce travail tout en espérant avoir été à la hauteur de tes attentes.

Je dédie mon travail à ma chère mère Aziza GAIEB BOUGHATTAS, Je te remercie énormément pour tout l'amour que tu m'as donné et pour tout le soutien que tu m'as apporté. Tu as toujours été là pour moi et j'espère avoir été à la hauteur de tes attentes.

Je dédie mon travail également à mon frère Mohamed BOUGHATTAS et ma sœur Sameh BOUGHATTAS et je les remercie énormément pour leur soutien et d'avoir toujours répondu présent pour moi à chaque fois que j'ai eu besoin.

Une spéciale dédicace à ma tante Rafika BOUGHATTAS MILI, à son mari Abdelaziz MILI, à mes cousines Shérazade et Nejla, à mes cousins Meroine et Soufiane, à mon beau-frère Karim DAOUD, à ma belle-sœur Mariem et à mes amours Jibril et Elissa. Je vous remercie de m'avoir accueilli et de m'avoir soutenu tout au long de mes études.

Je dédie mon travail à mes tantes Fatma, Souad et Hana.

Je finis par dédier mon travail aux âmes de ma grand-mère Jamila, mon oncle Zouheir GAIEB, mon oncle Mokhtar AKERMI et ma cousine Najoua BOUGHATTAS qui nous ont quitté et n'ont pas pu assister à ma graduation.

Table des matières

Remerciements	ii
Dédicaces	iii
Table des figures	viii
Liste des tableaux	xiii
1 Structure et histologie de l'os	8
I Structure et histologie de l'os	8
I.1 L'os trabéculaire	9
I.2 L'os cortical	10
I.3 Histologie de l'os	11
II Composition de l'os	14
II.1 La matrice organique	14
II.2 La matrice minérale	14
II.3 Les cross links	15
III Minéralisation osseuse	15
III.1 Orthotropie	17
III.2 Elasticité	18
III.3 Viscosité	20
III.4 Poro-élasticité	21
III.5 Piézoélectricité	22
IV Endommagement et microfissuration	23
2 Etat de l'art sur la modélisation du remodelage osseux	25
I Principe du remodelage osseux	25
I.1 Phase d'activation	26
I.2 Phase de résorption	26

I.3	Phase d'inversion	27
I.4	Phase de formation	27
I.5	Phase de quiescence	27
I.6	Initiation du remodelage osseux	27
II	Différentes approches du remodelage osseux	28
II.1	Approches phénoménologiques	28
II.2	Approches mécanistiques	29
II.3	Approches d'optimisation	30
II.4	Approches de réaction-diffusion	31
II.5	Approches multi-échelles	31
3	Modélisation pharmacocinétique des médicaments	34
I	Contexte général de la pharmacologie	34
II	Pharmacocinétique	35
II.1	Les différentes étapes de l'ADME	36
II.2	Les modèles pharmacocinétiques	37
III	Pharmacodynamique	44
III.1	Le modèle à effet fixe	45
III.2	Modèle linéaire	45
III.3	Le modèle linéaire logarithmique	46
III.4	Le modèle E_{max}	46
III.5	Le modèle E_{max} sigmoïde	47
IV	Modélisation PK/PD	48
V	Relation dose-réponse	49
4	Modélisation mathématique des activités cellulaires	52
I	Activation des cellules ostéoclastes-ostéoblastes	52
II	Différents modèles existants	53
II.1	Modèle de Komarova et al. (2003)	54
II.2	Modèle de Martin & Buckland-Wright (2004)	54
II.3	Modèle de Lemaire et al. (2004)	55
II.4	Modèle de Komarova (2005)	56
II.5	Modèle de Maldonado et al. (2006)	56
II.6	Modèle de Moroz et al. (2006)	57

II.7	Modèle de Wimpenny & Moroz (2007)	58
II.8	Modèle de Hambli et al. (2012)	58
5	Formulation d'une loi de comportement mécanique couplée à la minéralisation et à la fatigue osseuse	60
I	Endommagement par fatigue	60
II	Minéralisation osseuse	65
III	Modèle mécanique couplé à la fatigue et à la minéralisation	66
IV	Stimulus mécanique	69
6	Développement des modèles PK des médicaments traitant l'ostéoporose	72
I	Modélisation pharmacocinétique du Denosumab	72
I.1	Structure et mécanisme d'action du Denosumab	72
I.2	Effets indésirables et contre-indications du Denosumab	73
I.3	Pharmacocinétique du Denosumab	74
I.4	Modélisation mathématique du Denosumab	75
II	Modélisation pharmacocinétique du Romosozumab	79
II.1	Structure et mécanisme d'action du Romosozumab	79
II.2	Effets indésirables et contre-indications du Denosumab	80
II.3	Pharmacocinétique du Romosozumab	80
II.4	Modélisation mathématique du Romosozumab	81
III	Modélisation pharmacocinétique de l'Alendronate	86
III.1	Structure et mécanisme d'action de l'Alendronate	86
III.2	Indication et commercialisation de l'Alendronate	87
III.3	Effets indésirables et contre-indications de l'Alendronate	87
III.4	Pharmacocinétique de l'Alendronate	88
III.5	Modélisation mathématique de l'Alendronate	89
IV	Modélisation pharmacocinétique de l'Odanacatib	91
IV.1	Structure et mécanisme d'action de l'Odanacatib	91
IV.2	Indication et commercialisation de l'Odanacatib	91
IV.3	Pharmacocinétique de l'Odanacatib	92
IV.4	Modélisation mathématique de l'Odanacatib	92
V	Récapitulatifs des paramètres PK des médicaments	94
7	Modélisation des activités cellulaires : choix et adaptation du modèle biologique	97

I	Description du modèle de remodelage	97
II	Choix et adaptation du modèle d'activités cellulaires	98
III	Modélisation de l'âge et du sexe	101
IV	Variation de la densité osseuse	103
8	Formulation d'une loi médico-mécano-biologique	105
I	Couplage mécano-biologique	105
I.1	Couplage du modèle mécano-biologique au Denosumab	106
I.2	Couplage du modèle mécano-biologique au Romosozumab	108
I.3	Couplage du modèle mécano-biologique à l'Odanacatib	109
I.4	Couplage du modèle mécano-biologique à l'Alendronate	110
II	Stratégie de dosage	111
III	Implémentation par éléments finis du modèle médico-mécano-biologique	111
9	Résultats : Effets des médicaments sur le remodelage osseux	114
I	Maillage et conditions aux limites	114
II	Effet de l'Alendronate sur la variation de la densité de l'os	116
III	Effet du Denosumab sur la variation de la densité de l'os	119
III.1	Effet du Denosumab	119
III.2	Effet de la dose	121
IV	Effet du Romosozumab sur la variation de la densité de l'os	124
V	Effet de l'Odanacatib sur la variation de la densité de l'os	126
VI	Comparaison des effets des quatre médicaments	128
10	Conclusion générale	132
	Références	136

Table des figures

1	Taux d'incidence de fractures ostéoporotiques chez les femmes selon différentes classes d'âges et pour 10000 années-personnes [Maravic et al., 2005]	2
2	Schémas représentant la structure et les objectifs de la thèse. Dans le but de prédire les effets des médicaments contre l'ostéoporose sur l'évolution de la qualité osseuse le travail est subdivisé en deux parties principales : Partie Etude bibliographique composée de 4 chapitres et partie Travaux composée de 5 chapitres	5
1.1	Structure des différents types d'os : os court, os long et os plat [Gourrier and Reiche, 2015]	9
1.2	Structure d'un os trabéculaire [Delcourt, 2017]	10
1.3	Structure d'un cortical : exemple de la diaphyse d'un os long (Source : http://aikidopurbalingga.blogdetik.com/category/kesehatan/)	10
1.4	Schéma du tissu osseux représentant les quatre grandes classes de cellules : les cellules bordantes, les ostéoblastes, les ostéocytes et les ostéoclastes (Source : http://histoblog.viabloga.com/texts/le-tissu-osseux)	11
1.5	Schéma d'une cellule ostéoblaste (Source : http://www.pathologyoutlines.com/topic/bonemarrowosteoblasts.html)	11
1.6	Schéma d'une cellule ostéoblaste (Source : http://boneresearchsociety.org/resources/gallery/40/)	12
1.7	Schéma d'une cellule bordante (Source : http://www.anatomyatlases.org/MicroscopicAnatomy/Section01/Plate0105.shtml)	13
1.8	Schéma d'une cellule ostéocyte (Source : http://www.mhhe.com/biosci/ap/histology_mh/osteocyt.jpg)	13
1.9	Processus de minéralisation osseuse (os plus ou moins minéralisé selon les niveaux de gris)(Source : http://www.nature.com/nmat/journal/v8/n9/fig_tab/nmat2505_F1.html?foxtrotcallback=true)	16
1.10	Schéma d'une moelle osseuse (Source : http://classes.midlandstech.edu/carterp/Courses/bio210/chap06/lecture1.html)	17

1.11	Recouvrance de 100% de l'os cortical après 100min dans un essai de relaxation en contrainte et en déformation [Joo et al., 2007]	21
1.12	Vitesse de déformation de l'os cortical sous un chargement de traction longitudinal	21
1.13	Propagation d'une microfissure (Source : http://rsif.royalsocietypublishing.org/content/13/119/20160088)	23
2.1	Cycle de remodelage osseux en cinq phases : phase d'activation, phase de résorption, phase d'inversion, phase de formation et phase de quiescence [Barkaoui, 2012]	26
3.1	Les étapes pharmacocinétiques ADME	35
3.2	Courbe exponentielle représentant la concentration plasmatique d'un médicament en fonction du temps pour un modèle mono-compartmental et après une administration d'une dose unique par voie parentérale [Bourguignon, 2009]	38
3.3	Détermination graphique de la demi-vie plasmatique à partir de la courbe concentration plasmatique en fonction du temps dans le cas de l'étude d'un modèle mono-compartmental et avec une administration par voie parentérale d'une dose unique de médicament [J.Louchahi, 2014]	40
3.4	Concentration plasmatique en fonction du temps après administration d'une dose unique par voie orale de médicament dans le cas de l'étude du modèle mono-compartmental [Bourguignon, 2009]	40
3.5	Modélisation schématique d'un modèle bi-compartmental [J.Louchahi, 2014]	42
3.6	Concentration plasmatique en fonction du temps dans le cas de l'étude d'un modèle bi-compartmental après une administration parentérale d'une dose unique de médicament [J.Louchahi, 2014]	42
3.7	Relation entre concentration et effet résultant d'une étude pharmacodynamique en utilisant le modèle E_{max} avec E_{50} la concentration à 50% d'effet [Meibohm and Derendorf, 1997]	47
3.8	Relation entre concentration et effet résultant du modèle E_{max} sigmoïde pour différentes valeurs de n dans un tracé normal (a) et dans un tracé semi logarithmique (b) [Meibohm and Derendorf, 1997]	48
3.9	Relation entre pharmacocinétique et pharmacodynamie et modélisation PK/PD	49
3.10	Courbe dose-réponse et paramètre à retenir (dose seuil, dose à effet maximal et la dose DE50 à laquelle 50% de l'effet maximal sont atteints) [J.Louchahi, 2014]	50

3.11	Concentration plasmatique en fonction du temps (A) courbe dans le cas de l'administration d'une dose donnant un effet toxique et dépassant la marge thérapeutique, (B) courbe dans le cas de l'administration d'une dose donnant un effet souhaitable situé dans la marge thérapeutique, (c) courbe dans le cas de l'administration d'une dose inefficace donnant un effet situé au-dessous de la marge thérapeutique [J.Louchahi, 2014]	50
5.1	Evolution du cycle de fatigue et de l'endommagement en fonction de la nature de sollicitation (compression (c) et tension (t)) [Rieger, 2011]	62
5.2	Evolution de la loi d'endommagement en compression suivant les lois de Pattin et al. [Pattin et al., 1996] et Taylor et al. [Taylor et al., 2002a]	64
5.3	Réduction du module d'élasticité isotrope de l'os en fonction du nombre de cycles ainsi que les contraintes appliquées dont les valeurs sont indiquées sur le graphique [Zioupos et al., 1996]	64
5.4	Evolution de la minéralisation osseuse en deux phases primaire et secondaire en fonction du temps	65
5.5	Structure osseuse après les deux phases de minéralisation	66
5.6	Réseau ostéocytaire et porosité lacune-canalicule. Les points d'intégration du maillage représentent les ostéocytes et le maillage en lui-même représente les canalicules [Hambli et al., 2016]	67
5.7	Variation de la vitesse du remodelage osseux en fonction du stimulus mécanique [Barkaoui et al., 2017]	70
6.1	Figure montrant le mode d'action du Denosumab, blocage de l'interaction RANK/RANKL et inhibition des ostéoclastes [Dalkin and Rosner, 2015]	73
6.2	Modèle pharmacocinétique du Denosumab en deux compartiments. Le premier compartiment est celui qui représente le tissu sc et la concentration du Denosumab dans ce compartiment est représentée par C_{sub} . Le deuxième compartiment représente le sérum sanguin Denosumab dans ce compartiment est représentée par C_{ser} [Hambli et al., 2016]	75
6.3	Concentration du Denosumab dans le sérum sanguin C_{ser} pour les doses (0.3 mg/kg, 1.0 mg/kg et 3.0 mg/kg) chez les femmes ménopausée saines [Body et al., 2006]	77
6.4	Pharmacocinétique du Denosumab. Evolution de la concentration du Denosumab dans le sérum sanguin en fonction du temps [Body et al., 2006]	78
6.5	Mécanisme d'action du Romosozumab, inhibition de la protéine sclérostine responsable de la diminution de la formation osseuse [Padhi et al., 2014]	79

6.6	Modélisation pharmacocinétique du Romosozumab en deux compartiments. Le premier compartiment représente le tissu sc et la concentration du Romosozumab est représentée par C_{sub} . Le deuxième compartiment représente le sérum sanguin et la concentration du Romosozumab est représentée par C_{ser}	82
6.7	Evolution de la concentration du Romosozumab dans sérum sanguin C_{ss} pour les différentes doses 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 5 mg/kg et 10 mg/kg [Padhi et al., 2011]	84
6.8	Modèle pharmacocinétique pluri-copartimental dans le but de l'évaluation de la concentration sérique du Romosozumab [Ma, 2012]	84
6.9	Evolution de la concentration sérique du Romosozumab en utilisant le modèle TMDD pour les doses de 1mg/kg et 10mg/kg. $K_{syn} = 0.1nM/h$, $K_{on} = 0.1l/(nM.h)$, $K_{off} = 0.001l/h$, $K_{21} = 0.030l/h$, $K_{12} = 0.01l/h$, $V_p = 4.2l$, $V_c = 2.43l$, $K_{eC} = 0.001l/h/kg$ et $K_{eCR} = K_{eR} = 7.42.10^{-5}l/h/kg$ [Cao and Jusko, 2014]	85
6.10	Principe de fonctionnement de l'Alendronate et son rôle d'inhibition des cellules ostéoclastes	87
6.11	Modélisation compartimentale de l'Alendronate. Le premier compartiment C_{ser} représente la concentration plasmatique de l'Alendronate, le deuxième compartiment X_2 représente la concentration de l'Alendronate dans l'intestin et le troisième compartiment représente la concentration de l'Alendronate dans l'urine	89
6.12	Evolution de la concentration plasmatique de l'Alendronate (a) et la concentration urinaire de l'Alendronate (b) en fonction du temps. $K_{urine} = 0.005h^{-1}$, $K_{non-ur} = 0.42h^{-1}$ et $K_a = 2.68h^{-1}$ [Chae et al., 2013]	90
6.13	Mécanisme d'action de l'Odanacatib. Inhibition de la protéine stockée cathepsine K dans les lysosomes	91
6.14	Evolution de la concentration plasmatique de l'Odanacatib en fonction des différentes doses 2 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg et 600 mg [Stoch and Wagner, 2008]	93
6.15	Evolution de la concentration plasmatique de l'Odanacatib en fonction du temps pour une dose unique de 50 mg [Kassahun et al., 2014]	93
7.1	Représentation schématique du principe de remodelage osseux [Bonfoh et al., 2011]	98
7.2	Représentation schématique de la dynamique cellulaires au sein d'une BMU	100
7.3	Représentation schématique des régulations autocrines et paracrines entre les ostéoblastes et les ostéoclastes et des différentes interactions cellulaires du modèle	101
7.4	Variation de la densité de masse osseuse en fonction de l'âge et du sexe [Compston, 2001]	102

7.5	Les niveaux moyens approximatifs de stéroïdes sexuels dans le plasma chez l’homme et la femme [Ober et al., 2008]	103
8.1	Variation des facteurs paracrines g_{12} et g_{21} en fonction du signal reçu par les ostéocytes [Bonfoh et al., 2011]	106
8.2	Organigramme de l’algorithme du modèle mécano-biologique adapté	107
8.3	La pharmacocinétique des médicaments et leurs influences sur l’adaptation de la densité osseuse ainsi que sur les propriétés mécaniques de l’os	107
8.4	Couplage du Denosumab au modèle mécano-biologique	108
8.5	Couplage du Romosozumab au modèle mécano-biologique	109
8.6	Couplage de l’Odanacatib au modèle mécano-biologique	110
8.7	Couplage de l’Alendronate au modèle mécano-biologique	110
8.8	Organigramme de l’algorithme du modèle mécano-biologique couplé aux médicaments de remodelage osseux implémenté dans une UMAT du logiciel ABAQUS 6.14EF. [Hambli et al., 2016]	112
9.1	Schéma illustrant les conditions aux limites du modèle	115
9.2	Variation de la densité osseuse : Résultats expérimentaux [Hochberg et al., 1999] et résultats de simulation par (EF) pour une durée de 3 ans	118
9.3	Variation de la densité minérale osseuse. Comparaison des résultats expérimentaux [Cummings et al., 2009] et les résultats de simulation numérique par éléments finis (EF) pour les deux cas : Placebo et traitement avec 60mg de Denosumab administrée tous les 6 mois	121
9.4	Variation de la densité osseuse en fonction de la dose du Denosumab administrée (Placebo, 15mg, 60mg, 90mg et 120mg)	123
9.5	Variation de la densité minérale osseuse pour un traitement au Romosozumab pendant une durée de 12 mois avec les différentes doses (Placebo, 70mg, 140mg et 210mg) et comparaison aux résultats expérimentaux de McClung et al. [McClung et al., 2014] pour les mêmes doses	125
9.6	Variation de la densité osseuse sur tout le fémur pour une dose de 50mg d’Odanacatib administrée mensuellement pendant trois ans	127
9.7	Evolution de la densité osseuse et de l’endommagement par fatigue en fonction du médicament injecté (Alendronate, Denosumab, Romosozumab et Odanacatib) pour une durée de 15 ans	130

Liste des tableaux

1.1	Propriétés mécaniques de la partie trabéculaire du tibia humain (Valeur en MPa) : études de [Ashman et al., 1987], [Turner et al., 1990]	18
1.2	Propriétés élastiques anisotropes de l'os cortical humain [Reilly and Burstein, 1975] . .	19
1.3	Contraintes aux ruptures anisotropes de l'os cortical humain [Reilly and Burstein, 1975]	19
1.4	Propriétés élastiques orthotropes apparentes de l'os cortical	19
1.5	caractéristiques mécaniques de l'os trabéculaire de tibia humain (valeur en MPa) . . .	20
1.6	Propriétés orthotropes élastiques du tissu trabéculaire	20
6.1	Résultats de la pharmacocinétique du Romosozumab pour l'étude de Padhi [Padhi et al., 2014]. T_{max} représente le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale C_{max} . AUC représente l'aire sous la courbe de la concentration. AUC ratio représente la fraction entre AUC après la dernière dose injectée et AUC après la première dose injectée. $t_{\frac{1}{2}}$ représente la demi vie de la concentration dans le sérum sanguin.	82
6.2	Tableau récapitulatif de tous les paramètres pharmacocinétiques du Denosumab	94
6.3	Tableau récapitulatif de tous les paramètres pharmacocinétiques du Romosozumab . .	95
6.4	Tableau récapitulatif de tous les paramètres pharmacocinétiques de l'Alendronate . . .	95
6.5	Tableau récapitulatif de tous les paramètres pharmacocinétiques de l'Odancatib	96
8.1	Paramètres du modèle mécano-biologique couplé aux médicaments ([Mullender and Huiskes, 1995] ([Hernandez et al., 2001], [Hambli et al., 2009], [Komarova et al., 2003], [Hambli, 2014], [Hambli et al., 2016])	113
9.1	Tableau illustrant les trois cas de charges appliquées sur le fémur [Hambli, 2014] . . .	116
9.2	Variation de la densité osseuse lors d'une simulation pendant 3 ans pour les 3 scénarii : chargement faible sans médicament, chargement normal sans médicament et chargement normal avec un traitement à l'Alendronate	117
9.3	Evolution de la densité osseuse au niveau du fémur dans les trois cas suivant : chargement normal sans Denosumab, chargement faible sans Denosumab et chargement faible avec Denosumab	120

9.4	Variation de la densité minérale osseuse en fonction de la variation de la dose de Denosumab administrée (Placebo, 15mg, 60mg, 90mg et 120mg) pour une durée de 3 ans.	122
9.5	Variation de la densité minérale osseuse pour un traitement au Romosozumab pendant 12 mois et pour différentes doses (Placebo, 70mg, 140mg, et 210mg)	124
9.6	Variation de la densité minérale osseuse pour un traitement au Placebo et un traitement à l’Odanacatib avec une dose de 50mg pour une durée de trois ans	126
9.7	Progression des distributions de la densité osseuse pour les quatre médicaments (Alendronate, Denosumab, Romosozumab et Odanacatib) pour une durée de 15 ans	128
9.8	Progression de la distribution de l’endommagement par fatigue pour les quatre médicaments (Alendronate, Denosumab, Romosozumab et Odanacatib) pour une durée de 15 ans.	129

Introduction Générale

Le squelette adulte compte 206 os, de forme et de taille très variables. Ces os sont liés de façon à former une armature à la fois solide et flexible. Chez un adulte, le squelette humain contient 99% du calcium corporel total [Campbell et al., 1993]. Il représente un soutien essentiel pour l'ensemble du corps humain en assurant trois fonctions principales : (i) une fonction mécanique en supportant les forces de gravité et les efforts générés par les activités quotidiennes ; (ii) une fonction biologique, en effet il protège les organes vitaux et permet la production des cellules sanguines au niveau de la moelle osseuse (iii) et une fonction métabolique importante du moment qu'il assure l'équilibre phosphocalcique du corps.

L'os est un matériau vivant, caractérisé par une structure hiérarchique complexe qui lui confère des propriétés mécaniques remarquables : poids léger, grande rigidité, ténacité et résistance à la rupture. Un os sain est capable d'adapter sa microarchitecture interne, et par la suite, ses propriétés mécaniques associées, à son environnement mécanique et physiologique spécifique, par un processus de remodelage osseux.

Durant ce processus biologique adaptatif, l'équilibre entre la résorption et la formation osseuses agit sur l'évolution de la masse osseuse au cours de la vie. Un déséquilibre au niveau du processus de remodelage osseux assuré par les activités cellulaires peut être à l'origine de certaines pathologies telles que la maladie de Paget, l'ostéopénie ou encore l'ostéoporose.

L'ostéoporose est une maladie métabolique très fréquente qui se traduit par une perte au niveau de la masse osseuse et des détériorations au niveau de la microarchitecture du tissu osseux ([Frost, 1990], [Heaney, 2003]). Ceci entraîne une dégradation au niveau des propriétés de l'os et de sa qualité [Boivin et al., 2008] et donc une augmentation de sa fragilisation et par conséquent une augmentation des risques de fractures surtout au niveau du poignet, de la colonne vertébrale et de la hanche. L'incidence de ces fractures dues à la fragilité de l'os liée à l'âge a augmenté au cours des trois dernières décennies du 20ème siècle ([Kannus et al., 1996], [Kannus et al., 1999]), et l'ostéoporose est responsable d'environ 9 millions de fractures osseuses chaque année dans le monde entier

[Szulc and Bouxsein, 2011]. L'incidence de l'ostéoporose, à son tour, ne cesse d'augmenter parallèlement à l'augmentation de l'espérance de vie et du vieillissement de la population.

En France à titre d'exemple, des études statistiques estiment que d'ici 2030 un tiers de la population aura 60 ans ou plus comparé à un cinquième en 2000 [Curran et al., 2010].

Une augmentation de l'âge entraîne une diminution de la densité minérale osseuse (DMO), ce qui représente un facteur de risque de fracture ([Schott et al., 1998], [Robbins et al., 2005]). Ces fractures ostéoporotiques sont enregistrées avec une incidence plus forte chez les femmes que chez les hommes [Maravic et al., 2005].

Selon un récent rapport de l'International Osteoporosis Foundation (IOF), l'espérance de vie chez les femmes est plus importante que chez les hommes mais avec une qualité de vie moins bonne si leur santé osseuse n'est pas protégée. L'IOF indique qu'en Europe, 22 millions de femmes dont la tranche d'âge varie entre 50 et 84 ans sont touchées par l'ostéoporose et ce chiffre peut augmenter de 23% en 2025. D'après l'IOF, en 2010, 3.5 millions de fractures ostéoporotiques ont été enregistrées en Europe dont deux tiers concernaient les femmes [Hernlund et al., 2013]. La Figure 1 montre que l'incidence des fractures ostéoporotiques liées à l'âge augmente d'une façon exponentielle et celle des fractures de la hanche est la plus élevée à l'échelle mondiale [Nieves et al., 2010].

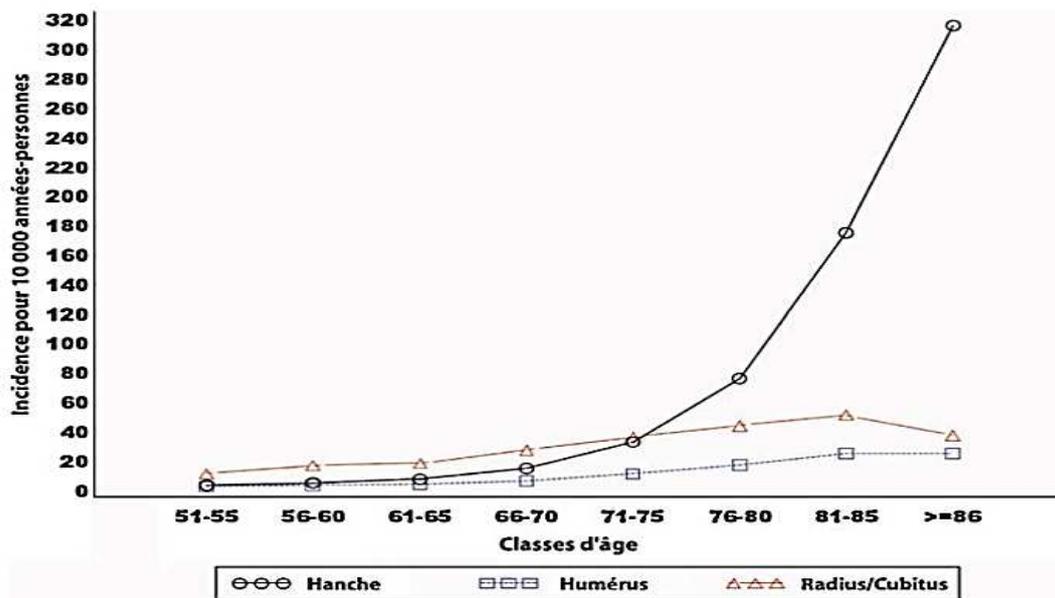


FIGURE 1: Taux d'incidence de fractures ostéoporotiques chez les femmes selon différentes classes d'âges et pour 10000 années-personnes [Maravic et al., 2005]

D'un point de vue socioéconomique, le coût financier des traitements des fractures ostéoporotiques ne cesse d'augmenter. En 1990, les coûts annuels totaux des fractures de la hanche, estimés dans le monde, ont été de 34,8 milliards de dollars, et, en raison de l'augmentation de la longévité, ces coûts

sont estimés devoir augmenter pour atteindre 131,5 milliards de dollars d'ici 2050 [Harvey et al., 2010].

A l'échelle européenne les coûts des traitements de l'ostéoporose sont estimés à 37 milliards d'euros actuellement. Un chiffre qui devra augmenter d'ici 2025 puisque le nombre de personnes touchées par l'ostéoporose devrait augmenter de 23% entre 2010 et 2025 en passant de 27.5 millions à 33.9 millions de personnes [Hernlund et al., 2013].

A l'échelle nationale, 21000 à 23000 hospitalisations dues à des fractures ostéoporotiques sont enregistrées annuellement en France. Les fractures du col de fémur sont responsables d'environ la moitié de toutes les hospitalisations. Le coût de l'hospitalisation dépend du site de la fracture et varie de 1300 euros pour une fracture du poignet à 15000 euros pour une fracture du fémur. La moyenne d'une hospitalisation due à une fracture ostéoporotique en France est estimée à 4200 euros. Le traitement de l'ostéoporose peut coûter à la France environ 1 milliard d'euros annuellement [Maravic et al., 2005]. Tous les coûts représentés sont liés directement au soin de l'ostéoporose et des fractures qui lui sont associées. Mais l'impact de l'ostéoporose sur la morbidité et la mortalité entraîne des coûts importants qualifiés de coûts indirectes et qui sont pratiquement très difficiles à estimer [Maravic et al., 2005].

Face à cette pathologie importante, il existe différents types de traitements médicamenteux et non médicamenteux. Les traitements non médicamenteux se résument dans la bonne alimentation riche de calcium et la bonne hygiène de vie.

En effet l'activité physique est très importante dans la densification de l'os, le soleil est une source fiable de vitamine D sans oublier l'oxygène qui est nécessaire au bon fonctionnement des cellules osseuses.

Quant aux traitements médicamenteux, il existe une large diversité de médicaments et le traitement thérapeutique varie en fonction de la cause de l'ostéoporose et en fonction du niveau de la baisse de la DMO. Les médicaments les plus prescrits sont les bisphosphonates, les traitements post ménopausiques (traitement hormonal à base d'oestrogène), les traitements hormonaux substitutifs (THS), la calcitonine et la vitamine D mais il existe d'autres médicaments qui sont plus ou moins récents tels que le Denosumab, le Romosozumab ou aussi l'Odanacatib. La plupart des médicaments utilisés ne sont que des compléments en calcium ou en vitamine D et leurs objectifs principaux est de réduire les risques de fractures ostéoporotiques. Ces médicaments sont généralement classés selon deux grandes classes thérapeutiques : (i) les médicaments inhibiteurs de la résorption osseuse et (ii) les ostéoformateurs (ou aussi anaboliques) [Benhamou, 2007]. En effet certains de ces médicaments agissent sur le fonctionnement des cellules de résorption osseuse (les ostéoclastes) et d'autres sur le fonctionnement des cellules de formation osseuse (les ostéoblastes). L'objectif principal de ces traitements est d'amé-

liorer le processus de remodelage osseux afin d'améliorer la qualité osseuse et augmenter la DMO.

Les analyses directes du tissu osseux, de la DMO, du remodelage osseux ainsi que des traitements de l'ostéoporose sont très coûteuses financièrement et en temps, et constituent aujourd'hui un challenge scientifique. La modélisation numérique peut être une approche complémentaire à la médecine classique en offrant une alternative quasi-unique pour la prédiction des effets des médicaments contre l'ostéoporose ainsi que la personnalisation des traitements thérapeutiques en fonction de l'âge, du sexe et de la structure osseuse.

L'état de l'art montre qu'il existe d'une part des travaux plus ou moins sophistiqués sur la simulation du remodelage osseux ([Cowin and Hegedus, 1976], [Carter et al., 1987], [Frost, 1987], [Mullender and Huiskes, 1997], [Huiskes et al., 2000], [Ruimerman et al., 2005], [Ganghoffer, 2012]) et des travaux de nature pharmacologique sur la modélisation PK/PD de certains médicaments contre l'ostéoporose ([Foss and Byers, 1972], [Yamaoka et al., 1978a], [Bourguignon, 2009], [Pivonka et al., 2010]). Cependant, jusqu'à plus ample connaissance, des modèles numériques couplant le remodelage osseux aux effets des médicaments sont inexistantes.

Pour pallier à ces insuffisances, l'objectif des travaux consiste à (i) développer une modélisation par éléments finis des effets des médicaments contre l'ostéoporose sur la résistance de l'os, à (ii) l'implémenter dans un code de calculs par éléments finis et (iii) apporter des éléments de validation de l'approche en comparant les résultats de la simulation avec ceux publiés dans la littérature.

Les chapitres du présent mémoire sont rédigés en cohérence avec les objectifs annoncés (Figure 2).

En effet, les travaux sont subdivisés en deux parties. La première partie concerne une étude bibliographique en 4 chapitres abordant les thématiques nécessaires pour répondre à l'objectif de la thèse. La seconde partie du mémoire est composée de 5 chapitres et concerne les travaux effectués dans la thèse.

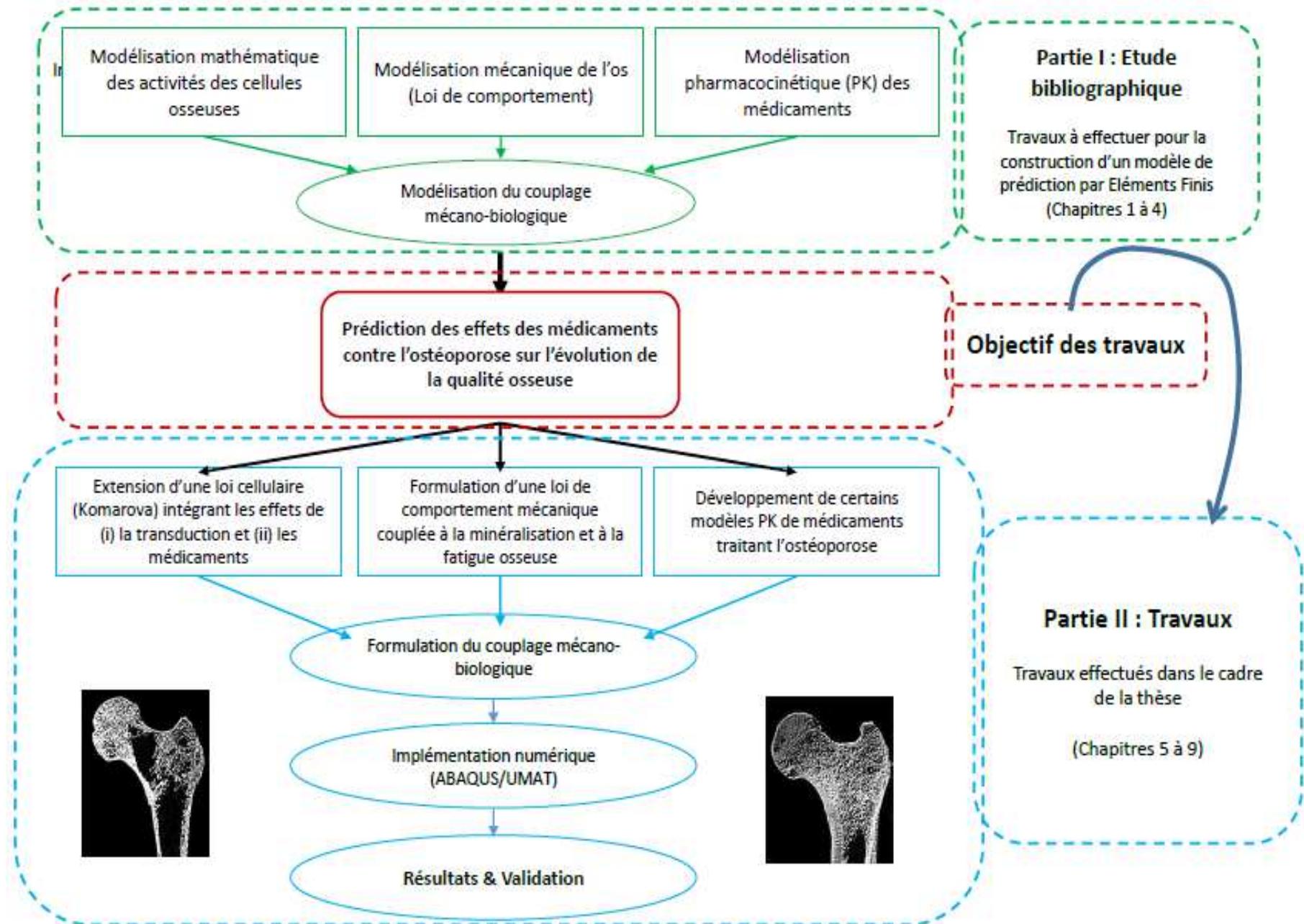


FIGURE 2: Schémas représentant la structure et les objectifs de la thèse. Dans le but de prédire les effets des médicaments contre l'ostéoporose sur l'évolution de la qualité osseuse le travail est subdivisé en deux parties principales : Partie Etude bibliographique composée de 4 chapitres et partie Travaux composée de 5 chapitres

Le [Chapitre 1](#) a pour objectif d'exposer les généralités et les connaissances scientifiques vis-à-vis de la structure et l'histologie de l'os ainsi que son comportement mécanique. Ce chapitre permet donc d'avoir un aperçu bibliographique sur le vocabulaire nécessaire pour aboutir à l'objectif du travail.

L'objectif du [Chapitre 2](#) est de donner un aperçu bibliographique sur le remodelage osseux ainsi que les travaux de modélisation du remodelage existants dans la littérature portant sur différentes approches (i) phénoménologique, (ii) mécanistique, (iii) optimisation, (iv) réaction-diffusion et (v) multi-échelle afin de pouvoir les analyser. Ce chapitre permet d'avoir une vision globale sur les travaux effectués sur le remodelage osseux mais aussi sert de support pour notre travail dans le choix du modèle cellulaire à adapter dans la partie travaux de cette thèse.

Le [Chapitre 3](#) traite de la modélisation pharmacocinétique des médicaments. Il a pour objectif d'exposer les approches mathématiques nécessaires pour modéliser le transfert des médicaments dans le corps humain en deux phases à savoir, la pharmacocinétique (PK) qui décrit l'évolution de la cinétique d'un médicament dans le corps humain représenté par des compartiments et la pharmacodynamique (PD) qui décrit les effets des médicaments sur l'organe à traiter. Le [Chapitre 4](#) est une recherche bibliographique sur la modélisation mathématique des activités cellulaires de l'os humain lors du remodelage osseux. En effet, plusieurs modèles mathématiques sur le sujet ont été proposés par différents auteurs décrivant la dynamique des ostéoclastes/ostéoblastes et pour certains les ostéocytes.

L'objectif du [Chapitre 5](#) est de formuler une loi de comportement mécanique qui soit couplée à la fois à l'endommagement par fatigue et à la minéralisation osseuse.

Dans le [Chapitre 6](#) quatre modèles pharmacocinétiques de médicaments contre l'ostéoporose sont développés. Ces quatre médicaments sont ceux retenus dans le cadre de la thèse à savoir : Denosumab, Romosozumab, Alendronate et Odanacatib.

L'objectif du [Chapitre 7](#) est de proposer une modélisation mathématique qui décrit les activités cellulaires et essentiellement les ostéoclastes et les ostéoblastes tout en restant le plus proche possible de la réalité. En effet, devant la diversité des modèles existants, le modèle de Komarova [[Komarova et al., 2003](#)] sera choisi comme modèle de base. Les explications du modèle ainsi que de la raison du choix seront aussi données.

Dans le [Chapitre 8](#) une loi médico-mécano-biologique sera formulée en se basant sur les modèles proposés dans les chapitres 5, 6 et 7.

Dans le [Chapitre 9](#) quelques résultats de simulations de remodelage de fémurs humains couplées aux effets des médicaments abordés au chapitre 6 sont représentés. Les simulations mettent en œuvre l'al-

gorithme de calcul implémenté au code de calcul Abaqus à travers sa routine utilisateur UMAT et concernent la prédiction des effets des médicaments et de leurs combinaisons en fonction des doses et des durées de traitement. On a également considéré les effets du genre, l'âge et les propriétés mécaniques de l'os.

Chapitre 1

Structure et histologie de l'os

Introduction

L'objectif de ce premier chapitre est de donner un aperçu bibliographique sur la structure, l'histologie et la composition de l'os ainsi que sur son comportement mécanique et ses propriétés afin d'avoir le vocabulaire nécessaire pour répondre à l'objectif de nos travaux.

I Structure et histologie de l'os

Le squelette humain est constitué de trois types d'os ([Figure 1.1](#)) : (i) L'os long caractérisé par sa longueur (fémur, tibia, humérus...), (ii) l'os plat caractérisé par sa forme aplatie et donc sa longueur plus réduite (sternum, côtes, omoplates, os crânien...) et (iii) l'os court (vertèbres, phalanges...) [[Gourrier and Reiche, 2015](#)]. L'os long se décompose en plusieurs parties :

- La diaphyse qui forme la partie centrale de l'os. C'est la partie la plus volumineuse, elle est longue et de forme cylindrique. Elle est creusée par un canal médullaire qui contient la moelle osseuse jaune.
- Les épiphyses qui sont situés aux extrémités de l'os. A l'intérieur on y trouve de l'os trabéculaire entouré d'une couche d'os compact.
- Les métaphyses qui sont les régions de contact entre les épiphyses et la diaphyse.

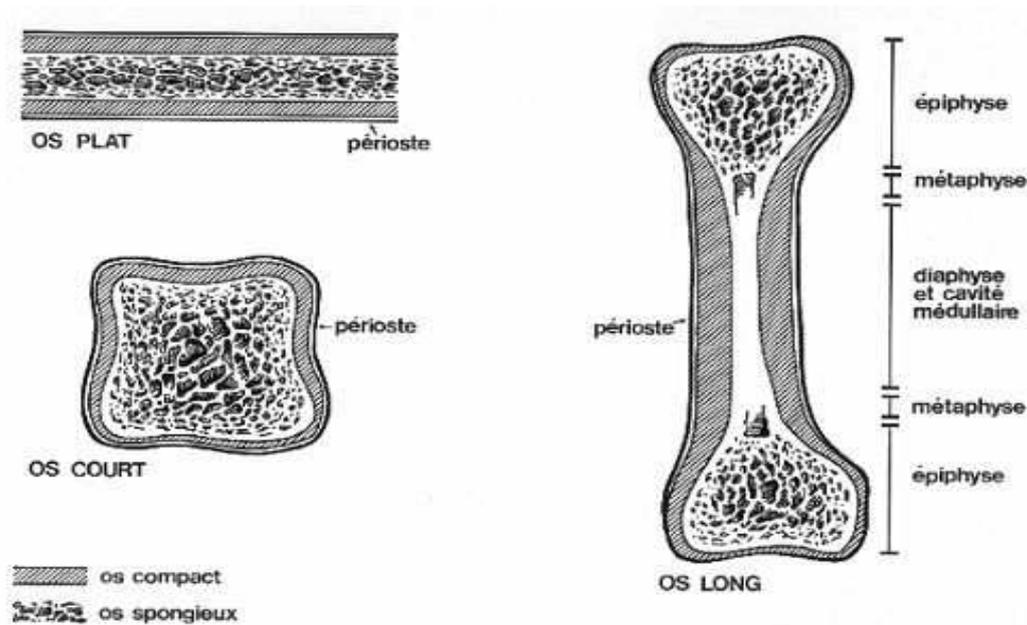


FIGURE 1.1: Structure des différents types d'os : os court, os long et os plat [Gourrier and Reiche, 2015]

Sur le plan histologique, l'os squelettique est formé d'une partie corticale qui représente la plus grande partie, estimée à 80% de la totalité de l'os et d'une partie trabéculaire qui ne forme que 20% de la totalité de l'os squelettique. L'os trabéculaire peut se renouveler cinq fois plus rapidement que l'os cortical ([Meunier et al., 2005], [Clunie et al., 2009], [Gourrier and Reiche, 2015]). L'ostéoporose est importante dans les os qui présentent une partie relativement importante d'os trabéculaire (Rachis, fémur, radius...).

I.1 L'os trabéculaire

L'os trabéculaire aussi dit os spongieux (Figure 1.2) est moins dense et moins rigide que l'os cortical. Il représente 15 à 20% du squelette et il est généralement situé dans les deux extrémités des os longs (les épiphyses) et dans la partie centrale des os courts comme les vertèbres. Il est formé principalement de travées (trabécules). L'os trabéculaire se renouvelle environ cinq fois plus vite que l'os cortical et joue un rôle très important dans la production des cellules sanguines à l'intérieur de la moelle osseuse rouge. Il joue également un rôle important dans le stockage des minéraux.

L'os trabéculaire est anisotrope [Marcelli and Meunier, 1994], c'est-à-dire qu'il ne présente pas d'unicité de comportement en réponse aux contraintes mécaniques subies par l'os, quelle que soit la direction d'application de ces contraintes.

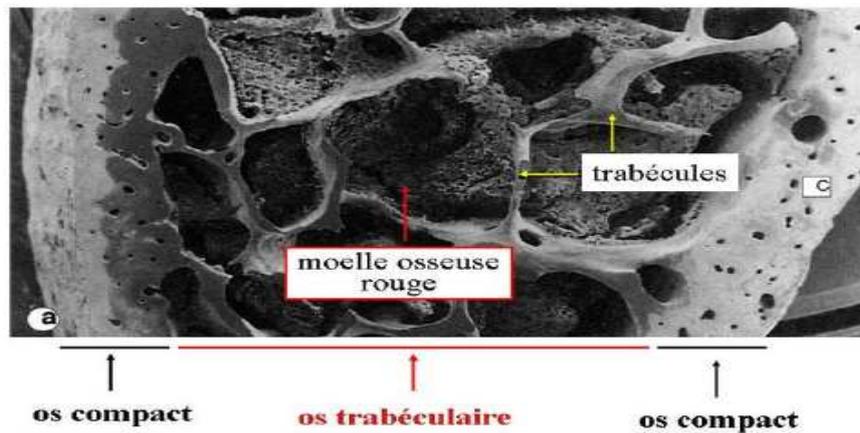


FIGURE 1.2: Structure d'un os trabéculaire [Delcourt, 2017]

I.2 L'os cortical

L'os cortical aussi appelé os compact (Figure 1.3), représente 80 à 90% du squelette et est considéré comme l'élément constitutif essentiel de la diaphyse des os longs. ça ne correspond pas à l'image dessous et qui contient des vaisseaux sanguins et du tissu conjonctif. L'os cortical est formé par un grand nombre d'ostéons qui sont reliés les uns aux autres ainsi qu'avec la surface de l'os par des canaux transversaux (les canaux de Wolkmann). Ces ostéons sont eux-mêmes constitués de lamelles osseuses qui sont des fibres de collagène concentriques rondes et ovales disposées de manière parallèle à la diaphyse. Chaque ostéon est aligné parallèlement à l'axe de la diaphyse avec un trajet légèrement

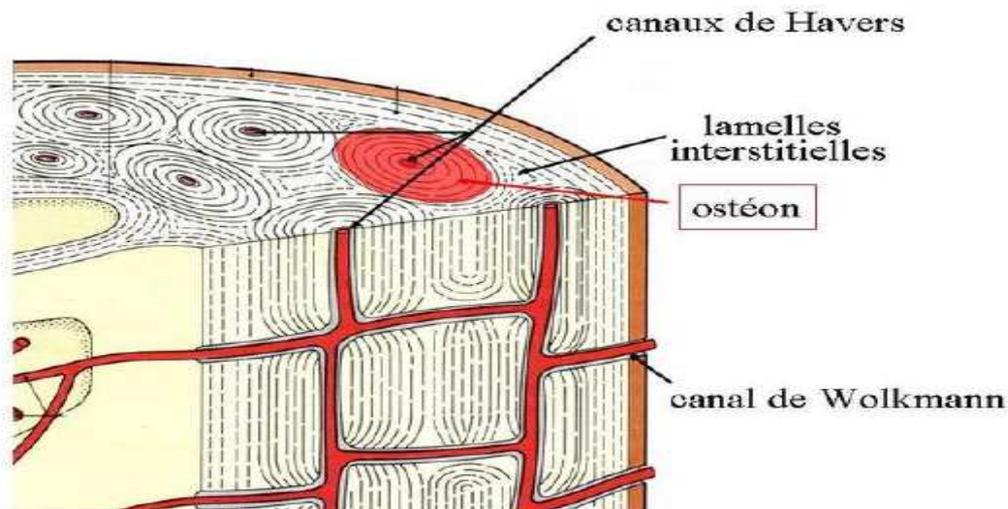


FIGURE 1.3: Structure d'un cortical : exemple de la diaphyse d'un os long (Source : <http://aikidopurbalingga.blogdetik.com/category/kesehatan/>)

hélicoïdal. Entre les ostéons se trouvent des lamelles osseuses provenant d'ostéons plus anciens résorbés, Ceci forme une structure compacte et hétérogène ([Ashman et al., 1987], [Ashman et al., 1989]). L'os cortical forme la partie la plus dense et la plus rigide étant donné sa porosité très faible qui peut varier entre 5 et 10%.

I.3 Histologie de l'os

L'os est un matériau en perpétuel renouvellement et afin d'assurer son développement et son adaptation continue, il est disposé d'un certain nombre de cellules actives. Ces cellules sont présentes dans la moelle osseuse et sont recrutées à mesure de leur nécessité. Quatre grandes classes de cellules osseuses se distinguent : les cellules bordantes, les ostéoblastes, les ostéocytes et les ostéoclastes (Figure 1.4).

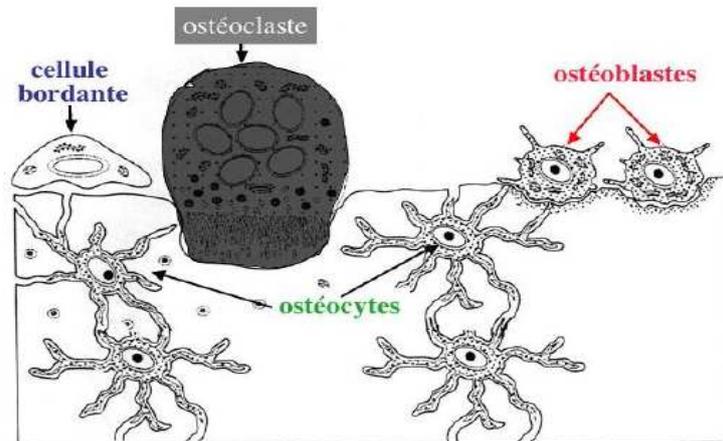


FIGURE 1.4: Schéma du tissu osseux représentant les quatre grandes classes de cellules : les cellules bordantes, les ostéoblastes, les ostéocytes et les ostéoclastes (Source : <http://histoblog.viabloga.com/texts/le-tissu-osseux>)

I.3.1 Les ostéoblastes

Ce sont des cellules renflées, situées à la surface du tissu osseux en croissance. La cellule ostéoblaste est d'origine mésenchymateuse (expliquer) et évolue à la surface de la matrice osseuse où elle est responsable de la formation de l'os. Les cellules ostéoblastes sont de forme cubiques ?? ça ne se voit pas ni sur la photo, ni sur la figure. La différenciation de ces cellules est contrôlée par de nombreux facteurs



FIGURE 1.5: Schéma d'une cellule ostéoblaste (Source : <http://www.pathologyoutlines.com/topic/bonemarrowosteoblasts.html>)

systémiques tels que l'hormone parathyroïdienne (PTH), les œstrogènes et les hormones sexuelles. Ce

sont les cellules responsables de la formation osseuse et de sa minéralisation. Leur principal produit est le collagène de type I qui est assemblé en fibrilles dans le milieu extracellulaire. Ces cellules sont responsables également de la formation de plusieurs protéines dont l'ostéoprotégénine (OPG) et le ligand du récepteur activateur du facteur nucléaire Kappa B (RANKL). Ce sont les ostéoblastes qui secrètent également la plupart des autres composants de la matrice extracellulaire osseuse (ostéonectine, ostéocalcine, protéoglycanes, sialoprotéines et autres facteurs de croissance) [Quarles et al., 1992]. Une fois que l'ostéoblaste devient inactif, la cellule s'aplatit et repose à la surface de l'os et devient une cellule bordante. Cette cellule participe à la régulation du passage du calcium rentrant et sortant de l'os et contribue probablement à la transmission des signaux issus des ostéocytes permettant de recruter les ostéoblastes et les ostéoclastes.

I.3.2 Les ostéoclastes

Les ostéoclastes sont issus de la fusion de monocytes dans l'endoste. Les monocytes sont des globules blancs qui passent du sang vers les tissus dans le but d'éliminer les corps étrangers à l'organisme. Les précurseurs de ces cellules se trouvent dans la moelle osseuse rouge. L'ostéoclaste se trouve à la

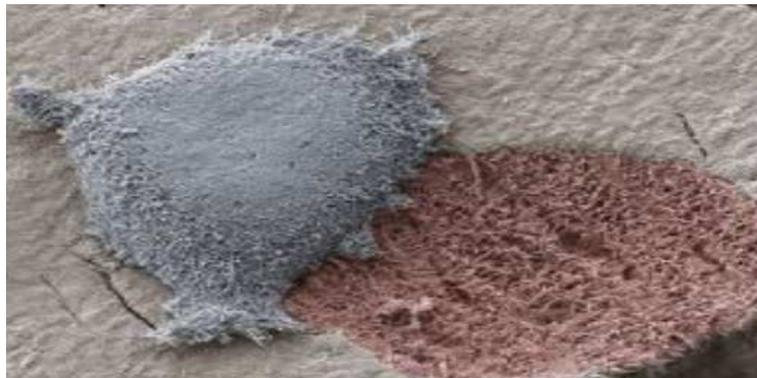


FIGURE 1.6: Schéma d'une cellule ostéoblaste (Source : <http://boneresearchsociety.org/resources/gallery/40/>)

surface de l'os et contribue également à la reconstruction de l'os quand il est endommagé en le résorbant. En effet l'ostéoclaste secrète des acides organiques qui solubilisent les sels de calcium ainsi que des enzymes qui résorbent la matière organique osseuse [Lacey et al., 1998]. Ces cellules comportent des récepteurs servant à réguler leur activité. La différenciation des cellules ostéoclastes est modulée par différents facteurs et en particulier la liaison du RANK-, produit par les ostéoblastes, avec le RANKL qui s'exprime à la surface des ostéoclastes. En effet les ostéoblastes sont capables de réguler la différenciation des ostéoclastes grâce à la liaison OPG. L'OPG est capable d'empêcher l'activité et la différenciation des ostéoclastes en empêchant la liaison RANK-RANKL.

I.3.3 Les cellules bordantes

Les cellules bordantes sont des ostéoblastes au repos. Ce sont des cellules de forme aplatie qui

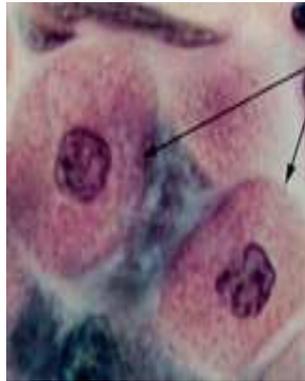


FIGURE 1.7: Schéma d'une cellule bordante (Source : <http://www.anatomyatlases.org/MicroscopicAnatomy/Section01/Plate0105.shtml>)

possèdent très peu d'organites cellulaires mais, en cas de besoin, ces cellules sont capables de s'activer et de se régénérer en ostéoblastes sous l'influence de différents activateurs qui peuvent être de nature mécanique ou biologique. Ces cellules peuvent entrer en contact avec les ostéocytes grâce à leurs prolongements cytoplasmiques et à travers les canicules (canalicules?) intra-osseux.

I.3.4 Les ostéocytes

Les cellules ostéocytes sont de forme étoilée et dérivent des ostéoblastes enfouis dans la matrice osseuse. Cette cellule ne produit plus de matière osseuse mais joue un rôle primordial dans le maintien de l'activité cellulaire [Rubinacci et al., 1998]. En effet les ostéocytes participent au remodelage osseux



FIGURE 1.8: Schéma d'une cellule ostéocyte (Source : http://www.mhhe.com/biosci/ap/histology_mh/osteocyt.jpg)

en détectant les contraintes mécaniques et à la réparation de l'endommagement dû à la fatigue. Les ostéocytes assurent le maintien de la matrice osseuse, grâce à des capacités de synthèse et de résorption, contribuant ainsi à l'homéostasie de la calcémie. Ils maintiennent également le métabolisme et participent à l'échange des éléments nutritifs et des déchets dans le sang.

II Composition de l'os

La structure osseuse est composée d'une matrice organique formée par des protéines collagéniques et des protéines non-collagéniques et une matrice minérale (cristaux HA).

II.1 La matrice organique

La matrice organique représente 25 à 30% de la masse osseuse. Elle est formée par 90% de protéines collagéniques aussi appelées collagène de type I et le reste de protéines non-collagéniques. C'est une matrice qui donne à l'os un aspect flexible et ductile. Dans les protéines collagéniques se trouvent les triples hélices de collagène et comme leur nom l'indique ce sont trois chaînes polypeptidiques. Le collagène de type I provenant de la polymérisation des fibrilles tropocollagène est synthétisé par les ostéoblastes. Quant aux protéines non collagéniques (PNC), elles sont connues pour leur diversité. On trouve plus de 200 types de PNC. La PNC la plus importante est l'ostéocalcine également nommée GLA-protéine. C'est une protéine carboxylées qui provient du tissu osseux, et qui joue un rôle très important dans la minéralisation osseuse grâce au lien avec l'hydroxyapatite. Cette protéine contribue à l'inhibition de la formation osseuse. Une partie mesurable de l'ostéocalcine part dans le sang formant ainsi un biomarqueur de la formation ostéoblastique. Il existe d'autres protéines comme l'ostéonectine qui se trouve dans le tissu osseux permettant l'inhibition de la calcification des parois vasculaires. L'ostéopontine : qui permet l'association des ostéoblastes sur les travées osseuses. La décorine et la biglycane permettent d'agencer des molécules de collagènes et leur organisation dans le tissu osseux.

II.2 La matrice minérale

La matrice minérale osseuse appelée aussi matrice inorganique représente environ 60% de la masse osseuse totale. Constituée principalement de cristaux d'hydroxyapatite (HAs) elle contient aussi une petite quantité de carbonates, citrates, magnésium, strontium et fluor. Elle contient environ 98% du total de calcium. Elle est à l'origine de la régulation calcique. Cette matrice inorganique est essentiellement cristalline, mais elle se trouve aussi dans des formes amorphes [[Hedges and Van Klinken, 1992](#)].

Les zones particulières des fibres de collagènes de type I contiennent des sites de nucléations, associés à des concentrations adéquates en minéraux permettant la synthèse des HAs. Ces HAs phosphocalciques sont les principaux constituants de cette matrice. La taille et la forme de ces molécules peuvent être obtenues grâce à la microscopie électronique à transmission (MET) ([[Weiner and Traub, 1992](#)], [[Landis, 1995](#)]), et aussi à la diffraction des rayons X à petits angles (SAXS) [[Fratzl and Daxer, 1993](#)]. Elles ont la forme de petites aiguilles ou la forme de plaques. Elles donnent à l'os un aspect so-

lide d'aiguilles ([Weiner and Price, 1986], [Traub et al., 1989], [Fratzl et al., 1993], [Lees et al., 1994], [Schreiber et al., 1996], [Rubin et al., 2003]) et ont les dimensions suivantes : 15-200 nm de longueur, 10-80 nm de largeur et 2-7 nm d'épaisseur. Ces cristaux sont principalement constitués de petites plaques hexagonales organisées en lamelles et des ions OH^- , Ca^{2+} et PO_4^{3-} viennent s'installer au-dessus de ces plaques et facilitent les échanges sanguins. L'interface entre la matrice collagénique organique et la matrice minérale est assurée par des PNC et la composition de ces protéines favorise l'amorce du processus de nucléation à partir du cristal déposé entre les fibrilles.

II.3 Les cross links

Les molécules de collagènes s'assemblent en fibres de collagène par formation de ponts, ce qu'on appelle cross-links. Ces molécules participent à la stabilisation des biomatériaux à base de collagène. Ils permettent à l'os une meilleure dureté et solidité grâce aux propriétés mécaniques. Ils contribuent aussi au vieillissement des tissus à base de collagène notamment l'os [Zhang et al., 2003]. Il existe deux types de cross links : les cross links enzymatiques et les cross links non enzymatiques [Bailey and Paul, 1998].

III Minéralisation osseuse

Avant de parler de minéralisation osseuse, il faut introduire tous les éléments nécessaires à ce processus. Donc il faut tout d'abord introduire l'ultrastructure osseuse. Celle-ci est composée de molécules tropocollagène (TC) et de cristaux HAs. Ces deux constituants se regroupent pour former les fibres de collagène minéralisées, les fibrilles de collagènes minéralisées (FCM) et les microfibrilles de collagène minéralisées (MCM). Les molécules TC sont des collagènes de type I. L'étude de Orgel et al [Orgel et al., 2001] estime que la longueur de ces molécules est de 300nm et d'après d'autres études le diamètre d'une molécule varie entre 1.2 et 1.5nm ([Parker and Miller, 1984], [Nyman et al., 2005]).

Quant aux cristaux HAs, il a été montré par plusieurs travaux qu'ils sont en forme de plaques ou d'aiguilles ([Weiner and Price, 1986], [Traub et al., 1989], [Lees et al., 1994]) et d'après les études de Rubin et al et Fratzl et al ([Rubin et al., 2003], [Fratzl et al., 2004]) les dimensions de ces cristaux varient entre 15 et 200nm de longueur, 10 et 80nm de largeur et entre 2 et 7nm d'épaisseur.

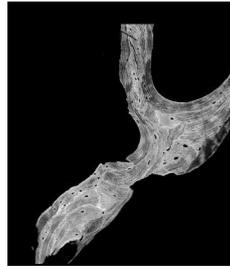


FIGURE 1.9: Processus de minéralisation osseuse (os plus ou moins minéralisé selon les niveaux de gris)(Source :http://www.nature.com/nmat/journal/v8/n9/fig_tab/nmat2505_F1.html?foxtrotcallback=true)

La minéralisation osseuse se fait en deux étapes principales, la première étape est appelée la minéralisation primaire qui débute sous la forme d'une phase inorganique composée principalement d'ions Calcium et phosphate. Cette phase dure environ trois mois et elle est suivie par une étape clé de la minéralisation secondaire qui consiste en une lente et progressive maturation des composants minéraux. Cette étape peut durer plusieurs années. Au niveau de la matrice organique qui est principalement constituée de collagène de type I et d'autres protéines comme il a été déjà décrit auparavant, chaque fibre de collagène est faite de plusieurs fibrilles de collagène stabilisées par des liaisons cross-links qui contribuent à la solidité osseuse [Glimcher, 2006]. Ces fibrilles se minéralisent ensuite par le calcium et le phosphate formant les cristaux HAS, c'est la phase de la cristallisation. Ces cristaux de dimensions très petites sont présents sur et dans les fibres de collagène.

Durant le processus de minéralisation ces cristaux augmentent en nombre, en taille et en répartition. Les cristaux HAS constituent les plus petits éléments structuraux de la partie minérale de l'os. Anderson [Fu et al., 1995] propose une théorie qui implique les vésicules matricielles. Il suppose que les HAS sont nucléées d'abord au sein de la vésicule. Comme les cristaux grandissent, ils brisent la vésicule et partent dans le liquide extracellulaire. Les vésicules de matrice ne sont pas le seul site de nucléation minérale [Boskey, 1996].

La moelle osseuse : c'est un tissu mou qui se situe à l'intérieur des os, on distingue deux types de moelle osseuse.

La moelle rouge : contient deux cellules spécifiques : les cellules souches hématopoïétiques(CSH) et les cellules du stroma médullaire.

La moelle jaune : Située dans la cavité centrale de l'os long précisément la cavité médullaire, elle est constituée principalement de graisse. Ces cellules ont une forme sphérique. Cette moelle jaune joue un rôle très important dans la réserve d'énergie.

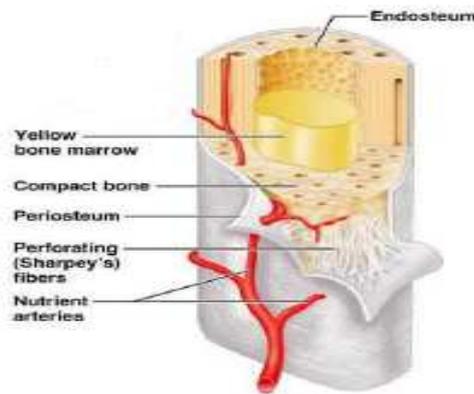


FIGURE 1.10: Schéma d'une moelle osseuse (Source : <http://classes.midlandstech.edu/carterp/Courses/bio210/chap06/lecture1.html>)

L'os est un tissu assez unique, ayant une structure très complexe et hautement organisée qui assure plusieurs fonctions. L'os est considéré comme étant un matériau multi échelles vivant et en perpétuel renouvellement. Les remarquables propriétés mécaniques des tissus osseux sont dues à leur organisation structurelle particulière. La complexité de la matière osseuse de par sa structure et les différentes fonctions qui lui sont associées fait de son étude et de sa modélisation une tâche intéressante, mais néanmoins complexe. Bien que l'os tienne une place importante dans la régulation du taux de calcium et de phosphore de notre corps (l'homéostasie), il est avant tout un matériau devant répondre aux contraintes statiques et dynamiques journalières. Ainsi l'os doit adapter de façon permanente sa structure et ses propriétés mécanique.

Dans la littérature, l'os entier est décrit comme un matériau hétérogène de par sa structure précédemment décrite, mais également comme : orthotrope [Taylor et al., 2002b] [Schelshorn et al., 2009], visqueux [Iyo et al., 2004], [Guedes et al., 2006], élastique [Yang et al., 1998], [Bayraktar et al., 2004], poroélastique [Cowin, 1999], [Smit et al., 2002] et piézoélectrique [Aschero et al., 1999], [Miara et al., 2005]. Étant donné sa structure multiéchelle, les propriétés et le comportement mécaniques de l'os varient selon les différents niveaux structurels de l'os, macroscopiques, microscopiques et nanoscopiques [Rho et al., 1998].

III.1 Orthotropie

En 1982 le chirurgien anatomiste Julius Wolff a montré que l'os s'adapte à son environnement en essayant de fortifier les zones hautement sollicitées et affaiblir celles moins sollicitées afin de garantir un rapport résistance/poids maximum. Ce chirurgien a établi la loi de Wolff [Wolff, 1986] qui se résume en disant que la structure osseuse se modifie en fonction des contraintes appliquées. En effet l'os adapte sa structure afin de répondre à la fonction qui lui est demandée [Ganghoffer, 2011]. Pour être plus pré-

cis la structure osseuse répond à une architecture orthotrope. En parcourant la littérature, plusieurs études ont été menées dans le but de caractériser [Saha and Wehrli, 2004]; [Tabor and Rokita, 2007] et mesurer [Turner et al., 1995] cette orthotropie pour aboutir à une meilleure modélisation mécanique en déterminant les orientations privilégiées de l'os.

Les propriétés orthotropes se reflèteront sur les différentes formulations mécaniques définissant le comportement mécanique de l'os trabéculaire. Les mesures des propriétés mécaniques au niveau de l'os trabéculaire semblent très compliquées [Baiotto, 2004] à cause des dimensions et des structures particulières des trabécules.

La résistance à la pression est maximale suivant l'axe vertical des travées dans les vertèbres lombaires et suivant les axes parallèles aux systèmes trabéculaires au niveau du col fémoral. Les propriétés mécaniques en compression ont été recensées par Goldstein [Goldstein, 1991]. Ashman et al. [Ashman et al., 1987] ont établi une description des propriétés d'anisotropie et d'élasticité de l'os trabéculaire. Ashman et al. [Ashman et al., 1987] et Turner et al. [Turner et al., 1990] ont réalisé des essais sur des échantillons de tibia humain supposés orthotropes pour identifier les modules de Young et de cisaillement de l'os spongieux. Les résultats des mesures des modules élastiques en (MPa) sont donnés dans le [Tableau 1.1](#).

	E_1	E_2	E_3	G_{12}	G_{13}	G_{23}
[Ashman et al., 1987]	346	457	1107	98	132	165
[Turner et al., 1990]	292	359	784	81	67	144

TABLE 1.1: Propriétés mécaniques de la partie trabéculaire du tibia humain (Valeur en MPa) : études de [Ashman et al., 1987], [Turner et al., 1990]

Une formulation orthotrope de l'élasticité de l'os semble nécessaire et sera prise en considération à l'aide du tenseur de rigidité.

III.2 Elasticité

Plusieurs recherches ont été menées sur la caractérisation des paramètres élastiques orthotropes de l'os. Malgré le nombre de publications existant sur la caractérisation des propriétés élastiques de l'os, ce domaine reste toujours un objet ouvert à de nouvelles recherches. L'élasticité de l'os concerne particulièrement la partie corticale de l'os. Vu l'anisotropie de sa microstructure formée par des ostéons longitudinalement orientés, les propriétés élastiques et la résistance de l'os cortical humain sont anisotropes ([Yoon and Katz, 1976], [Reilly and Burstein, 1975]). Dans leurs travaux de recherche [Reilly and Burstein, 1975] ont montré que l'os cortical est moins rigide et résistant lorsqu'il est chargé radialement ou transversalement que longitudinalement ([Tableau 1.2](#)). La petite différence entre les

propriétés mécaniques de l'os cortical suivant les directions radiales ou transversales permet de faire l'hypothèse qu'il est isotrope transverse.

Propriétés	Valeur
Module élastique longitudinal (GPa)	17.900
Module élastique transversal (GPa)	10.10
Module de cisaillement (GPa)	3.30
Coefficient de Poisson longitudinal	0.4
Coefficient de Poisson transversal	0.62

TABLE 1.2: Propriétés élastiques anisotropes de l'os cortical humain [Reilly and Burstein, 1975]

L'os cortical est également plus résistant en compression qu'en traction (Tableau 1.3). Le rapport résistance longitudinale compression/traction est d'environ 1,12.

Direction	Test	Valeur (MPa)
Longitudinale	Traction	135
	Compression	205
Transversale	Traction	53
	Compression	131

TABLE 1.3: Contraintes aux ruptures anisotropes de l'os cortical humain [Reilly and Burstein, 1975]

Cette anisotropie peut présenter des inconvénients techniques dans les tests biomécaniques, car il est souvent difficile d'avoir des échantillons d'os avec les mêmes orientations. Différentes techniques ont été utilisées pour déterminer les propriétés mécaniques : (i) par éléments finis [van Rietbergen et al., 1995], [Taylor et al., 2002a], [Bayraktar et al., 2004], [Marcon et al., 2007], pour déterminer les propriétés mécaniques par un calcul de structure, (ii) par nano-indentation [Rho et al., 1998], [Wang et al., 2006], (iii) ultrasons [Yoon and Katz, 1976], méthode non destructive permettant de déterminer les coefficients élastiques à partir d'un seul échantillon, (iv) caractérisation par essais mécaniques, traction/compression [Reilly and Burstein, 1975], (v) par méthode acoustique [Turner et al., 1999], ([Pithioux et al., 2002], [Tellache et al., 2009]). Il est vrai que les travaux de caractérisation des propriétés orthotropes (encore) de l'os ne sont pas nombreux mais une grande variation de ces propriétés existe ([Pithioux et al., 2002], [Tellache et al., 2008]) en raison du grand nombre de paramètres influençant les résultats. Dans le Tableau 1.4 sont présentés les résultats des paramètres élastiques orthotropes de l'os cortical trouvés par ([Pithioux et al., 2002], [Bertheau et al., 2014]).

Propriétés	E_1	E_2	E_3	G_{12}	G_{13}	G_{23}	V_{12}	V_{13}	V_{23}
Valeur (GPa)	19.65	21.7	29.1	2.95	2.9	4.15	0.19	0.185	0.245

TABLE 1.4: Propriétés élastiques orthotropes apparentes de l'os cortical

En partant du point de vue que la structure trabéculaire est celle qui subit un remodelage plus important comparée à la partie corticale de l'os, il en résulte une grande disparité en ce qui concerne les

propriétés élastiques orthotropes apparentes. Une revue des différents modèles décrivant les propriétés élastiques apparentes de l'os trabéculaire est fournie par les travaux de Zysset [Zysset, 2003]. La diversité des techniques d'analyse (par éléments finis, nano-indentation, acoustique . . .) ne facilite pas la détermination des propriétés mécaniques du tissu trabéculaire [Goda and Ganghoffer, 2015]. En effet l'os trabéculaire est un ensemble de travées formées par des fibres de collagène minéralisé noyées dans une matrice de minéral et il est considéré comme anisotrope ([Marcelli, 1994], [Goda and Ganghoffer, 2017]). Dans la littérature des travaux indiquent que ces propriétés élastiques du tissu trabéculaire sont faibles [Rho et al., 1998]; [Zysset et al., 1999], tandis que d'autres travaux déterminent des valeurs plus élevées proches des propriétés de l'os cortical [Turner et al., 1999], [Niebur et al., 2000]. Les propriétés mécaniques en compression ont été recensées par Goldstein [Goldstein, 1991]. Ashman et al. [Ashman et al., 1987] ont établi une description des propriétés d'anisotropie et d'élasticité de l'os trabéculaire. Ashman et al. [Ashman et al., 1989] et Turner et al. [Turner et al., 1990] ont réalisé des essais sur des échantillons de tibia humain supposés orthotropes pour identifier les modules de Young et de cisaillement de l'os spongieux. Les résultats des mesures des modules élastiques en (MPa) sont donnés dans le [Tableau 1.5](#).

	E_1	E_2	E_3	G_{12}	G_{13}	G_{23}
[Ashman et al., 1987]	346	457	1107	98	132	165
[Turner et al., 1990]	292	359	784	81	67	144

TABLE 1.5: caractéristiques mécaniques de l'os trabéculaire de tibia humain (valeur en MPa)

Les travaux de [Bayraktar and Keaveny, 2004] concluent que les propriétés du tissu cortical et trabéculaire sont proches et en se basant sur les résultats de ces travaux l'hypothèse que les proportions entre les propriétés mécaniques orthotropes apparentes et tissulaires de l'os trabéculaire sont les même est émise comme c'est indiqué dans le [Tableau 1.6](#).

Propriétés	E_1	E_2	E_3	G_{12}	G_{13}	G_{23}
Valeur (MPa)	12000	7000	9500	5000	3700	4200

TABLE 1.6: Propriétés orthotropes élastiques du tissu trabéculaire

III.3 Viscosité

Le comportement de l'os a un côté visqueux et cela a été montré par le fait que dans le cas d'un essai de relaxation sur l'os cortical ([Figure 1.11](#)), celui-ci recouvre 90% de l'état de contrainte ou de déformation en 10min [Joo et al., 2007].

Les études de (Iyo, Maki et al. 2004); (Guedes, Simões et al. 2006) élaborent un modèle mathématique qui décrit le comportement viscoélastique de l'os par une loi de puissance exponentielle. Le module

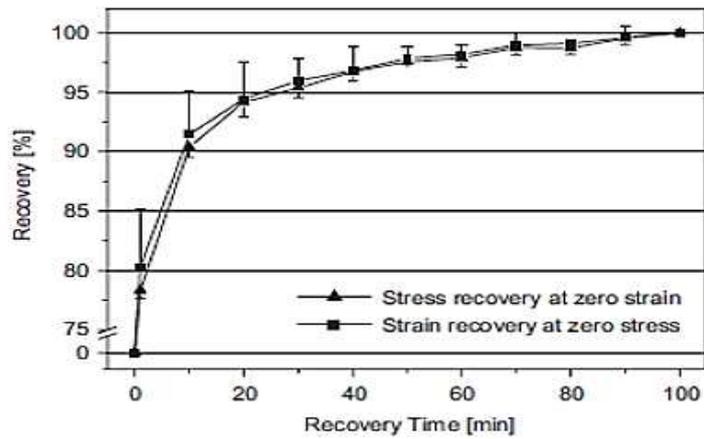


FIGURE 1.11: Recouvreance de 100% de l'os cortical après 100min dans un essai de relaxation en contrainte et en déformation [Joo et al., 2007]

viscoélastique $E(t)$ de l'os trabéculaire évolue selon une loi de série infinie tel que :

$$E(t) = E_0 \left[1 + \sum_{k=1}^{\infty} (-1)^k \left(\frac{E_0}{E_t} \right)^k \left(\frac{\tau}{\tau_0} \right)^{kn} \right] \quad (1.1)$$

Où E_0 est le module viscoélastique initial, $E(t)$ est le module caractérisant la dépendance temporelle, t est le paramètre caractérisant le temps, τ_0 est le temps de référence unitaire et n est le paramètre viscoélastique. Bien que l'os cortical soit viscoélastique, l'effet de la vitesse de chargement sur sa rigidité et sa résistance est relativement faible. La Figure 1.12 montre qu'une augmentation de la vitesse de déformation de 0.001/sec à 1500/sec ne fait augmenter la rigidité que de deux fois et la résistance de trois fois [McElhanev and Byars, 1965].

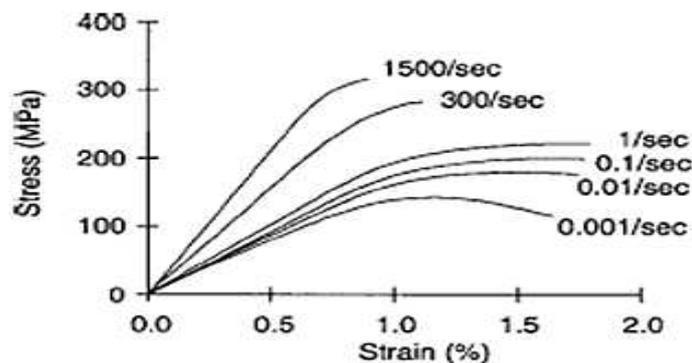


FIGURE 1.12: Vitesse de déformation de l'os cortical sous un chargement de traction longitudinal

III.4 Poro-élasticité

La structure de l'os reflète sa porosité, c'est la particularité d'être saturé par un fluide. En fonction de la structure osseuse (os cortical, os trabéculaire, ostéon...), il existe différents fluides (sang, moelle osseuse, ...). Le rôle principal de ces fluides est d'assurer le transport des nutriments vers les cellules

osseuses et de leur fournir des minéraux à stocker en cas de besoin. Ces fluides agissent directement sur le mécanisme mécano-sensoriel de l'os [Cowin, 1999]. Selon le type de fluide quatre types de porosité sont distingués.

- La porosité vasculaire constituée des canaux de Havers et des canaux de Volkmann qui contiennent les vaisseaux sanguins, les nerfs ainsi qu'un fluide osseux. Cette porosité n'est présente qu'au niveau de l'os trabéculaire. D'après les travaux de Cowin [Cowin, 1999] le fluide intravasculaire se comporte de la même façon que l'eau salée.
- La porosité du système lacune-canalicule qui est constituée de l'espace disponible entre les lacunes et les canalicules où sont disposés les ostéocytes. La particularité de ces canalicules se traduit dans leur pouvoir à supporter des pressions plus importantes que les pressions sanguines. Cette porosité concerne toutes les architectures osseuses et est considérée comme la porosité la plus importante dans la dynamique du processus du remodelage osseux du fait que le fluide interstitiel est en contact direct avec les ostéocytes de grandeur caractéristique d'environ 0.1m [Sims and Gooi, 2008].
- La porosité du système collagène-apatite qui est constituée de l'espace situé entre les lignes de collagène et les cristaux HAs. Cet espace est appelé aussi domaine extracellulaire. Cette porosité est considérée comme le système poreux le plus petit. Elle se présente au niveau de toutes les architectures osseuses [Bayraktar and Keaveny, 2004].
- La porosité du système intra-trabéculaire qui est le quatrième type qui n'est présent qu'au niveau de l'os trabéculaire, en effet elle est constituée de l'espace entre les travées du système trabéculaire. Ce système de porosité a la particularité de ne pas contenir de fluide au vrai sens du mot mais de la moelle osseuse, de la graisse et des vaisseaux sanguins. Ces composants constituent un système de viscosité plus importante que le liquide interstitiel. Ce système poreux est le plus volumineux de tous les systèmes poreux de l'os.

III.5 Piézoélectricité

La piézoélectricité se définit par la capacité d'un matériau à coupler des effets mécaniques à d'autres électriques. On distingue deux types de piézoélectricité, celle qui est directe qui se traduit par la provocation de l'apparition d'un champ électrique sous l'action d'une contrainte et la piézoélectricité inverse qui se traduit par l'obtention d'un état de contrainte et une éventuelle déformation sous l'action d'un champ électrique. On trouve dans la littérature des travaux qui s'intéressent à cette propriété de l'os dans le but de proposer un modèle pour caractériser les constantes piézoélectriques

[Steinberg et al., 1973]; [Aschero et al., 1996](. Les chercheurs trouvent beaucoup de difficultés à identifier les constantes piézoélectriques en raison de la forte impédance de l'os, l'effet capacitif des surfaces os-électrodes [Gizdulich and Aschero, 1993], l'influence des électrodes lors de la déformation et la polarisation de ces mêmes électrodes. La piézoélectricité est une propriété très importante vu qu'elle influence et participe au remodelage osseux.

IV Endommagement et microfissuration

L'os est considéré comme un matériau en perpétuel renouvellement, mais étant donné qu'il subit des contraintes chaque jour, il est naturellement susceptible d'être endommagé. L'endommagement est principalement caractérisé par des microfissures ou microcracks (Figure 1.13).

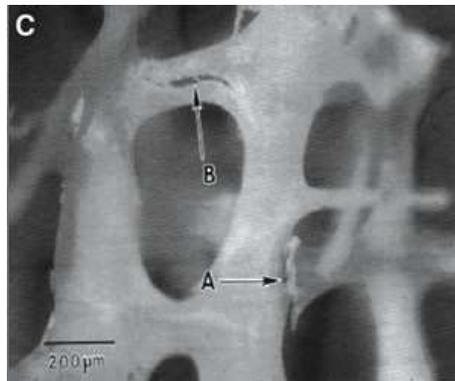


FIGURE 1.13: Propagation d'une microfissure (Source : <http://rsif.royalsocietypublishing.org/content/13/119/20160088>)

A fur et à mesure que ces microfissures apparaissent l'os vieillit et perd de sa qualité. La présence de ces microfissures dans l'os est restée controversée jusque dans les années de 1990. En ce qui concerne le micro-endommagement, il est bien connu chez les ingénieurs et les scientifiques et représente une caractéristique essentielle pour les matériaux subissant des chargements cycliques pour résister à la fracture et pour augmenter leur durée de vie ([Gupta et al., 2005], [Burr, 2011]). L'endommagement peut être considéré comme une altération de l'os mais peut être considéré aussi comme un stimulus d'activation de la résorption osseuse. Les principes ainsi que les formulations de l'endommagement seront détaillés davantage dans le Chapitre 5.

Conclusion

L'os est un matériau composite, complexe du point de vue structure, composition et fonctionnement. Ce chapitre a permis d'exposer les bases scientifiques et les connaissances générales relatives à la structure de l'os (os cortical, os trabéculaire), son histologie (les cellules osseuses), sa composition

(la matrice osseuse) ainsi que son comportement mécanique (orthotrope, élastique, poro-élastique, visqueux, piézoélectrique). Cet aperçu bibliographique met en évidence la richesse et la complexité de l'os qui, soumis à des contraintes mécaniques et biologiques, est capable d'une autoréparation et adaptation de sa structure aux changements de l'environnement lors d'un processus appelé remodelage osseux et qui fera objet du chapitre suivant.

Chapitre 2

Etat de l'art sur la modélisation du remodelage osseux

Introduction

L'os est un tissu vivant en perpétuel renouvellement qu'on appelle remodelage. Ce processus représente une propriété fondamentale de l'os. Durant ce processus une certaine masse osseuse est éliminée dans les sites où la demande mécanique est faible et une certaine masse osseuse est formée dans ceux où les contraintes mécaniques sont détectées à plusieurs reprises [Lemaire et al., 2004]. Ce processus complexe a lieu dans une unité multicellulaire de base appelée BMU (Basic Multicellular Unit), au sein de laquelle s'enchainent les activités des cellules osseuses [Chen-Charpentier and Diakite, 2016]. L'objectif de ce chapitre est d'expliquer le principe du remodelage osseux, les activités cellulaires intervenantes, ainsi que les phases qui marquent ce processus. Dans la deuxième partie de ce chapitre, un aperçu bibliographique sur les approches du remodelage osseux sera donné.

I Principe du remodelage osseux

Chez les enfants, on parle de modelage et remodelage jusqu'à la fin de la croissance et donc jusqu'à l'atteinte du maximum de la masse osseuse. Chez l'adulte on ne parle plus de modelage mais uniquement de remodelage osseux. Le remodelage osseux est un processus qui permet à l'os de s'adapter à son environnement mécanique et biochimique. Un cycle de remodelage osseux peut durer environ 4 mois, au cours duquel l'os ancien est résorbé par les ostéoclastes et remplacé par de l'os nouveau grâce aux ostéoblastes [Parfitt, 1994]. Chaque année, un adulte renouvelle 25% de son os trabéculaire et 4% de son os cortical [Baïotto, 2004]. Le cycle de remodelage osseux débute par une première phase d'activation caractérisée par la différenciation des ostéoclastes, suivie par une phase

de résorption de la matrice par les ostéoclastes. Par la suite, ces ostéoclastes meurent par apoptose et les précurseurs d'ostéoblastes se différencient en pré-ostéoblastes puis ostéoblastes qui assurent la phase de la formation de la nouvelle matrice osseuse. Le processus de remodelage osseux s'effectue en cinq phases qui sont la phase d'activation, la phase de résorption, la phase d'inversion, la phase de formation et la phase de quiescence (Figure 2.1). Ces phases qui vont être décrites par la suite sont aussi précédées par une phase de détection aussi appelée phase d'initiation de remodelage osseux.

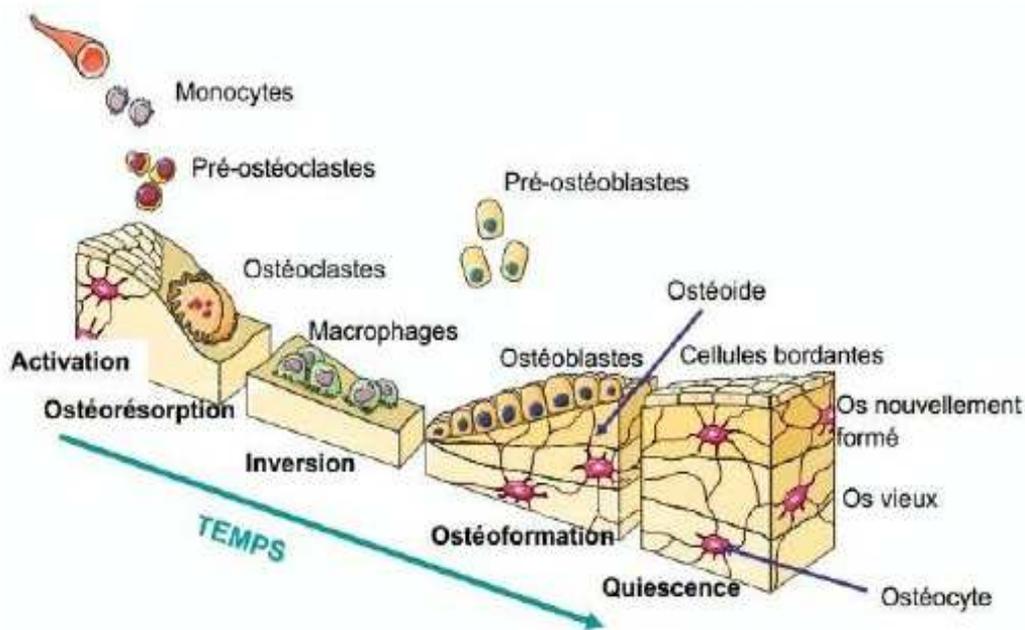


FIGURE 2.1: Cycle de remodelage osseux en cinq phases : phase d'activation, phase de résorption, phase d'inversion, phase de formation et phase de quiescence [Barkaoui, 2012]

I.1 Phase d'activation

C'est une phase qui peut durer entre deux et trois jours. La surface osseuse est recouverte de cellules bordantes qui empêchent les ostéoclastes d'accéder à la matrice osseuse. Sous l'action de quelques facteurs qui surviennent tel que l'hormone parathyroïdienne, les cellules bordantes libèrent le chemin aux ostéoclastes pour accéder à la matrice osseuse en se rétractant.

I.2 Phase de résorption

Il s'agit de la seconde phase du cycle de remodelage osseux et qui peut durer entre 30 et 40 jours. Cette phase débute par la différenciation des précurseurs ostéoclastiques en ostéoclastes matures. Cette différenciation est régulée par le système RANK/RANK-L/OPG via les cellules ostéoblastiques. Ces ostéoclastes vont assurer la résorption de l'os ancien. Chaque ostéoclaste mature et en devenant actif crée un acide qui assure la dissolution de la phase minérale, puis la dégradation de la matrice

organique. Ceci engendre la création d'une zone creuse appelée lacune de "Howship".

I.3 Phase d'inversion

Cette phase peut durer environ 80 jours. Une fois l'os ancien résorbé, les ostéoclastes se détachent et meurent par apoptose. Ils sont remplacés alors par des cellules mononuclées macrophages qui servent à lisser le fond de la lacune.

I.4 Phase de formation

Cette phase peut être aussi appelée phase de reconstruction et elle peut durer plusieurs mois. C'est la phase durant laquelle, les préostéoblastes se différencient en ostéoblastes matures. Ces derniers envahissent la lacune et la comble en apposant une nouvelle matrice.

I.5 Phase de quiescence

Une fois les lacunes comblées et la nouvelle matrice reconstituée, les cellules ostéoblastes deviennent des cellules bordantes. Une partie de ces cellules meurent par apoptose et une autre partie reste enfermée dans la nouvelle matrice osseuse formée. Ces cellules qui restent enfermées deviennent par la suite des ostéocytes. Les cellules bordantes recouvrent la surface osseuse et en empêchent l'accès aux ostéoclastes. Dans des conditions normales cette phase peut durer plusieurs années.

I.6 Initiation du remodelage osseux

Pour que le cycle de remodelage commence, il est nécessaire d'informer les cellules de ce besoin. Les cellules responsables de transmettre l'information sont les ostéocytes [Bonewald, 2007]. Ces ostéocytes sont enfermés dans la matrice osseuse et disposent d'un certain nombre de mécanismes qui leur permettent de ressentir les informations d'origine mécaniques et biochimiques. Une fois les informations enregistrées, les ostéocytes envoient le signal aux ostéoblastes et ostéoclastes afin d'initier le remodelage osseux. Les ostéocytes communiquent entre eux à travers les dendrites contenues dans les canalicules qui sont entourées du liquide interstitiel osseux. Une contrainte appliquée à l'os se traduit par des pressions hydrostatiques à l'échelle microscopique. Ces pressions vont permettre au liquide interstitiel de s'écouler avec une certaine vitesse afin d'informer les cellules des contraintes appliquées à l'os et d'initier le remodelage osseux [Weinbaum et al., 1994].

II Différentes approches du remodelage osseux

Depuis la découverte du lien entre l'architecture de l'os et les contraintes mécaniques qu'il subit en 1638 par Galileo Galilée [Galilei, 1974], de nombreuses recherches ont été réalisées, aboutissant à plusieurs approches.

II.1 Approches phénoménologiques

Cette approche consiste à décrire la réponse de l'os en fonction du niveau de sollicitation qui lui est appliqué. En d'autre terme, l'os est résorbé au niveau des disuse-zones, où les sollicitations sont très faibles, et formé au niveau des overuse-zones, où les sollicitations sont importantes. Alors qu'au niveau des lazy-zones où les sollicitations sont moyennement faibles, il n'est observé ni formation ni résorption. L'un des premiers modèles est celui proposé par Cowin and Hegedus [Cowin and Hegedus, 1976], qui repose sur une théorie thermomécanique impliquant une réaction chimique et le transfert de masse entre deux constituants. Sur cette base, Huiskes et al. en 1987 [Huiskes et al., 1987] ont proposé un modèle qui repose sur une formulation élastique isotrope ayant pour objectif la compréhension et la prévision des propriétés de remodelage d'un échantillon d'os, en prenant compte les conditions de vie normales. Au cours de la même année, Frost, [Frost, 1987] a développé le concept de "Mechanostat" qui permet la définition de la réponse de l'adaptation osseuse, en utilisant le critère de déformation minimale. Par la suite, en 1996 Prendergast and Huiskes [Prendergast and Huiskes, 1996] se sont basés sur le modèle de [Huiskes et al., 1987], pour appliquer la méthode des éléments finis afin de déterminer l'effet des mécanismes d'endommagement sur le remodelage osseux et ils ont proposé une modélisation de la déformation des lacunes ostéocytaires. En 1997, Mullender and Huiskes [Mullender and Huiskes, 1997] se sont intéressés à étudier les ostéoblastes et les cellules ligneuses et leur capacité d'auto-optimisation de l'architecture trabéculaire. En 1998, Mullender et al, [Mullender et al., 2004] ont proposé une hypothèse de remodelage dans le but d'expliquer l'adaptation tridimensionnelle de l'os trabéculaire, en tenant compte du rôle des ostéocytes dans la distribution du stimulus mécanique. Plus tard, Doblaré and Garcia [Doblaré and Garcia, 2002] ont étendu le modèle isotrope et ont proposé un modèle avec un aspect anisotrope qui se base sur une théorie combinant l'endommagement et la réparation, et fondé sur celle de CDM (Continuum Damage Mechanics). Par la suite, en 2005 Müller [Müller, 2005] a développé un modèle appelé SIBA (Simulated Bone Atrophy), qui permet d'assembler les trois phases du remodelage (résorption – inversement – formation) en une seule itération, en se basant, dans un premier temps, sur les travaux de Frost [Frost, 1969], décrivant ces trois phases, et en améliorant, dans un second temps, le modèle de simulation par ordinateur de Thomsen et al. [Thomsen et al., 1994], permettant la prédiction, à long terme, de l'effet du remodelage

sur la masse osseuse, ainsi que l'épaisseur et le nombre de perforations du réseau.

L'analyse de l'influence d'un stimulus mécanique, effectuée par McNamara and Prendergast [McNamara and Prendergast, 2007], a permis d'observer son impact sur la capacité de réparation de l'os. Hambli et al [Hambli et al., 2011] se sont basés sur les travaux de [McNamara and Prendergast, 2007] pour développer un modèle basé sur un stimulus mécanique issu d'un potentiel thermodynamique de densité d'énergie de déformation SED (Strain Energy Density), couplé à l'endommagement. En 2010 Adachi et al. [Adachi et al., 2010] ont développé un modèle de remodelage osseux du tissu trabéculaire, en reliant les activités cellulaires microscopiques aux changements morphologiques macroscopiques, tout en prenant en considération l'écoulement du liquide interstitiel dans les canalicules comme stimulus mécanique.

Cette approche présente des limites et ne permet pas de prendre en compte l'action cellulaire au cours du processus d'adaptation osseuse. Afin d'améliorer les modèles développés et de combler les limitations de cette approche, une approche mécanistique a été développée.

II.2 Approches mécanistiques

Considérée comme la plus répandue dans la modélisation du remodelage osseux, cette approche permet d'intégrer une vision biologique, en combinant les stimuli mécaniques et les actions des agents biologiques.

Les travaux de Martin [Martin, 1984], [Martin, 1992] sur l'effet de l'accumulation de l'endommagement sur l'activation des cellules sont considérés comme les premiers travaux dans le cadre mécanistique. Hazelwood et al. [Hazelwood et al., 2001] se sont basés sur ces travaux afin de développer un modèle constitutif de remodelage osseux, tenant compte d'un certain nombre de processus mécaniques et biologiques, qui a pour but de décrire l'action cellulaire en réponse à un chargement mécanique.

En 2003, une modélisation de l'action spatiale des BMUs qui vise à simuler la réponse cellulaire à certaines maladies osseuses et à certains traitements thérapeutiques, a été proposée par Hernandez et al. [Hernandez et al., 2003]. Une année plus tard Nyman et al. [Nyman et al., 2005] ont proposé un modèle de remodelage osseux tenant compte des effets des bisphosphonates sur le volume d'endommagement osseux et un modèle décrivant la fonction d'activation des BMUs. Durant l'année 2005, deux travaux ont été réalisés. Le premier est celui de Ruimerman et al. [Ruimerman et al., 2005] qui, en intégrant la mécano-transduction, sont arrivés à simuler l'activité des ostéoblastes par les ostéocytes hypothétiques à l'aide d'un modèle 3D. Le deuxième est celui de García-Aznar et al. [García-Aznar et al., 2005] qui ont formulé une théorie d'endommagement capable de prédire l'évolution de l'endommagement et la

dégradation postérieure, sous un chargement cyclique. Ils ont par la suite utilisé cette théorie afin d'analyser l'influence de divers facteurs mécano-biologiques sur le processus de remodelage. Etant similaire au modèle de McNamara and Prendergast [McNamara and Prendergast, 2007], celui de Magnier et al. [Magnier et al., 2007] a permis de décrire la variation spatio-temporelle des processus de résorption, apposition et minéralisation du tissu trabéculaire, ils ont modélisé la minéralisation à l'aide d'une loi d'évolution du module d'élasticité. En se basant sur le modèle de Müller [Müller, 2005], traitant la possibilité de prédire le changement de l'architecture trabéculaire par une simulation de la résorption osseuse suite à un épuisement hormonal, Gerhard et al. [Gerhard et al., 2009] ont validé leur hypothèse permettant de prédire l'évolution globale de l'architecture osseuse de façon précise, sans connaissance des mécanismes sous-jacents. Ce modèle a montré une très bonne concordance avec les données expérimentales.

En revanche, l'approche mécanistique augmente considérablement la complexité des modèles et rend plus difficile leur validation. Donc, pour simplifier la formulation du problème, une approche d'optimisation peut être adoptée.

II.3 Approches d'optimisation

En effet, cette approche ne représente pas la majorité des travaux de modélisation du remodelage osseux. Mais elle reste intéressante du fait qu'elle permet une homogénéisation de la SED.

Hollister et al. [Hollister et al., 1991] ont présenté la première application de la méthode d'homogénéisation pour l'analyse mécanique de l'os trabéculaire. Après, Hollister and Kikuchi [Hollister and Kikuchi, 1994] ont proposé une méthode d'optimisation de la structure trabéculaire, basée sur une technique d'homogénéisation de la SED. La méthode a permis l'estimation des contraintes et des déformations apparentes, tout en découplant les analyses locales (le tissu) et apparentes. Suite aux travaux de Bagge [Bagge, 2000], le remodelage osseux a été décrit numériquement par un modèle anisotrope apparent, dont le paramètre d'optimisation est la minimisation de la SED tout en maximisant la résistance osseuse. Quant à eux, Tabor and Rokita [Tabor and Rokita, 2002] ont vérifié les dynamiques stochastiques du remodelage de l'os trabéculaire, et ont appliqué l'algorithme stochastique aux images binaires bidimensionnelles de coupes histologiques horizontales de l'os vertébral lombaire (L-3) correspondant à des sujets jeunes et vieux. Ce travail a été effectué dans le but de vérifier si les propriétés architecturales des structures simulées sont identiques à celles de la structure réelle de l'os trabéculaire. Dans la même année, Tsubota et al. [Tsubota et al., 2002] ont utilisé la contrainte mécanique locale, en vue d'initier la simulation bidimensionnelle de l'os trabéculaire soumis à des contraintes locales uniformes. Ce modèle a été étendu par Tsubota et al. [Tsubota et al., 2009],

afin d'obtenir une meilleure visualisation de l'orientation trabéculaire de l'extrémité supérieure du fémur. En se basant sur l'énergie de déformation totale comme critère d'optimisation, Adachi et al. [Adachi et al., 2006] ont développé un modèle définissant la forme optimale d'un implant osseux bio-actif. Ce travail a été suivi par celui de Jang et Kim, qui ont simulé en 2008 l'adaptation de l'os trabéculaire en utilisant une optimisation topologique [Jang and Kim, 2008], et ont comparé, en 2009, l'approche biomécanique utilisant la SED, avec celle mécanique basée sur l'optimisation de la structure topologique [Jang et al., 2009]. Alors qu'en 2010, ils ont simulé et comparé les processus d'adaptation de l'os pour deux structures différentes [Jang and Kim, 2010]. Leur méthode a montré que le remodelage osseux fait disparaître le surplus de matière inutile, et que la réorganisation de l'architecture trabéculaire s'effectue en concordance avec l'orientation des lignes de contraintes principales. Par la suite, Coelho et al. [Coelho et al., 2009] ont décrit le processus d'adaptation osseuse aux deux niveaux, macroscopique et microscopique. Leur approche possède un aspect multi-échelles, permettant de prédire la répartition de la densité de manière locale et apparente, dont les résultats ont été validés par la technique d'imagerie DXA (Dual-energy X-ray Absorptiometry).

En effet, cette approche d'optimisation ne s'appuie sur aucun phénomène physiologique, et elle n'est reliée à aucun mécanisme mesurable. Pour remédier à ces limites, les chercheurs ont développé une nouvelle approche dite réaction-diffusion, qui consiste à visualiser les cellules osseuses comme un fluide diffusant à travers la structure osseuse et réagissant avec celle-ci.

II.4 Approches de réaction-diffusion

Cette approche émane de l'école japonaise avec les travaux de Matsuura et al. [Matsuura et al., 2003] et Matsuura et al. [Matsuura et al., 2002]. En se basant sur le concept de réaction-diffusion des BMUs, ils ont considéré un champ électrostatique dû aux propriétés piézoélectriques du collagène ainsi que l'écoulement du fluide interstitiel osseux, en tant que stimuli, ce qui a permis de comprendre certains aspects du remodelage osseux. Ce concept a été étendu à une analyse bidimensionnelle par Tezuka et al. [Tezuka et al., 2005], aboutissant à l'obtention de l'orientation du tissu trabéculaire de l'extrémité supérieure du fémur en fonction de l'orientation de la force appliquée [Coelho et al., 2009], à l'aide d'une simulation par éléments finis. Une cinquième approche permet de combiner l'ensemble des différentes approches précédemment décrites : c'est l'approche multi-échelle.

II.5 Approches multi-échelles

Cette approche est de plus en plus utilisée. Elle consiste à modéliser l'ensemble des échelles jouant un rôle dans l'adaptation osseuse.

Dans le cadre de cette approche, Penninger et al. [Penninger et al., 2008] ont proposé un procédé permettant de déterminer numériquement les coefficients du tenseur de rigidité de chacun des modèles micromécaniques, destiné à être utilisé dans l'algorithme HHCA. En faisant appel à la méthode des éléments finis, ce travail a permis l'analyse des caractéristiques mécaniques de l'architecture trabéculaire générale. Mais, après implantation d'une prothèse osseuse au sein de l'os trabéculaire, Sanz-Herrera et al. [Sanz-Herrera et al., 2008] ont développé un modèle utilisant une loi de diffusion au niveau macroscopique et la SED au niveau microscopique. Ceci a permis de décrire la migration et la réaction des cellules osseuses. Ce modèle a été suivi par un autre de Viceconti et al. [Viceconti et al., 2008], prenant en compte la distribution de la densité au niveau microscopique, ainsi que la densité apparente résultante du tissu osseux, sur lequel ils ont greffé l'action des muscles sur les os et les articulations en vue de reproduire l'effort de la marche. Cette étude a montré des perspectives très intéressantes en termes d'intégration d'études plus locales à des échelles méso, micro voire nanoscopiques.

Durant cette dernière décennie, Hambli et al. [Hambli et al., 2011] ont décrit une approche multi-échelle pour la simulation du processus de remodelage, en utilisant une analyse bidimensionnelle par éléments finis à l'échelle macro, et un calcul tridimensionnel, à l'échelle méso, à l'aide d'un réseau neuronal (Neural Network NN) ayant pour avantage, de minimiser les temps de calculs ainsi que de développer un calcul en routine clinique. Durant la même année, Rieger [Rieger, 2011] a développé un modèle mécano-biologique intégrant le comportement mécanique de l'os, les processus de transduction et les activités cellulaires. L'étude s'est focalisée sur le couplage des différents acteurs du remodelage osseux, faisant état d'une des stratégies possibles de développement d'un outil de prédiction du processus de remodelage, et tenant en compte l'action des médicaments sur la qualité osseuse. En utilisant la méthode des éléments finis, Barkaoui [Barkaoui, 2012] a proposé un modèle mécano-biologique de remodelage osseux, prenant en considération les effets de l'âge et du genre de l'être humain. Le travail a consisté en une modélisation multi-échelle unifiée de la structure de l'os cortical, couplant les activités cellulaires au comportement mécanique de l'os pour ses différents niveaux hiérarchiques. Alors que Hambli [Hambli, 2014] a développé un modèle par éléments finis décrivant le comportement mécanique de l'os, tenant compte de la minéralisation et de l'endommagement par fatigue du matériau. Les résultats obtenus ont montré une adaptation spatio-temporelle complexe de l'os.

Conclusion

Le remodelage est l'une des propriétés fondamentales de l'os. Les travaux qui s'intéressent à ce phénomène sont divers et ne cessent d'augmenter. Dans un premier temps ce chapitre a permis

d'expliquer ce phénomène en décrivant le principe du cycle de remodelage osseux ainsi que les phases intervenant à savoir : phase d'initiation, phase d'activation, phase de résorption, phase d'inversion, phase de formation et phase de quiescence. Dans un deuxième temps ce chapitre a permis de présenter les différents modèles et les différentes approches abordées (l'approche phénoménologique, l'approche mécanistique, l'approche d'optimisation, l'approche de réaction diffusion et l'approche multi-échelle). Le phénomène de remodelage osseux est assuré par les activités cellulaires (ostéoclastes, ostéoblastes et ostéocytes) qui sont elles-mêmes influencées par des facteurs mécaniques et biologiques tel que les médicaments. Dans les deux chapitres suivants une modélisation pharmacocinétique des médicaments et une modélisation des activités cellulaires seront proposées.

Chapitre 3

Modélisation pharmacocinétique des médicaments

Introduction

Le remodelage osseux ainsi que les activités cellulaires de l'os sont modulés par plusieurs facteurs qui peuvent être essentiellement de nature mécanique, biologique ou biochimique. Les médicaments font partie des facteurs biochimiques les plus importants modulant les activités des cellules osseuses. Il existe différents médicaments utilisés dans le traitement des pathologies osseuses telle que l'ostéoporose.

Plusieurs chercheurs se sont intéressés à modéliser la pharmacocinétique (PK) des médicaments (exposition de l'organisme au médicament) ainsi que leur pharmacodynamique (PD) (relations entre la concentration des médicaments et leurs effets).

L'objectif de ce chapitre est de présenter les différents types de modélisation mathématique de la PK et de la PD d'un médicament qui serviront comme base pour la suite de la thèse quand l'aspect couplage mécano-biologique des effets des médicaments sera abordé dans le [Chapitre 8](#).

I Contexte général de la pharmacologie

La pharmacologie est définie dans son sens le plus large comme la science des médicaments. Pratiquement la pharmacologie est considérée comme la science qui étudie les effets sur l'organisme vivant des substances étrangères à celui-ci. L'activité d'un médicament correspond à la modification d'une fonction de l'organisme auquel est administré ce médicament. Les grandes fonctions de l'organisme, les fonctions psychiques, les fonctions motrices, les fonctions sensitives, les fonctions cardiovasculaires,

les fonctions respiratoires, etc... sont assurées par un ensemble d'organes eux-mêmes constitués de divers tissus constitués eux-mêmes de cellules. Le médicament va donc modifier le fonctionnement d'un ensemble de cellules et les conséquences de cette modification vont être perçues au niveau de la fonction de l'organisme desservie par ces cellules.

La pharmacologie met en œuvre généralement la PK/PD, une approche de modélisation mathématique permettant de décrire les effets des médicaments dans le corps en deux phases. La PK dans un premier temps pour la description de la concentration du médicament dans le corps après son administration avec une certaine dose et la PD par la suite afin de représenter l'effet observé de cette concentration de médicament dans le corps.

La modélisation PK/PD propose de lier les deux afin d'établir et d'évaluer les relations entre les doses administrées, les concentrations évaluées et la réponse du médicament et par la suite décrire et prédire l'effet d'une certaine dose de médicament sur l'organisme.

II Pharmacocinétique

La pharmacocinétique représente l'étude de l'exposition de l'organisme au médicament en vue d'étudier ses relations avec les effets du médicament. Pour qu'un médicament produise un effet, il doit interagir avec le corps. Une fois le médicament administré avec une certaine dose, la pharmacocinétique permet d'étudier la cinétique de son Absorption par le corps, de sa Distribution, de son Métabolisme ainsi que de son Excrétion (ADME). La [Figure 3.1](#) est une représentation schématique de ce processus en quatre phases ([[Boobis et al., 2002](#)], [[Thygesen et al., 2009](#)]).

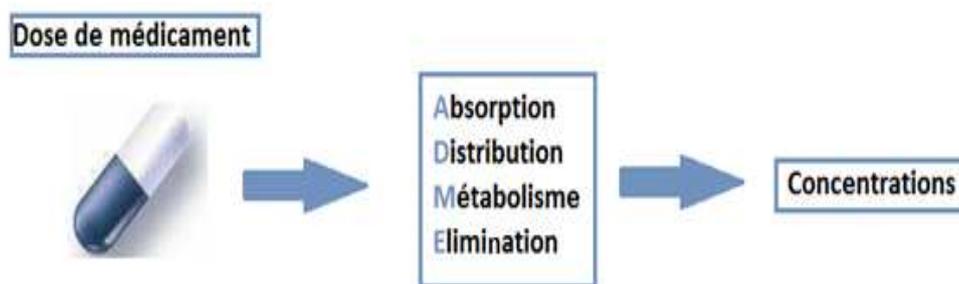


FIGURE 3.1: Les étapes pharmacocinétiques ADME

L'ADME sont source de variabilité inter et intra individuelle car elles sont influencées par de nombreux facteurs tels que l'âge, le poids, le sexe, l'ethnie, la génétique, l'environnement (tabagisme, alimentation) la physiopathologie (insuffisance rénale, hépatique...), la co-administration des médicaments ainsi que leurs formulations ([[Tibbitts, 2016](#)], [[Turner et al., 2017](#)]).

II.1 Les différentes étapes de l'ADME

II.1.1 Absorption

Pour parvenir au site d'action, le médicament doit être avant tout résorbé à partir de son site d'administration. Le médicament peut être administré par différentes voies.

La voie orale : aussi appelée voie per os représente la voie la plus simple et la plus utilisée. Le médicament absorbé par l'appareil digestif est transformé dans le foie, puis passe dans la circulation sanguine pour arriver vers les organes où il exerce son action. L'administration par cette voie est facile mais risque de tarder l'effet dans certain cas [Villiger et al., 2016].

La voie parentérale : c'est celle où l'administration est la plus directe car elle évite le passage par le tube digestif. On distingue la voie intraveineuse directe aussi appelée voie en perfusion directe qui est une voie d'urgence, les effets sont très rapides avec une bonne précision et un bon contrôle de posologie. Il y a aussi la voie sous-cutanée où l'administration se fait par injection sous la peau au niveau de l'abdomen, de l'épaule ou de la cuisse, c'est une voie utilisée pour les médicaments en solutions aqueuses, l'effet par cette voie est progressif et retardé [Ziółkowski et al., 2016]. L'avantage de l'administration par voie parentérale est d'avoir un effet rapide du médicament d'une part et d'arriver directement dans le sang sans passer par le foie ou par les sucs digestifs d'autre part mais l'administration par cette voie ne se fait que par l'assistance d'une infirmière ou d'un médecin (mis à part les diabétiques pour l'injection d'insuline) et le risque de surdosage par cette voie est plus important que celui par voie orale [Kalicharan et al., 2016].

La voie transmuqueuse : elle permet une action localisée du médicament [Yang et al., 2016]. On distingue la voie sublinguale, la voie rectale, la voie vaginale, la voie nasale et la voie oculaire [Strang et al., 2016].

La voie percutanée : pour les pommades, les crèmes... l'action est locale ou générale si le produit traverse la barrière cutanée et pénètre dans la circulation sanguine mais la durée d'action est longue ([Kim et al., 2014], [Bassani et al., 2016], [Yataba et al., 2016]).

Il existe d'autres voies d'administration mais ce paragraphe représente une synthèse des voies d'administration les plus employées notamment pour les médicaments utilisés pour le traitement des maladies osseuses.

II.1.2 Distribution

Parvenu dans la circulation générale, le médicament est véhiculé par le sang dans l'ensemble de l'organisme [Lombardo et al., 2013]. Il diffuse dans différents organes et compartiments liquidiens. De nombreux facteurs vont orienter cette diffusion. (i) ceux qui sont liés au système circulatoire : débit sanguin de perfusion d'un organe, présence de protéines et d'éléments figurés susceptibles de fixer le médicament. (ii) ceux qui sont liés aux tissus : la taille de l'organe et la nature des membranes et (iii) ceux qui sont liés à la nature du médicament [Kettiger et al., 2013].

II.1.3 Métabolisme

Le métabolisme d'un médicament correspond à sa transformation par une réaction enzymatique en un ou plusieurs composés appelés métabolites qui peuvent être actifs ou inactifs pharmacologiquement et parfois toxiques [Calitz et al., 2015].

Le métabolisme est une des phases de l'élimination d'un médicament : les différentes étapes du métabolisme conduisent à la formation de substances hydrosolubles plus facilement éliminées par les milieux aqueux que sont les urines, la bile, la salive ou la sueur. De nombreux tissus peuvent réaliser le métabolisme des médicaments : foie, rein, poumon, intestin... Le principal site de métabolisme des médicaments est le foie : les hépatocytes sont riches en enzymes impliquées dans le métabolisme [Ntie-Kang et al., 2013].

II.1.4 Elimination

Sur le plan pharmacocinétique, l'élimination correspond à tous les mécanismes responsables de la disparition définitive de la molécule de la circulation générale. Elle englobe toutes les réactions de biotransformation conduisant à des métabolites actifs ou inactifs ainsi qu'aux phénomènes d'excrétion proprement dits. En règle générale, les médicaments sont éliminés soit directement sous leur forme initiale, soit après avoir subi des réactions de transformation les conduisant à des métabolites hydrosolubles facilement éliminables. Quel que soit la variété de ces mécanismes, ils peuvent être décrits pharmacocinétiquement par le concept de clairance ([Dusser et al., 1984], [Yu, 1999]).

II.2 Les modèles pharmacocinétiques

Les modèles pharmacocinétiques actuellement utilisés peuvent être classés en modèles compartimentaux, modèles physiologiques ou aussi modèles statistiques. Bien que les modèles non paramétriques et à base physiologique ont été utilisés comme base pour les approches de la PK/PD

([Unadkat et al., 1986], [Veng-Pedersen and Gillespie, 1988], [Holford et al., 1994]), les modèles compartimentaux sont le plus souvent utilisés et préférés en raison de leur simplicité et leur efficacité. En effet les modèles compartimentaux fournissent un profil continu de la concentration du médicament dans un fluide corporel qui peut être lié à un effet continu.

II.2.1 Modèle mono-compartimental

Dans un premier temps nous allons nous intéresser à l'analyse cinétique d'un médicament dans le cas d'une prise unique et en postulant que le médicament n'a qu'un seul compartiment de distribution. Après l'administration du médicament par voie parentérale, la courbe des concentrations plasmatiques d'un médicament peut être décrite par une expression mathématique de type exponentielle comme représentée dans la [Figure 3.2](#).

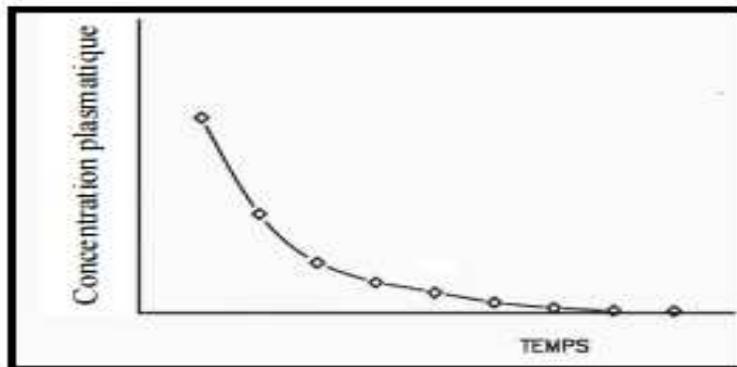


FIGURE 3.2: Courbe exponentielle représentant la concentration plasmatique d'un médicament en fonction du temps pour un modèle mono-compartimental et après une administration d'une dose unique par voie parentérale [Bourguignon, 2009]

L'expression mathématique de cette courbe dépend de la concentration mesurée à l'instant zéro, de la concentration au temps t , de la clairance et du volume de distribution [Toutain et al., 2002]. La clairance plasmatique représente le volume de plasma épuré du médicament par unité de temps. Elle est la résultante de différents processus d'élimination impliquant plusieurs organes. Le volume de distribution V_d représente l'espace de dilution du médicament. Du fait qu'il n'a pas de réalité physiologique ce volume est dit « apparent ». Il représente le volume fictif dans lequel le médicament devrait être réparti pour être à la même concentration dans le plasma [Gyselynck et al., 1971].

Si on revient à l'expression mathématique qui décrit la courbe de la concentration plasmatique du médicament en fonction du temps, elle est représentée par [Equation 3.1](#) ([Bourguignon, 2009], [J.Louchahi, 2014]).

$$C_t = C_0 \cdot e^{-K_e \cdot t} \quad (3.1)$$

Avec C_0 la concentration à l'instant zéro, C_t la concentration à un instant t et K_e la constante apparente d'élimination. La constante apparente d'élimination dépend de la clairance et du volume de distribution et son expression est telle que représentée dans [Equation 3.2](#) ([\[Bourguignon, 2009\]](#), [\[J.Louchahi, 2014\]](#)).

$$K_e = \frac{\text{clairance}}{V_d} \quad (3.2)$$

D'après les études de [\[Bourguignon, 2009\]](#) et [\[J.Louchahi, 2014\]](#), l'[Equation 3.1](#) peut être transformée sous forme logarithmique pour donner l'[Equation 3.3](#) :

$$\ln C_t = \ln C_0 - K_e \cdot t \quad (3.3)$$

Ce modèle se définit par sa constante apparente d'élimination et par sa demi-vie d'élimination qui correspond au temps nécessaire pour que, après l'administration du médicament, sa concentration plasmatique diminue de moitié et passe donc de C à $\frac{C}{2}$.

La demi-vie est exprimée en unité de temps et peut varier de quelques minutes à plusieurs semaines selon les médicaments.

La fraction de médicament éliminée en fonction du temps dépend essentiellement de sa demi-vie. La quasi-totalité d'un médicament est éliminée au bout de 5 demi-vies ([\[Dahlström et al., 1978\]](#), [\[Bourguignon, 2009\]](#)).

Une équation de demi-vie peut être proposée par l'[Equation 3.6](#) ([\[Bourguignon, 2009\]](#), [\[J.Louchahi, 2014\]](#)).

$$C = \frac{C_0}{2} / \ln C_0 - (K_e - t_{\frac{1}{2}}) \quad (3.4)$$

$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{\ln 2}{K_e} = \frac{0.693}{K_e} \quad (3.5)$$

$$t_{\frac{1}{2}} = 0.693 \frac{V_d}{\text{clairance}} \quad (3.6)$$

La demi-vie plasmatique correspond au temps qu'il faut pour que la concentration plasmatique d'un médicament décroisse de moitié et donc ce paramètre peut être facilement déterminé graphiquement si l'on dispose de la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps comme représentée sur la [Figure 3.3](#).

La demi-vie plasmatique n'est égale à la demi-vie d'élimination que si le modèle de distribution ne comporte qu'un seul compartiment et dans ce cas la cinétique d'élimination est dite de type mono-

exponentielle.

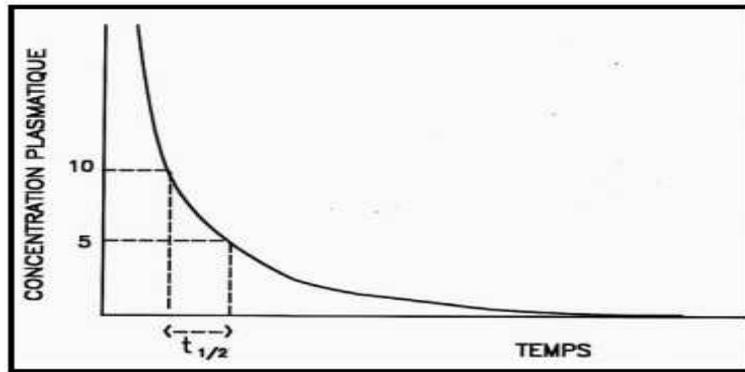


FIGURE 3.3: Détermination graphique de la demi-vie plasmatique à partir de la courbe concentration plasmatique en fonction du temps dans le cas de l'étude d'un modèle mono-compartmental et avec une administration par voie parentérale d'une dose unique de médicament [J.Louchahi, 2014]

Dans certain cas, notamment dans le cas d'une administration per os, la cinétique des concentrations plasmatiques d'un médicament présente un pic de concentration maximale C_{max} donnée par l'Equation 3.9 obtenu à un temps donné et correspondant au temps de concentration plasmatique maximal T_{max} donné par l'Equation 3.8 ([Bourguignon, 2009], [J.Louchahi, 2014]). La Figure 3.4 reflète comment obtenir ces deux paramètres graphiquement.

T_{max} est le temps nécessaire pour obtenir la concentration maximale dans le plasma tandis que le pic de concentration reflète un point d'équilibre entre la phase de résorption et celle de clairance.

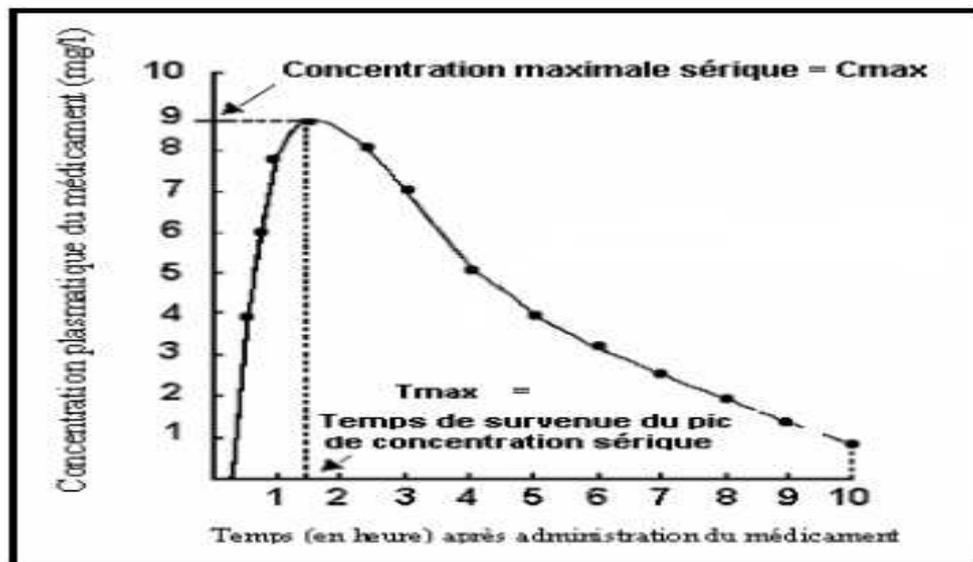


FIGURE 3.4: Concentration plasmatique en fonction du temps après administration d'une dose unique par voie orale de médicament dans le cas de l'étude du modèle mono-compartmental [Bourguignon, 2009]

La notion de C_{max} est impérativement associée à deux autres notions qui sont la concentration minimale efficace et la concentration toxique. L'évolution de la concentration en fonction du temps dans

ce cas est donnée par l'Equation 3.7 ([Bourguignon, 2009], [J.Louchahi, 2014]).

$$C_t = -A.e^{-K_a.t} + B.e^{-K_e.t} \quad (3.7)$$

A et B sont deux constantes qui sont déterminées en fonction de la dose injectée et de la concentration plasmatique du médicament au début de la phase de distribution et celle d'élimination.

Avec K_a le coefficient d'absorption du médicament et K_e celui de l'élimination. Grâce à ces deux coefficients nous pouvons calculer C_{max} et T_{max} .

$$T_{max} = \frac{1}{K_a - K_e} \cdot \ln\left(\frac{K_a}{K_e}\right) \quad (3.8)$$

$$C_{max} = \frac{D}{V_d} \cdot e^{-k_e \cdot T_{max}} \quad (3.9)$$

Avec D la dose du médicament initialement administrée.

La courbe de la concentration en fonction de l'effet commence par une croissance de la concentration et cette phase correspond à l'absorption avec une petite élimination et ensuite la phase décroissante qui correspond à l'élimination avec un peu d'absorption du médicament. En effet dans ce cas de figure on ne peut jamais distinguer purement l'absorption de l'élimination [Dahlström et al., 1978].

Nous avons donc deux temps de demi-vie à déterminer. $t_{\frac{1}{2}}^a$ de la phase de l'absorption donnée par l'Equation 3.10 et $t_{\frac{1}{2}}^e$ correspondant à la phase de l'élimination donnée par l'Equation 3.11 ([Bourguignon, 2009], [J.Louchahi, 2014]).

$$t_{\frac{1}{2}}^a = \frac{0.693}{K_a} \quad (3.10)$$

$$t_{\frac{1}{2}}^e = \frac{0.693}{K_e} \quad (3.11)$$

La particularité des modèles « mono-compartmentaux » est la rapidité de la phase d'absorption par rapport à celle de l'élimination.

II.2.2 Modèle bi-compartmental

Dans cette partie nous allons nous intéresser à l'analyse cinétique d'un médicament, toujours dans le cas d'une prise unique, mais en postulant que le médicament passe par deux compartiments de distribution [Renard et al., 1991] comme représenté sur la Figure 3.5.

Après l'administration du médicament par voie parentérale, la courbe des concentrations plasmatiques

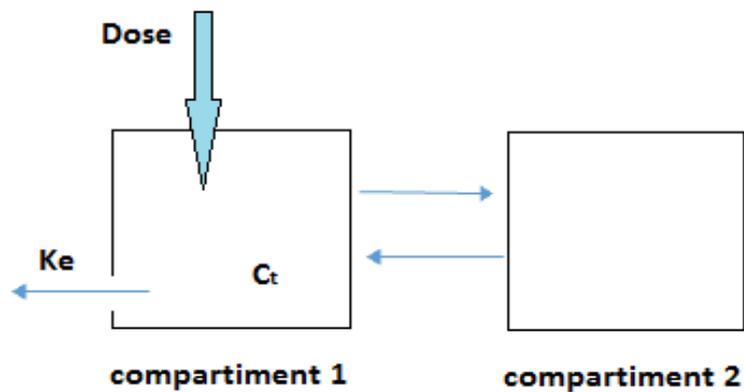


FIGURE 3.5: Modélisation schématique d'un modèle bi-compartmental [J.Louchahi, 2014]

d'un médicament peut être décrite par une expression mathématique qui comporte deux exponentielles qui vont s'additionner ([Piroth et al., 1999], [Bourguignon, 2009]) comme représentée dans la Figure 3.6.

En effet, nous avons deux phases, la première est la phase α pour décrire la distribution du médicament dans les tissus et une partie de l'élimination en parallèle et une seconde phase β pour décrire l'élimination du médicament.

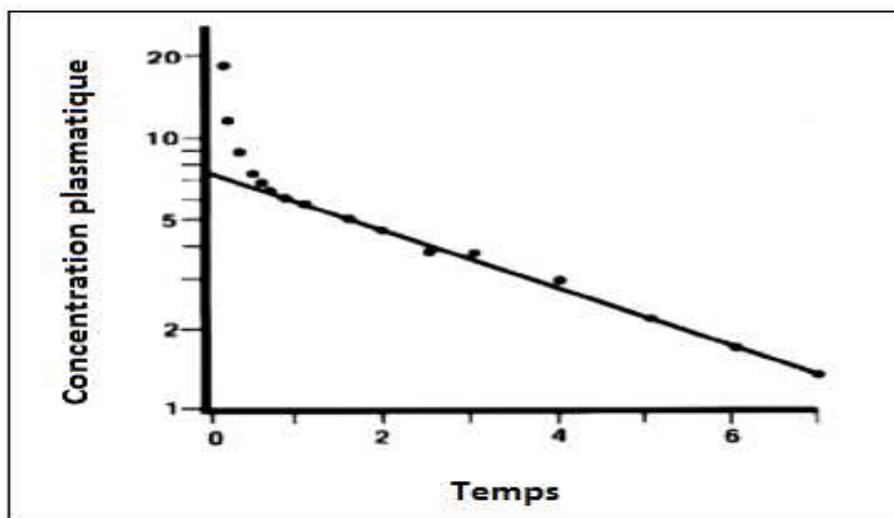


FIGURE 3.6: Concentration plasmatique en fonction du temps dans le cas de l'étude d'un modèle bi-compartmental après une administration parentérale d'une dose unique de médicament [J.Louchahi, 2014]

L'Equation 3.12 ([Bourguignon, 2009], [J.Louchahi, 2014]) est celle correspondant au calcul de la concentration plasmatique en fonction du temps pour une administration unique par voie parentérale et comporte deux exponentielles pour décrire les deux phases.

$$C_t = A.e^{-\alpha.t} + B.e^{-\beta.t} \tag{3.12}$$

A et B sont deux constantes qui sont déterminées en fonction de la dose injectée et de la concentration plasmatique du médicament au début de la phase de distribution et celle d'élimination.

α et β sont les pentes respectives des deux parties de la courbe des phases de distribution et de l'élimination. Comme nous sommes en face de deux phases, il est convient de parler de deux temps de demi-vie qui sont donnés par les équations Equation 3.13 et Equation 3.14 ([Bourguignon, 2009], [J.Louchahi, 2014]).

$$t_{\frac{1}{2}}^{\alpha} = \frac{0.693}{\alpha} \quad (3.13)$$

$$t_{\frac{1}{2}}^{\beta} = \frac{0.693}{\beta} \quad (3.14)$$

Finalement pour la détermination de la constante de l'élimination K_e donnée par l'Equation 3.15 ([Bourguignon, 2009], [J.Louchahi, 2014]), il faut prendre en compte le fait que même pendant la première phase il y a une partie d'élimination qui se fait et donc β ne représente pas la constante de l'élimination.

$$K_e = \frac{\alpha \cdot \beta \cdot (A + B)}{A \cdot \beta + B \cdot \alpha} \quad (3.15)$$

Dans le cas d'une administration per os, la phase d'absorption est très rapide par rapport à la phase de distribution et le tracé d'une courbe de concentration plasmatique en fonction du temps fait apparaitre trois phases qui peuvent être retrouvées dans l'Equation 3.16 ([Bourguignon, 2009], [J.Louchahi, 2014]).

$$C_t = -C_1 \cdot e^{-K_a \cdot t} + C_2 \cdot e^{-\alpha \cdot t} + C_3 \cdot e^{-\beta \cdot t} \quad (3.16)$$

Une première phase de croissance qui fait intervenir le coefficient de vitesse d'absorption et ensuite une phase de décroissance composée de deux étapes α et β correspondant respectivement à la distribution et à l'élimination.

II.2.3 Conclusion sur les modèles compartimentaux

Le compartiment est un espace dans lequel la molécule se distribue de façon instantanée et homogène et présente en tout point un comportement identique. Il peut être virtuel ou posséder une réalité anatomique comme le compartiment sanguin. Le transfert de substance entre deux compartiments suit une cinétique d'ordre 1 dans la majorité des cas.

Quel que soit le nombre de compartiments, la vitesse de transfert ou la quantité sortant d'un compartiment par unité de temps est proportionnelle à chaque instant à la quantité (Q) présente dans le compartiment en amont et l'équation différentielle qui permet de calculer cette quantité est donnée

par l'Equation 3.17 [Bourguignon, 2009].

$$\frac{dQ(t)}{dt} = -k.Q(t) \quad (3.17)$$

Avec k constante de vitesse et $Q(t)$ la quantité présente à l'instant t .

C'est la résolution de cette équation différentielle qui nous permet d'obtenir les équations permettant de calculer la concentration plasmatique du médicament en fonction du temps comme il a été présenté précédemment pour le modèle mono-compartmental et le modèle bi-compartmental ([Foss, 1970], [Yamaoka et al., 1978a]).

Le nombre de compartiments et leur enchainement sont choisis de façon à pouvoir décrire au mieux les phénomènes observés. La molécule va s'échanger entre les compartiments suivant une cinétique définie, avec des constantes de vitesse spécifiques pour chacun d'entre eux.

La résolution analytique des équations différentielles permet d'estimer, à partir d'observations recueillies chez un individu, les paramètres pharmacocinétiques du médicament chez cet individu [Cornell, 1962].

III Pharmacodynamique

L'analyse pharmacodynamique consiste à quantifier les relations entre la concentration des médicaments et leurs effets. Idéalement les concentrations doivent être mesurées au niveau du site d'effet ou dans le site d'action mais cela s'avère impossible dans la plupart des cas. Le recours dans la majorité des cas est à la mesure de la concentration dans les fluides corporels, comme le plasma et le sang, qui sont facilement accessibles (Henin, You et al. 2006). Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre peuvent servir de référence pour mesurer l'effet du médicament.

Un effet du médicament (E) peut être quantifié comme étant toute modification induite par le médicament dans un paramètre physiologique par rapport au pré dose ou à la valeur de référence qui correspond à la valeur du même paramètre physiologique en l'absence d'administration du médicament. Les valeurs de références ne doivent pas être forcément constantes mais peuvent varier selon l'heure du jour, la prise alimentaire et d'autres facteurs influents. En outre l'effet à long terme doit être bien séparé de l'efficacité à long terme. En effet l'efficacité est la somme de tous les effets bénéfiques sur le plan thérapeutique du médicament et représente la cible la plus pertinente dans la modélisation PK/PD (Meibohm and Derendorf 1997).

Dans de nombreuses études PK/PD l'efficacité est difficile à être quantifiée ce qui met en évidence l'hypothèse d'utiliser les paramètres d'effets qui sont plus facile à déterminer, mais dans ce cas, il

est nécessaire de présenter des preuves que les paramètres d'effets pharmacodynamique utilisés sont en corrélation avec les paramètres de l'efficacité afin que les résultats fournis soient fiables et valides [Derendorf and Meibohm, 1999].

Pour les régimes stationnaires, les modèles pharmacodynamiques les plus utilisés sont :

Le modèle à effet fixe, le modèle linéaire, le modèle logarithmique linéaire, le modèle E_{max} et le modèle E_{max} sigmoïde [Meibohm and Derendorf, 1997].

III.1 Le modèle à effet fixe

Un modèle à effet fixe, aussi connu sous le nom de modèle à effet quanta, est une approche statistique basée sur une analyse de régression logistique. L'approche concerne une certaine concentration du médicament avec la probabilité qu'un effet fixe et prédéfini soit présent ou absent. Le cas le plus simple d'un modèle à effet fixe est le modèle de seuil c'est-à-dire l'effet E_{fixed} se produit après avoir atteint un certain seuil appelé $C_{threshold}$ et l'expression de E_{fixed} est telle que représentée par l'Equation 3.18 comme par exemple pour l'ototoxicité survenant au cours de la thérapie gentamicine avec des niveaux de dépression dépassant 4 g/ml pour une période qui dépasse les 10 jours de traitement [Mawer et al., 1974] :

$$E = E_{fixed} \quad \text{if } C \geq C_{threshold} \quad (3.18)$$

où E est l'effet mesuré et C est la concentration mesurée.

Etant donné que la concentration de seuil varie d'un patient à l'autre et selon le cas traité, la probabilité que l'effet soit présent à une certaine concentration sera en fonction de la répartition de la concentration de seuil dans la population. Cette approche peut être utile dans le cadre clinique comme une approximation de la relation dose-réponse, mais a des limites importantes néanmoins pour la prévision des profils complets des effets en fonction du temps.

III.2 Modèle linéaire

Le modèle linéaire suppose une proportionnalité directe entre la concentration du médicament et son effet, comme représenté par [Aromdee et al., 1999] pour la corrélation du débit salivaire et la concentration plasmatique après une perfusion de pilocarpine. L'effet est exprimé en fonction de la concentration plasmatique C telle que représentée par l'Equation 3.19 [Meibohm and Derendorf, 1997].

$$E = m.C + E_0 \quad (3.19)$$

où E_0 est l'effet de base en absence du médicament et m est un facteur de proportionnalité qui caractérise la pente d'une courbe d'effet E en fonction d'une concentration C .

Bien que le modèle linéaire soit le plus populaire intuitivement, il n'est appliqué que rarement.

III.3 Le modèle linéaire logarithmique

Une situation beaucoup plus fréquente que le modèle linéaire est le modèle logarithmique linéaire où l'effet est cette fois-ci exprimé en fonction de $\ln C$ comme il est indiqué par l'Equation 3.20 ([Holford et al., 1994], [Meibohm and Derendorf, 1997]).

$$E = m \cdot \ln C + b \quad (3.20)$$

Où m et b sont la pente et l'interception dans le tracé de l'effet E en fonction du logarithme de la concentration C . Bien que b doive être exprimé dans l'unité de l'effet, cette constante n'a aucune signification physiologique réelle.

Le modèle logarithmique linéaire est applicable dans de nombreuses situations et peut être considéré comme un cas particulier du modèle E_{max} que l'on présentera plus tard. En effet E et le logarithme de la concentration C suivent une relation linéaire entre 20% et 80% de E_{max} et dans cette plage que le modèle linéaire logarithmique fait apparence.

III.4 Le modèle E_{max}

Dans ce modèle, l'effet E est exprimé en fonction de la concentration C tel que représenté par l'Equation 3.21 ([Holford et al., 1994], [Meibohm and Derendorf, 1997]).

$$E = \frac{E_{max} \cdot C}{E_{50} + C} \quad (3.21)$$

où E_{max} représente l'effet maximal possible et se réfère à l'activité intrinsèque du médicament et E_{50} représente la concentration à laquelle on obtient 50% de l'effet maximal et se réfère à la puissance du médicament.

La Figure 3.7 est une représentation du tracé de l'effet en fonction de la concentration pour le cas du modèle E_{max} pour mieux comprendre la notion de E_{max} et de E_{50} .

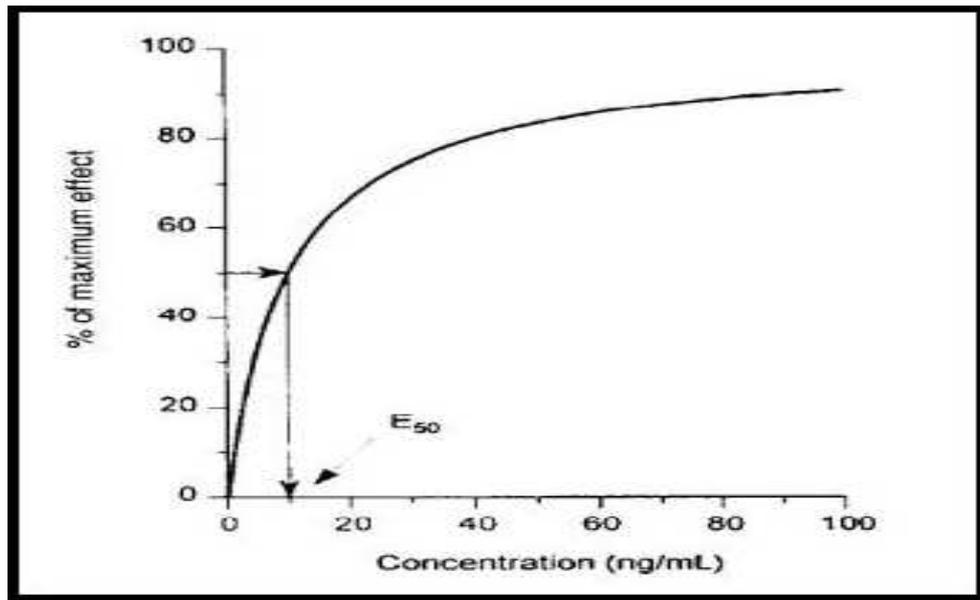


FIGURE 3.7: Relation entre concentration et effet résultant d'une étude pharmacodynamique en utilisant le modèle E_{max} avec E_{50} la concentration à 50% d'effet [Meibohm and Derendorf, 1997]

III.5 Le modèle E_{max} sigmoïde

Ce modèle représente une extension du modèle précédent E_{max} , l'effet et la concentration sont reliés par l'Equation 3.22 [Meibohm and Derendorf, 1997].

$$E = \frac{E_{max} \cdot C^n}{E_{50}^n + C^n} \quad (3.22)$$

Théoriquement, cette relation peut être dérivée pour décrire l'interaction entre des molécules de n médicaments et le site de l'interaction, mais dans la plupart des cas le paramètre n n'a aucune base moléculaire, il est juste utilisé comme un facteur opérationnel qui permet un meilleur ajustement des données.

La Figure 3.8 montre l'effet des différentes valeur de n , plus n est grand, plus la phase linéaire de la courbe concentration-effet est large.

Le modèle E_{max} sigmoïde est le modèle le plus polyvalent et le plus utilisé en pharmacodynamique. En résumé plusieurs modèles pharmacodynamiques sont disponibles pour décrire la relation entre l'effet d'un médicament dans des conditions stables et sa concentration. Plusieurs facteurs rentrent dans les critères de choix du modèle à utiliser -citons le médicament, la réaction à mesurer, l'effet observé après l'administration du médicament et le placebo, le degré de linéarité de l'effet en fonction de la concentration et le potentiel de la réalisation de la réponse maximale possible.

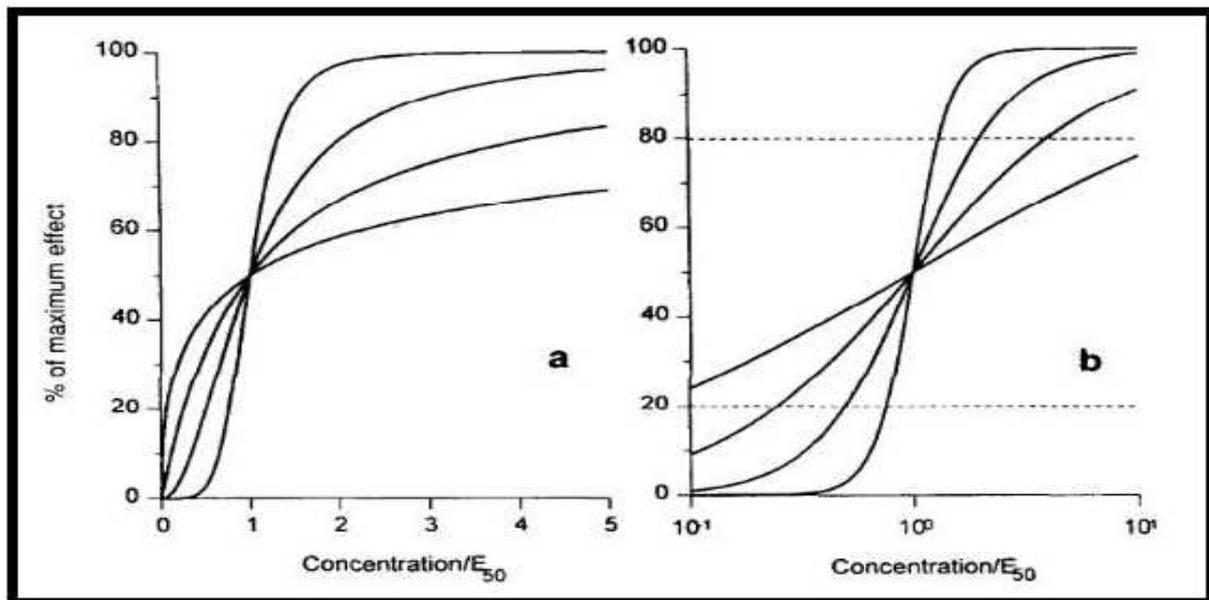


FIGURE 3.8: Relation entre concentration et effet résultant du modèle E_{max} sigmoïde pour différentes valeurs de n dans un tracé normal (a) et dans un tracé semi logarithmique (b) [Meibohm and Derendorf, 1997]

IV Modélisation PK/PD

L'utilisation rationnelle des médicaments et la conception des régimes posologiques efficaces est facilitée par l'appréciation des relations entre la dose administrée d'un médicament, sa concentration dans les fluides corporels et l'intensité de son effet pharmacologique. La dose nécessaire d'un médicament pour obtenir un certain effet souhaité peut être déterminée à partir des propriétés PK et PD de celui-ci [Gibaldi et al., 1971].

La PK sert à étudier et à décrire la concentration du médicament dans les fluides corporels, préféralement dans le sang, après l'administration d'une certaine dose. Quant à la PD, elle permet d'étudier et de décrire l'intensité de l'effet du médicament en fonction de sa concentration mesurée.

Pour résumer la pharmacocinétique est l'étude de « ce que fait le corps au médicament » alors que la PD représente l'étude de « ce que fait le médicament au corps » [Holford and Sheiner, 1982].

La modélisation PK/PD combine les deux études dans le but d'établir des modèles qui décrivent l'effet d'un médicament en fonction du temps et en fonction de la dose injectée.

Un modèle PK/PD intégré est constitué d'un composant de modèle PK qui décrit l'évolution temporelle d'un médicament dans un fluide corporel et un composant PD qui relie cette concentration à l'effet du médicament.

Les modèles PK/PD servent essentiellement à extrapoler les relations dose-effet d'un médicament à partir d'une dose unique ou de multiples doses et dans certains cas dans de multiples situations de dosage de différents médicaments. Lorsque les relations concentration-temps et concentration-effet des

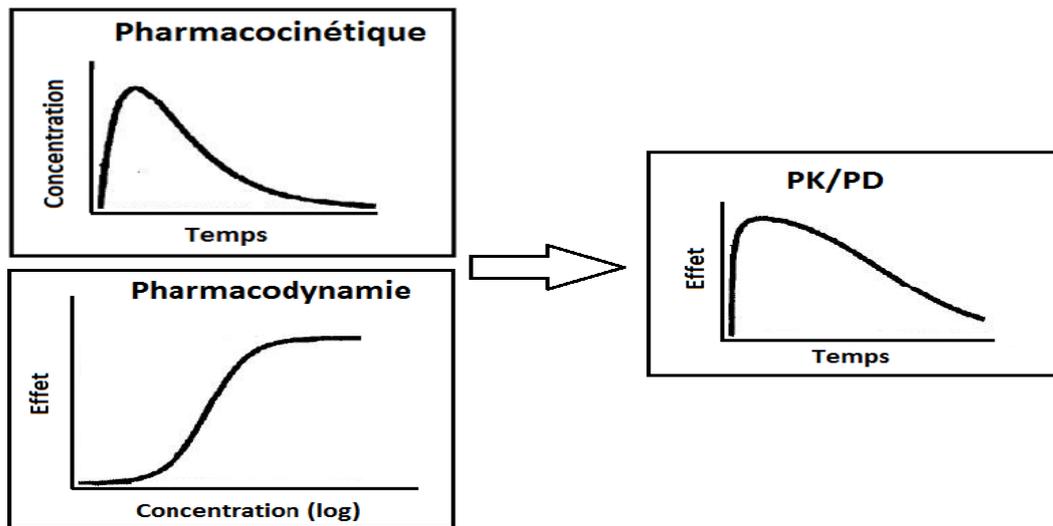


FIGURE 3.9: Relation entre pharmacocinétique et pharmacodynamie et modélisation PK/PD

médicaments sont connues, il est possible de prédire la structure temporelle de leurs effets pharmacologiques, leurs intensités maximales ainsi que les durées d'action.

V Relation dose-réponse

La courbe dose-réponse aussi appelée courbe dose-effet représente une donnée de base en pharmacologie, afin d'obtenir une information quantitative sur l'importance de l'effet pharmacologique d'un médicament ou d'une molécule en fonction de la dose (relation dose-réponse). L'effet pharmacologique est mesuré pour des doses croissantes du médicament à étudier et les mesures peuvent être prises sur des modèles *in vivo* ou sur des organes isolés. La courbe dose-réponse est de forme asymptotique ou sigmoïde si l'on utilise des coordonnées semi-logarithmiques.

L'effet mesuré peut être exprimé en valeur absolue ou en pourcentage de l'effet maximum.

La [Figure 3.10](#) est une représentation des éléments essentiels à retenir lors du tracé de la courbe dose-réponse, la dose seuil à partir de laquelle l'effet commence à apparaître et la dose à partir de laquelle l'effet maximal est atteint.

Entre la dose seuil et jusqu'à la dose donnant l'effet maximal, toute augmentation de dose entraîne une augmentation de l'effet pharmacologique. La relation est linéaire et la pente de la droite représente une des caractéristiques de l'activité de la molécule du médicament utilisé. En effet, plus la pente est raide plus l'augmentation de l'effet est provoqué par une faible variation de la dose ce qui entraîne une moindre maniabilité du médicament [[Chou and Talalay, 1984](#)].

Pour des doses supérieures à celle provoquant l'effet maximal, toute augmentation n'entraîne aucun effet pharmacologique. Au-delà de ce seuil toute augmentation de dose devient inutile voire même, elle

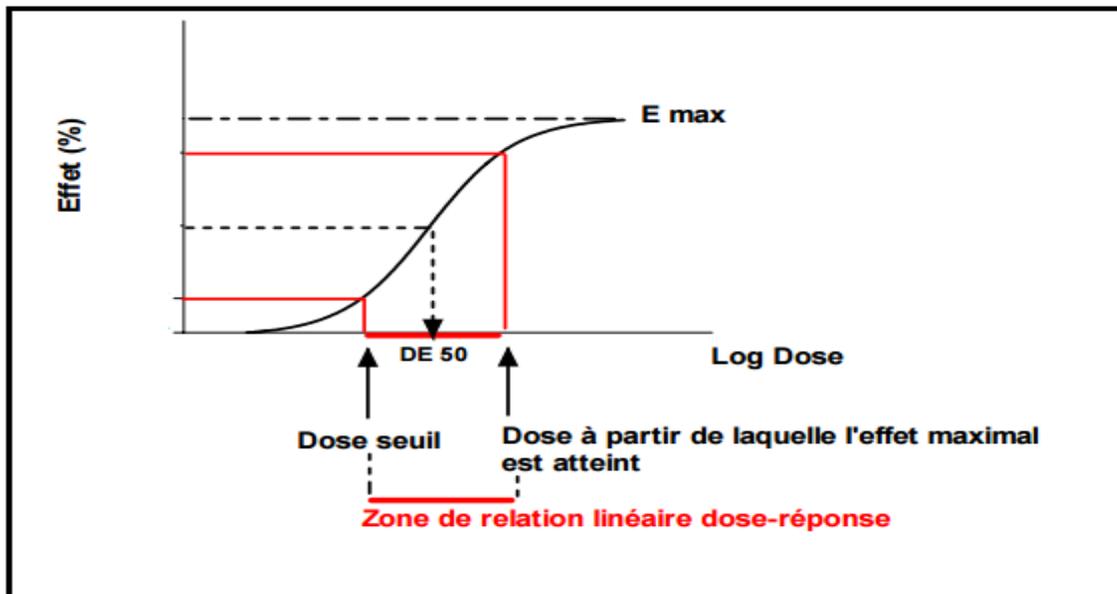


FIGURE 3.10: Courbe dose-réponse et paramètre à retenir (dose seuil, dose à effet maximal et la dose DE50 à laquelle 50% de l'effet maximal sont atteints) [J.Louchahi, 2014]

expose à la survenue des effets toxiques aussi appelés effets indésirables [Nicholas et al., 1981].

En effet la posologie d'un médicament doit aboutir à une concentration C_{max} comprise entre la concentration minimale efficace et la concentration toxique.

La Figure 3.11 est une représentation schématique de la courbe dose-réponse en précisant bien la marge thérapeutique située entre le seuil d'efficacité et celui de toxicité.

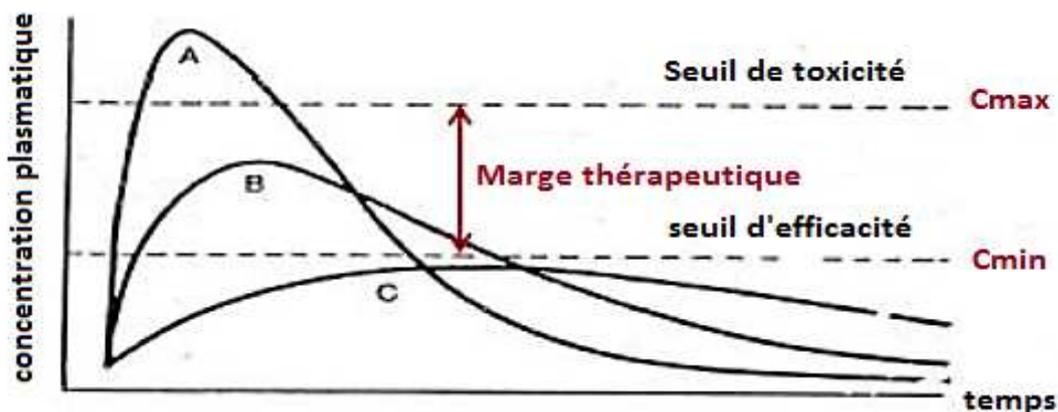


FIGURE 3.11: Concentration plasmatique en fonction du temps (A) courbe dans le cas de l'administration d'une dose donnant un effet toxique et dépassant la marge thérapeutique, (B) courbe dans le cas de l'administration d'une dose donnant un effet souhaitable situé dans la marge thérapeutique, (c) courbe dans le cas de l'administration d'une dose inefficace donnant un effet situé au-dessous de la marge thérapeutique [J.Louchahi, 2014]

Il est possible de déterminer l'intervalle de temps d'administration minimal permettant de se maintenir dans l'intervalle thérapeutique choisi.

En effet la concentration minimale peut être exprimée en fonction de ce paramètre appelé τ_{max}

et de la concentration maximale comme le montre l'Equation 3.23 [Bourguignon, 2009] et à partir de cette équation τ_{max} peut être déterminé comme le montre l'Equation 3.24 ([Bourguignon, 2009], [J.Louchahi, 2014]).

$$C_{min} = C_{max} \cdot e^{-(K_e \cdot \tau_{max})} \quad (3.23)$$

$$\tau_{max} = 1.44 \cdot t_{\frac{1}{2}} \cdot \ln\left(\frac{C_{max}}{C_{min}}\right) \quad (3.24)$$

Pour conclure, la courbe dose-effet est utilisée pour décrire un effet pharmacologique, comme elle peut servir à établir une relation entre posologie et effet thérapeutique ou entre posologie et effets indésirables.

Conclusion

Ce chapitre est une recherche bibliographique sur la modélisation PK/PD qui permet de modéliser l'évolution de l'effet d'un médicament en fonction de la dose injectée et du temps.

La PK est l'étude du devenir du médicament dans le corps, les études PK nous permettent de décrire l'évolution de la concentration plasmatique en fonction du temps et en fonction de la dose injectée tandis que la PD nous permet d'évaluer la réaction du corps à ce médicament et de mesurer l'effet de la dose injectée en fonction de la concentration plasmatique.

Les approches décrites dans ce chapitre seront mises en œuvre dans la partie 2 de la thèse pour (i) modéliser la PK de certains médicaments contre l'ostéoporose et (ii) modéliser numériquement les effets de ces médicaments (PD) à l'aide de la méthode des éléments finis.

Chapitre 4

Modélisation mathématique des activités cellulaires

Introduction

Plusieurs chercheurs se sont intéressés à la modélisation des activités cellulaires (principalement les ostéoclastes et les ostéoblastes) qui rentrent en jeu lors du processus de remodelage osseux. L'objectif de ce chapitre est de donner un aperçu bibliographique sur les modèles mathématiques décrivant la dynamique des activités cellulaires existants. Cette étude nous sera très utile par la suite pour la construction d'un modèle mécano-biologique de remodelage osseux avec prise en compte des activités cellulaires.

I Activation des cellules ostéoclastes-ostéoblastes

La différenciation et l'activation des cellules ostéoclastes font intervenir des interactions avec les ostéoblastes et les cellules stromales. Ces deux phénomènes sont régulés par trois voies de signalisation, activées par M-CSF (macrophage colony-stimulating factor), RANKL (receptor activator of NF κ ligand) et ITAM-dépendant (Immunoreceptor Tyrosine-Based Activation Motif)

[[Eghbali-Fatourehchi et al., 2003](#)]; [[Teitelbaum, 2007](#)].

Suite à la simulation par RANKL, le récepteur de surface cellulaire, appelé RANK (Receptor Activator of NF κ β), agit sur les précurseurs des ostéoclastes engendrant leur différenciation en ostéoclastes murs. Cette simulation peut être inhibée par l'ostéoprotégérine (OPG), une protéine libérée par les ostéoblastes, et qui constitue un des principaux facteurs pouvant inhiber la différenciation des ostéoclastes, et par conséquent, la résorption osseuse. Les acteurs de la triade sont [[Ghani et al., 2012](#)] :

RANKL : C'est une protéine liée à la membrane cellulaire. Elle est synthétisée par les cellules du stroma médullaire, les ostéoclastes et les ostéoblastes. Elle a pour rôle la différenciation et la maturation des ostéoclastes.

OPG : Il s'agit d'un récepteur leurre se liant à RANKL. Il est synthétisé par les ostéoblastes et appartient à la famille des récepteurs de TNF. Son rôle est d'inactiver la différenciation, la maturation et la survie des ostéoclastes.

RANK : Correspond à un récepteur transmembranaire du RANKL. Il appartient à la famille des récepteurs du TNF, avec une expression unique dans les ostéoclastes. Il a pour rôle d'assurer la différenciation et la survie des ostéoclastes.

La régulation des ostéoblastes se fait essentiellement sur la voie de signalisation Wingless type (Wnt), qui favorise la différenciation ostéoblastique à partir des progéniteurs ostéochondraux, stimule la prolifération des ostéoblastes et augmente la survie des ostéoblastes et des ostéocytes [Ghani et al., 2012].

L'IGF-1 (Insuline-Like Growth Factor) : elle active la prolifération ostéoblastique et la synthèse de collagène de type I.

Le TGF β (Transforming Growth factor β) : il accélère la prolifération des ostéoblastes ainsi que le collagène de type I dans le but de stimuler la formation osseuse. Il inhibe également la résorption osseuse en contrôlant la différenciation des ostéoclastes à travers l'augmentation de l'OPG par les cellules stromales et les ostéoblastes. Sans oublier qu'il favorise aussi la mort des ostéoclastes par apoptose.

II Différents modèles existants

Les ostéoclastes ont été découverts dans les années dix-huit cent soixante-dix et les premiers travaux qui ont été réalisés sur ces cellules datent de l'année 1873 [Kölliker, 1873]. Quant aux premiers travaux sur les ostéoblastes, ils sont venus un peu plus tard par les équipes de Friedenstein et Owen [Friedenstein, 1976], [Ashton et al., 1980]. Par la suite plusieurs travaux ont été menés sur le couple ostéoclaste/ostéoblaste. Des travaux qui se sont intéressés à leur génération [Aubin, 1998], [Turner, 1998] et d'autres à leur fonctionnement [Roodman, 1999] [Boyle et al., 2003] [Troen, 2003].

Ce n'est qu'à partir des années deux mille que les modèles mathématiques cellulaires d'adaptation osseuses sont apparus.

II.1 Modèle de Komarova et al. (2003)

En 2003 Komarova et al. [Komarova et al., 2003] ont proposé un modèle mathématique afin de décrire la dynamique des populations cellulaires au niveau d'un site de remodelage osseux, un système d'équations différentielles :

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = \alpha_1 x_1^{g_{11}} x_2^{g_{21}} - \beta_1 x_1 \\ \frac{dx_2}{dt} = \alpha_2 x_1^{g_{12}} x_2^{g_{22}} - \beta_2 x_2 \end{cases} \quad (4.1)$$

x_1 et x_2 désignent respectivement les nombres d'ostéoclastes et d'ostéoblastes, α_i et β_i représentent respectivement les activités de production et d'élimination des ostéoclastes et ostéoblastes et finalement les paramètres g_{ij} représentent les facteurs autocrines et paracrines responsables de la régulation de la différenciation des cellules.

La variation de la masse osseuse est décrite par :

$$\frac{dz}{dt} = -k_1 x_1 + k_2 x_2 \quad (4.2)$$

Où z représente la masse osseuse totale, k_1 représente l'activité normalisée de la résorption et k_2 l'activité normalisée de la formation de l'os. x_1 désigne le nombre des ostéoclastes actifs sur le site osseux et x_2 désigne le nombre des ostéoblastes actifs sur le site osseux.

Ce modèle mathématique a révélé que les interactions entre les ostéoblastes et les ostéoclastes entraînent un comportement complexe non linéaire du système.

II.2 Modèle de Martin & Buckland-Wright (2004)

Martin et Buckland-Wright [Martin and Buckland-Wright, 2004] ont développé un modèle mathématique simple qui vise à prédire la profondeur de l'érosion et la durée des phases de résorption osseuse pour l'os trabéculaire d'un adulte ne présentant pas de pathologie osseuse. Les équations de Michaelis-Menten (M-M) ont été utilisées pour décrire l'évolution des taux de l'activité cellulaire au cours des deux phases de la résorption, en se basant sur les données histomorphométriques et les interactions cellulaires se produisant dans le microenvironnement osseux.

L'activité des ostéoclastes A_{ocl} est décrite par l'Equation 4.3 :

$$A_{ocl} = \left[\frac{V_{max,ocl} \cdot RANKL_{eff}}{RANKL_{eff} + K_{m,ocl}} \right] \cdot F_{M-CSF} \quad (4.3)$$

où $V_{max,ocl}$ désigne la vitesse maximale de l'activité des ostéoclastes, le substrat a été supposé être limité par le RANKL efficace, $K_{m,ocl}$ désigne la constante de Michaelis-Menten pour la résorption

ostéoclastique, avec F_{M-CSF} la présence du facteur stimulant de la colonie des macrophages. La quantité de substrat disponible pour la résorption osseuse a été supposée être limitée par la quantité de RANKL disponible pour être combinée avec le RANK actif. Donc, l'inhibition compétitive de l'OPG par RANKL a été simulée par le rapport de RANKL à l'OPG aussi appelé RANKL efficace $RANKL_{eff}$ donné par l'Equation 4.4 :

$$RANKL_{eff} = \frac{RANKL}{OPG} \quad (4.4)$$

L'effet de la rétroaction de la $TGF\beta 1$ sur la résorption osseuse par inhibition de l'OPG, a été simulé et décrit par l'Equation 4.5 :

$$OPG = TGF\beta \cdot TGF_{OPGdep} \quad (4.5)$$

En raison de la concentration relativement élevée de $TGF\beta$ dans la matrice osseuse, ainsi que ses multiples fonctions au cours de la résorption, les effets de $TGF\beta$ ont été choisis pour représenter les principaux effets de rétroaction des facteurs de croissance libérés de la matrice au cours de la résorption.

II.3 Modèle de Lemaire et al. (2004)

En 2004, une étude a été réalisée par [Lemaire et al., 2004] dont l'objectif est de présenter le comportement fonctionnel des BMUs responsables du remodelage osseux. Ce modèle fait intervenir le trinôme RANK, RANKL et OPG en prenant en compte l'action de régulation $TGF\beta$ sur les cellules osseuses.

Les équations proposées dans ce modèle décrivant les changements dans les populations cellulaires au cours du temps sont données en Equation 4.6, Equation 4.7 et Equation 4.8 :

$$\frac{dOB_p}{dt} = D_{OB_u} \cdot \pi_{act,OB_u}^{TGF-\beta} - D_{OB_p} \cdot OB_p \cdot \pi_{rep,OB_p}^{TGF-\beta} \quad (4.6)$$

$$\frac{dOB_a}{dt} = D_{OB_p} \cdot OB_p \cdot \pi_{rep,OB_p}^{TGF-\beta} - A_{OB_a} \cdot OB_a \quad (4.7)$$

$$\frac{dOC_a}{dt} = D_{OC_p} \cdot OC_p \cdot \pi_{act,OC_p}^{RANKL} - A_{OC_a} \cdot OC_a \cdot \pi_{act,OC_p}^{TGF-\beta} \quad (4.8)$$

Avec D_{OB_u} , D_{OB_p} et D_{OC_p} les taux de différenciation des progéniteurs d'ostéoblastes libres, les cellules précurseurs des ostéoblastes et les cellules précurseurs des ostéoclastes, respectivement. $\pi_{act,OB_u}^{TGF-\beta}$,

$\pi_{rep,OB_p}^{TGF-\beta}$ et $\pi_{act,OC_p}^{TGF-\beta}$ désignent les fonctions de l'activateur lié à la TGF β fixée à ses récepteurs sur les ostéoblastes et les ostéoclastes. π_{act,OC_p}^{RANKL} est la fonction de l'activateur lié au RANKL fixé à ses récepteurs RANK sur les cellules précurseurs des ostéoclastes OC_p . A_{OB_a} et A_{OC_a} sont les taux d'apoptose des ostéoblastes et des ostéoclastes actifs. Les taux de différenciation et d'apoptose se réfèrent au nombre absolu de cellules par unité de temps.

Suite à une simulation numérique du modèle, ce dernier a permis d'estimer la sensibilité du processus de remodelage osseux (ou BMU) pour les changements dans le microenvironnement osseux associés à des changements des caractéristiques des cellules. Les résultats obtenus ont suggéré que le profil d'expression du RANKL permet aux BMUs d'être plus réactives fonctionnellement.

II.4 Modèle de Komarova (2005)

En 2005, un modèle mathématique a été développé par Komarova [Komarova, 2005] qui se base sur le modèle mathématique de [Komarova et al., 2003]. Ce nouveau modèle décrit la régulation du remodelage osseux par la PTH.

Une première hypothèse a été de considérer que la PTH augmente uniquement le rapport $\frac{RANKL}{OPG}$ en changeant les expressions de RANKL et OPG pour les ostéoblastes, et ainsi augmenter la capacité des ostéoblastes et de leurs précurseurs à recruter des ostéoclastes. La deuxième hypothèse a été de considérer que la PTH est capable de promouvoir directement la formation et la survie des ostéoblastes. Ces hypothèses ont abouti à un système d'équations différentielles similaires à celui de [Komarova et al., 2003] mais tout en prenant en compte l'effet de la PTH sur le remodelage osseux et ceci est décrit par l'Equation 4.9 :

$$g_{21} = f(PTH) = step(t_0, d) \quad (4.9)$$

Où g_{21} est la régulation des ostéoblastes par les ostéoclastes, t_0 est le moment d'application de la PTH et d représente la durée des changements du rapport $\frac{RANKL}{OPG}$ engendré par la PTH. Step est la fonction de Heaviside.

II.5 Modèle de Maldonado et al. (2006)

En 2006, Maldonado et al. [Maldonado et al., 2006] ont proposé un modèle mathématique qui décrit l'adaptation osseuse tout en considérant les ostéocytes comme mécano-transducteurs.

Au cours du processus de la mécano-transduction, la force des stimuli mécaniques F_{sti} est détectée par les ostéocytes, engendrant la libération des facteurs NO et PGE_2 .

Les dynamiques de NO sont exprimées par l'Equation 4.10 :

$$\frac{dx_{no}}{dt} = k_{yno} \cdot F_{sti} - k_{nod} \cdot x_{no} + x_{noe} \quad (4.10)$$

où k_{yno} désigne le taux constant de NO libéré par les ostéocytes, k_{nod} désigne un terme de dégradation avec un taux constant, x_{noe} désigne un input externe.

Les dynamiques de PGE_2 sont exprimées par la relation Equation 4.11 :

$$\frac{dx_{pge}}{dt} = k_{ypge} \cdot F_{sti} + k_{nopge} \cdot x_{no} - k_{pged} \cdot x_{pge} + x_{pgeex} \quad (4.11)$$

où k_{ypge} désigne le taux constant de PGE_2 libéré par les ostéocytes, k_{nopge} désigne le taux constant de l'augmentation de PGE_2 par NO, k_{pged} désigne un terme de dégradation avec un taux constant, l'input externe x_{pgeex} est également pris en compte.

Dans ce modèle, les facteurs locaux NO et PGE_2 utilisent la voie RANK/RANKL/OPG pour influencer les interactions entre les ostéoclastes et les ostéoblastes.

II.6 Modèle de Moroz et al. (2006)

En 2006 Moroz et al, [Moroz et al., 2006] se sont basés sur le modèle développé par [Komarova et al., 2003], pour proposer un modèle mathématique qui présente une boucle supplémentaire de régulation, basée sur l'activité des ostéocytes. Cette approche a abouti à un système à quatre équations, montrant un comportement stable-quasi-cyclique. Ce modèle dynamique a été exprimé par les équations Equation 4.12 :

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = f_{OCI}^+(x_1, x_{3s} - x_3) - f_{OCI}^-(x_2, x_3) \\ \dot{x}_2 = f_{OBI}^+(x_{4s} - x_4) - f_{OBI}^-(x_3, x_4) \\ \dot{x}_3 = f_{OCt}^+(x_4) - f_{OCt}^-(s, x_3) \\ \dot{x}_4 = f_B^+(x_2 - x_{2s}) - f_B^-(x_1, x_{1s}) \end{cases} \quad (4.12)$$

où x_1 représente la concentration relative des ostéoclastes (OCI), x_2 la concentration relative des ostéoblastes (OBI), x_3 la concentration relative des ostéocytes (OCt), x_4 la masse relative de l'os (B), s le niveau de la contrainte mécanique. x_{1s} , x_{2s} , x_{3s} , x_{4s} désignent les valeurs des variables à l'état stable. Les fonctions $f_{OCI}^+(x_1, x_3)$, $f_{OBI}^+(x_4)$, $f_{OCt}^+(x_4)$, $f_B^+(x_2)$ décrivent les boucles de rétroaction positive de la régulation autocrine et paracrine, et les fonctions $f_{OCI}^-(x_2, x_3)$, $f_{OBI}^-(x_4)$, $f_B^-(x_1)$ décrivent les rétroactions négatives de la régulation.

Ce modèle a été étudié en utilisant un certain nombre de fonctions, afin d'examiner sa capacité à simuler le comportement dynamique du cycle de remodelage osseux. En considérant la participation

active des ostéocytes dans la régulation des BMUs, le modèle mathématique proposé s'approche de la réalité en le comparant aux modèles antérieurs.

II.7 Modèle de Wimpenny & Moroz (2007)

L'étude de [Wimpenny and Moroz, 2007] développée en 2007 avait comme objectif principal le développement d'une approche permettant la formulation et l'interprétation du contrôle paracrine et autocrine en termes de régulation allostérique au lieu de la forme fractale.

Le modèle proposé se base sur leur modèle de 2006 [Moroz et al., 2006] et le système d'équation proposé est exprimé dans l'Equation 4.13 :

$$\begin{cases} \dot{x}_1 &= a_1 \cdot x_1 \cdot \frac{x_3}{K_{m_3} + x_3} - \beta_1 \cdot \frac{x_2}{K_{m_2} + x_2} \cdot x_3 \\ \dot{x}_2 &= a_2 \cdot \frac{x_1}{K_{m_1} + x_1} - \beta_2 \cdot x_3 - \beta_{22} \cdot x_4 \\ \dot{x}_3 &= a_3 \cdot x_4 - s \cdot x_3 \\ \dot{x}_4 &= -k_1(x_1 - 1) + k_2(x_2 - 1) \end{cases} \quad (4.13)$$

où $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$ sont des constantes autocrines et paracrines (pour la production des cellules), $\beta_1, \beta_2, \beta_{22}$ sont les constantes de dégradation ou d'élimination, k_1, k_2 sont des constantes de la résorption et de la formation osseuse directe, s est la valeur de la contrainte mécanique.

II.8 Modèle de Hambli et al. (2012)

En 2012, Hambli et al. [Hambli et al., 2012] ont développé un modèle mathématique permettant de décrire certaines phases intervenant dans le phénomène de la transduction par les ostéocytes. Le modèle tient compte des activités mécaniques transmises localement aux ostéocytes et la régulation du Calcium. Ces deux stimuli déclenchent une cascade de processus biochimiques aux seins d'un ostéocyte qui déclenche les activités des ostéocytes/ostéoblastes.

Hambli et al, proposent une équation couplée permettant de décrire le signal mécano-biologique détecté par une cellule ostéocyte sous la forme suivante :

$$\psi = W_m \cdot f_m + W_{PTH} \cdot f_{PTH} + W_{NO} \cdot f_{NO} + W_{PGE2} \cdot f_{PGE2} \quad (4.14)$$

f_m, f_{PTH}, f_{NO} et f_{PGE2} désignent respectivement, la contrainte de cisaillement du fluide appliqué à la membrane des ostéocytes, le niveau de PTH physiologique produit par la glande parathyroïde, le niveau physiologique de l'oxyde nitrique (NO) et le niveau physiologique de prostaglandine E2 (PGE2). W_m, W_{PTH}, W_{NO} et W_{PGE2} sont des facteurs de pondération.

Conclusion

La modélisation des activités cellulaires est très importante et représente un intérêt scientifique majeur pour les chercheurs. Ce chapitre est un aperçu bibliographique des principaux modèles mathématiques décrivant les activités cellulaires existants. Dans la suite des travaux proposés dans cette thèse un chapitre sera consacré au choix du modèle mathématique le plus adapté à notre travail.

Chapitre 5

Formulation d'une loi de comportement mécanique couplée à la minéralisation et à la fatigue osseuse

Introduction

Le comportement mécanique de l'os est un paramètre très important dans la détermination de l'évolution de la densité osseuse. Comme ça a été évoqué dans le chapitre 1, le comportement mécanique de l'os est très complexe et il existe plusieurs études scientifiques qui se sont intéressé à l'étudier.

L'endommagement par fatigue ainsi que la minéralisation osseuse sont aussi des facteurs déterminants dans le choix de la loi de comportement mécanique qui sera appliquée lors de notre étude et ceci vient du fait que ces paramètres influencent l'activité des cellules osseuses et donc l'évolution de la masse.

L'objectif de ce chapitre est de formuler une loi de comportement mécanique couplée à la fois à l'endommagement par fatigue et à la minéralisation osseuse.

I Endommagement par fatigue

Il existe quatre méthodes pour caractériser l'endommagement d'un matériau et ceci se fait en fonction des sollicitations que celui-ci subit [[Krajcinovic and Selvaraj, 1984](#)] :

- Les défauts et les fissures qui apparaissent à l'échelle microscopique du matériau comme les défauts au niveau de la porosité ou de la densité du matériau.
- Les changements au niveau des propriétés physiques du matériau.

- Les changements au niveau des propriétés mécaniques du matériau.
- Les changements au niveau de la durée de vie du matériau.

L'os est considéré comme un des matériaux subissant le plus de contraintes mécaniques néanmoins des contraintes cycliques et c'est pour cette raison qu'il sera naturellement endommagé.

Les symptômes de l'endommagement de l'os résultent en une perte de ses caractéristiques mécaniques élastiques, son vieillissement, sa fatigue et une altération au niveau de ses propriétés physiques. Afin d'exprimer cette détérioration au niveau de ses propriétés mécaniques, une loi d'endommagement doit être utilisée. Dans la littérature plusieurs chercheurs se sont intéressés à cette loi d'endommagement et ont montré qu'elle dépend de plusieurs facteurs. Dans les travaux de [Martin, 1992]; [Zioupos et al., 1996]; [Zioupos and Casinos, 1998]; [Nagaraja et al., 2005] il a été montré que l'endommagement D dépend de l'amplitude des contraintes σ et de l'amplitude des déformations ϵ .

Dans ses travaux, Chaboche [Chaboche, 1981] introduit la notion de cycle de vie dans la modélisation de l'endommagement résultant d'un effort cyclique. La rupture d'un matériau correspond à l'atteinte de l'endommagement maximal égal à 1 après un certain nombre de cycles N et le cycle final est noté N_f .

Donc N_f correspond au dernier cycle avant la rupture et ceci à amplitude de déformation ou de contrainte donnée et bien déterminée. N_f est exprimé comme l'indique l'Equation 5.1 : [Pattin et al., 1996]; [Rüberg, 2003] :

$$N_f = C\Delta\epsilon^{-\delta} \quad (5.1)$$

où C et δ sont des constantes définies par fittage avec des données expérimentales. Il est primordial de mentionner que le cycle de vie N_f ne suit pas le même comportement en sollicitation de compression (c) ou de traction (t) [Pattin et al., 1996]; [Martin et al., 1998] comme l'illustre la Figure 5.1.

Dans la littérature, il existe différentes lois qui expriment le cycle de vie N_f . Toutes les lois sont exprimées en se basant sur des résultats expérimentaux.

En 1996, Pattin et al. [Pattin et al., 1996] expriment le cycle de vie N_f pour l'os cortical sollicité en compression dans un premier temps et en traction dans un deuxième temps :

$$N_{f,c} = \frac{1 - e^{-C_1}}{C_2} \cdot \epsilon^{-\delta_1} \quad (5.2)$$

$$N_{f,t} = \frac{1 - e^{-C_3}}{C_4} \cdot \epsilon^{-\delta_2} \quad (5.3)$$

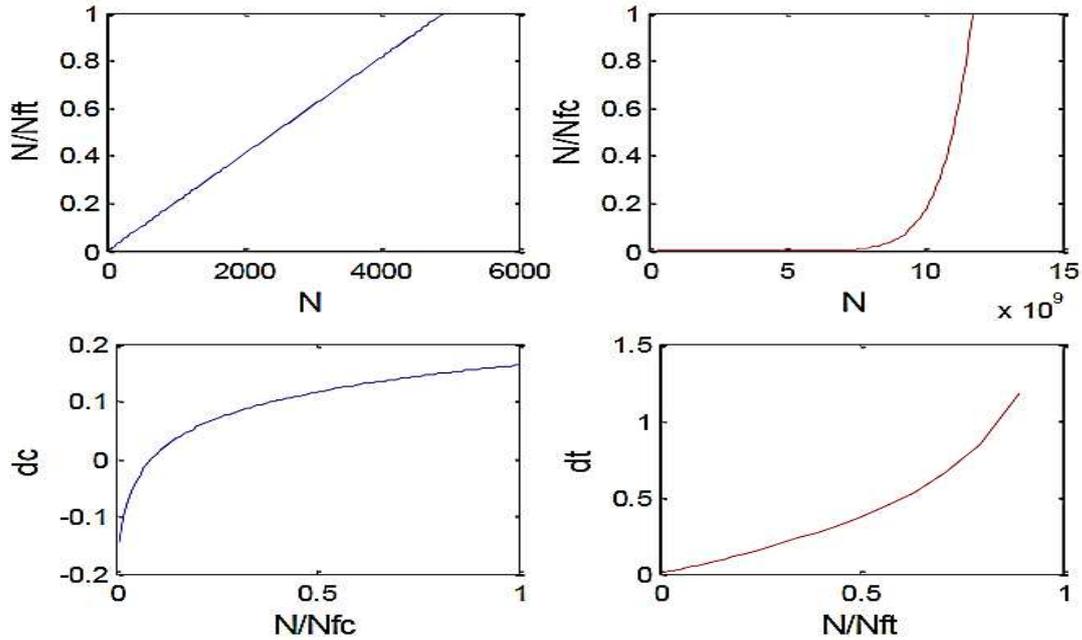


FIGURE 5.1: Evolution du cycle de fatigue et de l'endommagement en fonction de la nature de sollicitation (compression (c) et tension (t)) [Rieger, 2011]

Deux ans plus tard, en 1998 Martin propose dans ses travaux [Martin et al., 1998] deux expressions du cycle de vie N_f pour l'os cortical et toujours sous les mêmes conditions c'est-à-dire sous sollicitation en compression et en traction :

$$N_{f,c} = 1.479 \cdot 10^{-21} \cdot \epsilon^{-10.3} \quad (5.4)$$

$$N_{f,t} = 3.630 \cdot 10^{-32} \cdot \epsilon^{-14.1} \quad (5.5)$$

Toujours dans la même année 1998, Zioupos et Casinos [Zioupos and Casinos, 1998] proposent une autre expression du cycle de vie N_f pour l'os cortical sollicité en traction :

$$N_{f,t} = 10^{-34.5} \epsilon^{-17} \quad (5.6)$$

La connaissance du cycle de fatigue ne permet pas de déduire l'état d'endommagement du matériau même si l'on sait que le matériau atteint sa rupture à $N = N_f$, le maximum de cycles de sollicitations. La vitesse de l'endommagement dépend des morphologies et des âges des sujets ainsi que de leurs antécédents et ceci se reflète par un changement des courbures représentées dans la Figure 5.1.

Le calcul de l'endommagement δD s'effectuant pour chaque cycle permet de calculer l'endommagement D^{n+1} au cycle $n+1$:

$$D^{n+1} = D^n + \delta D \quad (5.7)$$

où δD représente l'endommagement incrémental au cycle $n+1$.

Dans le cas de la représentation d'un endommagement non linéaire il est classique d'utiliser la notion $(\frac{1}{N_f})^\beta$ mais il existe d'autres travaux basés sur la caractérisation du cumul non linéaire de l'endommagement.

En 1981, Chaboche [Chaboche, 1981] exprime la loi d'endommagement en fonction du nombre de cycles N et le cycle de vie final N_f .

$$D^{fat} = 1 - \left(1 - \left(\frac{N}{N_f} \right) \left(\frac{1}{1 - \alpha} \right) \right)^{\left(\frac{1}{1 + \beta} \right)} \quad (5.8)$$

Il s'agit d'une expression analytique complexe qui présente un grand nombre de coefficients de corrélation mais qui permet une meilleure description des mécanismes physiques d'endommagement.

L'évolution non linéaire de l'endommagement la plus simple s'exprime comme suit :

$$\delta D = \frac{1}{N_f} \quad (5.9)$$

En fonction du cumul de nombre de cycles N , l'endommagement cumulé s'exprime par :

$$D^{n+1} = D^n + \delta D = \frac{N + 1}{N_f} \quad (5.10)$$

Comme il a été mentionné précédemment le cycle de vie d'un matériau est différent selon le chargement subi (compression ou traction).

En fonction de l'amplitude de déformation [Taylor et al., 2002a], proposent une formulation du cycle de vie en traction et en compression pour l'os trabéculaire :

$$\log N_{fc} = -13.5 \log \left(\frac{\Delta \sigma_{comp}}{E_0} \right) - 25.13 \quad (5.11)$$

$$\log N_{ft} = -28.22 \log \left(\frac{\Delta \sigma_{tens}}{E_0} \right) - 58.43 \quad (5.12)$$

Dans la littérature, [Michel et al., 1993] [Bowman et al., 1998] affirment que les lois et les mécanismes d'endommagement de l'os cortical et l'os trabéculaire sont similaires.

En traçant l'évolution de l'endommagement en compression selon la loi Taylor et al. [Taylor et al., 2002a] exposée par l'Equation 5.11 pour l'os trabéculaire et la loi de Pattin et al. [Pattin et al., 1996] exprimée par l'Equation 5.2 pour l'os cortical, la première est non linéaire contrairement à la deuxième qui est linéaire comme le montre la Figure 5.2. Le plus pertinent dans les résultats trouvés, est la faible

différence qui ne dépasse pas 10% quant à la valeur de l'endommagement maximal qui est $D_c = 0.9$ pour le premier cas et $D_c = 1$ pour le second.

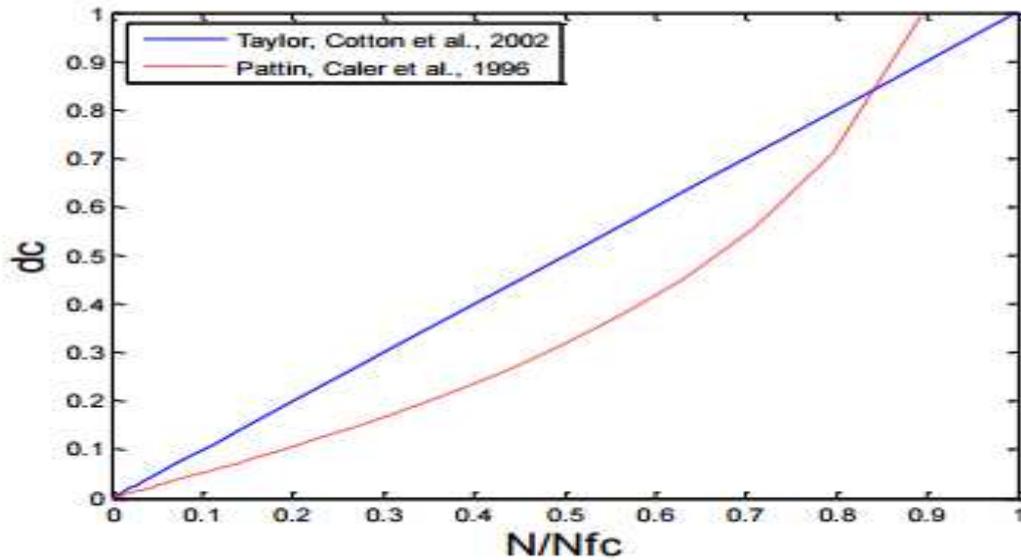


FIGURE 5.2: Evolution de la loi d'endommagement en compression suivant les lois de Pattin et al. [Pattin et al., 1996] et Taylor et al. [Taylor et al., 2002a]

La traduction de l'état d'endommagement sur le comportement mécanique de l'os peut être caractérisée géométriquement à travers les propriétés mécaniques du matériau ou par une formulation thermodynamique. En effet plus l'endommagement est important, plus les propriétés mécaniques de l'os s'affaiblissent comme illustré sur la Figure 5.3 pour le module d'élasticité.

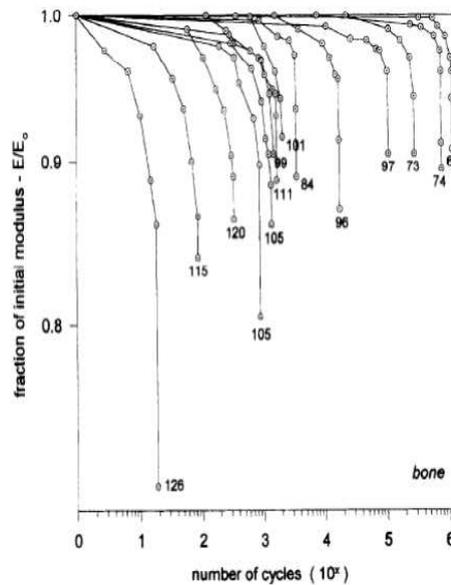


FIGURE 5.3: Réduction du module d'élasticité isotrope de l'os en fonction du nombre de cycles ainsi que les contraintes appliquées dont les valeurs sont indiquées sur le graphique [Zioupou et al., 1996]

Lemaitre et Chaboche [Lemaitre and Chaboche, 1985] définissent la variable d'endommagement par

le rapport :

$$D = \frac{S^D}{S^0} = \frac{S^0 - \tilde{S}}{S^0} \quad (5.13)$$

Où S^0 représente la surface d'un élément et \tilde{S} la surface de résistance effective.

La variable d'endommagement peut être représentée d'une manière plus explicite grâce à la notion de contraintes effectives $\tilde{\sigma}$. En effet dans le cas isotrope unidimensionnel la contrainte se définit par le rapport de la force appliquée par la surface initiale :

$$\sigma = \frac{F}{S^0} \quad (5.14)$$

En effet, la contrainte effective $\tilde{\sigma}$ est celle à appliquer à un matériau non endommagé pour qu'il atteigne le même état d'endommagement D qu'un matériau déjà endommagé et subissant une contrainte σ .

II Minéralisation osseuse

La minéralisation osseuse ou calcification osseuse a lieu lors de la formation de l'os et elle est déterminante dans la notion de résistance mécanique de l'os.

Biologiquement la minéralisation osseuse consiste en la transformation des éléments organiques tels que le calcium et les ions phosphates en éléments inorganiques solides appelés « phosphates de calcium ».

La minéralisation de l'os se fait en deux étapes essentielles comme illustré sur la [Figure 5.4](#).

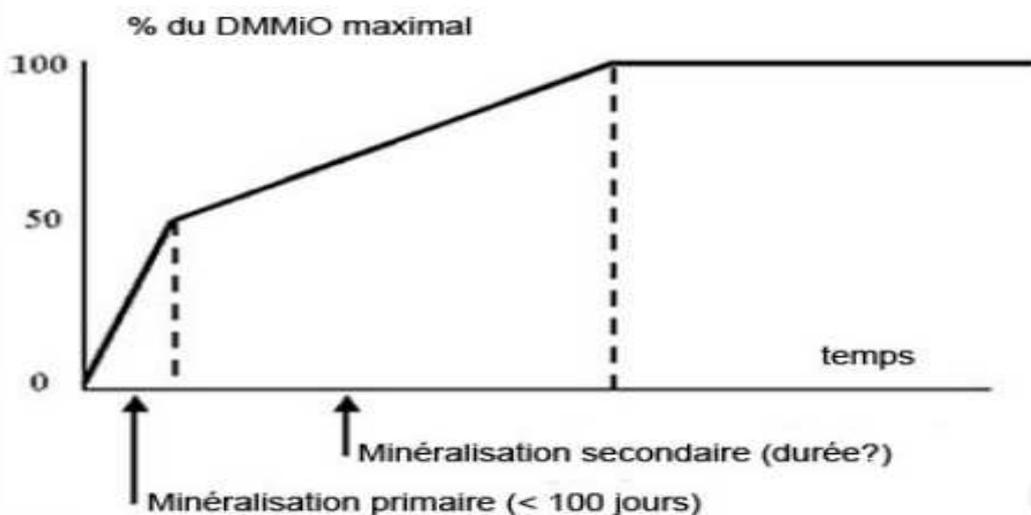


FIGURE 5.4: Evolution de la minéralisation osseuse en deux phases primaire et secondaire en fonction du temps

La première étape est celle de la minéralisation primaire. Sa durée est évaluée à un intervalle de temps allant de quelques heures à quelques jours mais le taux de minéralisation est estimé à 60% environ.

Elle apparait dans les zones interstitielles dans un premier temps pour occuper tout l'espace par la suite.

La seconde phase de minéralisation peut durer plusieurs années jusqu'à la saturation totale de l'os. Et c'est pour cette raison que les os chez les adultes sont plus rigides et moins flexibles que ceux des enfants.

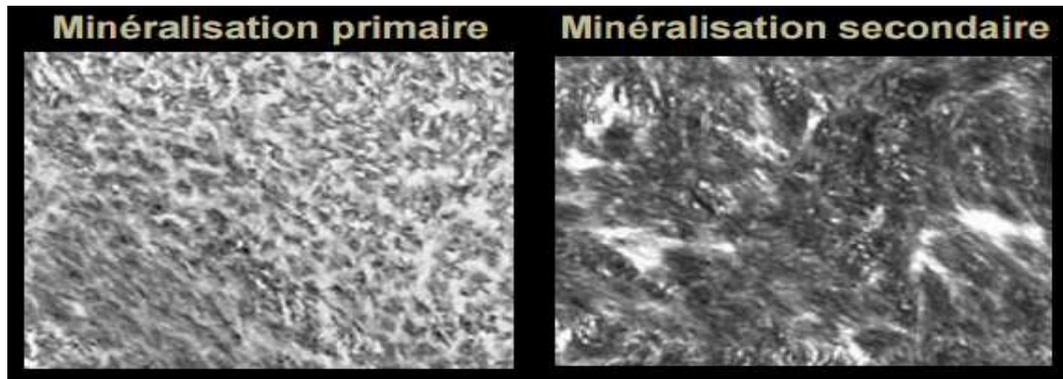


FIGURE 5.5: Structure osseuse après les deux phases de minéralisation

III Modèle mécanique couplé à la fatigue et à la minéralisation

Dans cette partie de ce chapitre, nous allons formuler une loi de comportement mécanique couplée à l'endommagement par fatigue et à la minéralisation osseuse.

L'évolution des propriétés de l'os implique la prise en compte des propriétés mécaniques du tissu osseux. Cela nécessite de faire des hypothèses de simplification.

Il est certain que les propriétés mécaniques de l'os varient en fonction de l'âge et du sexe [Zysset et al., 1999], [Bayraktar et al., 2004], en fonction de l'ethnicité [Nelson and Megyesi, 2004] et en fonction du type et de la localisation de l'os mais pour faciliter le problème il faut faire l'hypothèse sur l'invariabilité des propriétés de l'os en fonction de ces facteurs.

Tout de même il est indispensable de prendre en compte les différences entre les propriétés de l'os cortical et celles de l'os trabéculaire.

Dans notre étude nous ferons l'hypothèse de négliger l'aspect viscoélastique de l'os.

La complexité au niveau de la poroélasticité de l'os nous amène à faire des simplifications au niveau du modèle. Les travaux de Nowinski et Davis [Nowinski and Davis, 1970], considèrent la poroélasticité comme étant un système uniforme qui réunit tous les systèmes poreux comprenant les fluides osseux et la moelle. Cette hypothèse semble très limitative en raison de la forte disparité des ordres de grandeurs de porosité dans l'os et de la diversité des fluides interstitiels.

L'objectif de notre étude est d'établir un modèle général qui décrit le comportement de l'os tout en

prenant compte des éléments influençant son remodelage.

Donc pour des raisons de simplification, nous allons faire des hypothèses sur les systèmes de porosité de l'os. En effet, le système poreux intra-trabéculaire est considéré comme l'un des systèmes poreux les plus importants. Ce système de porosité représente la porosité trabéculaire saturée par la moelle osseuse. La moelle ne s'écoule pas de la même manière que le fluide interstitiel contenu dans les canalicules de l'os étant donné que sa viscosité est deux fois plus importante que celle du fluide interstitiel [Bryant, 1983], et donc dans ce modèle on se propose de modéliser la moelle osseuse en tant que matériau élastique constituant de l'os trabéculaire.

La deuxième hypothèse à faire dans notre modèle est de ne pas prendre en compte l'écoulement du fluide interstitiel osseux et ce choix peut être justifié du fait qu'il ne s'agit pas d'un facteur prédominant dans la régulation du remodelage osseux.

La taille d'un canalicule dans laquelle circule le fluide interstitiel est d'environ 0.1m devant une taille de 50m pour les travées constituant le réseau trabéculaire et ceci fait une différence de 3 ordres de grandeurs environ et donc une modélisation multi échelle s'impose. Pour cela une troisième hypothèse consiste à fondre le système lacune-canalicule au sein du réseau trabéculaire. Une condition à rajouter pour que l'hypothèse soit valable, considérer qu'en chaque point d'intégration il existe un ostéocyte connecté à un ou à plusieurs ostéocytes par l'intermédiaire des canalicules. La Figure 5.6 représente ces canalicules qui définissent le pourtour de l'élément numérique de type triangle ou quadrangle.

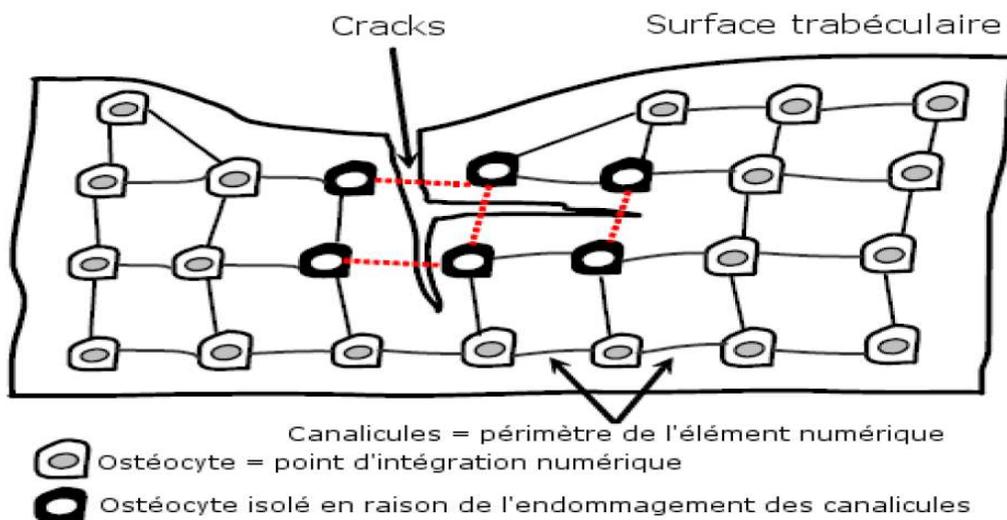


FIGURE 5.6: Réseau ostéocytaire et porosité lacune-canalicule. Les points d'intégration du maillage représentent les ostéocytes et le maillage en lui-même représente les canalicules [Hambli et al., 2016]

Le processus d'incrémentation dans les algorithmes de simulation numérique est exprimé en jour pour la plupart du temps, et de ce fait il est indispensable d'exprimer la seconde phase de minéralisation

s'effectuant sur plusieurs années. Celle-ci s'exprime de la manière suivante :

$$\alpha(t) = \alpha_{max} + (\alpha_0 - \alpha_{max}).e^{-kt} \quad (5.15)$$

α_0 représente la minéralisation issu de la première phase et estimée à 0.1, α_{max} est la minéralisation maximale du tissu osseux et estimée à 0.7 [Rüberg, 2003], [Hernandez et al., 2001] et finalement k représente le paramètre déterminant la vitesse de la minéralisation (pente de la courbe). La minéralisation α s'avère très importante surtout qu'elle joue un rôle essentiel dans la variation de la densité du tissu osseux $\rho_t[g.cm^{-3}]$. Il est donc nécessaire d'exprimer la densité du tissu osseux en fonction de la minéralisation [Hernandez et al., 2001] :

$$\rho_t = 1.41 + 1.29.\alpha(t) \quad (5.16)$$

La densité du tissu osseux ρ_t varie entre $1.41 g.cm^{-3}$ et $2.31 g.cm^{-3}$ [Hernandez et al., 2001] aussi bien pour le tissu cortical que trabéculaire.

Le comportement de l'os s'avère très compliqué. Le choix de la loi de comportement est donc très important et très délicat.

La loi de comportement utilisée dans nos travaux est celle proposée par Hambli et al. [Hambli et al., 2009] et exprimée comme suit :

$$\sigma_{ij} = (1 - D^{fat}).a_{ijkl}.\epsilon_{kl} \quad (5.17)$$

Avec σ_{ij} la contrainte qui est exprimée en fonction de l'endommagement par fatigue D^{fat} exprimé par l'Equation 5.8, ϵ_{kl} représente la déformation et a_{ijkl} le tenseur d'élasticité isotrope.

L'évolution du module de Young E est exprimée en fonction de la densité osseuse ρ , de la minéralisation osseuse α exprimée par l'Equation 5.15 et de l'endommagement par fatigue D^{fat} exprimée par l'Equation 5.8. L'expression du module de Young est telle que :

$$E = C.(1 - D^{fat}).\rho^p.\alpha^q \quad (5.18)$$

Avec C une constante expérimentale, p une constante telle que $2 \leq p \leq 3$ et q une constante définie par Hernandez et al [Hernandez et al., 2003] telle que $q = 2.74$.

IV Stimulus mécanique

L'os est soumis quotidiennement à des sollicitations mécaniques qui peuvent influencer le processus de remodelage osseux. Ces sollicitations sont représentées dans les modélisations mécaniques de l'os sous forme d'un stimulus mécanique.

Plusieurs travaux se sont intéressés à la modélisation du stimulus mécanique et nous pouvons trouver dans la littérature plusieurs modèles. Le stimulus mécanique utilisé dans nos travaux proposés est exprimé sous forme d'énergie de densité tel qu'il a été proposé par Mullender et Huiskes en 1995 [Mullender and Huiskes, 1995] :

$$S(x, t) = \sum_{k=1}^{N_{oc}} f_k(x) \mu_k (S_k - \overline{S}_k) \quad (5.19)$$

Où μ_k représente la sensibilité mécanique de l'ostéocyte k et N_{oc} le nombre des ostéocytes. \overline{S}_k est la valeur seuil du signal transmis aux ostéocytes sachant que l'état d'équilibre peut être obtenu à une valeur près de cette valeur seuil.

Loin de cette valeur seuil \overline{S}_k qui assure l'équilibre, un déséquilibre dans le fonctionnement des ostéoclastes et des ostéoblastes est observé, ce qui entraîne l'os à s'apposer et se résorber.

$f_k(x)$ est une fonction spatiale d'influence définie dans les travaux de [Mullender and Huiskes, 1995] par :

$$f_k(x) = \exp\left(-\frac{d_k(x)}{d_0}\right) \quad (5.20)$$

où $d_k(x)$ représente la distance entre l'ostéocyte k et la surface osseuse x. Le paramètre d_0 est un facteur de normalisation qui limite la zone d'influence des ostéocytes.

S_k est le stimulus mécanique local exprimé en terme de densité d'énergie couplée à l'endommagement par fatigue [Hambli et al., 2009] :

$$S_k = \frac{1}{2} \cdot \frac{((1 - D^{fat}) \sigma_{ij} \cdot \epsilon_{ij})}{\rho} \quad (5.21)$$

Avec : σ_{ij} composante ij du tenseur de contrainte; ϵ_{ij} composante ij du tenseur de déformation; ρ densité de l'os; D variable d'endommagement.

Par conséquent, les propriétés mécaniques et la structure de l'os varient en fonction du remodelage osseux, ce qui conduit à une évolution nécessaire des seuils du stimulus pour déclencher l'adaptation osseuse comme on peut le voir sur la [Figure 5.7](#).

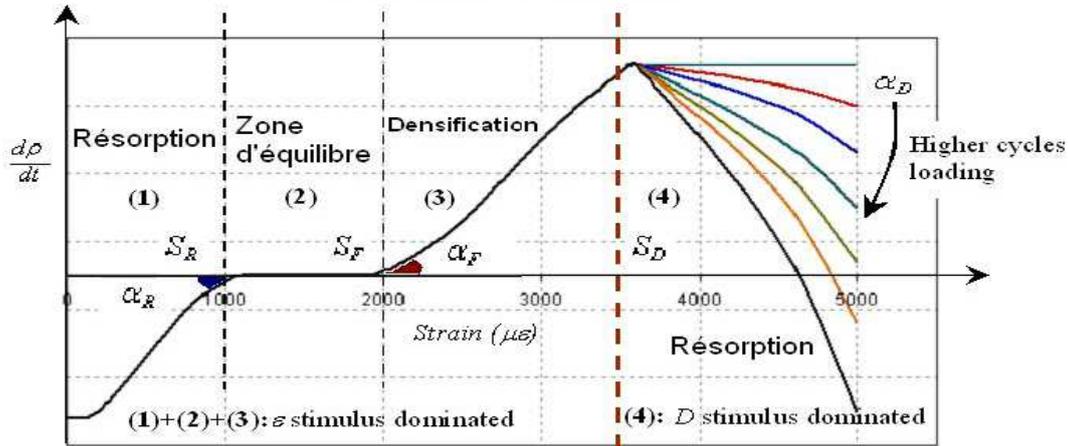


FIGURE 5.7: Variation de la vitesse du remodelage osseux en fonction du stimulus mécanique [Barkaoui et al., 2017]

Quatre zones principales de remodelages osseux sont distinguées en fonction de l'intensité de sollicitation : (i) Zone de résorption (zone sous-sollicitée 'disuse-Zone'), (ii) Zone de formation (zone fortement sollicitée 'overuse-zone'), (iii) Zone d'équilibre (zone inactive 'lazy-zone'), (iv) Zone de dommage excès de déformation (résorption excessive).

Accommodation cellulaire :

Les cellules osseuses s'accommodent avec le chargement mécanique. Pour que l'os s'adapte à un nouvel état de sollicitation mécanique, les cellules osseuses doivent avoir une certaine mémoire de leur environnement mécanique précédent pour déterminer si le nouvel environnement est différent et nécessite une nouvelle réponse [Rüberg, 2003].

Le stimulus de référence S^* est adapté au stimulus appliqué S_k par la fonction asymptotique suivante [Turner, 2002] :

$$S^*(S_k, t) = S_k - (S_k - S_0^*) \cdot e^{-\varphi \cdot t} \quad (5.22)$$

Avec : S_k le stimulus appliqué ; S^* le stimulus de référence ; S_0^* stimulus de référence initial ; t temps ; φ le paramètre d'évolution de l'accommodation cellulaire.

Conclusion

Le comportement mécanique de l'os est très complexe. Comme il a été évoqué dans le chapitre 1, l'os peut être qualifié d'orthotrope, élastique, viscoélastique, poroélastique ou même piézoélectrique. Dans ce chapitre, une loi de comportement mécanique a été proposée.

La prise en compte de l'endommagement par fatigue est nécessaire pour l'os puisque celui-ci subit des contraintes cycliques quotidiennement et c'est pour cela qu'il est naturellement endommagé.

La minéralisation osseuse est aussi un facteur important à prendre en compte. Ceci revient au fait que la rigidité de l'os dépend essentiellement du taux de sa minéralisation.

La loi de comportement proposée dans ce chapitre est une loi élastique isotrope couplée à l'endommagement par fatigue et à la minéralisation osseuse.

Chapitre 6

Développement des modèles PK des médicaments traitant l'ostéoporose

Introduction

L'os est un matériau en perpétuel renouvellement et ce processus est appelé remodelage osseux. Tout déséquilibre au niveau du remodelage osseux peut engendrer des pathologies dont l'ostéoporose qui se traduit par une réduction au niveau de la densité osseuse et donc au niveau de la résistance osseuse conduisant à une augmentation du risque de fracture. Deux types de traitements existent pour cette pathologie, les traitements médicamenteux et les traitements non médicamenteux.

Les traitements médicamenteux sont de trois types : (i) des traitements anti-résorptifs (bisphosphonates, Denosumab. . .), (ii) des traitements ostéoformateurs (le tériparatide. . .) (ii) et les médicaments à action mixte (ranélate de strontium. . .).

L'objectif de ce chapitre est de développer quatre modèles pharmacocinétiques de médicaments contre l'ostéoporose retenus dans le cadre de la thèse, à savoir : Denosumab, Romosozumab, Odanacatib et l'Alendronate. Les développements s'appuient sur l'étude bibliographique effectuée au [Chapitre 3](#).

I Modélisation pharmacocinétique du Denosumab

I.1 Structure et mécanisme d'action du Denosumab

Le Denosumab (Prolia) est un anticorps monoclonal (IgG2) humain qui cible le RANKL, ligand du récepteur RANK. Il appartient à une nouvelle catégorie de médicaments appelée inhibiteur du ligand RANK [[Cummings et al., 2009](#)]. C'est un traitement anti-ostéoclastique qui empêche le développement et l'activation des ostéoclastes, cellules responsables de la résorption de l'os. En effet le Denosumab

se lie spécifiquement au RANKL avec une forte affinité [Hambli et al., 2016]. Il empêche l'activation du récepteur RANK qui se situe à la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs. En bloquant l'interaction RANK/RANKL, le Denosumab inhibe la formation des ostéoclastes et perturbe leur fonctionnement dans le but de limiter la résorption osseuse.

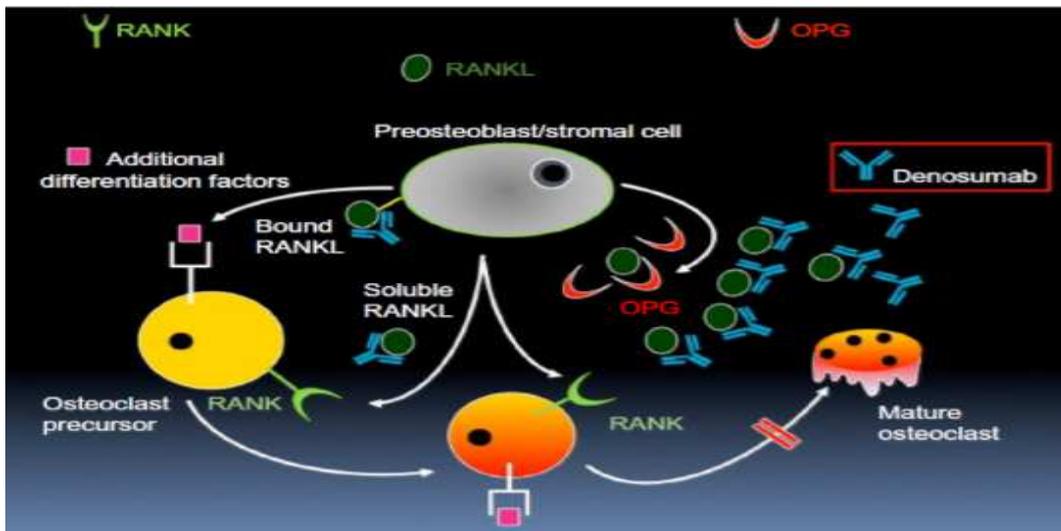


FIGURE 6.1: Figure montrant le mode d'action du Denosumab, blocage de l'interaction RANK/RANKL et inhibition des ostéoclastes [Dalkin and Rosner, 2015]

La commercialisation du Denosumab en France se fait sous le nom de spécialité « Prolia », qui est présenté sous forme d'une solution stérile. Cette solution se vend en flacon ou en seringue pré-remplie de 60mg destinée à être administrée par injection sous cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou l'arrière du bras, une fois tous les six mois et la dose recommandée de ce médicament est de 60mg.

Denosumab fait partie de la famille des médicaments réduisant le risque des fractures vertébrales et non vertébrales dont les fractures de la hanche.

Ce médicament est conseillé pour les femmes ménopausées mais il est également conseillé dans les traitements de la perte osseuse associés aux traitements hormono-ablatifs chez les hommes touchés par le cancer de la prostate et qui ont un risque de fractures vertébrales élevé.

I.2 Effets indésirables et contre-indications du Denosumab

Comme tout médicament, le Denosumab présente des effets indésirables dont des douleurs musculo-squelettiques, des infections urinaires et des infections au niveau des voies aériennes supérieures qui présentent les effets les plus fréquents.

Il existe tout de même d'autres effets indésirables qui sont rares mais en même temps graves dont l'hypocalcémie sévère, l'ostéonécrose de la mâchoire, la fracture atypique du fémur ou aussi la cellulite infectieuse.

I.3 Pharmacocinétique du Denosumab

Comme il a été mentionné dans le [Chapitre 3](#), pour parvenir au site d'action, le médicament doit être avant tout résorbé à partir de son site d'administration. Bien que l'absorption, la biodisponibilité, la distribution et l'élimination du Denosumab n'ont pas été bien définies, les études d'autres anticorps de la même famille et qui sont injectés par la même voie « sous cutanée » (sc), donnent un aperçu de ce qui est probable avec le Denosumab.

Des études d'autres anticorps de type IgG similaires au Denosumab suggèrent que celui-ci est probablement absorbé par le système lymphatique avec un drainage subséquent du liquide lymphatique dans le système vasculaire [[Lobo et al., 2004](#)].

A savoir que le système lymphatique est l'ensemble de la structure qui permet la formation et la circulation de la lymphe, qui est un liquide transparent ou un peu jaunâtre dont le rôle principal est le transport des nutriments au système immunitaire. La composition de la lymphe est très proche de celle du plasma du sang.

La biodisponibilité du Denosumab, c'est-à-dire la quantité du médicament absorbée, est probablement comprise entre 50% et 100% de la dose injectée avec une distribution qui est à peu près la même que le volume plasmatique [[Lobo et al., 2004](#)] [[Zhai et al., 2014](#)].

Dans un essai d'administration d'une dose unique de Denosumab à des femmes ménopausées saines, trois phases ont été distinguées [[Bekker et al., 2004](#)] : Une première phase d'absorption prolongée qui peut durer entre 3 et 4 semaines après l'injection du médicament et lors de laquelle la concentration sérique du médicament augmente en fonction du temps et en fonction de la dose injectée jusqu'à atteindre son maximum C_{max} .

Une deuxième phase longue de 32 jours comprenant le temps de demi-vie sérique. Cette phase correspond aux phases de distribution et de métabolisme.

Une troisième phase terminale qui correspond à la phase d'élimination qui se déclenche lorsque la concentration sérique tombe au-dessous de 1000 ng/ml [[Bekker et al., 2004](#)].

Dans le cas de l'administration d'une dose de 60mg de Denosumab tous les 6 mois le temps médian pour atteindre la concentration maximale T_{max} est estimé à 26 jours [[Lewiecki et al., 2007](#)].

D'autres études cliniques et de modélisation montrent que le pic C_{max} est atteint à T_{max} égal à environ 16 jours [[Bekker et al., 2004](#)], [[Hambli et al., 2016](#)].

La longue durée de l'activité du Denosumab peut être attribuée à sa longue demi-vie d'une part et aux effets qui peuvent subvenir lors de l'inhibition du recrutement et de l'activité des ostéoclastes [[Bekker et al., 2001](#)], [[Body et al., 2003](#)].

Les modèles précliniques ont suggéré que le retard dans la récupération des ostéoclastes observé après le retrait de l'inhibition du RANKL est dû au temps nécessaire pour que les ostéoclastes se régénèrent à partir des cellules précurseurs [Lacey et al., 1998], [Capparelli et al., 2003].

Une caractéristique distinguant le Denosumab des autres médicaments tels que les bisphosphonates est la réversibilité rapide de son effet anti-réanimateur une fois qu'il a été éliminé et la régénération des ostéoclastes se produit, puisqu'il n'est pas incorporé dans la matrice osseuse.

I.4 Modélisation mathématique du Denosumab

En se référant au travail de [Marathe et al., 2008] [Hambli et al., 2016], la modélisation compartimentale du Denosumab peut se faire en deux compartiments comme illustré sur la Figure 6.2. Le premier compartiment est relié au tissu sous-cutané (sc) et le second est relié au sérum sanguin. En outre, la concentration du Denosumab est évaluée dans le temps dans les deux compartiments et est représentée respectivement par C_{sub} et C_{ser} .

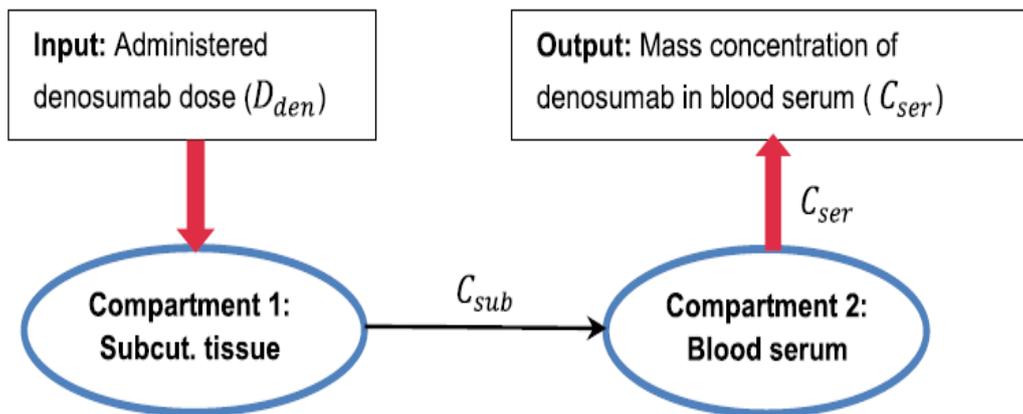


FIGURE 6.2: Modèle pharmacocinétique du Denosumab en deux compartiments. Le premier compartiment est celui qui représente le tissu sc et la concentration du Denosumab dans ce compartiment est représentée par C_{sub} . Le deuxième compartiment représente le sérum sanguin Denosumab dans ce compartiment est représentée par C_{ser} [Hambli et al., 2016]

Le transfert du Denosumab du tissu sous-cutané au sérum sanguin est régi par le taux d'absorption K_{abs} .

La concentration sérique du Denosumab dans le sérum sanguin est soumise à une dégradation assurée par les organes et les enzymes responsables de la distribution et le métabolisme et représentée dans le modèle respectivement par K_{org} et K_{enz} .

Les principaux paramètres de ce modèle sont :

- La dose administrée D_{den} exprimée en mg/kg.
- La concentration massique du médicament à transférer du tissu sc au sérum sanguin qui est

exprimée en fonction du coefficient d'absorption K_{abs} , de la dose administrée D_{den} et du temps t .

- La concentration massique du médicament dans le sérum sanguin C_{ser} qui est exprimée en fonction de la concentration dans le tissu sc C_{sub} , des coefficients de dégradation ou d'absorption par les enzymes et les organes K_{enz} et K_{org} et du temps t .

En se basant sur les travaux de Scheiner et al [Scheiner et al., 2014], la vitesse d'absorption du Denosumab du tissu sc vers le sérum sanguin est linéairement liée à la masse concentrique du médicament dans le premier compartiment C_{ser} correspondant au tissu sc.

L'équation mathématique qui décrit ce phénomène est la suivante :

$$\frac{dC_{sub}}{dt} = -K_{abs} \cdot C_{sub} \quad (6.1)$$

La vitesse d'absorption du Denosumab dans le sérum sanguin est proportionnelle à C_{sub} exprimé par [Scheiner et al., 2014] :

$$\frac{dC_{ser}}{dt} = \begin{cases} K_{abs} \cdot C_{sub} - (K_{org} + K_{enz}) \cdot C_{ser} & \text{if } C_{ser} \leq C_{ser}^{crit} \\ K_{abs} \cdot C_{sub} - K_{org} \cdot C_{ser} - K_{enz} \cdot C_{ser}^{crit} & \text{if } C_{ser} \geq C_{ser}^{crit} \end{cases} \quad (6.2)$$

C_{ser}^{crit} est la valeur seuil à partir de laquelle la dégradation du Denosumab est limitée [Hambli et al., 2016].

Cette valeur seuil est estimée à $C_{ser}^{crit} = 750 \text{ mg/ml}$ [Bekker et al., 2004].

La variation temporelle du Denosumab dans le sérum sanguin est représentée par la Figure 6.3 pour trois différentes doses (0.3 mg/kg, 1.0 mg/kg et 3.0 mg/kg) [Body et al., 2006].

Peu importe la dose injectée la concentration maximale dans le sérum sanguin C_{ser} est atteinte au cours de la troisième semaine au 16^{ème} jour qui correspond à T_{max} . Par la suite le Denosumab commence à se dégrader au fur et à mesure que le temps passe jusqu'à disparaître totalement au bout de 6 mois.

L'intégration de la première équation (Equation 6.1) permet d'obtenir l'expression analytique décrivant l'absorption du Denosumab dans le tissu sc suivante :

$$\frac{dC_{sub}}{dt} = \Delta C_{sub} \cdot e^{-K_{abs} \cdot t} \quad (6.3)$$

Où ΔC_{sub} est exprimée en fonction de la dose injectée sous la forme suivante :

$$\Delta C_{sub} = 2.3 D_{den} \cdot 10^4 \quad (6.4)$$

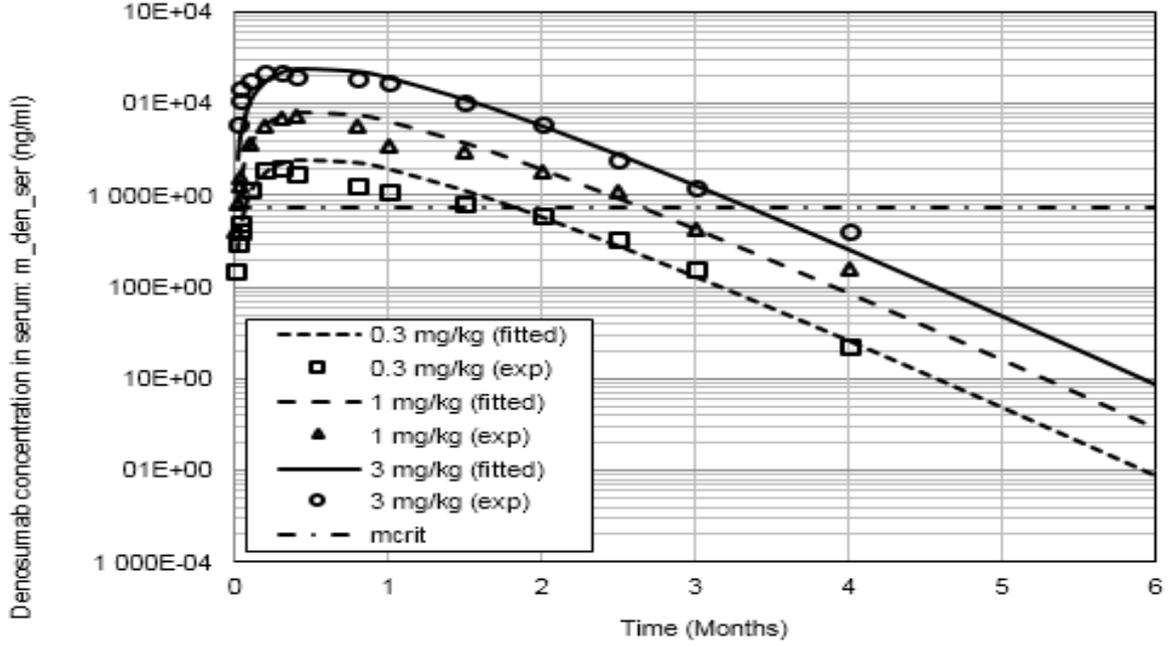


FIGURE 6.3: Concentration du Denosumab dans le sérum sanguin C_{ser} pour les doses (0.3 mg/kg, 1.0 mg/kg et 3.0 mg/kg) chez les femmes ménopausée saines [Body et al., 2006]

Avec D_{den} la dose injectée en mg/kg.

L'intégration de l'Equation 6.2 permet d'obtenir des expressions analytiques permettant de décrire l'évolution de la concentration du Denosumab dans le sérum sanguin [Scheiner et al., 2014]. En effet, l'absorption du Denosumab à partir du tissu sc et jusqu'à atteindre une certaine concentration critique C_{ser}^{crit} à t_{ini}^{crit} est donnée par l'Equation 6.5. Ensuite la concentration continue à augmenter jusqu'à atteindre C_{max} au 16^{ème} jour et commence à se dégrader jusqu'à atteindre C_{ser}^{crit} pour la deuxième fois à t_{end}^{crit} . Cette deuxième phase est décrite par l'Equation 6.6. Finalement une troisième phase qui correspond à la dégradation de C_{ser} jusqu'à disparaître au bout de 6 mois est décrite par l'Equation 6.7.

$$C_{ser}(t \leq t_{ini}^{crit}) = \frac{\Delta C_{sub} K_{abs}}{K_{org} + K_{enz} - K_{abs}} \left[e^{-K_{abs} \cdot t} - e^{-(K_{abs} + K_{enz}) \cdot t} \right] \quad (6.5)$$

$$C_{ser}(t_{ini}^{crit} \leq t \leq t_{end}^{crit}) = C_{ser}^{crit} e^{-K_{org}(t - t_{ini}^{crit})} + \frac{\Delta C_{sub}}{K_{org} + K_{enz} - K_{abs}} \cdot \left\{ \frac{K_{org} + K_{enz} - K_{abs}}{K_{org} - K_{abs}} e^{-K_{abs} \cdot t} + \frac{K_{enz}}{K_{org}} \left[-e^{-K_{org} \cdot t - K_{enz} t_{ini}^{crit}} + e^{-(K_{org} + K_{enz}) t_{ini}^{crit}} - e^{-K_{abs} t_{ini}^{crit}} \right] \right. \\ \left. + \frac{K_{org}^2 - K_{org} \cdot K_{abs} + K_{enz} \cdot K_{abs}}{K_{org}(K_{org} - K_{abs})} e^{-K_{org} \cdot t + (K_{org} - K_{abs}) t_{ini}^{crit}} \right\} \quad (6.6)$$

$$C_{ser}(t \geq t_{end}^{crit}) = C_{ser}^{crit} e^{-(K_{org}+K_{enz}).(t-t_{end}^{crit})} + \frac{\Delta C_{sub}}{K_{org} + K_{enz} - K_{abs}} \left[e^{-K_{abs}.t} - e^{(K_{org}+K_{enz}-K_{abs}).t_{end}^{crit}} - (K_{org} + K_{enz})t \right] \quad (6.7)$$

Les conditions initiales sont telles que $C_{ser}(t = 0) = 0$, $C_{ser}(t = t_{ini}^{crit}) = C_{ser}^{crit}$ et $C_{ser}(t = t_{end}^{crit}) = C_{ser}^{crit}$. La Figure 6.4 résume les trois phases de l'évolution de la concentration C_{ser} du Denosumab dans le sérum sanguin et qui sont décrites par les équations Equation 6.5, Equation 6.6 et Equation 6.7.

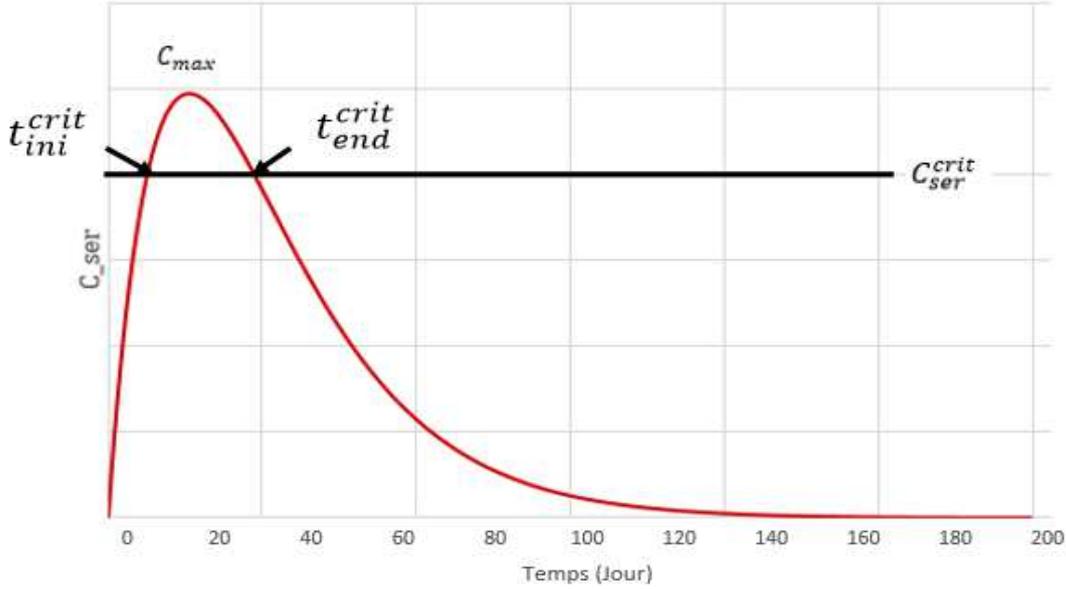


FIGURE 6.4: Pharmacocinétique du Denosumab. Evolution de la concertation du Denosumab dans le sérum sanguin en fonction du temps [Body et al., 2006]

t_{ini}^{crit} et t_{end}^{crit} sont calculés implicitement lorsque la concentration du Denosumab atteint la valeur seuil C_{ser}^{crit} dans les deux phases ascendante et descendante.

On propose finalement de normaliser l'équation de la cinétique du Denosumab dans le sang (C_{ser}) sous la forme suivante [Hambli et al., 2016] :

$$Y_{deno} = \frac{C_{ser}}{Y_{drug}^{max}} \quad (6.8)$$

Avec :

$$Y_{drug}^{max} = 0.6667.D_{den}3.10^{-16} \quad (6.9)$$

En se référant aux travaux de Bekker [Bekker et al., 2004], la concentration critique du Denosumab dans le sérum sanguin à partir de laquelle la dégradation du médicament devient lente et limitée est estimée à $C_{ser}^{crit} = 750ng/ml$ et les coefficients d'absorption sont tels que $K_{abs} = 1.8498mois^{-1}$, $K_{enz} = 0.9932mois^{-1}$ et $K_{org} = 0.9500mois^{-1}$.

Afin de décrire la modulation des activités cellulaires de l'os par la Denosumab, l'équation de la cinétique du Denosumab (Y_{deno}) sera couplée par la suite ([Chapitre 8](#)), aux équations mathématiques qui décrivent les activités cellulaires de l'os lors du remodelage afin de prédire l'effet du Denosumab sur la densité osseuse.

II Modélisation pharmacocinétique du Romosozumab

II.1 Structure et mécanisme d'action du Romosozumab

Romosozumab (Amgen et UCB Pharma), est un anticorps monoclonal qui se lie à la protéine sclérostine. C'est un médicament prometteur et de forme particulière d'antigène. Romosozumab accroît l'activité de l'os en inhibant la sclérostine qui est la protéine de régulation négative de formation osseuse et de la génération des ostéoblastes. La sclérostine est de gène SOST et son rôle principal est l'inhibition de la voie Wnt qui est nécessaire pour la différenciation des ostéoblastes [[Minisola, 2014](#)]. La sclérostine est générée par les cellules ostéocytes et joue également un rôle très important dans la régulation du RANKL [[Appelman-Dijkstra and Papapoulos, 2015](#)].

Le rôle du Romosozumab est donc d'inhiber la protéine sclérostine et donc de libérer la voie Wnt permettant une meilleure qualité de différenciation ostéoblastique et par conséquent une meilleure formation osseuse dans le but d'améliorer sa densité ([Figure 6.5](#)).

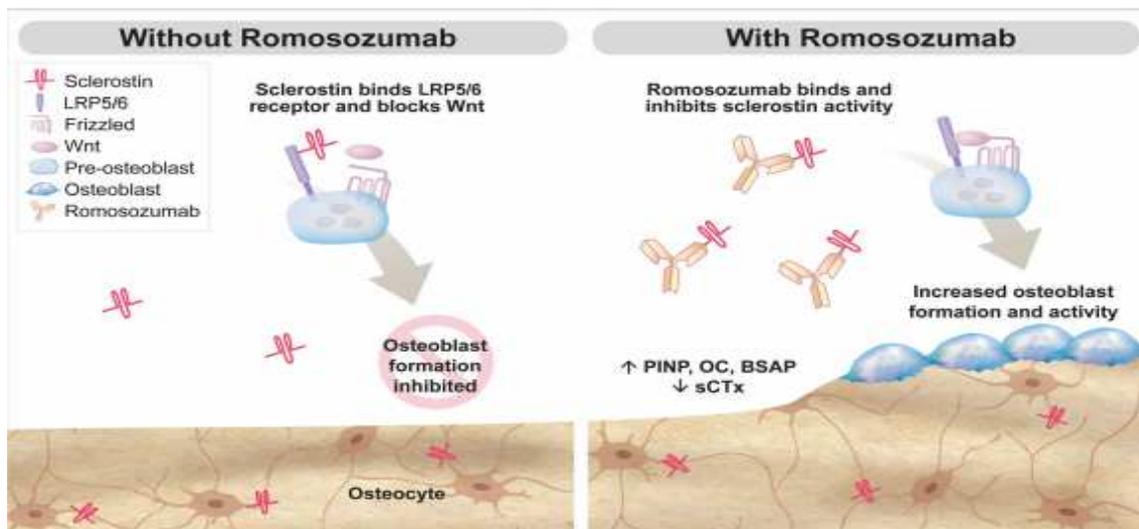


FIGURE 6.5: Mécanisme d'action du Romosozumab, inhibition de la protéine sclérostine responsable de la diminution de la formation osseuse [[Padhi et al., 2014](#)]

Romosozumab est un médicament développé par Amgen et UCB conjointement. Au jour d'aujourd'hui, Romosozumab n'a reçu aucune autorisation de commercialisation ou de mise en marché de la part des autorités réglementaires. C'est un médicament récent qui traite l'ostéoporose et il est en dernière phase d'essai avant la mise en marché. Il fait l'objet d'un grand programme international dont l'objectif

consiste à évaluer l'efficacité potentielle de ce médicament dans l'amélioration de la densité osseuse et la réduction des risques de fractures. Ce programme international comporte deux grands axes. Le premier concerne la comparaison de Romosozumab à un placebo tandis que le deuxième consiste à le comparer à un comparateur actif chez plus de 10 000 femmes ménopausées et atteintes d'ostéoporose. La dose optimale du Romosozumab est évaluée à 140mg et il est injecté par voie sous cutanée.

II.2 Effets indésirables et contre-indications du Denosumab

Les effets indésirables du Romosozumab sont évalués selon deux groupes qui représentent les deux axes du programme international conçu pour l'évaluation de l'efficacité du Romosozumab.

Le premier groupe concerne les patientes traitées par le Romosozumab et le placebo durant une période de 12 mois alors que le deuxième groupe concerne les patientes traitées durant 24 mois, par le Romosozumab pendant une année puis par le Denosumab pendant la deuxième année.

Le pourcentage de femmes ayant connu des effets secondaires plus ou moins sévères est équilibré entre les deux groupes. Les effets indésirables les plus fréquents sont l'arthralgie, la rhinopharyngite et des maux de dos. Un pourcentage de 5.2% des patientes traitées par le Romosozumab ont subi des réactions au point d'injection mais la plupart de ces réactions sont légères. Deux patientes ont souffert d'ostéonécrose de la mâchoire, la première juste après l'achèvement du traitement par le Romosozumab et la deuxième après avoir fini le traitement du Romosozumab et injecté la première dose du Denosumab.

II.3 Pharmacocinétique du Romosozumab

Il a été montré que le Romosozumab présente une pharmacocinétique non linéaire [Lim and Bolster, 2017].

En effet la clairance du Romosozumab diminue à fur et à mesure que la dose augmente.

Vu que le Romosozumab n'est toujours pas commercialisé et vu qu'il est toujours en phase d'évaluation, les études menées sur ce médicament sont très peu nombreuses.

Les résultats de la pharmacocinétique qui seront donnés dans cette partie sont des résultats basés sur les études de Padhi et al. en 2011 et en 2014 ([Padhi et al., 2011], [Padhi et al., 2014]). C'est une étude randomisée en double aveugle, qui compte 32 femmes ménopausées et 16 hommes. Tous les sujets sont sains mais présentent une faible densité osseuse. L'étude s'est étalée sur 12 semaines pendant lesquelles les femmes ont reçu six doses de 1 mg/kg et 2 mg/kg toutes les deux semaines (Q2W) ou 3 doses de 2 mg/kg et de 3 mg/kg toutes les quatre semaines (Q4W). Quant aux hommes, ils ont reçu six doses de 1 mg/kg (Q2W) et 3 doses de 3 mg/kg (Q4W).

Dans le cas de l'administration d'une dose unique de Romosozumab, la concentration du médica-

ment dans sérum sanguin C_{ser} augmente jusqu'à atteindre C_{max} et ensuite diminue d'une manière bi-phasique avec des demi-vies qui varient entre 11 et 18 jours pour la première phase et 6 et 7 jours pour la seconde [Lim and Bolster, 2017].

Toujours dans le cas de l'administration d'une dose unique de Romosozumab, C_{ser} culmine toujours au cours de la première semaine.

Pour les groupes ayant des dosages de Romosozumab Q2W, les valeurs médianes enregistrées pour le T_{max} varient entre 3 et 4.5 jours que ce soit à dose unique ou à multiples doses.

Pour les groupes ayant des dosages de Romosozumab Q4W, les valeurs médianes enregistrées pour le T_{max} varient entre 3 et 5 jours.

Il n'y a pas eu de changement apparent de T_{max} entre la première dose et la dernière dose. Le temps de demi-vie moyenne $t_{\frac{1}{2}}$ est similaire dans les cohortes Q2W et varie entre 7 et 9 jours et dans les cohortes Q4W il varie entre 6 et 7 jours.

Pour les groupes de dosage Q2W, en doublant la dose du Romosozumab de 1 mg/kg à 2 mg/kg les valeurs moyennes de C_{max} ont doublé et l'aire AUC sous la courbe de C_{ser} a augmenté d'un facteur 2.3.

Pour les groupes de dosage Q4W, en augmentant la dose du Romosozumab de 50% et en passant de 2 mg/kg à 3 mg/kg les valeurs moyennes de C_{max} ont augmenté d'un facteur 1.8 et l'aire AUC sous la courbe de C_{ser} a doublé.

Après l'achèvement de l'étude et des douze semaines de traitement, la mesure du rapport entre l'AUC de la dernière dose et celle de la première dose a montré approximativement une double accumulation pour les groupes de dosages Q2W et aucune accumulation pour les groupes de dosages Q4W.

Dans les groupes de dosages de 1 mg/kg (Q2W), les valeurs moyennes de C_{max} diffèrent entre les femmes et les hommes de près de 19% tandis que les valeurs moyennes de l'AUC diffèrent uniquement de 9%.

Dans les groupes de dosages de 3 mg/kg (Q4W), les valeurs moyennes de C_{max} diffèrent entre les femmes et les hommes de à peu près 26% et les valeurs moyennes de l'AUC diffèrent de 28%.

Tous les résultats de la pharmacocinétique du Romosozumab concernant cette étude sont résumés dans le [Tableau 6.1](#).

II.4 Modélisation mathématique du Romosozumab

La modélisation compartimentale du Romosozumab ressemble en quelque sorte à celle du Denosumab. En effet, elle peut s'effectuer en deux compartiments.

Le Romosozumab est administré par injection sous cutanée, ce qui permet de retrouver les deux com-

Paramètre	1mg/kg Q2W Femmes N = 5	2mg/kg Q4W Femmes N = 6	2mg/kg Q2W Femmes N = 5 à 6	3mg/kg Q4W Femmes N = 5	1mg/kg Q2W Hommes N = 5	3mg/kg Q4W Hommes N = 5
Après la première dose						
T_{max} (jour)	3 (2 à 5)	3 (3 à 5)	4.5 (3 à 7)	3 (3 à 5)	3 (3 à 5)	5 (3 à 5)
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	6.80 \pm 1.86	15.7 \pm 4.6	14.8 \pm 6.0	24.5 \pm 6.8	8.06 \pm 1.57	27.7 \pm 4.2
AUC ($\mu\text{g jour/ml}$)	65.5 \pm 15.6	202 \pm 48	152 \pm 63	340 \pm 73	71.3 \pm 11.8	434 \pm 81
Après la dernière dose						
T_{max} (jour)	3 (0 à 5)	3 (1 à 4)	3.5 (3 à 5)	5 (2 à 7)	3 (3 à 5)	3 (3 à 5)
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	14.2 \pm 4.3	16.7 \pm 3.3	27.8 \pm 8.4	29.5 \pm 8.7	13.4 \pm 4.4	37.1 \pm 8.1
AUC ($\mu\text{g jour/ml}$)	141 \pm 41	231 \pm 58	321 \pm 97	462 \pm 97	136 \pm 42	555 \pm 181
$t_{\frac{1}{2}}$ (jour)	7.02 \pm 3.52	6.51 \pm 1.37	9.32 \pm 1.88	6.84 \pm 1.79	6.77 \pm 1.92	6.07 \pm 1.5
AUC ratio	2.15 \pm 0.45	1.17 \pm 0.26	2.35 \pm 0.90	1.35 \pm 0.19	1.90 \pm 0.49	1.26 \pm 0.23

TABLE 6.1: Résultats de la pharmacocinétique du Romosozumab pour l'étude de Padhi [Padhi et al., 2014]. T_{max} représente le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale C_{max} . AUC représente l'aire sous la courbe de la concentration. AUC ratio représente la fraction entre AUC après la dernière dose injectée et AUC après la première dose injectée. $t_{\frac{1}{2}}$ représente la demi vie de la concentration dans le sérum sanguin.

partiments correspondants au tissu et au sérum sanguin comme représenté sur la Figure 6.6.

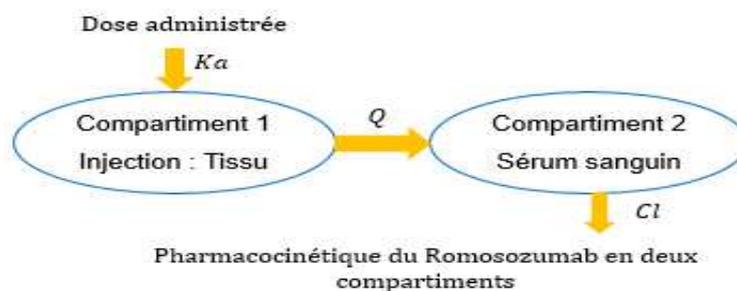


FIGURE 6.6: Modélisation pharmacocinétique du Romosozumab en deux compartiments. Le premier compartiment représente le tissu sc et la concentration du Romosozumab est représentée par C_{sub} . Le deuxième compartiment représente le sérum sanguin et la concentration du Romosozumab est représentée par C_{ser} .

Le transfert du Romosozumab du tissu sous-cutané au sérum sanguin est régi par le taux d'absorption K_a .

La concentration sérique du Denosumab dans le sérum sanguin est soumise à une dégradation bi-phasique représentée dans le modèle par le coefficient Cl qui représente la clairance.

Cl est composé de deux parties qui peuvent être linéaires ou non linéaires. Dans le cas d'une clairance linéaire, elle est représentée par le coefficient Cl_l et dans le cas de la clairance non linéaire elle est

représentée par le coefficient Cl_{NI} .

Le calcul de la concentration C_{sub} dans le tissu se fait en utilisant l'Equation 6.10 en fonction de la dose injectée et du coefficient d'absorption [Eudy et al., 2015].

L'Equation 6.11 permet de calculer la concentration sérique C_{ser} du Romosozumab dans le deuxième compartiment [Bourguignon, 2009].

$$\frac{dC_{sub}}{dt} = -K_a \cdot \Delta C_{sub} \quad (6.10)$$

$$\frac{dC_{ser}}{dt} = Q \cdot \Delta C_{sub} - (Cl_l + Cl_{NI}) \cdot C_{ser} \quad (6.11)$$

Dans le cas d'une clairance non linéaire, le coefficient Cl_{NI} est calculé selon l'Equation 6.12 [Eudy et al., 2015].

$$Cl_{NI} = \frac{V_{max} \cdot C_{sub}}{K_m + C_{sub}} \quad (6.12)$$

Avec V_{max} le coefficient d'élimination maximal et K_m la constante de Michaelis-Menten.

La résolution des équations Equation 6.10 et Equation 6.11 permet de représenter l'évolution des concentrations dans le tissu sc C_{sub} et dans le sérum sanguin C_{ser} .

L'évolution de C_{ser} est telle qu'elle est représentée sur la Figure 6.7, pour les différentes doses 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 5 mg/kg et 10 mg/kg.

Les coefficients utilisés dans ce modèle sont : le coefficient d'absorption $K_a = 0.187 \text{ jour}^{-1}$, le coefficient d'élimination linéaire $Cl_l = 0.254 \text{ L/jour}$, le coefficient d'élimination maximal $V_{max} = 5.87 \text{ L/jour}$, la constante de Michaelis-Menten $K_m = 0.423 \text{ nM}$, et le coefficient d'échange intercompartimental $Q = 0467 \text{ L/jour}$ [Eudy et al., 2015].

Un deuxième modèle compartimental existe dans la littérature et qui concerne la plupart des médicaments monoclonaux tel que le Romosozumab. C'est le modèle TMDD (Target Mediated Drug Disposition) [Cao and Jusko, 2014]. Ce modèle s'avère un peu compliqué du point de vue du nombre de compartiments existants comme représenté sur la Figure 6.8.

En effet ce modèle reprend le premier modèle représenté dans la figure 6-6 en ajoutant quelques compartiments qui sont supposés rentrer en jeu lors de la distribution et l'élimination du Romosozumab. Les équations Equation 6.13, Equation 6.14, Equation 6.15, Equation 6.16 et Equation 6.17 sont celles permettant de calculer les concentrations du Romosozumab dans les différents compartiments (Ma 2012).

Dans le tissu sc la concentration est représenté par C_{dep} , C représente la concentration libre du médica-

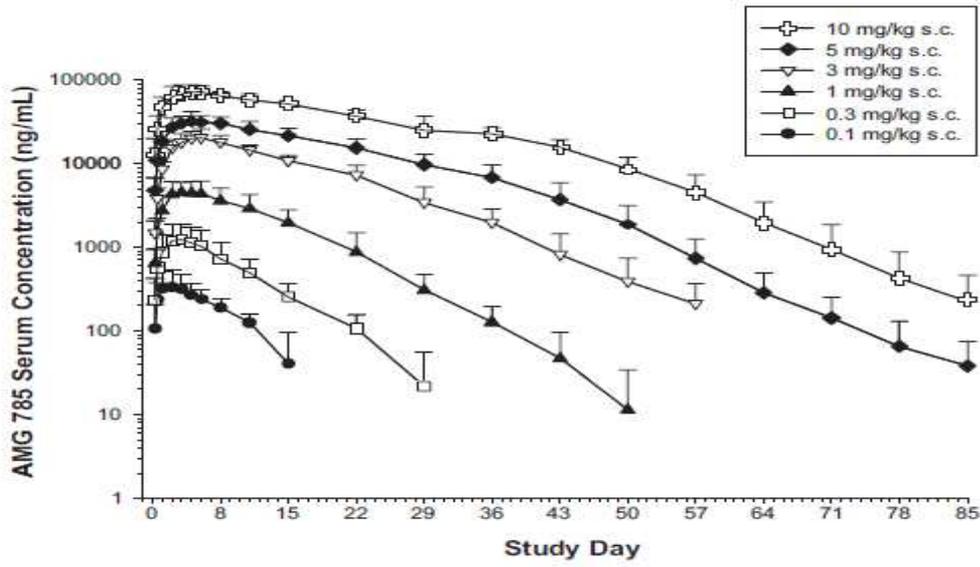


FIGURE 6.7: Evolution de la concentration du Romosozumab dans le sérum sanguin C_{ss} pour les différentes doses 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 5 mg/kg et 10 mg/kg [Padhi et al., 2011]

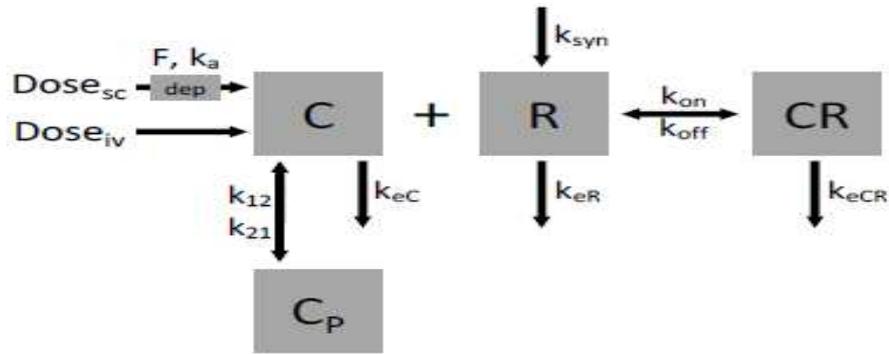


FIGURE 6.8: Modèle pharmacocinétique pluri-copartimental dans le but de l'évaluation de la concentration sérique du Romosozumab [Ma, 2012]

ment, C_p représente la concentration plasmatique dans le sérum sanguin, R représente la concentration libre dans les récepteurs du médicament et (CR) représente la concentration complexe [Stein, 2017].

$$\frac{dC_{dep}}{dt} = \frac{D}{V_c} - K_a \cdot C_{dep} \quad (6.13)$$

Avec D la dose du Romosozumab injectée, V_c le volume central et K_a le coefficient d'absorption du tissu sc.

$$\frac{dC}{dt} = K_a \cdot C_{dep} - K_{12} \cdot C + \left(K_{21} \cdot \frac{V_p}{V_c}\right) \cdot C_p - K_{on} \cdot C \cdot R + K_{off}(CR) - K_{eC}C \quad (6.14)$$

Avec K_{12} et K_{21} des coefficients d'échange entre les compartiments représentant la distribution du médicament, V_p le volume plasmatique, K_{on} un coefficient d'association, K_{off} un coefficient de disso-

ciation et K_{ec} un coefficient d'élimination.

$$\frac{dC_p}{dt} = K_{12} \cdot \frac{V_c}{V_p} C - K_{12} \cdot C_p \quad (6.15)$$

$$\frac{dC_R}{dt} = K_{syn} - K_{on} \cdot C \cdot R + K_{off}(CR) - K_{eR} R \quad (6.16)$$

Avec K_{syn} le coefficient de synthèse du récepteur et K_{eR} un coefficient d'élimination.

$$\frac{d(CR)}{dt} = K_{on} \cdot C \cdot R - K_{off}(CR) - K_{eCR}(CR) \quad (6.17)$$

Avec K_{eCR} un coefficient d'élimination.

Les conditions initiales de ce modèle sont telles que :

$$C_{dep}(0) = C_p(0) = (CR)(0) = 0, C(0) = \frac{D}{V_c} \text{ et } R(0) = \frac{K_{syn}}{K_{eR}}$$

L'évolution de la concentration sérique du Romosozumab en utilisant de modèle est telle que représentée par la [Figure 6.9](#) pour les doses de 1mg/kg et 10mg/kg.

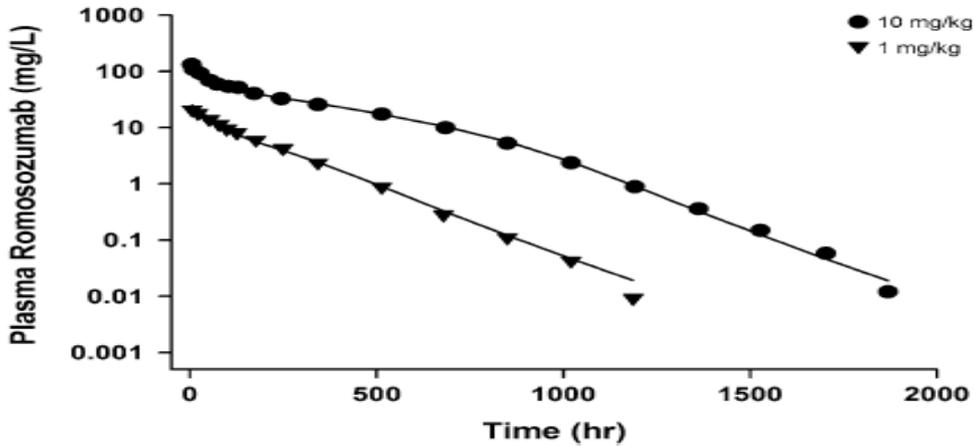


FIGURE 6.9: Evolution de la concentration sérique du Romosozumab en utilisant le modèle TMDD pour les doses de 1mg/kg et 10mg/kg. $K_{syn} = 0.1nM/h$, $K_{on} = 0.1l/(nM.h)$, $K_{off} = 0.001l/h$, $K_{21} = 0.030l/h$, $K_{21} = 0.01l/h$, $V_p = 4.2l$, $V_c = 2.43l$, $K_{ec} = 0.001l/h/kg$ et $K_{eCR} = K_{eR} = 7.42 \cdot 10^{-5}l/h/kg$ [Cao and Jusko, 2014]

Ceci permet de conclure qu'en utilisant ce modèle ou le premier modèle simplifié, les résultats pharmacocinétiques attendus par le Romosozumab sont les mêmes et le type de modèle n'a quasiment pas d'influence dans la modélisation pharmacocinétique du Romosozumab.

Finalement une équation normalisée qui décrit la cinétique du Romosozumab dans le sang peut être exprimée sous la forme suivante :

$$Y_{ROMO} = \frac{C_{ser}}{Y_{ROMO}^{max}} \quad (6.18)$$

Avec Y_{ROMO}^{max} une équation exprimée en fonction de la dose injectée telle que :

$$Y_{ROMO}^{max} = 0.561D + 0.201 \quad (6.19)$$

Afin de décrire la modulation des activités cellulaires de l'os par le Romosozumab, l'équation de la cinétique du Denosumab (Y_{ROMO}) sera couplée par la suite ([Chapitre 8](#)), aux équations mathématiques qui décrivent les activités cellulaires de l'os lors du remodelage afin de prédire l'effet du Romosozumab sur la densité osseuse.

III Modélisation pharmacocinétique de l'Alendronate

III.1 Structure et mécanisme d'action de l'Alendronate

L'Alendronate est un médicament utilisé pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose. Ce médicament fait partie de la famille des bisphosphonates. En effet l'Alendronate augmente l'épaisseur des os et ralentit l'activité des cellules responsables de la résorption osseuse (les ostéoclastes). Ceci permet aux cellules responsables de la formation osseuse (ostéoblastes) d'agir plus efficacement.

Une des particularités de ce médicament est son élimination rapide du plasma, il est éliminé dans l'urine ou absorbé par le squelette [[Porras et al., 1999](#)]. Cependant, cette absorption n'est pas uniforme dans l'os. Il est concentré dans les domaines de l'activité physiologique élevée, là où le renouvellement osseux est très important [[Azuma et al., 1995](#)]. Plus précisément l'Alendronate se concentre de manière relativement sélective sur les sites de résorption osseuse.

Après la liaison à l'hydroxyapatite de l'os exposé aux sites de résorption osseuse, l'Alendronate peut être mobilisé par des ostéoclastes car ces cellules génèrent des conditions acides et dissolvent la phase inorganique, solubilisant ainsi l'Alendronate [[Zimolo et al., 1995](#)]. L'Alendronate est ensuite absorbé par les ostéoclastes et par d'autres facteurs biochimiques, ce qui rend les cellules ostéoclastes inactives pour la résorption osseuse [[Chavassieux et al., 1997](#)], [[Skorey et al., 1997](#)] comme il est indiqué sur la [Figure 6.10](#).

Non seulement l'activité des ostéoclastes est réduite, mais le nombre de ces cellules est aussi considérablement réduit après l'administration à long terme de l'Alendronate [[Fisher et al., 1999](#)].

L'Alendronate incorporé dans la matrice osseuse minéralisée n'est plus pharmacologiquement actif jusqu'à ce que la résorption osseuse supprime les couches d'ossature, ce qui ramène l'Alendronate à la surface et lui permet d'interagir à nouveau avec les ostéoclastes. Plus important encore, ces données indiquent que l'effet principal de l'Alendronate sur le squelette est d'inhiber la résorption osseuse.

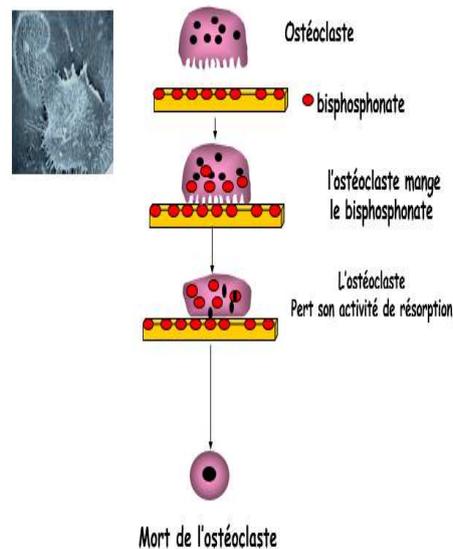


FIGURE 6.10: Principe de fonctionnement de l'Alendronate et son rôle d'inhibition des cellules ostéoclastes

III.2 Indication et commercialisation de l'Alendronate

L'Alendronate est commercialisé sous divers noms et différentes présentations. Il n'y a pas de marque spécifique de ce médicament sur le marché. L'Alendronate est vendu sous forme de comprimés blancs avec la mention « ALE70 » gravée sur un côté.

Il est recommandé pour les femmes ménopausées avec une dose de 10 mg par jour ou de 70 mg par semaine, dans le cas du traitement de l'ostéoporose. Dans le cas de la prévention de l'ostéoporose, la dose recommandée est d'environ 5 mg par jour. Pour les hommes souffrant d'une ostéoporose, l'Alendronate est recommandé avec les mêmes doses que pour les femmes.

L'Alendronate est recommandé, également, pour les hommes et les femmes touchés par la maladie de Paget avec une dose journalière de 40 mg pendant une période de 6 mois.

III.3 Effets indésirables et contre-indications de l'Alendronate

Les principaux effets indésirables de l'Alendronate sont : des brûlures au niveau de l'estomac, une constipation, une diarrhée, une douleur abdominale, des douleurs dans les os, des douleurs dans les muscles, des douleurs dans les articulations, une éruption cutanée ou une rougeur de légère intensité, des maux de têtes, de la nausée, une sensation de ballonnement ... [Macrae et al., 1997].

Il existe d'autres effets secondaires qui peuvent survenir de temps en temps mais qui peuvent engendrer de graves problèmes tels que : des anomalies du champ visuel ou une douleur oculaire, une intense douleur articulaire, une intense douleur osseuse, une intense douleur musculaire, un retard de la guérison des plaies dans la bouche ou la présence d'infection dans la bouche et la mâchoire, des

symptômes d'une diminution du taux de calcium sanguin, un fourmillement ou des picotements autour de la bouche ou dans les mains ou les pieds, des signes d'une grave réaction cutanée (une forte fièvre, une éruption cutanée, des lésions, ou des cloques douloureuses sur la peau, la bouche ou les yeux), une douleur nouvelle ou inaccoutumée dans la hanche ou la cuisse, des symptômes d'ulcère à l'estomac ou à l'intestin, des signes d'une réaction allergique grave ... [Macrae et al., 1997].

III.4 Pharmacocinétique de l'Alendronate

Plusieurs études ont été menées pour évaluer la pharmacocinétique de l'Alendronate. Il a été montré que le métabolisme de l'Alendronate in vivo est négligeable ou même inexistant [Lin et al., 1991] [Lin, 1996]. En raison de sa forte puissance, les doses orales relativement faibles utilisées cliniquement produisent des concentrations plasmatiques d'Alendronate qui tombent en dessous de la limite de quantification fiable de l'analyse. L'absence de métabolisme discernable s'est donc révélée essentielle pour l'examen de la pharmacocinétique de ce composé, étant donné que la pharmacocinétique plasmatique après administration orale ne peut pas être quantifiée [Porras et al., 1999].

Comme pour les autres bisphosphonates, l'absorption orale de l'Alendronate chez les animaux est limitée dans des conditions de jeûne et négligeable en présence d'aliments. La biodisponibilité orale à jeun de l'Alendronate a été estimée à 0,9% chez le rat, à 1,8% chez le chien et à 1,7% chez le singe [Lin et al., 1991]. L'administration orale à des rats en présence d'aliments diminue la biodisponibilité d'environ 6 à 7 fois [Lin et al., 1991].

La distribution de l'Alendronate dans l'os est déterminée par le flux sanguin. Ainsi, une plus grande proportion de la dose est absorbée par l'os trabéculaire par rapport à l'os cortical, et par la métaphyse par rapport à la diaphyse [Lin et al., 1991]. L'absorption de l'Alendronate dans le squelette est linéaire proportionnelle à la dose.

La pharmacocinétique de l'Alendronate à l'état à jeun chez l'homme est unique par ce que le médicament présente une biodisponibilité orale très faible et très variable lorsqu'il est mesuré dans le plasma [Porras et al., 1999]. La biodisponibilité orale de l'Alendronate à jeun est d'environ 0,7% et n'est pas significativement différente chez les hommes et chez les femmes [Cremers et al., 2005].

Dans une étude pharmacocinétique à dose unique ouverte, 10 volontaires sains ont reçu une dose orale d'Alendronate (comprimé de 70 mg). Les concentrations d'Alendronate sanguin et urinaire ont été déterminées à l'aide d'une méthode validée de chromatographie liquide haute performance. La concentration maximale d'Alendronate plasmatique C_{max} est de $33,10 \pm 14,32$ ng/mL et elle a été atteinte après T_{max} environ égal à $1,00 \pm 0,16$ h. La quantité cumulée d'Alendronate excrétée dans l'urine et le taux d'excrétion maximale ont été de $731,28 \pm 654,57$ g et $314,68 \pm 395,43$ g/h, respectivement

[Chae et al., 2014].

III.5 Modélisation mathématique de l'Alendronate

Une modélisation en trois compartiments a été utilisée dans les travaux de cette thèse comme le montre la Figure 6.11.

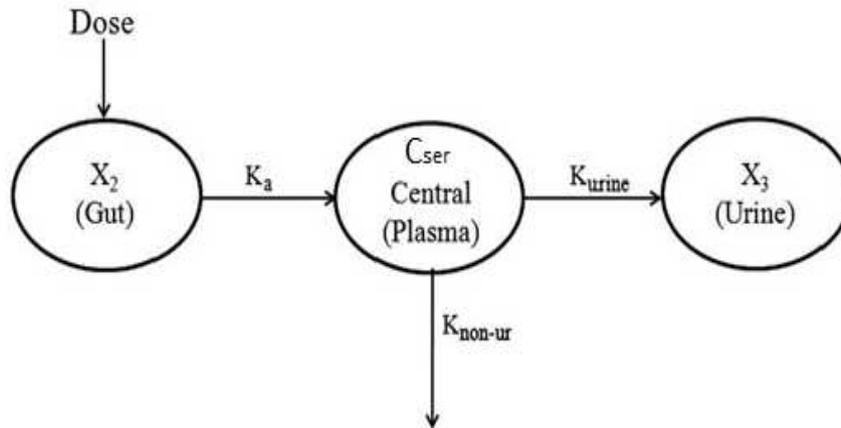


FIGURE 6.11: Modélisation compartimentale de l'Alendronate. Le premier compartiment C_{ser} représente la concentration plasmatique de l'Alendronate, le deuxième compartiment X_2 représente la concentration de l'Alendronate dans l'intestin et le troisième compartiment représente la concentration de l'Alendronate dans l'urine

La concentration plasmatique de l'Alendronate dans le compartiment central C_{ser} dépend essentiellement de la concentration dans le deuxième compartiment X_2 , correspondant à l'intestin, assuré par le coefficient d'absorption K_a et des coefficients d'élimination urinaires et non urinaires représentés respectivement dans le modèle par K_{urine} et K_{non-ur} .

En se basant sur les travaux de DiPiro [DiPiro, 2010] la modélisation compartimentale permet de calculer l'évolution de la concentration du médicament dans chaque compartiment. La concentration plasmatique dans le compartiment central est représentée par C_{ser} et l'Equation 6.20 permet de la calculer. La concentration de l'Alendronate dans l'intestin est représentée par C_{X_2} et elle est calculée grâce à l'Equation 6.21. Finalement la concentration urinaire de l'Alendronate est représentée par C_{X_3} et c'est l'Equation 6.22 qui permet de la calculer.

$$\frac{dC_{ser}}{dt} = -(K_{urine} + K_{non-ur}) \cdot C_{ser} + K_a \cdot C_{X_2} \quad (6.20)$$

$$\frac{dC_{X_2}}{dt} = -K_a \cdot C_{X_2} \quad (6.21)$$

$$\frac{dC_{X_3}}{dt} = K_{urine} \cdot C_{ser} \quad (6.22)$$

La résolution de ces trois équations permet de tracer les évolutions des concentrations plasmatique C_{X_2} (Figure 6.12a) et urinaire (Figure 6.12b) [Chae et al., 2013].

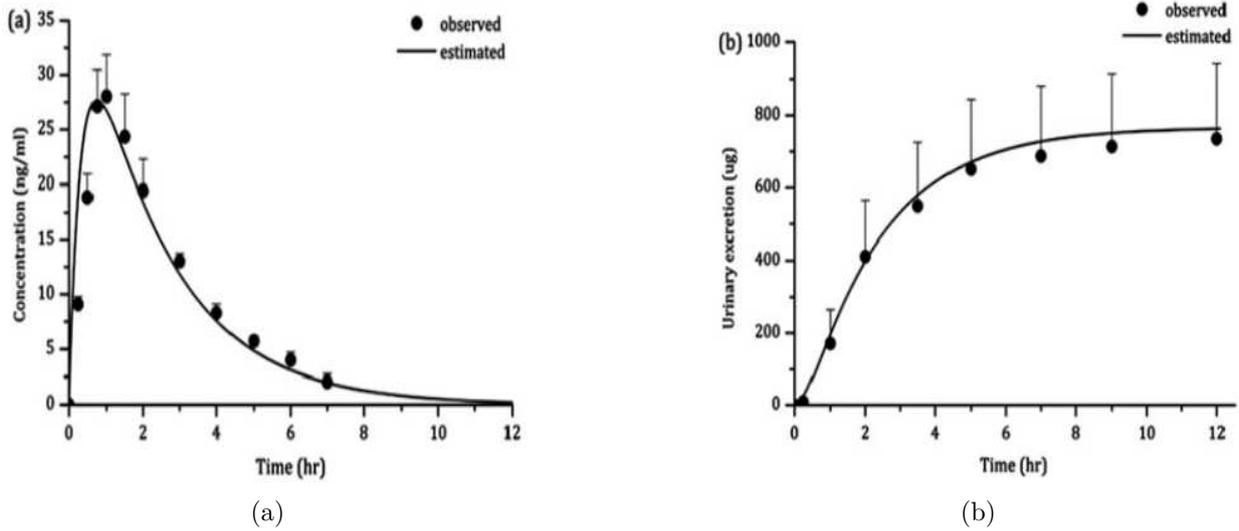


FIGURE 6.12: Evolution de la concentration plasmatique de l'Alendronate (a) et la concentration urinaire de l'Alendronate (b) en fonction du temps. $K_{urine} = 0.005h^{-1}$, $K_{non-ur} = 0.42h^{-1}$ et $K_a = 2.68h^{-1}$ [Chae et al., 2013]

Sur les deux courbes représentées sur la Figure 6.12, la ligne continue représente la concentration calculée (estimated) grâce à la modélisation compartimentale et les points représentent la concentration mesurée (Observed) lors d'essais cliniques [Chae et al., 2013].

On propose finalement de normaliser l'équation de la cinétique de l'Alendronate dans le sang sous la forme suivante :

$$Y_{Alen} = \frac{C_{X_{ser}}}{Y_{Alen}^{max}} \quad (6.23)$$

Avec Y_{Alen}^{max} , une fonction déterminée par rapport à la dose injectée D_{Alen} tel que représenté par l'Equation 6.24.

$$Y_{Alen}^{max} = 0.05D_{Alen} + 2.5 \quad (6.24)$$

Afin de décrire la modulation des activités cellulaires de l'os par l'Alendronate, l'équation de la cinétique de l'Alendronate (Y_{Alen}) sera couplée par la suite (Chapitre 8), aux équations mathématiques qui décrivent les activités cellulaires de l'os lors du remodelage afin de prédire l'effet de l'Alendronate sur la densité osseuse.

IV Modélisation pharmacocinétique de l'Odanacatib

IV.1 Structure et mécanisme d'action de l'Odanacatib

L'Odanacatib (MK-0822) est un traitement contre l'ostéoporose. C'est un inhibiteur réversible de l'enzyme cathepsine K qui est impliqué dans la résorption osseuse.

Lors de la résorption osseuse, les ostéoclastes adhèrent à la surface osseuse et scellent les lacunes. Les ostéoclastes génèrent un milieu acide dans ces lacunes en sécrétant des protons. Cet environnement acide fait dissoudre le minéral osseux. En même temps les protéines collagéniques et non collagéniques sont dégradées par des protéases [Langdahl, 2015] et la cathepsine K est l'une de ces protéases. Elle est une protéase de cystéine lysosomale qui dégrade les protéines de la matrice osseuse, y compris le collagène de type I [Duong, 2012].

En inhibant la cathepsine K, l'Odanacatib réduit l'efficacité des ostéoclastes dans la résorption osseuse et permet donc une meilleure formation afin d'avoir une meilleure qualité de l'os.

La cathepsine K est principalement exprimée dans les ostéoclastes et elle est stockée dans les lysosomes jusqu'à ce qu'elle soit relâchée dans la cavité de résorption où elle sera activée par l'environnement acide (Figure 6.13).

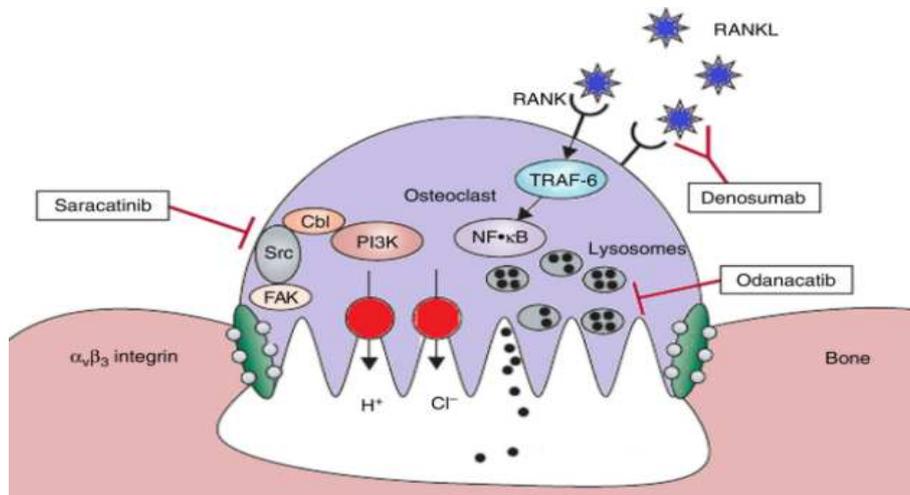


FIGURE 6.13: Mécanisme d'action de l'Odanacatib. Inhibition de la protéine stockée cathepsine K dans les lysosomes

IV.2 Indication et commercialisation de l'Odanacatib

En septembre 2014, Merck le laboratoire pharmaceutique américain, a annoncé les résultats de l'étude pivot sur le risque de fracture chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose et traitées par l'Odanacatib. Selon l'étude à long terme des effets d'Odanacatib (Long-Term Odanacatib Fracture Trial, LOFT), le médicament a atteint ses principaux objectifs et réduit considérablement le risque

des trois types de fractures ostéoporotiques (les fractures vertébrales, les fractures non vertébrales et les fractures de la hanche) par rapport au placebo et a également réduit le risque de l'extrémité secondaire des fractures vertébrales cliniques. En outre, le traitement par l'Odanacatib a entraîné une augmentation progressive de la densité minérale osseuse de la colonne lombaire et de la hanche, totale après une période de 5 ans.

Les taux d'événements indésirables dans l'ensemble de LOFT étaient généralement équilibrés entre les patients prenant de l'Odanacatib et le placebo. Il y a eu des accidents vasculaires cérébraux nettement plus nombreux avec l'Odanacatib qu'avec le placebo. La fibrillation auriculaire a été signalée plus souvent dans le groupe d'Odanacatib que dans le groupe placebo. Un déséquilibre anormal de mortalité a été observé.

IV.3 Pharmacocinétique de l'Odanacatib

Les études traitant l'Odanacatib ne sont pas nombreuses mais en se basant sur les essais cliniques effectués, une idée du profil pharmacocinétique de ce médicament, peut être faite. Les études existantes indiquent que la dose optimale d'Odanacatib à utiliser est de 50 mg avec la fréquence d'une prise par semaine [Langdahl, 2015].

L'élimination de l'Odanacatib se fait essentiellement à travers l'urine et les excréments [Bone et al., 2010]. Les études qui se sont intéressées à évaluer les paramètres pharmacocinétiques de l'Odanacatib indiquent que la concentration plasmatique du médicament atteint deux pics maximaux C_{max1} et C_{max2} et donc de temps maximaux T_{max1} et T_{max2} [Kassahun et al., 2014].

Le deuxième pic est souvent plus important que le premier d'où la possibilité de considérer que la concentration maximale de l'Odanacatib C_{max} est celle qui correspond à ce pic et le temps maximal T_{max} est le temps d'attente de cette concentration.

Dans le cas de l'administration d'une dose unique de 50 mg d'Odanacatib la concentration maximale C_{max} est estimée à 244.1 nM atteinte dans le premier jour et T_{max} est compris entre 5h et 24h mais la moyenne est de 14.2h d'après l'étude de Kassahun et al [Kassahun et al., 2014]. Dans les travaux de Zajic et al [Zajic et al., 2016], la concentration maximale C_{max} est de 240 nM et elle est atteinte au premier jour et au bout de T_{max} correspondant à 6h.

IV.4 Modélisation mathématique de l'Odanacatib

Une modélisation tri-compartmentale de l'Odanacatib (Figure 6.11) semble être la modélisation la plus pertinente avec une absorption et une élimination de premier ordre [Zajic et al., 2016]. En effet, la modélisation compartimentale de l'Odanacatib ressemble à celle de l'Alendronate puisque les deux

médicaments subissent le même sort en quelque sorte. Le calcul des concentrations du médicament dans les trois compartiments se fait en utilisant les mêmes équations utilisées lors de la modélisation de l'Alendronate mais avec des coefficients différents.

L'évolution de la concentration plasmatique de l'Odanacatib en fonction des doses représentée sur la Figure 6.14, est telle qu'elle a été rapportée par les travaux de [Stoch and Wagner, 2008].

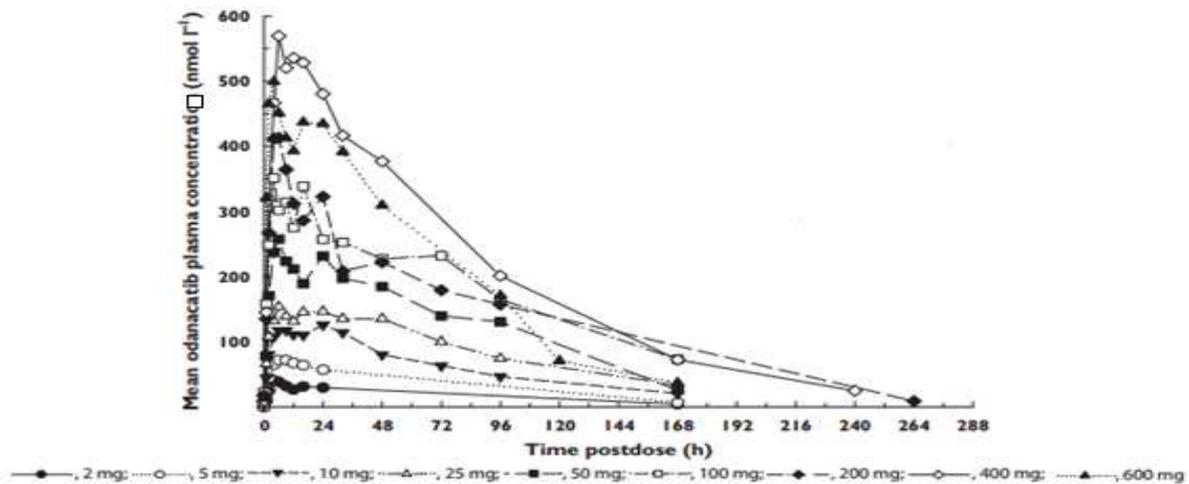


FIGURE 6.14: Evolution de la concentration plasmatique de l'Odanacatib en fonction des différentes doses 2 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg et 600 mg [Stoch and Wagner, 2008]

A cause du manque d'informations dans la littérature concernant la pharmacocinétique de l'Odanacatib, on a construit une équation décrivant l'évolution de la concentration plasmatique de ce médicament par fittage des courbes expérimentales (Figure 6.14). Pour ce faire, on s'appuie sur l'évolution de la concentration plasmatique de l'Odanacatib pour une dose considérée comme optimale, soit 50mg (Figure 6.15).

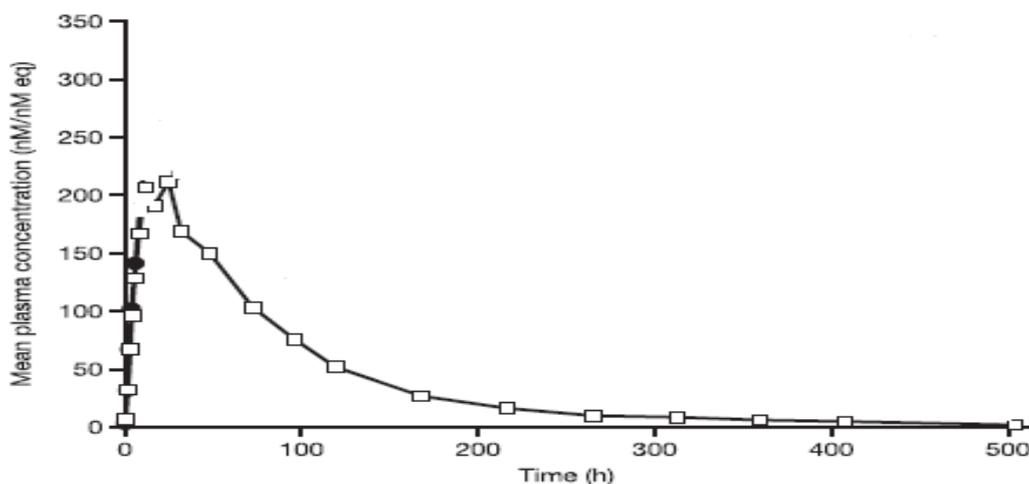


FIGURE 6.15: Evolution de la concentration plasmatique de l'Odanacatib en fonction du temps pour une dose unique de 50 mg [Kassahun et al., 2014]

Finalement, l'évolution de C_{ser} est représentée par l'Equation 6.25 suivante :

$$C_{ser} = -0.0066t^4 + 0.477t^3 - 12.71t^2 + 143.87t \quad (6.25)$$

La normalisation de l'Equation 6.25 permet d'avoir l'équation finale de l'Odanacatib Equation 6.26 qui sera utilisée lors du couplage.

$$Y_{oda} = \frac{C_{ser}}{Y_{oda}^{max}} \quad (6.26)$$

Avec :

$$Y_{oda}^{max} = 0.6611D + 0.2011 \quad (6.27)$$

où D est la dose du médicament injectée.

L'Equation 6.26 permettant de décrire la pharmacocinétique de l'Odanacatib sera couplée plus tard aux équations mathématiques décrivant les activités cellulaires de l'os qui assurent son remodelage.

V Récapitulatifs des paramètres PK des médicaments

En résumé, dans les tableaux (Tableau 6.2, Tableau 6.3, Tableau 6.4 et Tableau 6.5) sont reportés les coefficients des modèles PK des quatre médicaments étudiés soient le Denosumab, le Romosozumab, l'Alendronate et l'Odanacatib.

	Paramètre	Définition	Valeur	Référence
Denosumab	D_{den}	Dose injectée	...	proposée
	C_{sub}	Concentration dans le tissu sous cutané	Equation 6-4	proposée
	C_{ser}	Concentration dans le sérum sanguin	Equations 6-5, 6-6 et 6-7	proposée
	C_{ser}^{crit}	Concentration seuil dans le sérum sanguin	750 mg/ml	(Hambli, Boughattas et al. 2016)
	K_{abs}	Coefficient d'absorption	1.8498 moi^{-1}	(Bekker, Holloway et al. 2004)
	K_{enz}	Coefficient de dégradation par les enzymes	0.9932 $mois^{-1}$	

TABLE 6.2: Tableau récapitulatif de tous les paramètres pharmacocinétiques du Denosumab

	<i>Paramètre</i>	Définition	Valeur	Référence
Romosozumab	D	Dose injectée	...	proposée
	C_{sub}	Concentration dans le tissu sous cutané	Equation 6-10	proposée
	C_{ser}	Concentration dans le sérum sanguin	Equation 6-11	proposée
	K_a	Coefficient d'absorption	0.187 Jour^{-1}	(Eudy, Gastonguay et al. 2015)
	Cl_{NI}	Clairance non linéaire	Equation 6-12	proposée
	Cl_l	Clairance linéaire	0.254 L/Jour	(Eudy, Gastonguay et al. 2015)
	V_{max}	Coefficient d'élimination maximal	5.87 L/Jour	
	K_m	Constante de Michaelis-Menten	0.423 nM	
	Q	Coefficient d'échange intercompartmental	0.467 L/Jour	

TABLE 6.3: Tableau récapitulatif de tous les paramètres pharmacocinétiques du Romosozumab

	Paramètre	Définition	Valeur	Référence
Alendronate	D	Dose injectée	...	proposée
	C_{ser}	Concentration dans le sérum sanguin	Equation 6-20	proposée
	C_{x_2}	Concentration dans l'intestin	Equation 6-21	proposée
	C_{x_3}	Concentration dans l'urine	Equation 6-22	proposée
	K_a	Coefficient d'absorption	2.86 h^{-1}	(Chae, Baek et al. 2013)
	K_{urinie}	Coefficient de dégradation urinaire	0.005 h^{-1}	
	$K_{non urine}$	Coefficient de dégradation non urinaire	0.42 h^{-1}	

TABLE 6.4: Tableau récapitulatif de tous les paramètres pharmacocinétiques de l'Alendronate

Conclusion

Dans ce chapitre une modélisation de la pharmacocinétique de quatre médicaments contre l'ostéoporose a été proposée (Denosumab, Romosozumab, Alendronate et Odanacatib). Pour chaque médi-

	<i>Paramètre</i>	Définition	Valeur	Référence
Odanacatib	C_{ser}	Concentration dans le sérum sanguin	Equation 6-25	proposée

TABLE 6.5: Tableau récapitulatif de tous les paramètres pharmacocinétiques de l'Odancatib

cament une modélisation mathématique compartimentale a été proposée à partir de résultats publiés dans la littérature. Elle se base sur un système d'équations différentielles décrivant les évolutions des concentrations des médicaments dans le tissu cutané et dans le sang en fonction de la dose et du temps.

Les coefficients des différents modèles PK ont été obtenus à partir d'essais pharmaceutiques ou estimés par fittage.

Chapitre 7

Modélisation des activités cellulaires : choix et adaptation du modèle biologique

Introduction

Le processus de remodelage osseux est assuré principalement par les ostéoclastes qui sont responsables de la résorption osseuse, les ostéoblastes qui sont responsables de la formation osseuse et les ostéocytes qui sont responsables de la détection des sollicitations mécaniques que l'os peut subir.

L'objectif de ce chapitre est de proposer une modélisation mathématique qui décrit les activités cellulaires et essentiellement les ostéoclastes et les ostéoblastes tout en restant le plus proche possible de la réalité.

Plusieurs chercheurs se sont intéressés à cette modélisation et plusieurs modèles ont été proposés comme vu au [Chapitre 4](#).

Dans ce chapitre, le modèle de Komarova [[Komarova et al., 2003](#)] sera choisi comme modèle de base. Les explications du modèle ainsi que de la raison du choix seront aussi donnés.

I Description du modèle de remodelage

A l'échelle macroscopique, le remodelage osseux est contrôlé par des chargements mécaniques à l'aide d'un stimulus énergétique. A l'échelle microscopique, des signaux mécaniques sont reçus par des cellules capteurs que sont les ostéocytes (phase de transduction). Ces ostéocytes stimulent par la suite les populations d'ostéoclastes et d'ostéoblastes pour résorber/former de l'os. A cette échelle, le

remodelage est contrôlé par des facteurs biologiques autorégulant exprimés par les cellules ostéoclastes et ostéoblastes.

Un stimulus faible fait exprimer des facteurs biologiques conduisant à la résorption osseuse tandis qu'un stimulus élevé fait exprimer des facteurs biologiques conduisant à la formation osseuse.

Le principe de fonctionnement du modèle de remodelage osseux est illustré sur la [Figure 7.1](#) :

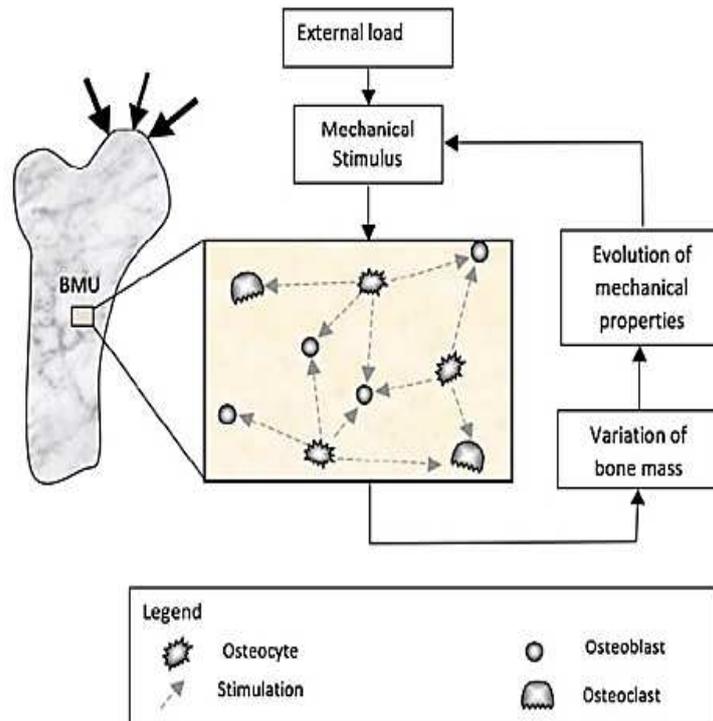


FIGURE 7.1: Représentation schématique du principe de remodelage osseux [Bonfoh et al., 2011]

II Choix et adaptation du modèle d'activités cellulaires

Le modèle d'activités cellulaires retenu est celui de Komarova et al. [Komarova et al., 2003]. Il présente l'avantage d'avoir un sens physique et une représentation des processus cellulaires simple et riche contrairement au modèle de Lemaire [Lemaire et al., 2004] qui nécessite un grand nombre de paramètres difficiles à identifier [Hambli, 2014]. Le modèle de Komarova quant à lui comporte des coefficients définissant les taux de proliférations et d'apoptose des ostéoclastes et des ostéoblastes, ainsi que des coefficients décrivant les interactions représentant les régulations élémentaires autocrines (intracellulaires) et paracrines (intercellulaires). Ces interactions entre les cellules ostéoblastes et ostéoclastes sont très importantes et essentielles dans la régulation du processus de remodelage osseux. En effet, lors du processus de remodelage osseux et suite aux chargements mécaniques, les ostéocytes transfèrent des signaux sous forme d'informations pour les précurseurs d'ostéoblastes et d'ostéoclastes qui le transforment à leur tour en facteurs biologiques. Ces facteurs biologiques autocrines et para-

crines stimulent la variation et la différenciation des ostéoclastes et des ostéoblastes.

La dynamique cellulaire illustrée par la [Figure 7.3](#) est décrite par le système d'équations différentielles suivant formulé par Komarova et al. [[Komarova et al., 2003](#)] :

$$\begin{cases} \frac{dn_1}{dt} = \alpha_1 n_1^{g_{11}} n_2^{g_{21}} - \beta_1 n_1 \\ \frac{dn_2}{dt} = \alpha_2 n_1^{g_{12}} n_2^{g_{22}} - \beta_2 n_2 \end{cases} \quad (7.1)$$

Où n_1 et n_2 désignent respectivement le nombre d'ostéoclastes et d'ostéoblastes ; α_i et β_i désignent respectivement les coefficients des activités de prolifération et d'apoptose des cellules.

Les paramètres g_{ij} représentent globalement les coefficients autocrines et paracrines des régulations cellulaires.

Le paramètre g_{11} représente les effets combinés de tous les facteurs produits par les ostéoclastes pour réguler la formation des ostéoclastes (paramètre de régulation autocrine des ostéoclastes).

Le paramètre g_{12} représente les effets combinés de tous les facteurs produits par les ostéoclastes dans le but de réguler la formation des ostéoblastes (paramètre de régulation paracrine des ostéoclastes).

Par exemple le facteur biochimique $TGF\beta$ est produit par les ostéoclastes et régule en même temps la formation des ostéoclastes et celle des ostéoblastes.

Le paramètre g_{22} représente les effets combinés de tous les facteurs produits par les ostéoblastes pour réguler la formation des ostéoblastes (paramètre de régulation autocrine des ostéoblastes). Par exemple l'Insuline-like growth factors (IGFs) est un facteur produit par les ostéoblastes et a pour mission la régulation de la formation des ostéoblastes [[Canalis, 1996](#)].

Le paramètre g_{21} représente les effets combinés de tous les paramètres produits par les ostéoblastes pour réguler la formation des ostéoclastes (paramètre de régulation paracrine des ostéoblastes). L'OPG et le RANKL sont deux exemples des facteurs produits par les ostéoblastes et qui ont comme tâche principale la régulation de la formation des ostéoclastes.

L'estimation des paramètres initiaux du modèle se fait en se basant sur des travaux expérimentaux et des analyses histo-morphométriques de l'os [[Komarova et al., 2003](#)].

Les populations d'ostéoclastes et d'ostéoblastes dans des conditions stables ont été supposées constituer des cellules moins différenciées incapables de résorber ou de construire de l'os, mais capables de participer à la signalisation autocrine et paracrine.

L'augmentation des nombres de cellules au-dessus des niveaux d'équilibre revient à la prolifération et à la différenciation de cellules précurseurs en cellules matures capables d'éliminer ou de construire l'os.

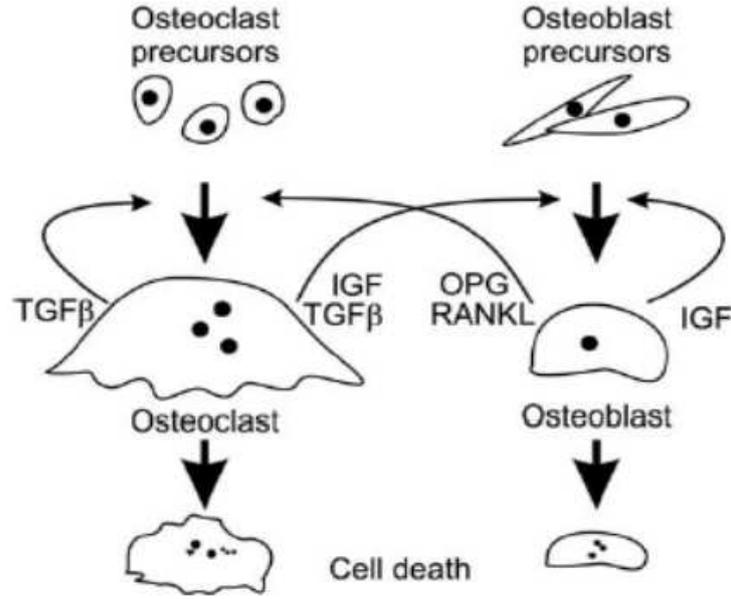


FIGURE 7.2: Représentation schématique de la dynamique cellulaires au sein d'une BMU

La variation de la masse osseuse est donnée par l'Equation 7.2 [Komarova et al., 2003] :

$$\frac{d\rho}{dt} = -K_1 \cdot N_1 + K_2 \cdot N_2 \quad (7.2)$$

où ρ représente la densité osseuse; K_1 et K_2 représentent respectivement l'activité normalisée de résorption et de formation; N_1 et N_2 désignent respectivement le nombre actifs d'ostéoclastes et d'ostéoblastes.

Le nombre de cellules actives peut être déterminé en utilisant l'Equation 7.3 :

$$N_i = H(n_i - \bar{n}_i) \quad (7.3)$$

Avec \bar{n}_i le nombre de cellules i inactives à l'état stable et H la fonction rampe.

Le calcul du nombre de cellules inactives est tel que représenté dans l'Equation 7.4 pour les ostéoclastes et Equation 7.5 pour les ostéoblastes.

$$\bar{n}_1 = \left(\frac{\beta_1}{\alpha_1}\right)^{\frac{1-g_{22}}{\gamma}} \left(\frac{\beta_2}{\alpha_2}\right)^{\frac{g_{21}}{\gamma}} \quad (7.4)$$

$$\bar{n}_2 = \left(\frac{\beta_1}{\alpha_1}\right)^{\frac{g_{12}}{\gamma}} \left(\frac{\beta_2}{\alpha_2}\right)^{\frac{1-g_{11}}{\gamma}} \quad (7.5)$$

Avec :

$$\gamma = g_{12} \cdot g_{21} - (1 - g_{11})(1 - g_{22}) \quad (7.6)$$

La fonction rampe H est définie par l'Equation 7.7 :

$$H(x - x_0) = \frac{(x - x_0) + \text{abs}(x - x_0)}{2} \quad (7.7)$$

Les deux équations Equation 7.1 et Equation 7.1 peuvent être résumées et expliquées dans la représentation schématique de la Figure 7.3 :

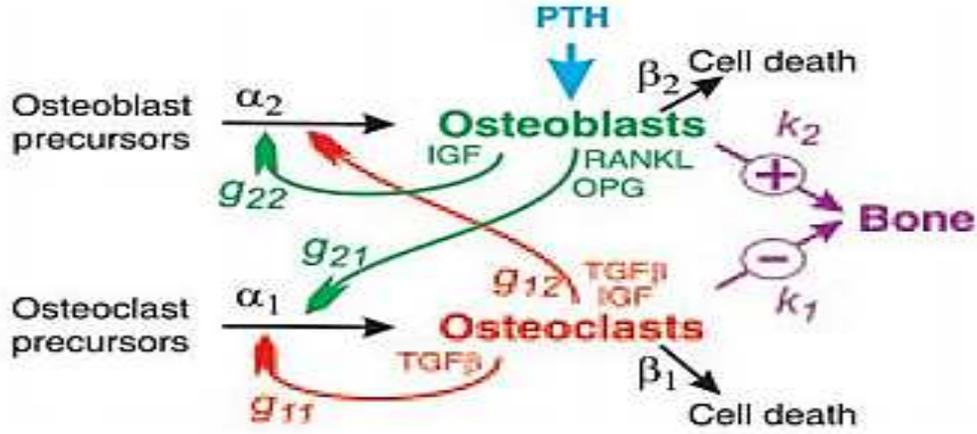


FIGURE 7.3: Représentation schématique des régulations autocrines et paracrines entre les ostéoblastes et les ostéoclastes et des différentes interactions cellulaires du modèle

Selon Bonfoh et al. [Bonfoh et al., 2011], la croissance de chaque cellule osseuse influence uniquement l'activité des cellules voisines ($g_{11} = g_{22} = 0$). Le nombre des cellules inactives est déterminé par le système d'équations suivant ($\frac{dn_i}{dt} = 0$) :

$$\begin{cases} \bar{n}_1 &= \left(\frac{\beta_1 \beta_2^{g_{21}}}{\alpha_1 \alpha_2^{g_{21}}} \right)^{\frac{1}{g_{12} \cdot g_{21} - 1}} \\ \bar{n}_2 &= \left(\frac{\beta_2 \beta_1^{g_{12}}}{\alpha_2 \alpha_1^{g_{12}}} \right)^{\frac{1}{g_{12} \cdot g_{21} - 1}} \end{cases} \quad (7.8)$$

Le nombre de cellules varie avec l'intensité du stimulus mécanique, sous l'influence des facteurs autocrines et paracrines. Bonfoh et al. [Bonfoh et al., 2011] ont modélisé la variation de ces facteurs biologiques en réponse au stimulus mécanique, en utilisant des formules mathématiques. La combinaison de ce dernier modèle avec les formules mathématiques proposées par Komarova et al. [Komarova et al., 2003] a constitué la base du développement du présent modèle.

III Modélisation de l'âge et du sexe

La masse osseuse est dépendante de l'âge et du sexe. Elle augmente durant l'enfance et l'adolescence [Bonjour and Rizzoli, 2001] [BONJOUR et al., 1991] [Glastre et al., 1990]. Le pic de masse osseuse est atteint dans la troisième décennie de la vie, et est maintenu jusqu'à la cinquième décennie, lorsque

la perte osseuse liée à l'âge commence à la fois chez l'homme et la femme, puis persiste pour tout le reste de leur vie [Hansson and Roos, 1986] [Jones et al., 1994] [Mazess, 1982] [Mazess et al., 1987] [Riggs et al., 1981] [Riggs et al., 1982] [Rodin et al., 1990]. Lors du vieillissement, la perte osseuse devient un processus normal.

La croissance et la densité osseuses sont également affectées par les hormones sexuelles. Les concentrations moyennes dans le sang de ces hormones, chez l'homme et la femme, changent tout au long de leur vie. Parmi les hormones sexuelles qu'on peut trouver chez les deux genres.

Cette variation de la densité osseuse est illustrée par la Figure 7.4 :

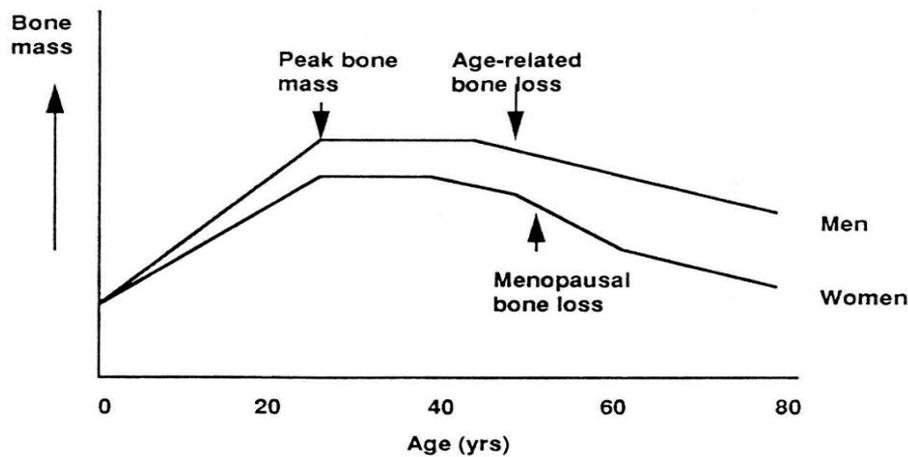


FIGURE 7.4: Variation de la densité de masse osseuse en fonction de l'âge et du sexe [Compston, 2001]

Les systèmes hormonaux chez la femme et chez l'homme fonctionnent pratiquement d'une manière similaire. En effet, les ovaires et les testicules produisent de nombreuses hormones en commun, mais en quantités différentes. Ici, on s'intéresse plutôt aux deux hormones sexuelles majeures qui sont la testostérone chez l'homme et l'œstradiol chez la femme.

La Figure 7.5 représente des données expérimentales, montrant la variation de la testostérone et de l'œstradiol chez les deux sexes.

Les courbes représentent le pourcentage de la valeur maximale moyenne de la testostérone et de celle de l'œstradiol tout au long de la vie et ne montre pas les fluctuations diurnes, cycliques (femme) ou saisonnières possibles.

Dans cette partie, nous allons nous intéresser à la modélisation de la relation entre le remodelage osseux et ces deux hormones sexuelles et leurs variations en fonction de l'âge.

Les effets de la modélisation de l'âge et du genre sur le processus de remodelage osseux peuvent être représentés par l'équation suivante [Barkaoui et al., 2017] :

$$y_i(t) = \varphi_i \left(e^{\frac{x(t)}{a_i}} - e^{\frac{x(t)}{b_i}} \right) \quad (7.9)$$

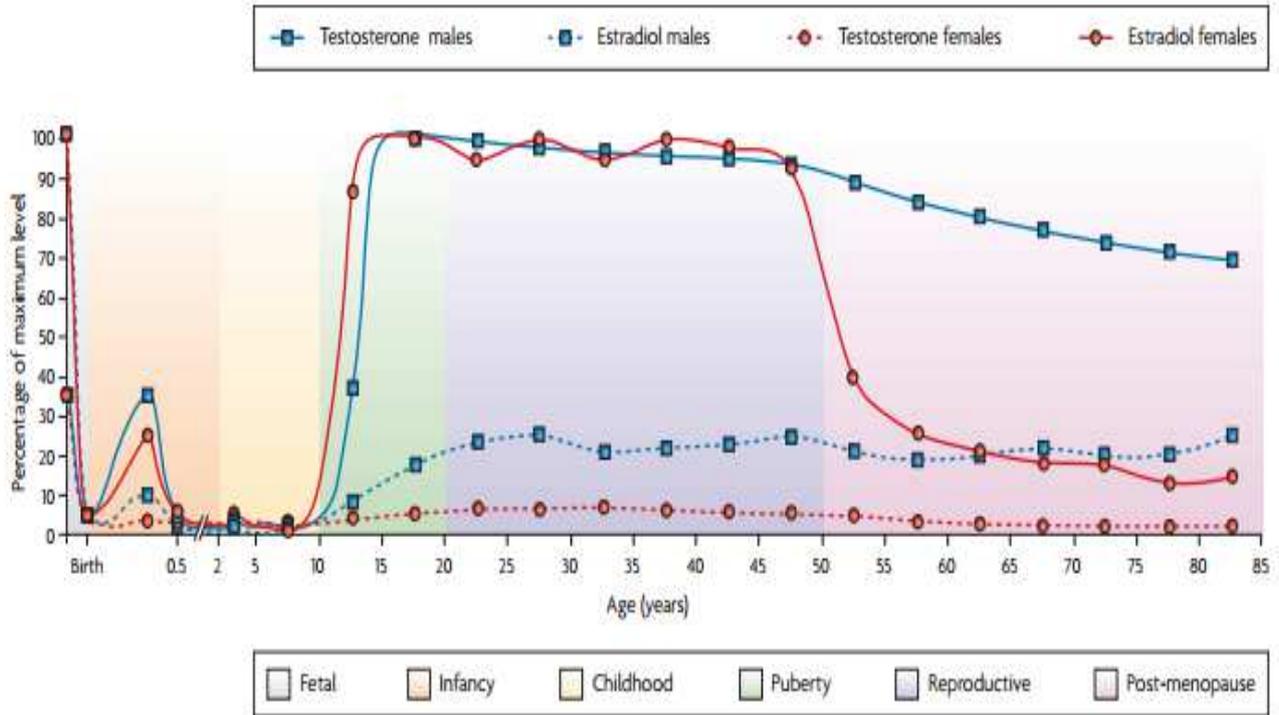


FIGURE 7.5: Les niveaux moyens approximatifs de stéroïdes sexuels dans le plasma chez l'homme et la femme [Ober et al., 2008]

Où i est égal soit à f pour désigner la femme, soit h pour désigner l'homme avec $y_f(t)$ représentant l'évolution de l'œstrogène chez la femme et $y_h(t)$ représentant l'évolution de la testostérone chez l'homme en fonction de l'âge (t). φ_i sont des constantes qui différencient l'homme de la femme tel que $\varphi_h = 2\varphi_f$

$x(t)$ est la variable représentant la fonction exponentielle qui décrit l'évolution asymptotique des hormones en fonction de l'âge.

a_i et b_i (i est f ou h) sont deux constantes qui décrivent la différence des pentes des courbes homme et femme représentés dans la Figure 7.5.

IV Variation de la densité osseuse

L'évolution de la masse osseuse au niveau du site de remodelage est obtenue à partir de l'Equation 7.2 mais pour modéliser l'effet de l'âge et du sexe et en supposant que le processus de remodelage est isochore l'équation peut être transformée en :

$$\frac{d\rho}{dt} = \frac{K_2 \cdot N_2}{y_i(t)} - K_1 \cdot N_1 y_i(t) \quad (7.10)$$

où K_i et N_i sont les mêmes que pour l'Equation 7.3, ρ_i désigne la variation de la masse osseuse chez l'homme et la femme et $y_i(t)$ désigne l'évolution de la testostérone chez l'homme et de l'œstradiol chez

la femme.

Conclusion

Plusieurs chercheurs se sont intéressés à la modélisation mathématique des activités cellulaires ([Chapitre 4](#)). Dans ce chapitre le modèle de Komarova et al. [[Komarova et al., 2003](#)] a été choisi comme étant le modèle le plus adapté à notre travail de par sa simplicité et sa richesse de description des activités cellulaires de l'os. En effet, il repose sur un système de deux équations différentielles dépendantes l'une de l'autre, permettant de calculer la différenciation des cellules ostéoclastes et ostéoblastes en fonction du temps.

Chapitre 8

Formulation d'une loi médico-mécano-biologique

Introduction

Dans les chapitres précédents, nous avons présenté une modélisation mécanique du comportement de l'os humain, une modélisation mathématique des activités cellulaires et une modélisation mathématique des effets des médicaments. L'objectif de ce chapitre est de proposer un couplage médico-mécano-biologique dans le but de construire un modèle combiné qui permette de prédire les effets des quatre médicaments contre l'ostéoporose sur l'évolution de la qualité osseuse.

I Couplage mécano-biologique

Le modèle biologique abordé dans le [Chapitre 7](#) et choisi pour ce travail est celui de Komarova et al. [[Komarova et al., 2003](#)]. Ce modèle permet d'établir un couplage des activités cellulaires au comportement mécanique ([[Bonfoh et al., 2011](#)], [[Hambli et al., 2016](#)]). En effet, les signaux captés par les ostéoclastes et les ostéoblastes sont traduits puis exprimés en tant que facteurs autocrines ou paracrines, à travers les exposants g_{ij} de l'[Equation 7.1](#). Cependant, les facteurs autocrines sont considérés nuls, ce qui permet de relier directement les exposants reflétant l'effet des facteurs paracrines au stimulus mécanique, par les équations suivantes :

$$\begin{cases} g_{12} &= A_1 + B_1 e^{-\gamma_1 \cdot S(x,t)} \\ g_{21} &= A_2 + B_2 e^{-\gamma_2 \cdot S(x,t)} \end{cases} \quad (8.1)$$

$A_1, A_2, B_1, B_2, \gamma_1$ et γ_2 sont les paramètres du modèle contrôlant la production des facteurs paracrines ($A_1 = 1,6, A_2 = -1,6, B_1 = -0,49, B_2 = 0,6, \gamma_1 = 16,67gJ, \gamma_2 = 33,37gJ$).

La [Figure 8.1](#) représente les variations des facteurs paracrines g_{12} et g_{21} en BMU.

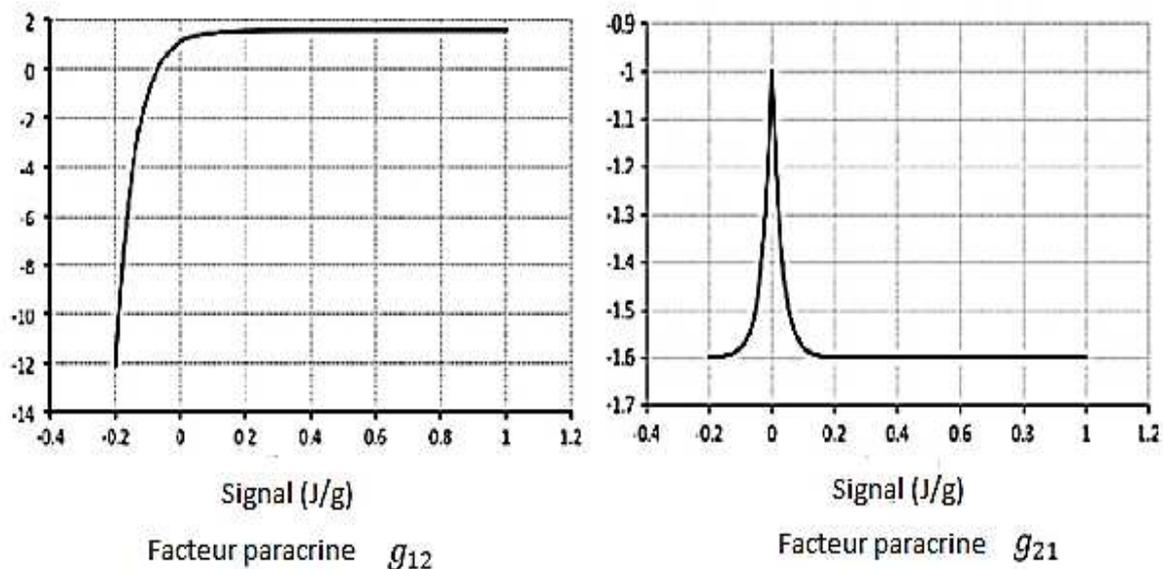


FIGURE 8.1: Variation des facteurs paracrines g_{12} et g_{21} en fonction du signal reçu par les ostéocytes [[Bonfoh et al., 2011](#)]

Ce couplage permet d'avoir un remodelage osseux s'exprimant en fonction des sollicitations mécaniques et l'organigramme de l'algorithme du remodelage osseux est tel que représenté dans la [Figure 8.2](#) ci-dessous :

Il s'agit dans cette partie de proposer un couplage mathématique entre les équations décrivant les activités cellulaires osseuses, le stimulus mécanique et les effets des médicaments abordés au [Chapitre 6](#).

Un tel couplage traduit la modulation de la dynamique cellulaire par (i) l'activité physique et (ii) la pharmacocinétique des médicaments (dose et durée de traitement).

L'algorithme que nous proposons est tel qu'il est représenté par le schéma de la [Figure 8.3](#).

A noter que le couplage des médicaments au modèle mécano-biologique reste spécifique pour chaque médicament étudié selon son mode d'action sur les cellules.

I.1 Couplage du modèle mécano-biologique au Denosumab

Comme il a été déjà expliqué dans le [Chapitre 6](#), le Denosumab est un médicament qui cible le RANKL et il est classifié dans la famille des traitements anti-ostéoclastique. Il empêche l'activation du récepteur RANK qui se situe à la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs. le RANKL est un facteur biologique produit par les ostéoblastes et qui a comme tâche principale la régulation de la

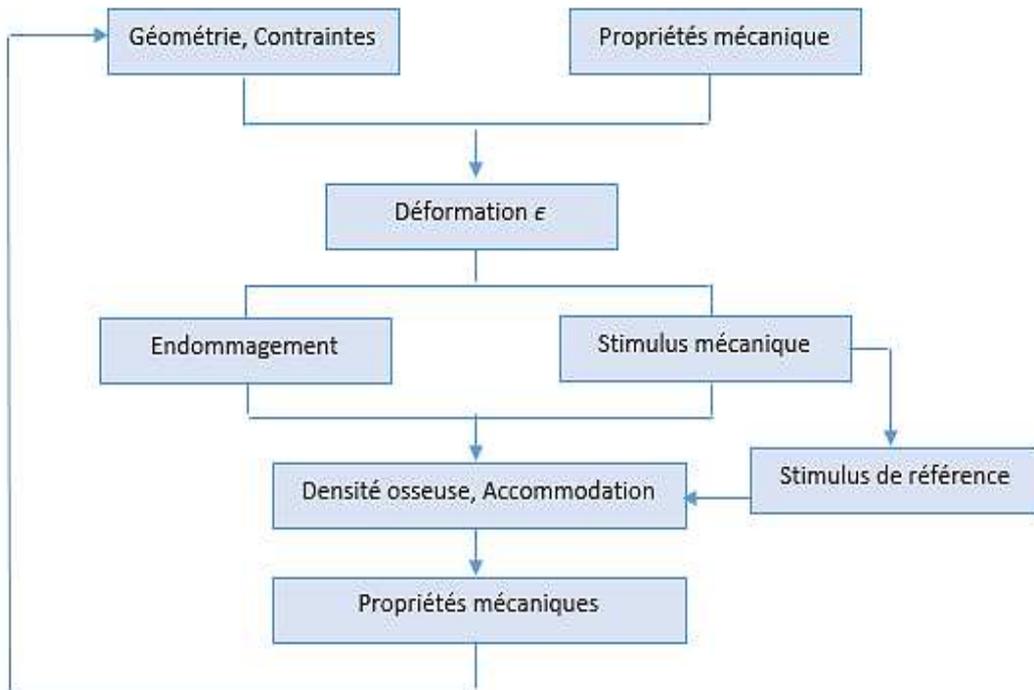


FIGURE 8.2: Organigramme de l'algorithme du modèle mécano-biologique adapté

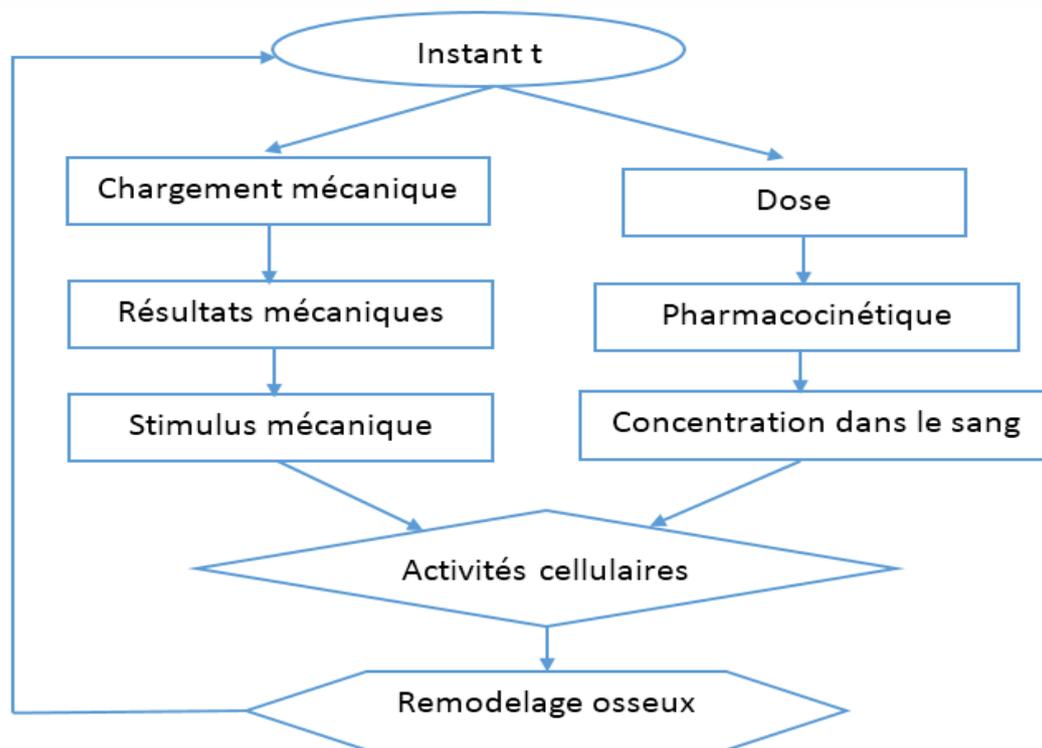


FIGURE 8.3: La pharmacocinétique des médicaments et leurs influences sur l'adaptation de la densité osseuse ainsi que sur les propriétés mécaniques de l'os

formation et la génération des ostéoclastes. Dans les équations qui décrivent les activités cellulaires, le RANKL est exprimé par le paramètre paracrine g_{21} et donc pour être cohérent et le plus proche possible de la réalité, le couplage de la pharmacocinétique du Denosumab peut s'effectuer à travers ce

paramètre paracrine comme l'illustre la Figure 8.4 [Hambli et al., 2016].

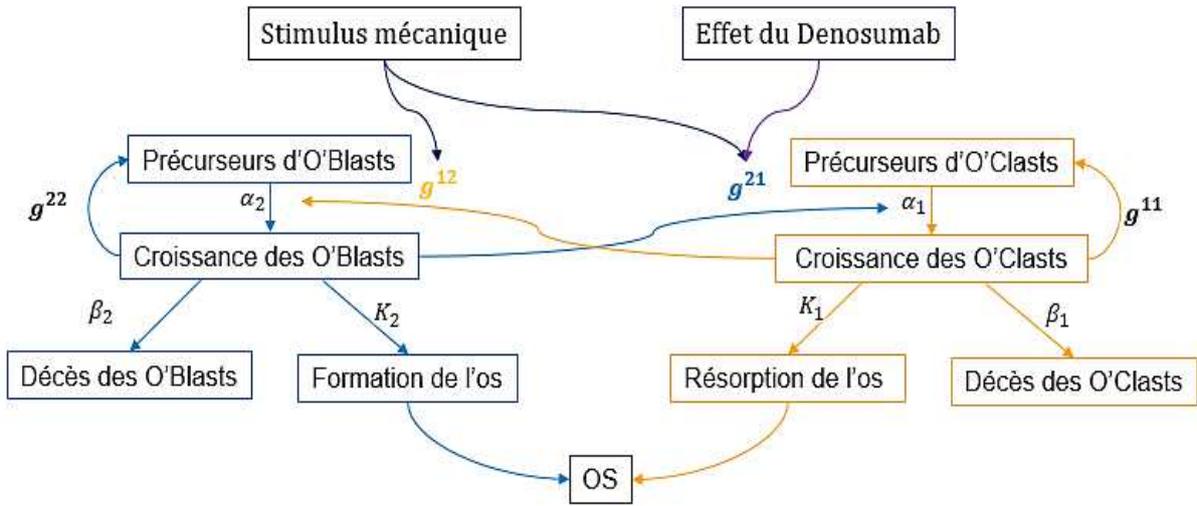


FIGURE 8.4: Couplage du Denosumab au modèle mécano-biologique

La nouvelle expression des paramètres paracrines g_{21} et g_{12} considérant le stimulus mécanique et les effets du Denosumab est donnée par :

$$\begin{cases} g_{12} = A_1 + B_1 \cdot e^{-\gamma_1 \cdot S(x,t)} \\ g_{21} = A_2 + B_2 \cdot e^{-\gamma_2 \cdot S(x,t) - \gamma_3 Y_{deno}} \end{cases} \quad (8.2)$$

où A_1 , A_2 , B_1 , B_2 , γ_1 , γ_2 et γ_3 sont des paramètres qui règlent la production du facteur biologique paracrine, Y_{deno} est l'équation représentant la pharmacocinétique du Denosumab et $S(x,t)$ représente le stimulus mécanique.

I.2 Couplage du modèle mécano-biologique au Romosozumab

Comme il a été expliqué dans le Chapitre 6, le Romosozumab est un médicament qui inhibe la protéine sclérostine produite par les ostéocytes dans le but de libérer la voie Wnt permettant ainsi une meilleure différenciation des cellules ostéoblastes. Afin d'être le plus précis le Romosozumab doit être couplé au paramètre responsable de la différenciation des cellules ostéoblastiques dans le but d'assurer une meilleure formation de l'os. En revenant à l'Equation 7.1 du chapitre précédent c'est le paramètre α_2 qui représente le taux de différenciation des cellules ostéoblastes. Dans le but d'assurer le meilleur couplage permettant d'avoir un aperçu réaliste de l'effet du Romosozumab sur les activités cellulaires, le couplage de ce dernier au modèle mécano-biologique représenté précédemment se fait à travers le paramètre α_2 tel qu'il est représenté par la Figure 8.5.

Par conséquent, dans le cas d'un traitement au Romosozumab, la nouvelle représentation de l'équation

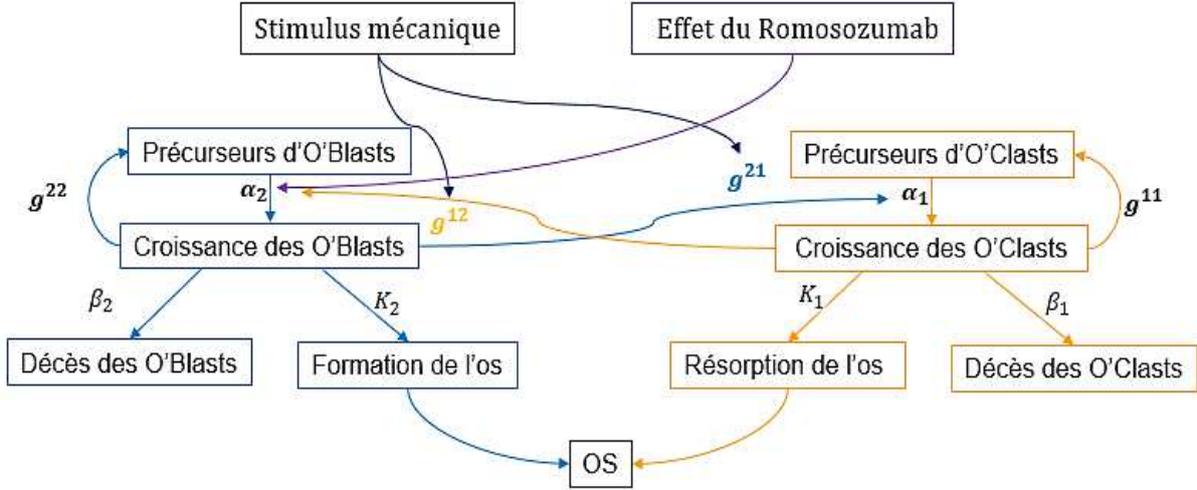


FIGURE 8.5: Couplage du Romosozumab au modèle mécano-biologique

décrivant les activités Equation 7.1 est telle qu'elle représentée par l'Equation 8.3 :

$$\begin{cases} \frac{dn_1}{dt} = & \alpha_1 n_1^{g^{11}} n_2^{g^{21}} - \beta_1 n_1 \\ \frac{dn_2}{dt} = & (\alpha_2 e^{\gamma_4 \cdot Y_{Romozumab}}) n_1^{g^{12}} n_2^{g^{22}} - \beta_2 n_2 \end{cases} \quad (8.3)$$

Où γ_4 est un paramètre de réglage de la différenciation des ostéoblastes et $Y_{Romozumab}$ est l'équation représentant la pharmacocinétique du Romosozumab.

I.3 Couplage du modèle mécano-biologique à l'Odanacatib

Le traitement de l'ostéoporose par l'Odanacatib est un traitement anti-ostéoclastique. En effet, comme vu dans le Chapitre 6, l'Odanacatib inhibe la cathepsine K qui est principalement exprimée dans les ostéoclastes. En inhibant la cathepsine K, l'Odanacatib réduit l'efficacité des ostéoclastes lors de la résorption osseuse. L'effet de l'Odanacatib n'est donc pas lié ni à la différenciation des ostéoclastes ni aux facteurs biologiques qui régulent la différenciation des cellules responsables du remodelage osseux mais lié réellement au rendement des ostéoclastes.

Ceci se traduit par une influence sur l'activité normalisée de résorption osseuse représentée par K_1 dans l'Equation 7.2 et par conséquent, le meilleur couplage possible dans ce cas est à travers ce paramètre K_1 tel qu'il est représenté sur la Figure 8.6.

Par conséquent, l'Equation 7.2 s'exprime en fonction de l'Odanacatib comme il est représenté par l'Equation 8.4.

$$\frac{d\rho}{dt} = -(K_1 e^{-\gamma_5 \cdot Y_{oda}}) \cdot N_1 + K_2 \cdot N_2 \quad (8.4)$$

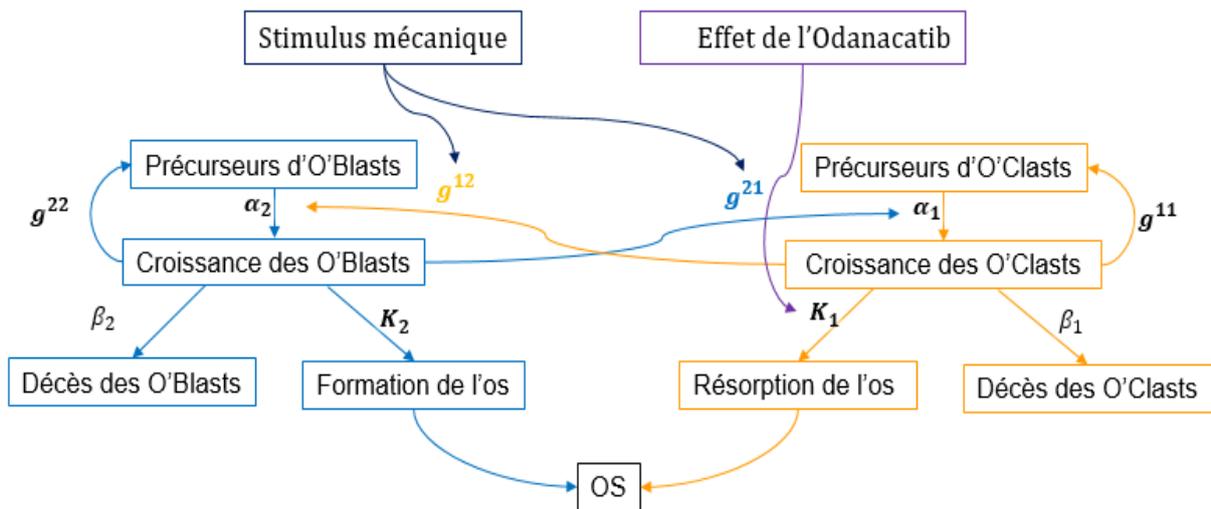


FIGURE 8.6: Couplage de l'Odanacatib au modèle mécano-biologique

I.4 Couplage du modèle mécano-biologique à l'Alendronate

L'Alendronate est un médicament utilisé contre l'ostéoporose et son rôle principal est de réduire la résorption osseuse et favoriser sa formation. En effet, comme il a été décrit dans le [Chapitre 6](#), l'Alendronate est absorbé par les ostéoclastes et par d'autres facteurs biochimiques rendant les cellules ostéoclastes inactives et favorisant leur mort par apoptose.

En présence d'Alendronate la différenciation des ostéoclastes reste inchangée mais c'est au niveau de leur activité ainsi que de leur mort que ce médicament intervient. Dans l'[Equation 7.1](#) du modèle biologique décrivant les activités cellulaires le paramètre β_1 représente le taux de mortalité des cellules ostéoclastes par apoptose. Dans le but d'être le plus proche de la réalité dans la modélisation de notre modèle mécano-biologique couplé à l'Alendronate, il est préférable d'assurer le couplage à travers ce paramètre tel qu'il est représenté par la [Figure 8.7](#).

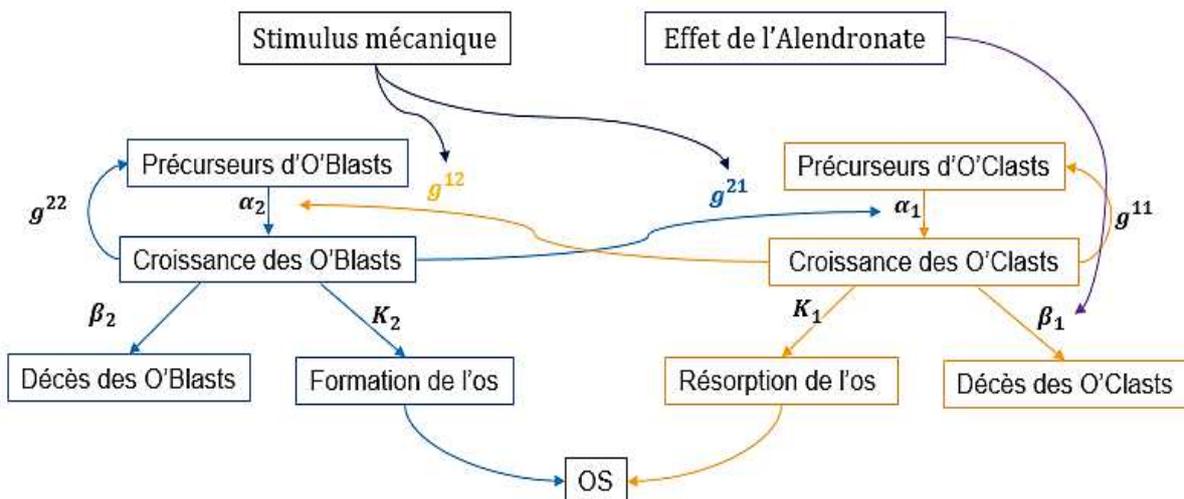


FIGURE 8.7: Couplage de l'Alendronate au modèle mécano-biologique

Par conséquent, la nouvelle expression de l'équation décrivant les activités cellulaires est telle que représentée par l'Equation 8.5.

$$\begin{cases} \frac{dn_1}{dt} = & \alpha_1 n_1^{g_{11}} n_2^{g_{21}} - \beta_1 n_1 \\ \frac{dn_2}{dt} = & \alpha_2 n_1^{g_{12}} n_2^{g_{22}} - (\beta_2 e^{-\gamma_6 \cdot Y_{Alen}}) n_2 \end{cases} \quad (8.5)$$

II Stratégie de dosage

La stratégie de dosage est un nouveau concept dans le domaine de recherche médicale concernant le traitement de l'ostéoporose. En effet, cette méthode consiste à traiter les patients en alternant deux ou plusieurs médicaments qui sont compatibles et après analyse de la capacité du patient à résister au changement du traitement médical sans avoir la moindre incidence. Dans ce type de traitement, il ne faut jamais administrer deux médicaments en même temps et pour injecter le deuxième médicament, il faut s'assurer que le processus ADME du premier médicament a eu fin et que toute la quantité du premier médicament non utile est éliminée. Il faut tout de même prendre l'avis du médecin avant de changer de médicament. Vu cette complexité nous avons choisi de faire le mixage entre deux médicaments en se basant sur des essais cliniques qui existent déjà. Nous avons choisi de simuler quatre cas d'études : (i) l'effet de l'administration du Denosumab pendant deux ans suivie de l'administration du Romosozumab pendant une durée d'une année; (ii) l'effet de l'administration du Romosozumab pendant une durée de deux ans suivie de l'administration du Denosumab pendant une année; (iii) l'effet de l'administration du Denosumab pendant une durée de deux ans suivie de l'administration de l'Alendronate pendant une année et (iv) l'effet de l'administration de l'Alendronate pendant deux ans suivie de l'administration du Denosumab pendant une durée d'une année. Les résultats de ces quatre cas d'études vont être donnés dans le Chapitre 9. Le choix de ces quatre cas d'études revient essentiellement au fait que le mixage de ces médicaments existe déjà et donc la sûreté que ces médicaments sont compatibles.

Les équations utilisées pour cette partie restent les mêmes que proposées précédemment lors des couplages des médicaments au modèle mécano-biologique.

III Implémentation par éléments finis du modèle médico-mécano-biologique

L'ensemble des formulations et lois mentionnées précédemment a été implémenté en langage FORTRAN 90 avec une sous-routine utilisateur de type UMAT (User Material) du logiciel Abaqus. L'usage de cette routine permet de se dispenser du calcul des lois de conservation et d'état d'équilibre, en se

concentrant uniquement sur l'écriture des lois de comportement.

Ainsi les seuls facteurs à gérer sont les lois de population cellulaire, les lois décrivant la pharmacocinétique des médicaments, les propriétés des matériaux, le calcul de la matrice de rigidité et la mise à jour de la contrainte.

Les simulations sont réalisées sur des fémurs en 2D et 3D scannés et discrétisés à l'hôpital en de multiples éléments unitaires constituant le maillage. Afin de compléter la mise en données du problème, le chargement et les conditions aux limites sont définies. Ainsi, l'algorithme comporte les informations relatives à la géométrie, au maillage, aux propriétés des matériaux avec leur orientation, aux sollicitations mécaniques et aux conditions limites. Le logiciel de simulation numérique utilisé est ABAQUS 6.14.

La Figure 8.8 illustre l'algorithme final implémenté dans la sous-routine.

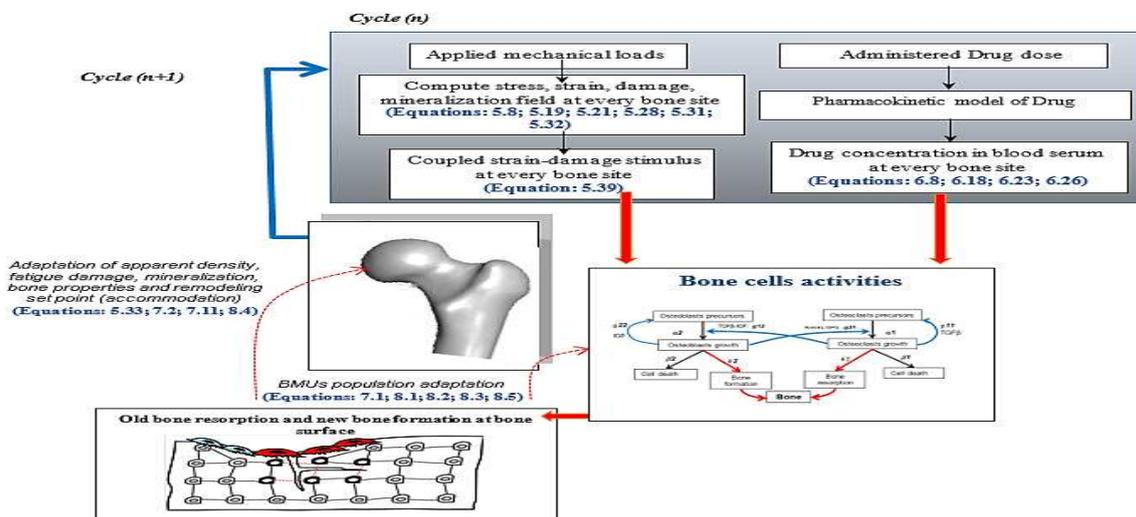


FIGURE 8.8: Organigramme de l'algorithme du modèle mécano-biologique couplé aux médicaments de remodelage osseux implémenté dans une UMAT du logiciel ABAQUS 6.14EF. [Hambli et al., 2016]

Tous les paramètres nécessaires à la simulation numérique sont regroupés dans le Tableau 8.1.

Parameters	Notation	Trabecular Bone	Cortical Bone		
General parameters					
Poisson ratio	ν	0.3	0.3		
Density coefficient	C (g/cm ³)	4000	8000		
Density exponent	p	3	3.67		
Ash exponent	q	2.74	2.74		
Damage law parameters					
Fatigue parameter	γ	0.2	0.2		
Fatigue exponent	β	0.4	0.4		
Stimulus parameters					
Mechanosensitivity of the osteocyte	μ_k (nmol mm J ⁻¹ h ⁻¹)	0.5	0.5		
Osteocytes density	N_{oc} (mm ⁻³)	10625	10625		
Spatial influence factor	d_0 (μ m)	0.1	0.1		
Accommodation velocity parameter	λ (days ⁻¹)	0.002	0.002		
Initial setpoint value	S_k^0 (J.m ⁻³)	0.0025	0.0025		
BMU Parameters					
Osteoclasts			Osteoblasts		
Notation	Trabecular	Cortical	Notation	Trabecular	Cortical
α_1 (osteoclasts/day)	3	3	α_2 (osteoblasts/day)	4	4
β_1 (%osteoclasts/day)	0.2	0.2	β_2 (%osteoblasts/day)	0.0017	0.0017
k_1 (%osteoclasts/day)	0.24	0.024	k_2 (%osteoblasts/day)	0.02	0.002
A_1	1.6	1.6	A_2	-1.6	-1.6
B_1	-0.49	-0.49	B_2	0.6	0.6
γ_1 (g/J)	16.67	16.67	γ_2 (g/J)	33.37	33.37
γ_5 (g/J)	3.12	3.12	γ_3 (g/J)	2.67	2.67
γ_6 (g/J)	1.53	1.53	γ_4 (g/J)	1.87	1.87
$x_C(t=0)$ (osteoclasts)	15	15	$x_B(t=0)$ (osteoblasts)	1	1

TABLE 8.1: Paramètres du modèle mécano-biologique couplé aux médicaments ([Mullender and Huiskes, 1995] ([Hernandez et al., 2001], [Hambli et al., 2009], [Komarova et al., 2003], [Hambli, 2014], [Hambli et al., 2016])

Conclusion

Ce chapitre a permis de représenter le modèle de remodelage osseux basé sur le couplage du modèle mécano-biologique choisi avec les modèles pharmacocinétiques des médicaments pris en compte dans ce travail qui sont le Denosumab, le Romosozumab, l'Alendronate et l'Odanacatib. L'implémentation de ce modèle par éléments finis a été aussi présentée ainsi que tous les paramètres nécessaires pour la simulation numérique. A savoir que l'implémentation des formules se fait sur Fortran 90 et la simulation est réalisée sur ABAQUS.14.

Chapitre 9

Résultats : Effets des médicaments sur le remodelage osseux

Introduction

On présente dans ce chapitre quelques résultats de simulations de remodelage de fémurs humains couplées aux effets des médicaments abordés au [Chapitre 6](#). Les simulations mettent en œuvre l'algorithme de calcul implémenté au code de calcul Abaqus à travers sa routine utilisateur UMAT.

Il s'agit de deux types de modèles obtenus à partir de vrais fémurs humains : (i) modèles 2D générés à partir de scans DEXA et (ii) et modèles 3D générés à partir de CT scans.

Les simulations concernent la prédiction des effets des médicaments et de leurs combinaisons en fonction des doses et des durées de traitement. On a également considéré les effets du genre, l'âge, les propriétés mécaniques de l'os.

I Maillage et conditions aux limites

Les simulations sont basées sur des fémurs humains scannés selon deux modalités :

(i) Radiographie DEXA qui a permis de générer des maillages 2D et (ii) Tomodensitométrie (CT scan) qui a permis de générer des maillages 3D. Les modalités de prélèvements et traitement d'images sont détaillées dans les travaux de Barkaoui [[Barkaoui, 2012](#)] et ceux de Bettamer [[Bettamer, 2013](#)]. Les maillages sont composés par :

2D : hypothèse de déformation plane avec 17500 éléments quadrangles à 4 nœuds.

3D : 56000 éléments tétraédrique

Les conditions initiales et aux limites sont représentés sur la [Figure 9.1](#).

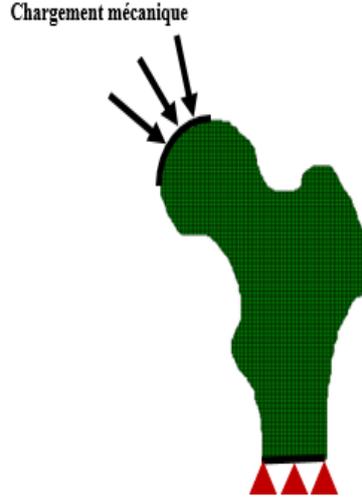


FIGURE 9.1: Schéma illustrant les conditions aux limites du modèle

Concernant les conditions aux limites, une force est appliquée dans le but de simuler une action de marche. Le fémur est encasté au niveau de sa partie inférieure. Cela permet alors de modéliser l'action de la hanche sur le fémur durant l'activité physique de marche. La modélisation de l'activité physique s'effectue à travers la succession de cycles de charge/décharge : une première étape de charge (Step) permettant de simuler le comportement de l'os subissant un déplacement donc le moment où la jambe s'appuie sur le sol, une deuxième étape (Step) de décharge simulera le comportement de l'os ne subissant pas de déplacement donc le moment où la jambe se relève du sol.

Les propriétés mécaniques de l'os sont affectées selon les niveaux de gris retenus à partir de vrais scans de fémurs selon les équations suivantes [Morgan et al., 2003], [Morgan and Keaveny, 2001] :

Le module de Young (MPa) :

$$\begin{cases} E = 15010\rho_{app}^{2.18} & \rho_{app} \leq 0.280g/cm^3 \\ E = 6850\rho_{app}^{1.49} & \rho_{app} > 0.280g/cm^3 \end{cases} \quad (9.1)$$

La contrainte de compression (MPa) :

$$\begin{cases} \sigma_C = 85.5\rho_{app}^{2.26} & \rho_{app} \leq 0.355g/cm^3 \\ \sigma_C = 38.5\rho_{app}^{1.48} & \rho_{app} > 0.355g/cm^3 \end{cases} \quad (9.2)$$

La contrainte en traction (MPa) :

$$\begin{cases} \sigma_T = 50.1\rho_{app}^{2.04} & \rho_{app} \leq 0.355g/cm^3 \\ \sigma_T = 22.6\rho_{app}^{1.26} & \rho_{app} > 0.355g/cm^3 \end{cases} \quad (9.3)$$

Avec ρ_{app} la densité apparente affectée selon les niveaux du fémur scanné.

Dans le but d'illustrer le potentiel du modèle EF, trois analyses de remodelage sont réalisées pour trois cas de forces appliquées (Tableau 9.1) : (i) le cas d'une force moyenne (normale) qui fait référence à un cycle de marche journalier considéré normal [Carter et al., 1987], (ii) le cas d'une force faible qui fait référence à un cycle de marche considéré faible et (iii) le cas d'une force élevée qui fait référence à un cycle de marche intense [Hambli, 2014].

Cas de chargement	Cycles/jour	Force (tête de Fémur) en N	Orientation par rapport à l'axe de la diaphyse (°)
Cas de charge faible (10% du cas normal)	6000	232	24
	2000	116	-15
	2000	155	56
Cas de charge normal	6000	2317	24
	2000	1158	-15
	2000	1548	56
Cas de charge élevé (150% du cas normal)	6000	3244	24
	2000	1621	-15
	2000	2167	56

TABLE 9.1: Tableau illustrant les trois cas de charges appliquées sur le fémur [Hambli, 2014]

II Effet de l'Alendronate sur la variation de la densité de l'os

Trois cas de figures ont été simulés pour prédire la variation de la densité apparente suite à des prises d'Alendronate sur un modèle de fémur 2D d'une femme âgée de 62 ans. Le premier cas simule un chargement mécanique faible et sans l'utilisation de traitement médical. Le deuxième cas simule un chargement mécanique normal et toujours sans traitement médical et le troisième cas simule un chargement mécanique normal avec un traitement médical à l'Alendronate (une dose de 70mg une fois par semaines pendant 3 ans). La variation de la densité osseuse dans les trois cas est présentée dans le tableau ci-dessous (Tableau 9.2).

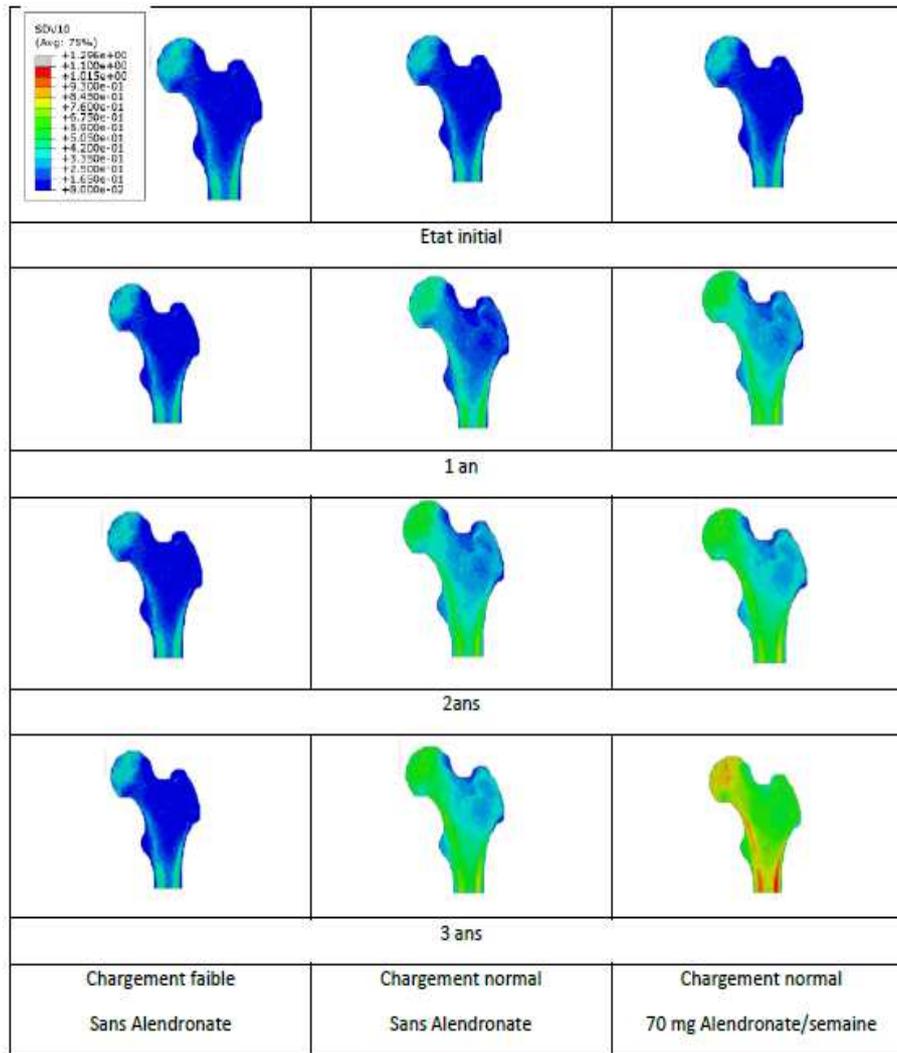


TABLE 9.2: Variation de la densité osseuse lors d’une simulation pendant 3 ans pour les 3 scénarii : chargement faible sans médicament, chargement normal sans médicament et chargement normal avec un traitement à l’Alendronate

Les observations montrent que dans le cas d’un chargement mécanique faible/sans prise d’Alendronate, la densité de l’os a chuté légèrement après 3 ans par contre en augmentant le chargement mécanique (sans prise d’Alendronate), la densité apparente s’est légèrement améliorée. Ceci permet de conclure qu’en absence de stimulus mécanique, la résorption osseuse est plus importante et l’emporte devant la formation d’os alors qu’en présence du stimulus mécanique, on observe une augmentation de la formation osseuse. En effet, l’algorithme de remodelage développé est couplé aux facteurs auto-crines et paracrines des activités cellulaires qui sont à leurs tours modulées par le stimulus mécanique. D’autre part, il est connu que la durée de vie moyenne des ostéoblastes est d’environ 3 mois et dépasse celle des ostéoclastes d’un facteur de 6 [Manolagas, 2000], ce qui fait que la génération des ostéoclastes est très rapide et la résorption osseuse de même. Le rôle principal du stimulus mécanique est de réguler la génération des cellules ostéoclastes et ostéoblastes afin de permettre aux cellules formatrices de l’os de réagir le plus efficacement possible et de les rendre plus actives [Hambli, 2014].

Le traitement à l'Alendronate inhibe la résorption osseuse en accélérant l'apoptose des ostéoclastes favorisant ainsi la formation osseuse. Ceci peut être observé sur les résultats de simulation obtenus avec le 3^{ème} calcul. Sur l'ensemble du fémur, la densité osseuse a augmenté après 3 ans de traitement. La Figure 9.2 montre les évolutions de la densité osseuse moyenne obtenus expérimentalement sur une cohorte traitée à l'Alendronate [Hochberg et al., 1999] et numériquement par EF sur une période de trois ans.

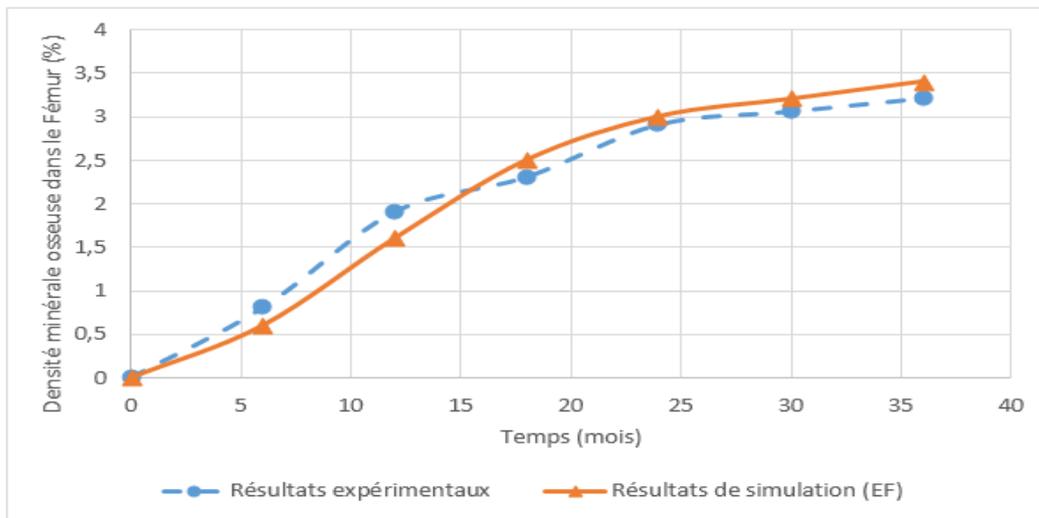


FIGURE 9.2: Variation de la densité osseuse : Résultats expérimentaux [Hochberg et al., 1999] et résultats de simulation par (EF) pour une durée de 3 ans

Les résultats de la simulation par EF sont calculés en effectuant la moyenne de la densité sur l'ensemble du fémur tous les 6 mois. Le fémur retenu de notre base des données pour la simulation est celui d'une femme âgée de 66 ans. Ce choix est fait afin de se rapprocher le plus des travaux cliniques de Hocheberg et al. [Hochberg et al., 1999] où la moyenne d'âge de l'échantillon des sujets traités (des femmes) à l'Alendronate est de 68.6 ans.

Les résultats des essais cliniques de Hocheberg et al. [Hochberg et al., 1999] montrent que le traitement à l'Alendronate améliore la densité osseuse de 3.2% après 3 ans. Les résultats de simulation numérique sont conformes aux résultats cliniques [Petrie and Rogers, 2001] [Ettinger et al., 2004] [Black et al., 2006] qui ont montré que l'Alendronate améliore la densité osseuse dans la totalité du fémur d'environ 3% pendant une durée de traitement de 3 ans. Dans les travaux de McNabb et al. [McNabb et al., 2014], le traitement à l'Alendronate pour les femmes âgées apporte une amélioration de la densité osseuse au niveau de la totalité du fémur d'environ 3.6% après une durée de 5 ans.

Les différences observées entre les résultats expérimentaux et les résultats de simulations peuvent être dues à plusieurs facteurs. L'âge est un paramètre qui peut jouer un rôle significatif sur l'évolution de la densité osseuse [Hambli et al., 2012]. L'activité physique aussi peut être un facteur influençant les

résultats du fait que l'activité physique simulée correspond à une activité de marche normale alors que les sujets pris en compte dans les études cliniques ne font pas tous la même activité physique. D'autres facteurs de nature biologique peuvent également jouer un rôle important.

III Effet du Denosumab sur la variation de la densité de l'os

III.1 Effet du Denosumab

Dans cette partie on se propose d'exposer les résultats des simulations numériques par EF obtenus avec le modèle de remodelage mécano-biologique couplé au Denosumab.

Dans un premier temps, trois cas de simulations sont proposés.

1^{er} cas : activité journalière de marche normale sans l'utilisation du Denosumab

2^{ème} cas : activité journalière de marche faible sans l'utilisation du Denosumab

3^{ème} cas : activité journalière de marche faible avec un traitement au Denosumab

Un fémur 3D d'une femme âgée de 72 ans a été utilisé dans les simulations. Le [Tableau 9.3](#) montre l'évolution de la densité osseuse sur une période de 3 ans.

Les résultats montrent que l'adaptation osseuse du fémur commence au bout du troisième mois et subit une évolution continue et non linéaire tout au long des 3 ans. Tout comme pour l'Alendronate, l'effet du chargement mécanique est le même sur le fémur 3D (perte osseuse pour un chargement faible et maintien de la quantité osseuse dans le cas d'un chargement normal).

Le chargement faible combiné avec l'effet du Denosumab conduit à un gain de la quantité osseuse. Cependant, la distribution de la densité n'est pas uniforme dans tout le fémur et le meilleur apport est constaté au niveau du col du fémur et l'os cortical de la diaphyse.

Les résultats des simulations en terme d'évolution de la densité osseuse dans le temps ont été comparés à ceux obtenus expérimentalement par Cummings et al. [[McClung et al., 2006](#)] ([Figure 9.3](#)).

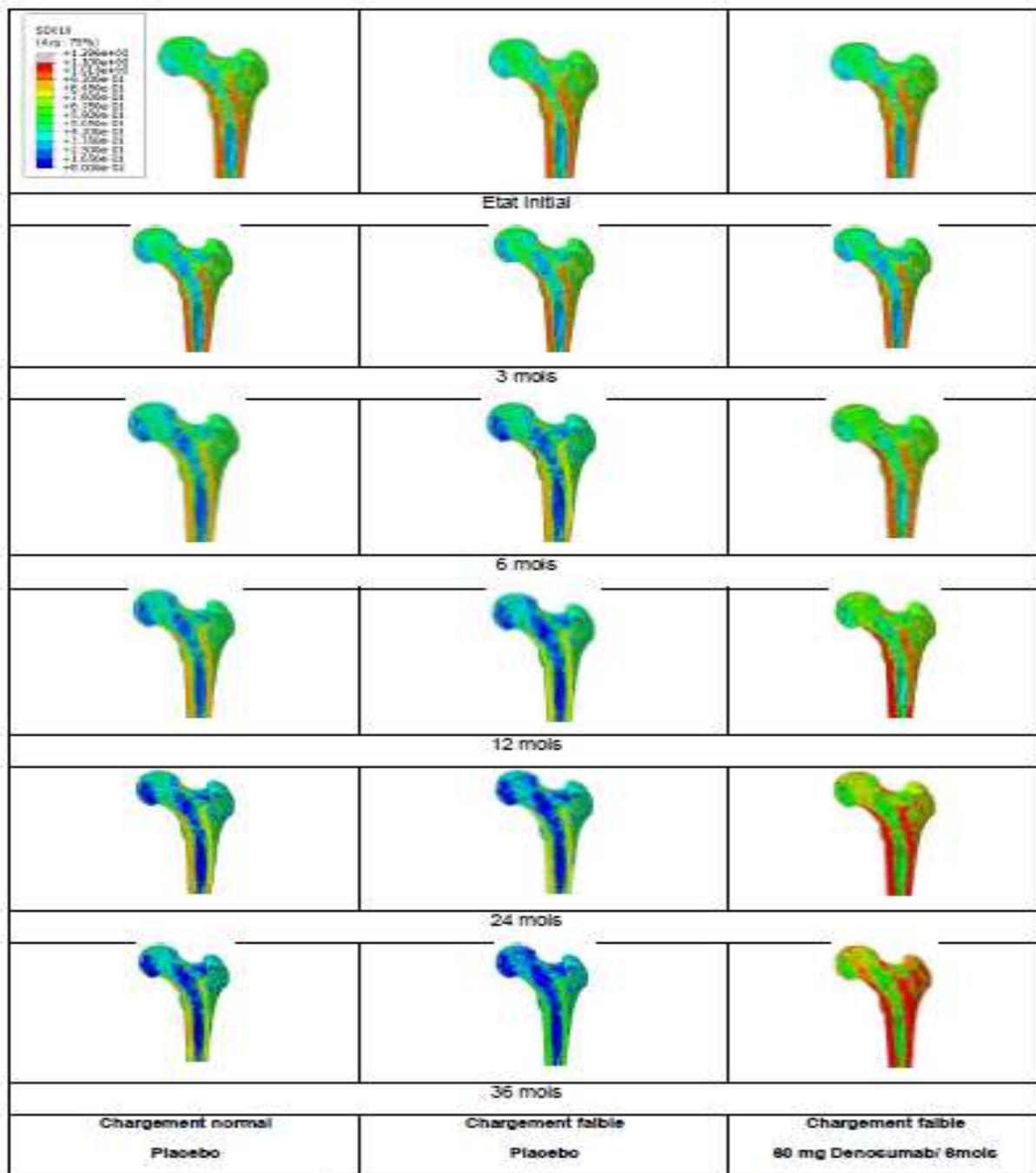


TABLE 9.3: Evolution de la densité osseuse au niveau du fémur dans les trois cas suivant : chargement normal sans Denosumab, chargement faible sans Denosumab et chargement faible avec Denosumab

On constate clairement qu’après 3 ans de traitement au Denosumab, la moyenne de la densité minérale osseuse dans le fémur augmente de 4.6%. Les résultats numériques prédits sont très proches des observations cliniques de ([McClung et al., 2006], [Cummings et al., 2009], [Bolognese et al., 2013]). Ces résultats permettent d’apporter des éléments de validation de la capacité du modèle à prédire les effets du Denosumab sur l’adaptation osseuse.

En effet le Denosumab est couplé au modèle mécano biologique via la liaison RANKL qui est représentée dans le modèle par le facteur g_{21} qui est le paramètre de régulation de la différenciation des

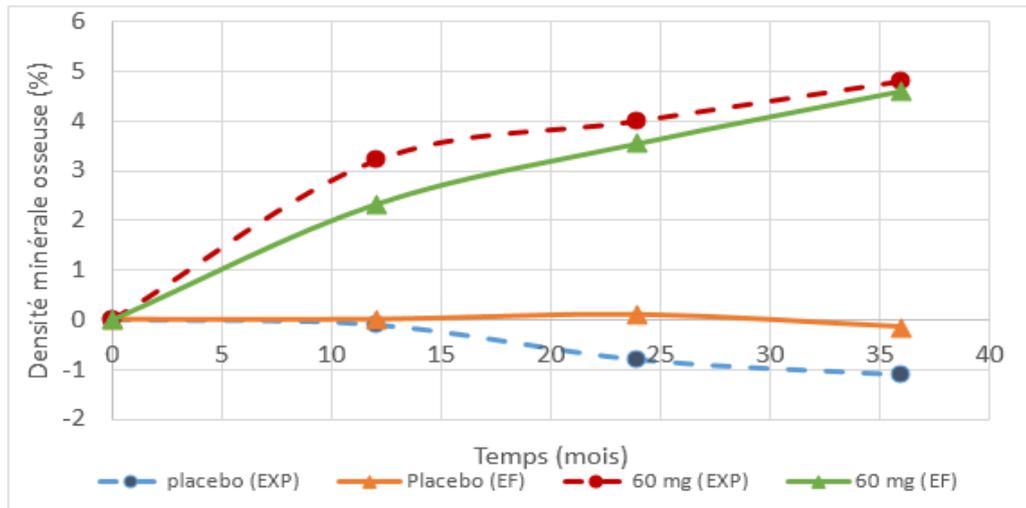


FIGURE 9.3: Variation de la densité minérale osseuse. Comparaison des résultats expérimentaux [Cummings et al., 2009] et les résultats de simulation numérique par éléments finis (EF) pour les deux cas : Placebo et traitement avec 60mg de Denosumab administrée tous les 6 mois

ostéoclastes via la protéine générée par les ostéoblastes. La fonction principale du Denosumab est de diminuer le nombre d'ostéoclastes, cellules responsables de la résorption osseuse, et par conséquent limiter la résorption de l'os et favoriser la formation. Des résultats expérimentaux similaires ont été rapportés en utilisant les marqueurs de formation osseuse [Eastell et al., 2011]. Dans l'étude FREEDOM [Cummings et al., 2009], il est signalé que le traitement par Denosumab réduit le nombre de fracture de la hanche de 40%.

III.2 Effet de la dose

Dans un deuxième temps on se propose d'étudier l'influence de la dose sur la variation de la densité minérale osseuse pour le Denosumab. Pour cela nous proposons 5 scénarii de simulation par éléments finis sous chargement mécanique faible pour une durée de 3 ans :

- 1^{er} cas : sans médicament.
- 2^{ème} cas : Administration de 15mg de Denosumab tous les 6 mois.
- 3^{ème} cas : Administration de 60mg de Denosumab tous les 6 mois.
- 4^{ème} cas : Administration de 90mg de Denosumab tous les 6 mois.
- 5^{ème} cas : Administration de 120mg de Denosumab tous les 6 mois.

Les résultats de simulations par EF sont présentés dans le [Tableau 9.4](#).

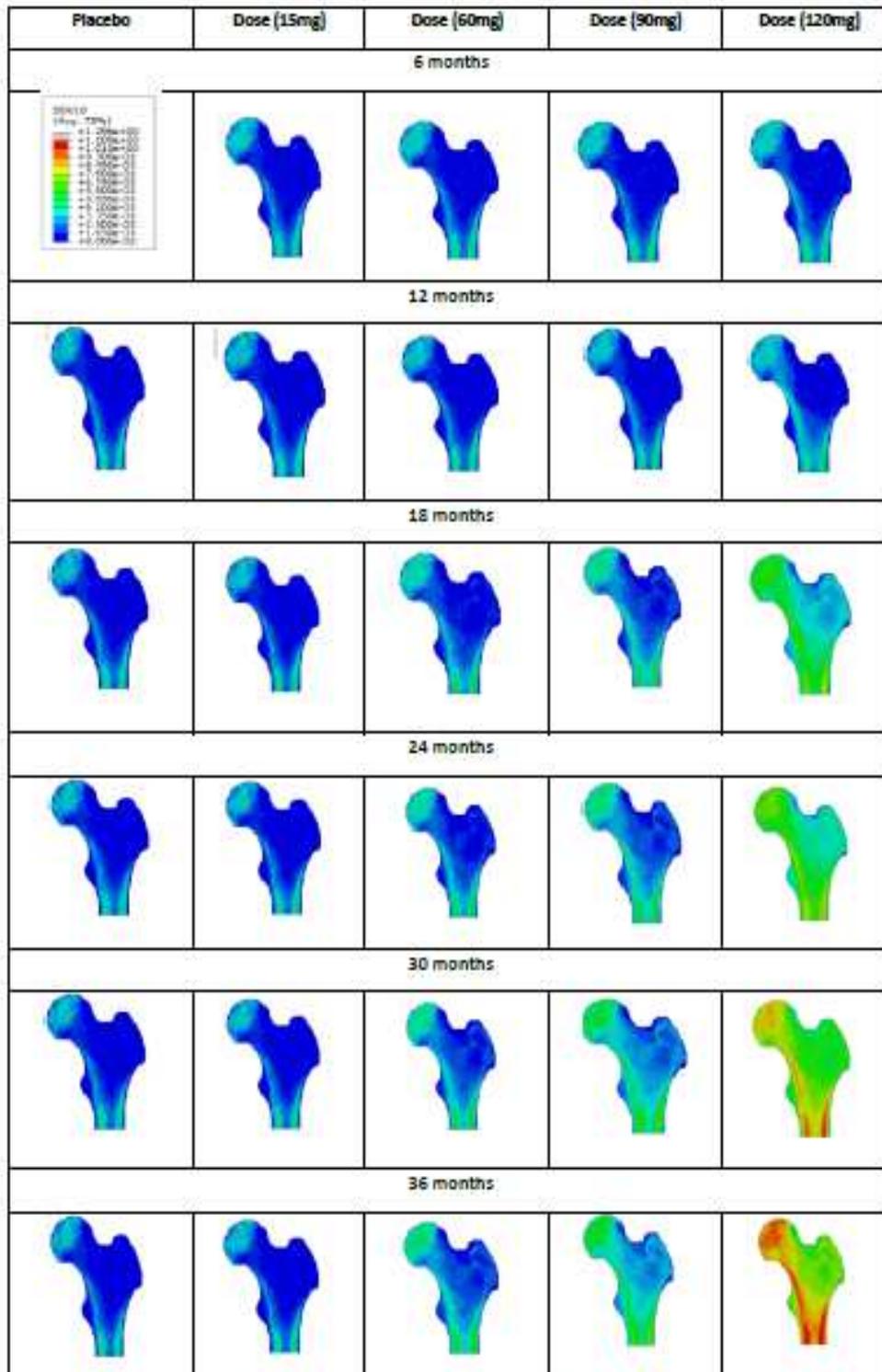


TABLE 9.4: Variation de la densité minérale osseuse en fonction de la variation de la dose de Denosumab administrée (Placebo, 15mg, 60mg, 90mg et 120mg) pour une durée de 3 ans.

Les résultats montrent que l'adaptation osseuse est continue et non linéaire et que la densité osseuse commence à s'ajuster après environ une durée de 6 mois. L'adaptation osseuse est modulée par la dose de Denosumab administrée. A faible dose (15mg), le modèle prédit des résultats similaires à ceux du placebo en terme de variation de la densité minérale osseuse indiquant des effets négligeables de cette dose.

Les résultats prédits ont été comparés à ceux obtenus expérimentalement effectués sur la cohorte FREEDOM en termes de variation de la densité minérale osseuse [Cummings et al., 2009] [Marathe et al., 2011] (Figure 9.4). Cependant dans cette étude (FREEDOM), l'effet étudié était relié à l'administration d'une dose unique (60mg) ce qui ne permet pas de juger si cette dose est la dose optimale.

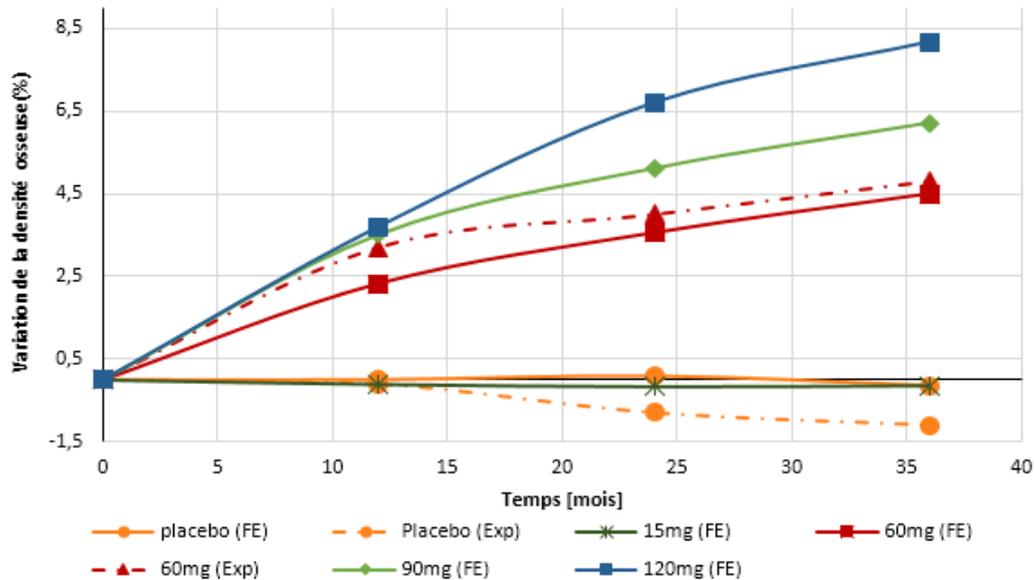


FIGURE 9.4: Variation de la densité osseuse en fonction de la dose du Denosumab administrée (Placebo, 15mg, 60mg, 90mg et 120mg)

On constate en particulier qu'à faible dose, l'effet du Denosumab est négligeable. Plus la dose est élevée plus la densité minérale osseuse augmente avec une réponse dose-effet non linéaire.

Dans les travaux de Bolognese et al. [Bolognese et al., 2013], les sujets traités avec placebo ont perdu 1.1% de leur densité minérale osseuse ce qui n'est pas le cas avec nos résultats de simulation. Cela s'explique par le fait que les études de FREEDOM ont traité un grand nombre de sujets qui n'ont pas nécessairement le même âge ou le même poids et que notre étude est limitée à un seul fémur. Ceci peut aussi expliquer l'écart de 10% entre les résultats expérimentaux et ceux prédits pour la dose de 60mg.

Après 3 ans de traitement au Denosumab, la densité minérale osseuse augmente de 6.2% avec une dose de 90mg et de 8.1% avec une dose de 120mg contre une augmentation de 4.6% avec une dose de 60mg.

Les résultats prédits sont très proches des observations expérimentales indiquant que le modèle proposé peut servir de base afin d'optimiser ou personnaliser la dose nécessaire pour obtenir un effet souhaité pour un patient donné [Hambli et al., 2016].

IV Effet du Romosozumab sur la variation de la densité de l'os

Nous proposons 4 scénarii de simulation par éléments finis sous chargement mécanique faible pour une durée de 12 mois :

- 1^{er} : sans médicament.
- 2^{ème} : Administration de 70mg de Romosozumab tous les mois.
- 3^{ème} : Administration de 140mg de Romosozumab tous les mois.
- 4^{ème} : Administration de 210mg de Romosozumab tous les mois.

Le choix de la durée du traitement ainsi que les doses sont fait de telle sorte que les résultats de simulation peuvent être comparés aux résultats des travaux expérimentaux de McClung et al. [McClung et al., 2014].

Les résultats de simulation sont représentés dans le [Tableau 9.5](#).

Comme pour les deux médicaments traités précédemment, les résultats indiquent une variation de la densité minérale osseuse non linéaire sur l'ensemble du fémur. On note en particulier une augmentation de la densité du fémur avec la prise du Romosozumab. Plus la dose du médicament est élevée plus l'effet observé est important.

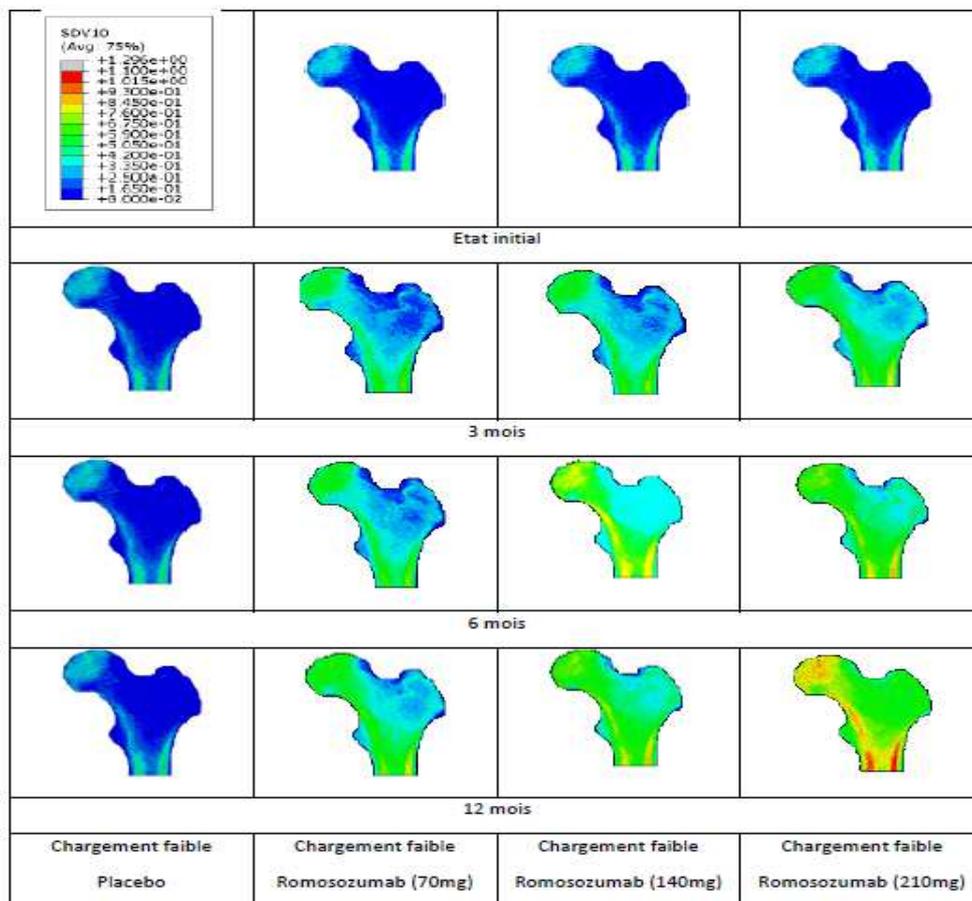


TABLE 9.5: Variation de la densité minérale osseuse pour un traitement au Romosozumab pendant 12 mois et pour différentes doses (Placebo, 70mg, 140mg, et 210mg)

Sur la Figure 9.5 sont reportées les évolutions de la densité osseuse obtenues numériquement et expérimentalement [McClung et al., 2014]. En effet dans ses travaux McClung, rapporte les résultats du traitement au Romosozumab pour différents groupes de sujets. 30 sujets traités par Placebo tous les mois, 51 sujets traités avec une dose de 70mg tous les mois, 51 sujets traités avec une dose de 140mg tous les mois et 52 sujets traités avec une dose de 210mg tous les mois pendant une période de 12 mois.

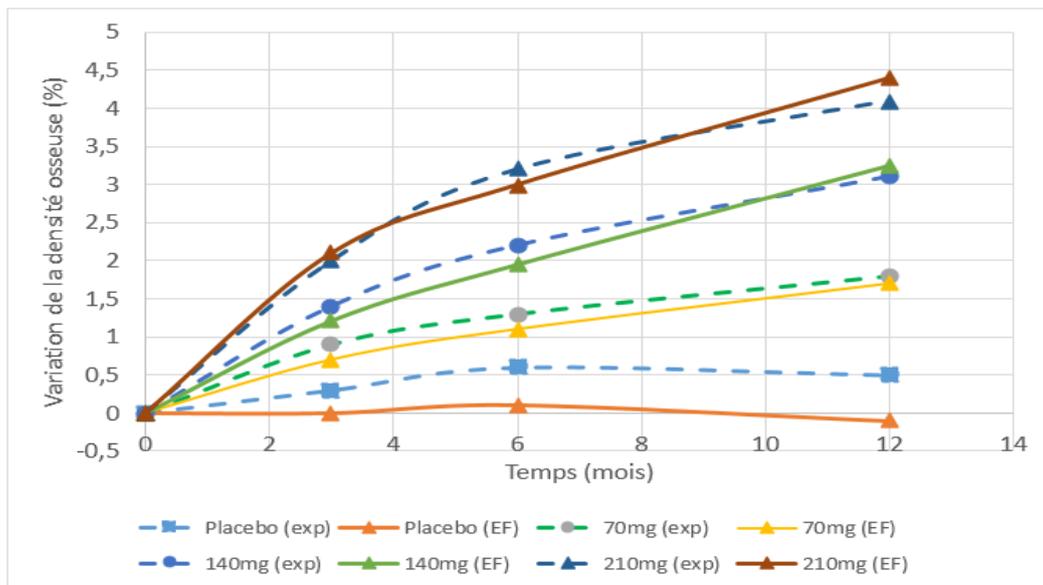


FIGURE 9.5: Variation de la densité minérale osseuse pour un traitement au Romosozumab pendant une durée de 12 mois avec les différentes doses (Placebo, 70mg, 140mg et 210mg) et comparaison aux résultats expérimentaux de McClung et al. [McClung et al., 2014] pour les mêmes doses

On constate qu'après 12 mois de traitements au Romosozumab avec une dose de 70mg, le calcul montre que la densité osseuse augmente de 1.7% contre 1.8% mesuré expérimentalement. Avec une dose de 140mg l'augmentation de la densité est de l'ordre de 3.25% prédite par EF contre 3.1% mesuré expérimentalement. Enfin, avec une dose de 210mg la densité minérale osseuse prédite augmente de 4.4% contre 4.1% dans les études cliniques.

L'adéquation entre les résultats des simulations et prédits consolide d'avantage la capacité et l'efficacité des algorithmes à prédire les effets des médicaments contre l'ostéoporose apportant ainsi des éléments de validation supplémentaires des algorithmes.

En effet, le Romosozumab module la différenciation des ostéoblastes. Le médicament stimule la génération de ces cellules formatrices de l'os (paramètre α_2) et donc favorise la formation de l'os et limite sa résorption d'où l'augmentation de la densité minérale osseuse.

Le fémur utilisé lors de cette partie est celui d'une femme âgée de 60 ans. Le fait de ne pas tester le modèle sur d'autres cas où le sexe du sujet ou son âge peuvent être différents représente une des limites de notre modèle. Les résultats trouvés sont plausibles et acceptables même si le couplage du

Romozosumab n'a pas été fait directement via les ostéocytes mais via le paramètre responsable de la différenciation des ostéoblastes.

V Effet de l'Odanacatib sur la variation de la densité de l'os

Le [Tableau 9.6](#) présente l'évolution de la distribution de la densité osseuse dans le cas d'un fémur d'une femme âgée de 57ans sans et avec traitement à l'Odanacatib avec une dose de 50mg sous chargement mécanique faible pour une durée de 3 ans.

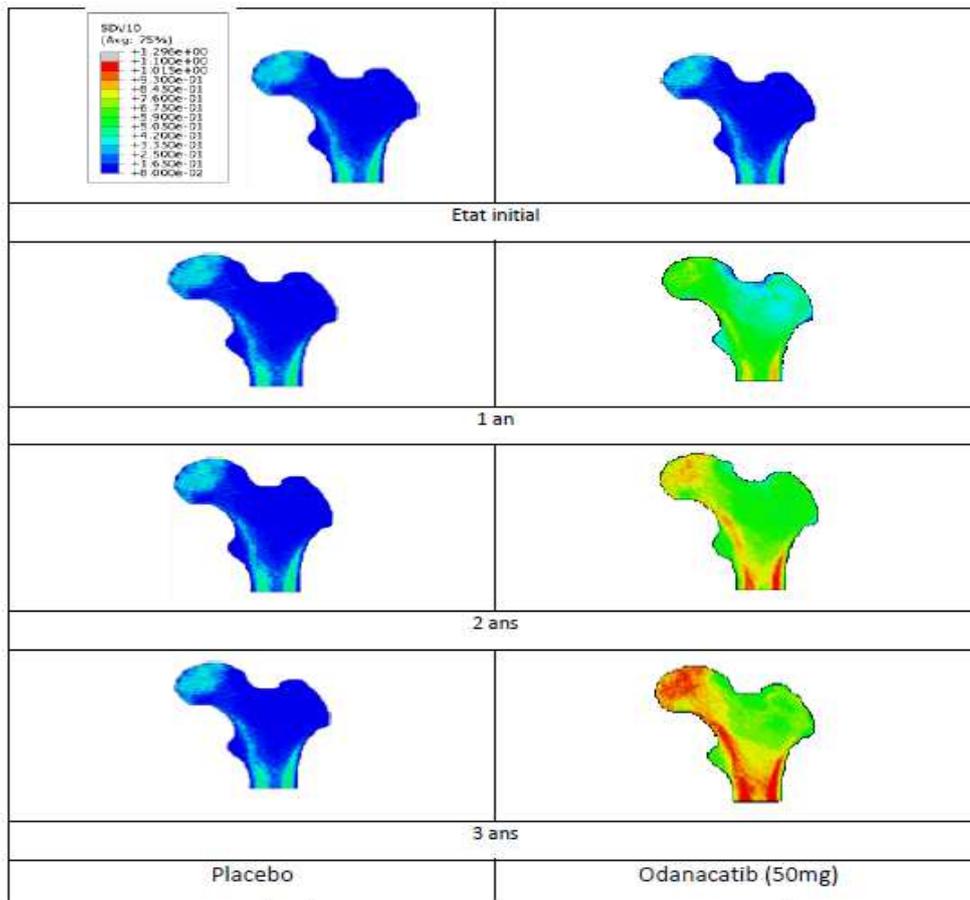


TABLE 9.6: Variation de la densité minérale osseuse pour un traitement au Placebo et un traitement à l'Odanacatib avec une dose de 50mg pour une durée de trois ans

On constate que le traitement à l'Odanacatib permet d'améliorer la densité au niveau du Trochanter et au niveau du col de fémur ce qui permet de limiter le risque de fracture surtout chez les femmes ménopausées [[Chapurlat, 2015](#)]. Le fait que la PK de l'Odanacatib est couplé au paramètre K_1 (apoptose des ostéoclastes) du modèle mécano-biologique peut expliquer l'augmentation de la densité minérale osseuse. En effet, l'Odanacatib atteint les cellules ostéoclastes responsables de la résorption osseuse pour stimuler et accélérer leur mort par apoptose conduisant à une diminution de la résorption osseuse et par conséquent tend à favoriser la formation osseuse.

La [Figure 9.6](#) présente les évolutions de la densité minérale osseuse moyenne du fémur obtenues nu-

mériquement et expérimentalement pour une dose de 50mg d’Odanacatib.

Après 3 ans de traitement, la simulation prédit une augmentation de la densité osseuse d’environ 5% contre 5.5% expérimentalement [Langdahl et al., 1997]. Dans ses travaux, Langdahl [Langdahl et al., 1997], a testé la dose de 50mg injectée mensuellement sur 16 femmes ménopausées et les résultats prédisent que la densité minérale osseuse augmente dans la totalité du fémur de 5.5% après 3 ans et de 8.5% après 5 ans.

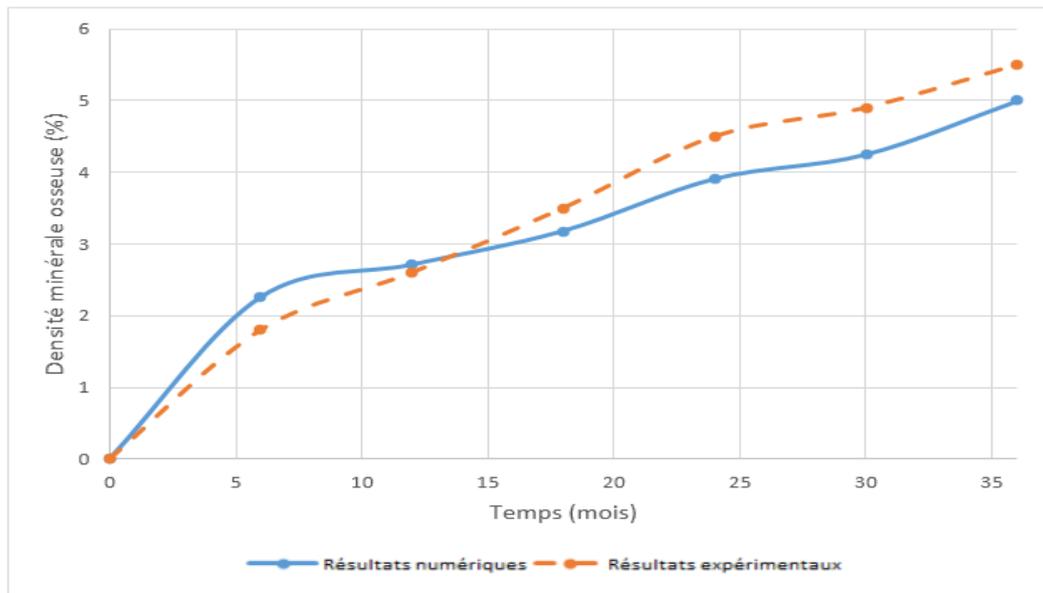


FIGURE 9.6: Variation de la densité osseuse sur tout le fémur pour une dose de 50mg d’Odanacatib administrée mensuellement pendant trois ans

Ces résultats sont proches de ceux rapportés par Rizzoli et al. [Rizzoli et al., 2016] qui indiquent qu’après 5 ans de traitement à l’Odanacatib avec une dose de 50mg la densité minérale osseuse augmente de 8.1%. Par contre dans les études expérimentales de Bonnick et al. [Bonnick et al., 2013] et de Gajic-Veljanoski et al. [Gajic-Veljanoski et al., 2014], les auteurs rapportent que le traitement par une dose de 50mg d’Odanacatib n’apporte que 3.5% d’augmentation de la densité osseuse. Globalement, nos prédictions sont conformes aux mesures expérimentales permettant ainsi de considérer que le modèle est crédible. En effet les différences rapportées par les études cliniques peuvent être dues à plusieurs facteurs comme par exemple le nombre de sujets traités, leur âge, les morphologies de leurs fémurs, les propriétés mécaniques initiales, mais aussi leur activité physique et leur régime alimentaire. Il est vrai que notre modèle présente quelques limites mais il reste acceptable. Une des principales limites de ce modèle est le calcul de concentration plasmatique de l’Odanacatib qui n’a pas été basée sur un modèle pharmacocinétique bien précis mais été calculé par fittage à partir des courbes issues des études expérimentales comme il a été déjà indiqué dans le Chapitre 6 précédemment.

VI Comparaison des effets des quatre médicaments

Dans cette partie on se propose de comparer les apports des quatre médicaments en termes d'évolution de la densité osseuse et de l'endommagement par fatigue accumulé durant les cycles de chargement (cycles de marche). Les doses retenues sont celles proposées par les concepteurs des médicaments à savoir : 50mg pour l'Odanacatib, 70mg pour l'Alendronate, 60mg pour le Denosumab et 120mg pour le Romosozumab. Les simulations sont réalisées avec un chargement mécanique supposé normal (cycle de marche moyen) pour une durée de 15 ans.

La progression des distributions de la densité osseuse est représentée dans le [Tableau 9.7](#) et celle de l'endommagement par fatigue est représentée dans le [Tableau 9.8](#).

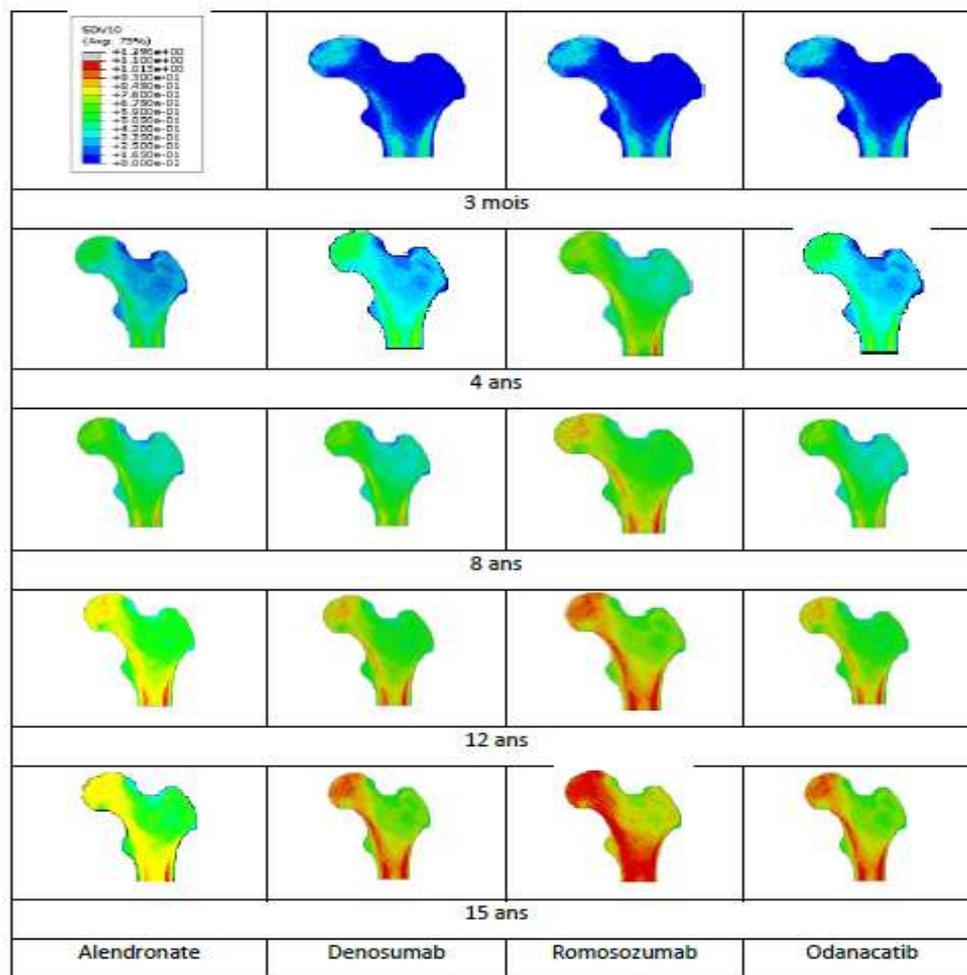


TABLE 9.7: Progression des distributions de la densité osseuse pour les quatre médicaments (Alendronate, Denosumab, Romosozumab et Odanacatib) pour une durée de 15 ans

Après 15 ans de traitement, les simulations montrent que le Romosozumab conduit à une augmentation de la densité largement supérieure à celle des autres médicaments, suivi par le Denosumab et l'Odanacatib qui présentent des distributions de densité très proches. On constate également que l'Alendronate est le médicament qui apporte le moins de densification osseuse.

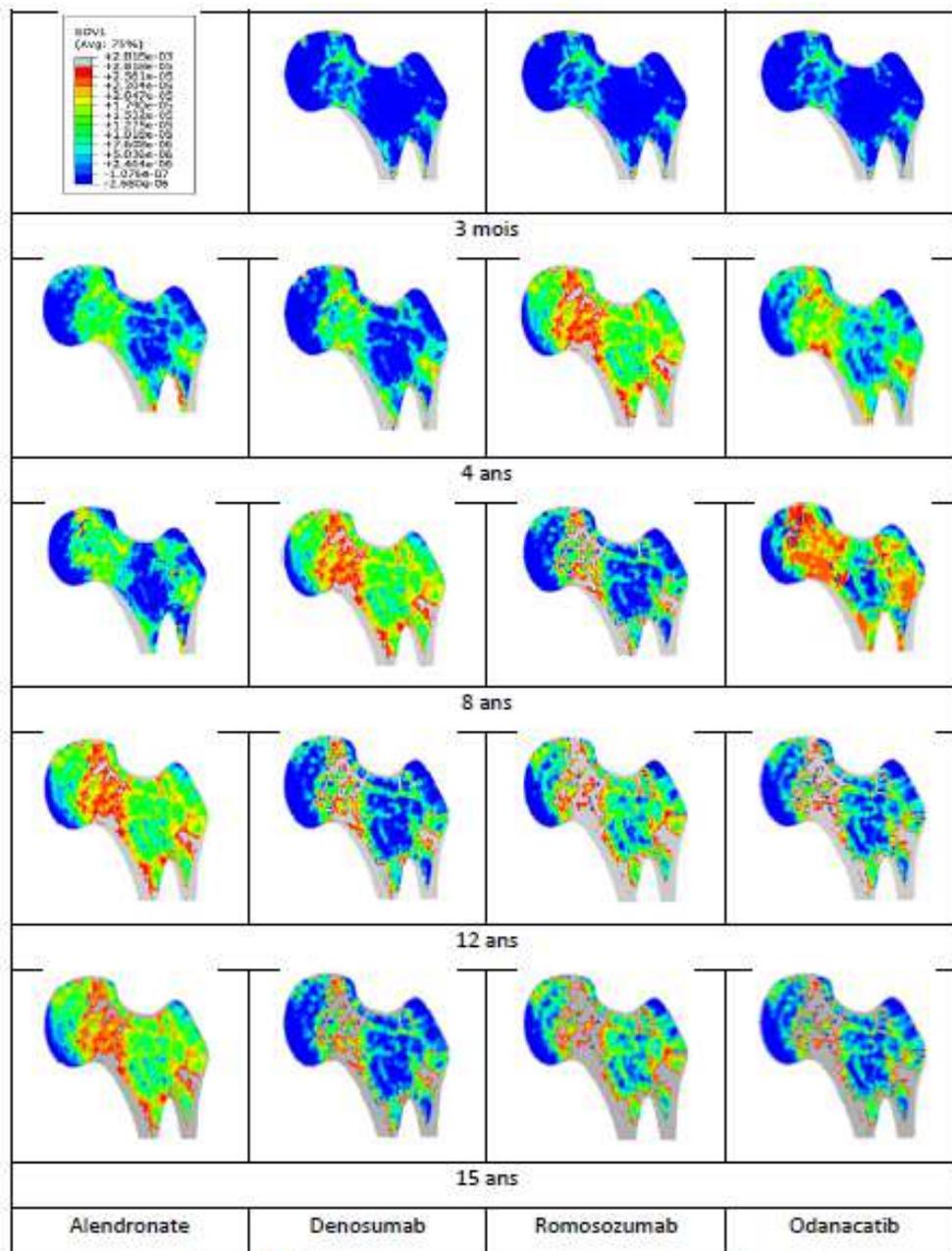


TABLE 9.8: Progression de la distribution de l'endommagement par fatigue pour les quatre médicaments (Alendronate, Denosumab, Romosozumab et Odanacatib) pour une durée de 15 ans.

Concernant l'accumulation de l'endommagement dans les fémurs, le calcul montre qu'après 15 ans de traitement le Romosozumab cause l'endommagement le plus élevé suivi par l'Odanacatib, suivi du Denosumab et finalement l'Alendronate.

Ici on est alors devant un compromis, le médicament qui augmente le plus la densité osseuse cause le plus d'endommagement par fatigue et donc augmente le risque de fracture.

Dans le but de mieux visualiser ces résultats, on se propose de tracer l'évolution de la densité osseuse et celle de l'endommagement par fatigue en fonction du temps (Figure 9.7).

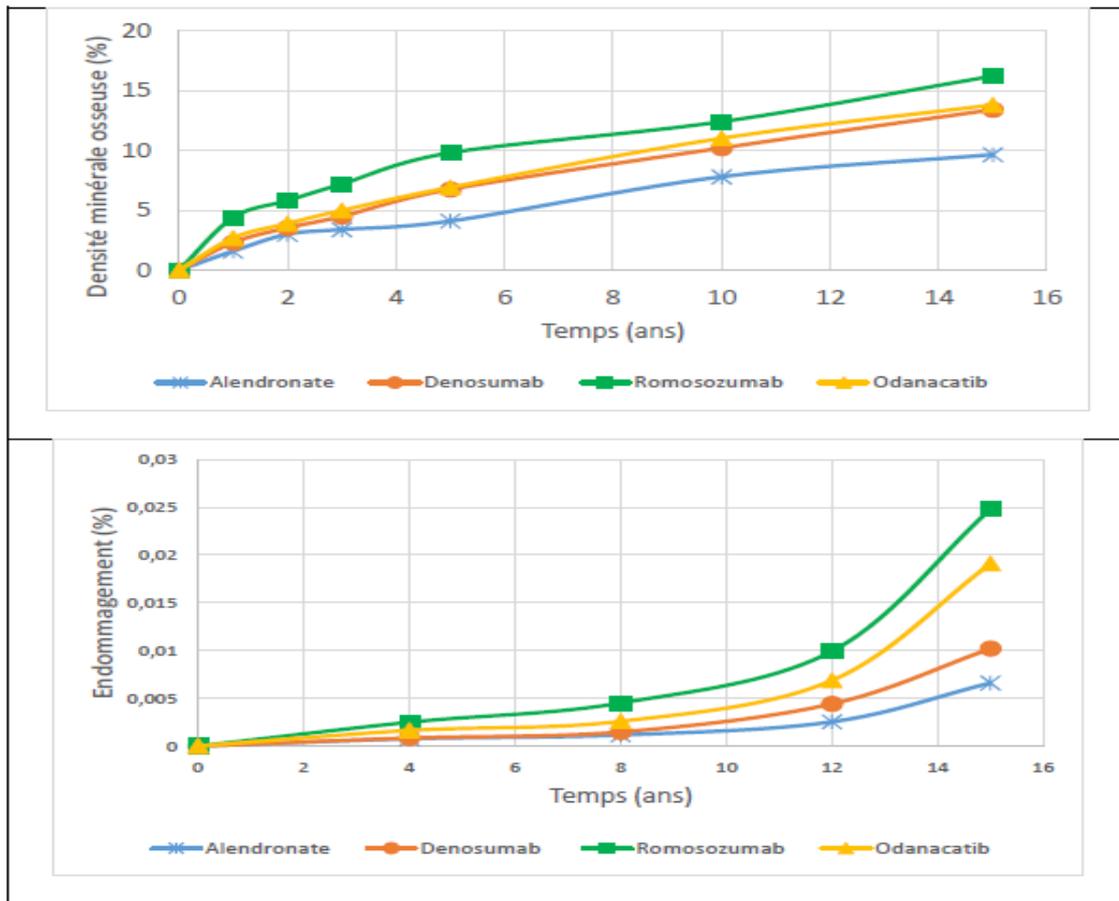


FIGURE 9.7: Evolution de la densité osseuse et de l'endommagement par fatigue en fonction du médicament injecté (Alendronate, Denosumab, Romosozumab et Odanacatib) pour une durée de 15 ans

Le Romosozumab augmente la densité minérale osseuse de 16% après 15 ans de traitement, le Denosumab l'augmente de 13.4%, l'Odanacatib l'augmente de 13.8% et l'Alendronate l'augmente de seulement 9.6%. Ce qui est important à signaler c'est que l'augmentation de la densité minérale osseuse n'est pas linéaire. Ceci permet de confirmer que notre modèle prend en considération la variation des cellules ostéoblastes et ostéoclastes en fonction de l'âge et en fonction de l'inhibition et de la stimulation des facteurs biologiques responsables des activités cellulaires.

En ce qui concerne l'endommagement par fatigue, Il est important de signaler que l'évolution du dommage sur une période de 15 ans est non linéaire et dépend du médicament administré.

De nombreuses études ont montré que le dommage s'accumule dans le tissu osseux avec le vieillissement ([Beck et al., 1992], [Melton, 1993]) et que les personnes âgées présentent une augmentation de 10 fois du risque de fracture en une décennie, en les comparant à des individus plus jeunes ayant la même densité de masse osseuse [Kanis, 2002]. Dans les études qui s'étendent à un âge très avancé (>85 ans), l'incidence des fractures est de 10-15 fois plus probable que chez les personnes âgées de 60-65 ans ([Melton, 1996], [Yates et al., 2007]).

Conclusion

Dans ce chapitre, quelques résultats de simulations ont été exposés mettant en œuvre les algorithmes de calculs médico-mécano-biologiques couplés aux quatre médicaments. Les évolutions de la densité minérale osseuse et de l'endommagement par fatigue ont été retenus comme grandeurs quantifiant la qualité osseuse. Plusieurs scénarii de calcul ont été traités illustrant les effets des doses et du temps et les résultats ont été comparés à des travaux cliniques existants ce qui nous a permis de valider partiellement le modèle.

Les éléments de validation apportés dans ce dernier chapitre illustrent la capacité du modèle médico-mécano-biologique, à prédire les effets des médicaments contre l'ostéoporose en termes d'évolution de la densité osseuse et d'accumulation de l'endommagement par fatigue. Cependant, le modèle présente un certain nombre de limitations.

En effet plusieurs phénomènes biologiques jouent un rôle dans l'adaptation osseuse. Ces phénomènes peuvent être liés à l'âge et au sexe de la personne traitée mais aussi à son mode de vie. Ces éléments conditionnent les valeurs des paramètres « biologiques » du modèle pour chaque patient. La personnalisation de ces paramètres semble être très délicate et compliquée à réaliser. Cependant, les simulations avec les valeurs retenues dans la thèse peuvent montrer une tendance d'évolution de la qualité osseuse sur un plan clinique.

Chapitre 10

Conclusion générale

Le système ostéo-articulaire a un rôle de soutien essentiel pour l'ensemble du corps humain. Il supporte les forces de gravité et les efforts produits par les activités quotidiennes. Ainsi l'os optimise et adapte sa masse et sa géométrie à travers le processus de remodelage osseux. Cette régulation spatio-temporelle peut subir des déséquilibres métaboliques comme l'ostéoporose qui conduisent à la survenue de fracture de l'extrémité supérieure du fémur lors d'une chute latérale ou de traumatismes divers. En effet l'ostéoporose se traduit par une diminution au niveau de la densité osseuse et des détériorations au niveau de la microarchitecture du tissu osseux augmentant ainsi le risque de fractures. On estime à 120.000 le nombre de personnes chaque année en France qui se font poser une prothèse de la hanche suite à une fracture du col du fémur avec un coût annuel des fractures ostéoporotiques qui est évalué à 1,2 milliard d'Euros en France.

L'objectif principal de ce travail est de proposer un modèle mécano-biologique de simulation par éléments finis qui permet de prédire les effets des médicaments contre l'ostéoporose sur l'évolution de la qualité osseuse en terme d'évolution de la densité minérale apparente et celle de l'endommagement par fatigue. Le modèle intègre le comportement mécanique de l'os, les activités cellulaires responsables du remodelage osseux et les effets de certains médicaments contre l'ostéoporose (Alendronate, Denosumab, Romosozumab et Odanacatib) qui modulent les activités cellulaires osseuses.

D'un point de vue scientifique, le sujet traité est pluridisciplinaire car il nécessite la mise en œuvre couplée d'approches pharmacocinétiques, mécaniques, biologiques, mathématiques et numériques.

En effet, dans le cadre de ces travaux, on a tout d'abord proposé un modèle mécanique du comportement de l'os ainsi qu'un modèle biologique qui décrit les activités cellulaires. Par la suite, on a proposé des modélisations mathématiques qui décrivent la pharmacocinétique (PK) de quatre médicaments contre l'ostéoporose. Et enfin le défi était de proposer un couplage entre ces différents modèles per-

mettant de simuler et de prédire à court, moyen et long termes les effets des médicaments en termes d'évolution de la densité osseuse ainsi que de l'accumulation de l'endommagement par fatigue.

Le modèle a été implémenté au code de calcul Abaqus à l'aide de sa routine utilisateur UMAT. Le schéma implicite retenu correspond à des cas de chargements quasi-statiques de type cycles de marche. La finalité étant de proposer aux cliniciens un outil d'aide au choix des médicaments (dose et durée de traitement). Ainsi, le modèle proposé offre la possibilité d'effectuer différents scénarii de calculs permettant de fournir des prédictions des effets des médicaments sur la répartition de la densité minérale osseuse apparente et sur la répartition de l'endommagement par fatigue. En effet, le traitement médicamenteux de l'ostéoporose est délicat notamment dans le choix du médicament, du dosage, du moment de l'injection et surtout de la réponse du patient.

Les résultats des simulations par éléments finis ont été validés partiellement (qualitativement) en comparant les résultats prédits avec ceux obtenus par différentes études cliniques existantes. La comparaison a montré que le modèle prédit des résultats conformes aux observations expérimentales. En particulier, les résultats des simulations en accord avec ceux obtenus expérimentalement lors des essais cliniques publiés montrent que l'augmentation de la densité minérale osseuse est maximale avec le Romosozumab suivi du Denosumab de l'Odanacatib et de l'Alendronate. Dans le cas de l'utilisation des doses optimales recommandés par les médecins et pour une durée de 3 ans le Romosozumab peut augmenter la densité minérale osseuse de 7.1%, l'Odanacatib de 5%, le Denosumab de 4.6% contre 3.2% pour l'Alendronate.

En augmentant la période du traitement à 15 ans et en gardant les mêmes doses supposées optimales, on observe une augmentation de 16% dans le cas du traitement au Romosozumab, 13.4% dans le cas du traitement au Denosumab, 13.8% Dans le cas du traitement à l'Odanacatib et 9.6% dans le cas de du traitement à l'Alendronate.

Par contre, concernant l'accumulation de l'endommagement par fatigue de l'os, c'est le Romosozumab qui se place en première position et l'Alendronate en dernière position ce qui permet de conclure que le médicament qui apporte le plus de densité est celui qui apporte également le plus d'endommagement. Ce résultat est important dans le sens où il laisse penser que malgré la densification de l'os, l'accumulation du dommage sous forme de microfissures par fatigue pourra fragiliser l'organe entier ce qui pourrait conduire à des fractures dites fragiles ou atypiques. Il y a donc un compromis à trouver entre l'efficacité d'un médicament (augmentation de la densité) et ces effets secondaires « mécaniques » (augmentation du dommage). Un tel compromis peut se faire en couplant au calcul médico-mécano-biologique, un second calcul simulant la fracture du fémur sous l'action d'une chute latérale.

Il est également envisageable d'appliquer une stratégie de traitement combinant différents traitements assurant ainsi une optimisation en terme de distribution de la densité (maximale) et de l'endommagement (minimale). Une telle approche nécessite de mettre en œuvre le modèle développé et des algorithmes d'optimisations itératives appropriés.

Sur un plan clinique, l'utilisation de modèles de simulations 2D est plus intéressante car les procédures de scans et d'imagerie 2D DEXA sont efficaces et rapides (15 à 20 min pour effectuer le scan DEXA et créer un maillage 2D). Les modèles 3D sont certes plus précis mais nécessitent l'utilisation de scanners 3D et des procédures d'imagerie 3D plus longues et plus compliquées à effectuer.

Globalement, l'approche proposée permet de généraliser le couplage médico-mécanobiologique pour traiter d'autres pathologies osseuses telles que certains cancers ou la maladie de Paget (non traitées dans la thèse).

Sur un plan méthodologique, nous proposons dans ce travail un formalisme relativement nouveau qui réside dans la modélisation médico-mécano-biologique couplée qui permettrait d'effectuer des simulations sur des organes humains associant imagerie médicale et modélisation par éléments finis afin de prédire les effets temporels du vieillissement et des traitements médicaux. Dans ce cadre, il est nécessaire d'effectuer des essais biologiques (ou mécano-biologiques) dans une optique de (i) proposer une compréhension des mécanismes biophysiques et une modélisation mathématique associée au comportement « mécanique » adaptatif des tissus vivants et de (ii) proposer un cadre de validation des simulations.

Le travail effectué lors de cette thèse présente toutefois quelques limitations. Pour la modélisation mécanique du comportement de l'os, plusieurs hypothèses ont été adoptées telle que la non prise en compte des aspects poroélastique et anisotropique de l'os. En ce qui concerne la modélisation des activités cellulaires le modèle de Komarova adopté nécessite une procédure d'identification des paramètres biologiques personnalisée. Il serait tout de même intéressant de modéliser la transduction et l'évolution de la différenciation des cellules ostéocytes afin de mieux coupler les médicaments qui inhibent ou stimulent ce type de cellules tel que le Romosozumab à titre d'exemple. En effet, le principe de transduction repose sur la capacité du système osseux à détecter une information mécanique, biologique ou même biochimique et la traduire en une réponse adéquate régulant ainsi le processus de remodelage osseux. La modélisation de la transduction est complexe du point de vue de la structure des canicules et des mécanismes de production des différents agents biochimiques de l'os mais reste tout de même importante.

Sur le plan de la validation des résultats, il serait intéressant d'apporter une validation quantitative

en effectuant des suivis personnalisés sur des patients traités avec différents médicaments et scannés à des intervalles réguliers. Si une telle validation paraît très compliquée à l'échelle de l'humain, il serait possible de passer à l'échelle animale en appliquant le modèle médico-mécano-biologique développé sur des rats et comparer les résultats à ceux trouvés lors des essais effectués sur des rats ostéoporotiques et non ostéoporotiques dans un premier temps et passer à la personnalisation des traitements dans un second temps. Les développements effectués dans cette thèse et les résultats encourageants obtenus permettent de suggérer certaines perspectives. Tout d'abord, il serait intéressant de modéliser les effets d'autres médicaments non traités dans le travail. Il serait aussi intéressant de développer une stratégie d'optimisation (dose, durée, combinaison de médicaments, . . .) des traitements pour des applications cliniques. Une autre perspective serait d'inclure une approche de calcul multi-échelles dans la partie mécanique du modèle afin de modéliser plus finement les mécanismes de transduction qui agissent aux niveaux des ostéocytes. Enfin, l'ensemble des modèles couplés mérite d'être reformulé mettant en œuvre une approche thermodynamique du vivant.

Références

- [Adachi et al., 2010] Adachi, T., Kameo, Y., and Hojo, M. (2010). Trabecular bone remodelling simulation considering osteocytic response to fluid-induced shear stress. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London A : Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 368(1920) :2669–2682.
- [Adachi et al., 2006] Adachi, T., Osako, Y., Tanaka, M., Hojo, M., and Hollister, S. J. (2006). Framework for optimal design of porous scaffold microstructure by computational simulation of bone regeneration. *Biomaterials*, 27(21) :3964–3972.
- [Adachi et al., 2001] Adachi, T., Tsubota, K.-i., Tomita, Y., and Hollister, S. J. (2001). Trabecular surface remodeling simulation for cancellous bone using microstructural voxel finite element models. *Journal of biomechanical engineering*, 123(5) :403–409.
- [Appelman-Dijkstra and Papapoulos, 2015] Appelman-Dijkstra, N. M. and Papapoulos, S. E. (2015). Modulating bone resorption and bone formation in opposite directions in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Drugs*, 75(10) :1049–1058.
- [Aromdee et al., 1999] Aromdee, C., Ferguson, M. M., Ledger, R., and Wall, J. (1999). A pilot study of the disposition of pilocarpine in plasma, saliva and urine after a single oral dose. *European journal of pharmaceutical sciences*, 8(2) :81–83.
- [Aschero et al., 1999] Aschero, G., Gizdulich, P., and Mango, F. (1999). Statistical characterization of piezoelectric coefficient d_{23} in cow bone. *Journal of biomechanics*, 32(6) :573–577.
- [Aschero et al., 1996] Aschero, G., Gizdulich, P., Mango, F., and Romano, S. (1996). Converse piezoelectric effect detected in fresh cow femur bone. *Journal of biomechanics*, 29(9) :1169–1174.
- [Ashman et al., 1989] Ashman, R., Rho, J., and Turner, C. (1989). Anatomical variation of orthotropic elastic moduli of the proximal human tibia. *Journal of Biomechanics*, 22(8-9) :895–900.

- [Ashman et al., 1987] Ashman, R. B., Corin, J. D., and Turner, C. H. (1987). Elastic properties of cancellous bone : measurement by an ultrasonic technique. *Journal of Biomechanics*, 20(10) :979985–983986.
- [Ashton et al., 1980] Ashton, B. A., Allen, T. D., Howlett, C., Eaglesom, C., Hattori, A., and Owen, M. (1980). Formation of bone and cartilage by marrow stromal cells in diffusion chambers in vivo. *Clinical orthopaedics and related research*, 151 :294–307.
- [Aubin, 1998] Aubin, J. E. (1998). Advances in the osteoblast lineage. *Biochemistry and Cell Biology*, 76(6) :899–910.
- [Azuma et al., 1995] Azuma, Y., Sato, H., Oue, Y., Okabe, K., Ohta, T., Tsuchimoto, M., and Kiyoki, M. (1995). Alendronate distributed on bone surfaces inhibits osteoclastic bone resorption in vitro and in experimental hypercalcemia models. *Bone*, 16(2) :235–245.
- [Bagge, 2000] Bagge, M. (2000). A model of bone adaptation as an optimization process. *Journal of Biomechanics*, 33(11) :1349–1357.
- [Bailey and Paul, 1998] Bailey, A. and Paul, R. (1998). Collagen : a not so simple protein. *Journal of the Society of Leather Technologists and Chemists*, 82(3) :104–110.
- [Baïotto, 2004] Baïotto, S. (2004). *Modèle viscoélastique de remodelage osseux : approches théorique, numérique et expérimentale*. PhD thesis, Université Paris-Est Créteil Val de Marne (UPEC).
- [Barkaoui, 2012] Barkaoui, A. (2012). *Modélisation multiéchelle du comportement mécano-biologique de l'os humain : de l'ultrastructure au remodelage osseux*. PhD thesis, Université d'Orléans.
- [Barkaoui et al., 2017] Barkaoui, A., Kahla, R. B., Merzouki, T., and Hambli, R. (2017). Age and gender effects on bone mass density variation : finite elements simulation. *Biomechanics and modeling in mechanobiology*, 16(2) :521–535.
- [Bassani et al., 2016] Bassani, A. S., Banov, D., and Phan, H. (2016). Characterization of the percutaneous absorption of ketoprofen using the franz skin finite dose model. *Postgraduate medicine*, 128(2) :262–267.
- [Bayraktar and Keaveny, 2004] Bayraktar, H. H. and Keaveny, T. M. (2004). Mechanisms of uniformity of yield strains for trabecular bone. *Journal of Biomechanics*, 37(11) :1671–1678.
- [Bayraktar et al., 2004] Bayraktar, H. H., Morgan, E. F., Niebur, G. L., Morris, G. E., Wong, E. K., and Keaveny, T. M. (2004). Comparison of the elastic and yield properties of human femoral trabecular and cortical bone tissue. *Journal of biomechanics*, 37(1) :27–35.

- [Beck et al., 1992] Beck, T. J., Ruff, C. B., Scott, W. W., Plato, C. C., Tobin, J. D., and Quan, C. A. (1992). Sex differences in geometry of the femoral neck with aging : a structural analysis of bone mineral data. *Calcified tissue international*, 50(1) :24–29.
- [Bekker et al., 2001] Bekker, P. J., Holloway, D., Nakanishi, A., Arrighi, M., Leese, P. T., and Dunstan, C. R. (2001). The effect of a single dose of osteoprotegerin in postmenopausal women. *Journal of Bone and Mineral Research*, 16(2) :348–360.
- [Bekker et al., 2004] Bekker, P. J., Holloway, D. L., Rasmussen, A. S., Murphy, R., Martin, S. W., Leese, P. T., Holmes, G. B., Dunstan, C. R., and DePaoli, A. M. (2004). A single-dose placebo-controlled study of amg 162, a fully human monoclonal antibody to rankl, in postmenopausal women. *Journal of Bone and Mineral Research*, 19(7) :1059–1066.
- [Benhamou, 2007] Benhamou, C.-L. (2007). Effects of osteoporosis medications on bone quality. *Joint Bone Spine*, 74(1) :39–47.
- [Berteau et al., 2014] Berteau, J.-P., Baron, C., Pithioux, M., Launay, F., Chabrand, P., and Laysygues, P. (2014). In vitro ultrasonic and mechanic characterization of the modulus of elasticity of children cortical bone. *Ultrasonics*, 54(5) :1270–1276.
- [Bettamer, 2013] Bettamer, A. (2013). *Prédiction de la fracture osseuse du col du fémur : modélisation par éléments finis basée sur la mécanique d’endommagement et validation expérimentale*. PhD thesis, Orléans.
- [Black et al., 2006] Black, D. M., Schwartz, A. V., Ensrud, K. E., Cauley, J. A., Levis, S., Quandt, S. A., Satterfield, S., Wallace, R. B., Bauer, D. C., Palermo, L., et al. (2006). Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment : the fracture intervention trial long-term extension (flex) : a randomized trial. *Jama*, 296(24) :2927–2938.
- [Body et al., 2006] Body, J.-J., Facon, T., Coleman, R. E., Lipton, A., Geurs, F., Fan, M., Holloway, D., Peterson, M. C., and Bekker, P. J. (2006). A study of the biological receptor activator of nuclear factor-kappab ligand inhibitor, denosumab, in patients with multiple myeloma or bone metastases from breast cancer. *Clinical cancer research*, 12(4) :1221–1228.
- [Body et al., 2003] Body, J.-J., Greipp, P., Coleman, R. E., Facon, T., Geurs, F., Femand, J.-P., Harousseau, J.-L., Lipton, A., Mariette, X., Williams, C. D., et al. (2003). A phase i study of amgn-0007, a recombinant osteoprotegerin construct, in patients with multiple myeloma or breast carcinoma related bone metastases. *Cancer*, 97(S3) :887–892.

- [Boivin et al., 2008] Boivin, G., Bala, Y., Doublier, A., Farlay, D., Ste-Marie, L., Meunier, P., and Delmas, P. (2008). The role of mineralization and organic matrix in the microhardness of bone tissue from controls and osteoporotic patients. *Bone*, 43(3) :532–538.
- [Bolognese et al., 2013] Bolognese, M. A., Teglbjærg, C. S., Zanchetta, J. R., Lippuner, K., McClung, M. R., Brandi, M. L., Høiseth, A., Lakatos, P., Moffett, A. H., Lorenc, R. S., et al. (2013). Denosumab significantly increases dxa bmd at both trabecular and cortical sites : results from the freedom study. *Journal of clinical densitometry*, 16(2) :147–153.
- [Bone et al., 2010] Bone, H. G., McClung, M. R., Roux, C., Recker, R. R., Eisman, J. A., Verbruggen, N., Hustad, C. M., DaSilva, C., Santora, A. C., and Ince, B. A. (2010). Odanacatib, a cathepsin-k inhibitor for osteoporosis : a two-year study in postmenopausal women with low bone density. *Journal of Bone and Mineral Research*, 25(5) :937–947.
- [Bonewald, 2007] Bonewald, L. F. (2007). Osteocytes as dynamic multifunctional cells. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1116(1) :281–290.
- [Bonfoh et al., 2011] Bonfoh, N., Novinyo, E., and Lipinski, P. (2011). Modeling of bone adaptative behavior based on cells activities. *Biomechanics and modeling in mechanobiology*, 10(5) :789–798.
- [Bonjour and Rizzoli, 2001] Bonjour, J.-P. and Rizzoli, R. (2001). Bone acquisition in adolescence. In *Osteoporosis (Second Edition)*, pages 621–638. Elsevier.
- [BONJOUR et al., 1991] BONJOUR, J.-P., THEINTZ, G., BUCHS, B., SLOSMAN, D., and RIZZOLI, R. (1991). Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 73(3) :555–563.
- [Bonnick et al., 2013] Bonnick, S., De Villiers, T., Odio, A., Palacios, S., Chapurlat, R., DaSilva, C., Scott, B. B., Le Bailly De Tillegem, C., Leung, A. T., and Gurner, D. (2013). Effects of odanacatib on bmd and safety in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women previously treated with alendronate : a randomized placebo-controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(12) :4727–4735.
- [Boobis et al., 2002] Boobis, A., Gundert-Remy, U., Kremers, P., Macheras, P., and Pelkonen, O. (2002). In silico prediction of adme and pharmacokinetics : Report of an expert meeting organised by cost b15. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 17(4) :183–193.
- [Boskey, 1996] Boskey, A. L. (1996). Matrix proteins and mineralization : an overview. *Connective tissue research*, 35(1-4) :357–363.

- [Bourguignon, 2009] Bourguignon, L. (2009). *Modélisation pharmacocinétique-pharmacodynamique et techniques de simulation appliquées à l'évaluation de stratégies thérapeutiques en infectiologie*. PhD thesis, Université Claude Bernard-Lyon I.
- [Bowman et al., 1998] Bowman, S., Guo, X., Cheng, D., Keaveny, T., Gibson, L., Hayes, W., and McMahon, T. (1998). Creep contributes to the fatigue behavior of bovine trabecular bone. *Journal of Biomechanical Engineering*, 120(5) :647–654.
- [Boyle et al., 2003] Boyle, W. J., Simonet, W. S., and Lacey, D. L. (2003). Osteoclast differentiation and activation. *Nature*, 423(6937) :337–342.
- [Bryant, 1983] Bryant, J. (1983). The effect of impact on the marrow pressure of long bones in vitro. *Journal of biomechanics*, 16(8) :659–665.
- [Burr, 2011] Burr, D. B. (2011). Why bones bend but don't break.
- [Calitz et al., 2015] Calitz, C., Gouws, C., Viljoen, J., Steenekamp, J., Wiesner, L., Abay, E., and Hamman, J. (2015). Herb-drug pharmacokinetic interactions : transport and metabolism of indinavir in the presence of selected herbal products. *Molecules*, 20(12) :22113–22127.
- [Campbell et al., 1993] Campbell, G., Compston, J., and Crisp, A. (1993). *The Management of Common Metabolic Bone Disorders*. Cambridge University Press.
- [Canalis, 1996] Canalis, E. (1996). Clinical review 83 : mechanisms of glucocorticoid action in bone : implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. *The Journal of clinical endocrinology & metabolism*, 81(10) :3441–3447.
- [Cao and Jusko, 2014] Cao, Y. and Jusko, W. J. (2014). Incorporating target-mediated drug disposition in a minimal physiologically-based pharmacokinetic model for monoclonal antibodies. *Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics*, 41(4) :375–387.
- [Capparelli et al., 2003] Capparelli, C., Morony, S., Warmington, K., Adamu, S., Lacey, D., Dunstan, C. R., Stouch, B., Martin, S., and Kostenuik, P. J. (2003). Sustained antiresorptive effects after a single treatment with human recombinant osteoprotegerin (opg) : a pharmacodynamic and pharmacokinetic analysis in rats. *Journal of Bone and Mineral Research*, 18(5) :852–858.
- [Carter et al., 1987] Carter, D., Fyhrie, D., and Whalen, R. (1987). Trabecular bone density and loading history : regulation of connective tissue biology by mechanical energy. *Journal of biomechanics*, 20(8) :785789–787794.

- [Chaboche, 1981] Chaboche, J.-L. (1981). Continuous damage mechanics—a tool to describe phenomena before crack initiation. *Nuclear Engineering and Design*, 64(2) :233–247.
- [Chae et al., 2013] Chae, J.-w., Baek, H.-m., Kim, S. K., Kang, H.-i., and Kwon, K.-i. (2013). Quantitative determination of duloxetine and its metabolite in rat plasma by hplc-ms/ms. *Biomedical Chromatography*, 27(8) :953–955.
- [Chae et al., 2014] Chae, J.-w., Seo, J.-w., Mahat, B., Yun, H.-y., Baek, I.-h., Lee, B.-y., Kim, D.-h., and Kwon, K.-i. (2014). A simple pharmacokinetic model of alendronate developed using plasma concentration and urine excretion data from healthy men. *Drug development and industrial pharmacy*, 40(10) :1325–1329.
- [Chapurlat, 2015] Chapurlat, R. D. (2015). Odanacatib : a review of its potential in the management of osteoporosis in postmenopausal women. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*, 7(3) :103–109.
- [Chavassieux et al., 1997] Chavassieux, P. M., Arlot, M. E., Reda, C., Wei, L., Yates, A. J., and Meunier, P. J. (1997). Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. *Journal of Clinical Investigation*, 100(6) :1475.
- [Chen-Charpentier and Diakite, 2016] Chen-Charpentier, B. M. and Diakite, I. (2016). A mathematical model of bone remodeling with delays. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, 291 :76–84.
- [Chou and Talalay, 1984] Chou, T.-C. and Talalay, P. (1984). Quantitative analysis of dose-effect relationships : the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. *Advances in enzyme regulation*, 22 :27–55.
- [Clunie et al., 2009] Clunie, G., Keen, R. W., and Lerais, J.-M. (2009). *Ostéoporose*. Elsevier Masson.
- [Coelho et al., 2009] Coelho, P., Fernandes, P., Rodrigues, H., Cardoso, J., and Guedes, J. (2009). Numerical modeling of bone tissue adaptation—a hierarchical approach for bone apparent density and trabecular structure. *Journal of biomechanics*, 42(7) :830–837.
- [Compston, 2001] Compston, J. E. (2001). Sex steroids and bone. *Physiological reviews*, 81(1) :419–447.
- [Cornell, 1962] Cornell, R. G. (1962). A method for fitting linear combinations of exponentials. *Biometrics*, 18(1) :104–113.

- [Cowin and Hegedus, 1976] Cowin, S. and Hegedus, D. (1976). Bone remodeling i : theory of adaptive elasticity. *Journal of Elasticity*, 6(3) :313–326.
- [Cowin, 1999] Cowin, S. C. (1999). Bone poroelasticity. *Journal of biomechanics*, 32(3) :217–238.
- [Cremers et al., 2005] Cremers, S. C., Pillai, G. C., and Papapoulos, S. E. (2005). Pharmacokinetics/pharmacodynamics of bisphosphonates. *Clinical pharmacokinetics*, 44(6) :551–570.
- [Cummings et al., 2009] Cummings, S. R., Martin, J. S., McClung, M. R., Siris, E. S., Eastell, R., Reid, I. R., Delmas, P., Zoog, H. B., Austin, M., Wang, A., et al. (2009). Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, 361(8) :756–765.
- [Curran et al., 2010] Curran, D., Maravic, M., Kiefer, P., Tochon, V., and Fardellone, P. (2010). Epidemiology of osteoporosis-related fractures in france : a literature review. *Joint Bone Spine*, 77(6) :546–551.
- [Dahlström et al., 1978] Dahlström, B. E., Paalzow, L. K., Segre, G., and Ågren, A. J. (1978). Relation between morphine pharmacokinetics and analgesia. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 6(1) :41–53.
- [Dalkin and Rosner, 2015] Dalkin, A. C. and Rosner, M. (2015). Denosumab in the treatment of hypercalcemia secondary to malignancy. *Orphan Drugs : Research and Reviews*, 2015(1) :113–121.
- [Delcourt, 2017] Delcourt, F. (2017). Intra-osseux ou extra-osseux ?
- [Derendorf and Meibohm, 1999] Derendorf, H. and Meibohm, B. (1999). Modeling of pharmacokinetic/pharmacodynamic (pk/pd) relationships : concepts and perspectives. *Pharmaceutical research*, 16(2) :176–185.
- [DiPiro, 2010] DiPiro, J. T. (2010). *Concepts in clinical pharmacokinetics*. ASHP.
- [Doblaré and Garcia, 2002] Doblaré, M. and Garcia, J. (2002). Anisotropic bone remodelling model based on a continuum damage-repair theory. *Journal of biomechanics*, 35(1) :1–17.
- [Duong, 2012] Duong, L. T. (2012). Therapeutic inhibition of cathepsin k [mdash] reducing bone resorption while maintaining bone formation. *BoneKEy reports*, 1(5).
- [Dusser et al., 1984] Dusser, D., Mordelet-Dambrine, M., Collignon, M., Barritault, L., Chretien, J., and Huchon, G. (1984). Permeabilite respiratoire determinee par la clairance d'un solute aerosolise

- et le lavage bronchoalvéolaire dans les pneumopathies interstitielles. *Clinical respiratory physiology*, 20(3) :223–227.
- [Eastell et al., 2011] Eastell, R., Christiansen, C., Grauer, A., Kutilek, S., Libanati, C., McClung, M. R., Reid, I. R., Resch, H., Siris, E., Uebelhart, D., et al. (2011). Effects of denosumab on bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 26(3) :530–537.
- [Eghbali-Fatourehchi et al., 2003] Eghbali-Fatourehchi, G., Khosla, S., Sanyal, A., Boyle, W. J., Lacey, D. L., and Riggs, B. L. (2003). Role of rank ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *Journal of Clinical Investigation*, 111(8) :1221.
- [Ettinger et al., 2004] Ettinger, B., Ensrud, K. E., Wallace, R., Johnson, K. C., Cummings, S. R., Yankov, V., Vittinghoff, E., and Grady, D. (2004). Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density : a randomized clinical trial. *Obstetrics & Gynecology*, 104(3) :443–451.
- [Eudy et al., 2015] Eudy, R., Gastonguay, M., Baron, K., and Riggs, M. (2015). Connecting the dots : Linking osteocyte activity and therapeutic modulation of sclerostin by extending a multiscale systems model. *CPT : pharmacometrics & systems pharmacology*, 4(9) :527–536.
- [Fisher et al., 1999] Fisher, J., Rogers, M., Halasy, J., Luckman, S., Hughes, D., Masarachia, P., Wesolowski, G., Russell, R., Rodan, G., and Reszka, A. (1999). Alendronate mechanism of action : geranylgeraniol, an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption, and kinase activation in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(1) :133–138.
- [Foss and Byers, 1972] Foss, M. and Byers, P. (1972). Bone density, osteoarthritis of the hip, and fracture of the upper end of the femur. *Annals of the rheumatic diseases*, 31(4) :259.
- [Foss, 1970] Foss, S. D. (1970). A method of exponential curve fitting by numerical integration. *Biometrics*, pages 815–821.
- [Fratzl and Daxer, 1993] Fratzl, P. and Daxer, A. (1993). Structural transformation of collagen fibrils in corneal stroma during drying. an x-ray scattering study. *Biophysical Journal*, 64(4) :1210–1214.
- [Fratzl et al., 1993] Fratzl, P., Fratzl-Zelman, N., and Klaushofer, K. (1993). Collagen packing and mineralization. an x-ray scattering investigation of turkey leg tendon. *Biophysical journal*, 64(1) :260–266.

- [Fratzl et al., 2004] Fratzl, P., Gupta, H., Paschalis, E., and Roschger, P. (2004). Structure and mechanical quality of the collagen–mineral nano-composite in bone. *Journal of materials chemistry*, 14(14) :2115–2123.
- [Friedenstein, 1976] Friedenstein, A. J. (1976). Precursor cells of mechanocytes. *International review of cytology*, 47 :327–359.
- [Frost, 1990] Frost, H. (1990). Skeletal structural adaptations to mechanical usage (satmu) : 2. redefining wolff’s law : the remodeling problem. *The Anatomical Record*, 226(4) :414–422.
- [Frost, 1969] Frost, H. M. (1969). Tetracycline-based histological analysis of bone remodeling. *Calcified Tissue International*, 3(1) :211–237.
- [Frost, 1987] Frost, H. M. (1987). Bone “mass” and the “mechanostat” : a proposal. *The anatomical record*, 219(1) :1–9.
- [Fu et al., 1995] Fu, X., Zeltner, W. A., and Anderson, M. A. (1995). The gas-phase photocatalytic mineralization of benzene on porous titania-based catalysts. *Applied Catalysis B : Environmental*, 6(3) :209–224.
- [Gajic-Veljanoski et al., 2014] Gajic-Veljanoski, O., Tomlinson, G., Srighanthan, J., Adachi, J. D., Josse, R., Brown, J. P., and Cheung, A. M. (2014). Effect of odanacatib on bmd and fractures : estimates from bayesian univariate and bivariate meta-analyses. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(9) :3070–3079.
- [Galilei, 1974] Galilei, G. (1974). 1638. discorsi e dimostrazioni matematiche, intorno à due nuove scienze attenenti alla mecanica & i movimenti locali. *Leyden (English translation)*.
- [Ganghoffer, 2011] Ganghoffer, J.-F. (2011). Mechanics and thermodynamics of surface growth viewed as moving discontinuities. *Mechanics Research Communications*, 38(5) :372–377.
- [Ganghoffer, 2012] Ganghoffer, J.-F. (2012). A contribution to the mechanics and thermodynamics of surface growth. application to bone external remodeling. *International Journal of Engineering Science*, 50(1) :166–191.
- [García-Aznar et al., 2005] García-Aznar, J., Rueberg, T., and Doblare, M. (2005). A bone remodelling model coupling microdamage growth and repair by 3d bmu-activity. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 4(2-3) :147–167.

- [Gerhard et al., 2009] Gerhard, F. A., Webster, D. J., Van Lenthe, G. H., and Müller, R. (2009). In silico biology of bone modelling and remodelling : adaptation. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London A : Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 367(1895) :2011–2030.
- [Ghani et al., 2012] Ghani, N., Abourazzak, F. E., and Harzy, T. (2012). Le remodelage osseux et ses implications thérapeutiques dans l’ostéoporose : mise au point. *Revue Marocaine de Rhumatologie*, (21).
- [Gibaldi et al., 1971] Gibaldi, M., Levy, G., and Weintraub, H. (1971). Drug distribution and pharmacologic effects. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 12(5) :734–742.
- [Gizdulich and Aschero, 1993] Gizdulich, P. and Aschero, G. (1993). Day-to-day trend of dielectric properties of bones. In *Engineering in Medicine and Biology Society, 1993. Proceedings of the 15th Annual International Conference of the IEEE*, pages 1124–1125. IEEE.
- [Glastre et al., 1990] Glastre, C., Braillon, P., David, L., COCHAT, P., MEUNIER, P. J., and DELMAS, P. D. (1990). Measurement of bone mineral content of the lumbar spine by dual energy x-ray absorptiometry in normal children : correlations with growth parameters. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 70(5) :1330–1333.
- [Glimcher, 2006] Glimcher, M. J. (2006). Bone : nature of the calcium phosphate crystals and cellular, structural, and physical chemical mechanisms in their formation. *Reviews in mineralogy and geochemistry*, 64(1) :223–282.
- [Goda and Ganghoffer, 2015] Goda, I. and Ganghoffer, J.-F. (2015). 3d plastic collapse and brittle fracture surface models of trabecular bone from asymptotic homogenization method. *International Journal of Engineering Science*, 87 :58–82.
- [Goda and Ganghoffer, 2017] Goda, I. and Ganghoffer, J.-F. (2017). Construction of the effective plastic yield surfaces of vertebral trabecular bone under twisting and bending moments stresses using a 3d microstructural model. *ZAMM-Journal of Applied Mathematics and Mechanics/Zeitschrift für Angewandte Mathematik und Mechanik*, 97(3) :254–272.
- [Goldstein, 1991] Goldstein, H. (1991). Nonlinear multilevel models, with an application to discrete response data. *Biometrika*, pages 45–51.
- [Gourrier and Reiche, 2015] Gourrier, A. and Reiche, I. (2015). Chapitre 3 l’os : morphologie, structure et composition chimique.

- [Guedes et al., 2006] Guedes, R., Simões, J., and Morais, J. (2006). Viscoelastic behaviour and failure of bovine cancellous bone under constant strain rate. *Journal of biomechanics*, 39(1) :49–60.
- [Gupta et al., 2005] Gupta, H. S., Wagermaier, W., Zickler, G. A., Raz-Ben Aroush, D., Funari, S. S., Roschger, P., Wagner, H. D., and Fratzl, P. (2005). Nanoscale deformation mechanisms in bone. *Nano Letters*, 5(10) :2108–2111.
- [Gyselynck et al., 1971] Gyselynck, A.-M., Forrey, A., and Cutler, R. (1971). Pharmacokinetics of gentamicin : distribution and plasma and renal clearance. *Journal of Infectious Diseases*, 124(Supplement_1) :S70–S76.
- [Hambli, 2014] Hambli, R. (2014). Connecting mechanics and bone cell activities in the bone remodeling process : an integrated finite element modeling. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 2.
- [Hambli et al., 2012] Hambli, R., Bettamer, A., and Allaoui, S. (2012). Finite element prediction of proximal femur fracture pattern based on orthotropic behaviour law coupled to quasi-brittle damage. *Medical engineering & physics*, 34(2) :202–210.
- [Hambli et al., 2016] Hambli, R., Boughattas, M. H., Daniel, J.-L., and Kourta, A. (2016). Prediction of denosumab effects on bone remodeling : a combined pharmacokinetics and finite element modeling. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, 60 :492–504.
- [Hambli et al., 2011] Hambli, R., Katerchi, H., and Benhamou, C.-L. (2011). Multiscale methodology for bone remodelling simulation using coupled finite element and neural network computation. *Biomechanics and modeling in mechanobiology*, 10(1) :133–145.
- [Hambli et al., 2009] Hambli, R., Soulat, D., Gasser, A., and Benhamou, C.-L. (2009). Strain–damage coupled algorithm for cancellous bone mechano-regulation with spatial function influence. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 198(33) :2673–2682.
- [Hansson and Roos, 1986] Hansson, T. and Roos, B. (1986). Age changes in the bone mineral of the lumbar spine in normal women. *Calcified tissue international*, 38(5) :249–251.
- [Harvey et al., 2010] Harvey, N., Dennison, E., and Cooper, C. (2010). Osteoporosis : impact on health and economics. *Nature Reviews Rheumatology*, 6(2) :99–105.
- [Hazelwood et al., 2001] Hazelwood, S. J., Martin, R. B., Rashid, M. M., and Rodrigo, J. J. (2001). A mechanistic model for internal bone remodeling exhibits different dynamic responses in disuse and overload. *Journal of Biomechanics*, 34(3) :299–308.

- [Heaney, 2003] Heaney, R. P. (2003). Quantifying human calcium absorption using pharmacokinetic methods. *The Journal of nutrition*, 133(4) :1224–1226.
- [Hedges and Van Klinken, 1992] Hedges, R. E. and Van Klinken, G. J. (1992). A review of current approaches in the pretreatment of bone for radiocarbon dating by ams. *Radiocarbon*, 34(3) :279–291.
- [Henin et al., 2007] Henin, E., You, B., Tranchand, B., Freyer, G., and Girard, P. (2007). Issues of the study of patient compliance to treatment with oral anticancer chemotherapy : advantages of pharmacokinetics-pharmacodynamics modelisation. *Therapie*, 62(2) :77–85.
- [Hernandez et al., 2003] Hernandez, C., Beaupre, G., and Carter, D. (2003). A theoretical analysis of the relative influences of peak bmd, age-related bone loss and menopause on the development of osteoporosis. *Osteoporosis international*, 14(10) :843–847.
- [Hernandez et al., 2001] Hernandez, C., Beaupre, G., Keller, T., and Carter, D. (2001). The influence of bone volume fraction and ash fraction on bone strength and modulus. *Bone*, 29(1) :74–78.
- [Hernlund et al., 2013] Hernlund, E., Svedbom, A., Ivergård, M., Compston, J., Cooper, C., Stenmark, J., McCloskey, E. V., Jönsson, B., and Kanis, J. A. (2013). Osteoporosis in the european union : medical management, epidemiology and economic burden. *Archives of osteoporosis*, 8(1-2) :136.
- [Hochberg et al., 1999] Hochberg, M. C., Ross, P. D., Black, D., Cummings, S. R., Genant, H. K., Nevitt, M. C., Barrett-Connor, E., Musliner, T., and Thompson, D. (1999). Larger increases in bone mineral density during alendronate therapy are associated with a lower risk of new vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Arthritis & Rheumatology*, 42(6) :1246–1254.
- [Holford et al., 1994] Holford, N., Guentert, T., Dingemans, J., and Banken, L. (1994). Monoamine oxidase-a : pharmacodynamics in humans of moclobemide, a reversible and selective inhibitor. *British journal of clinical pharmacology*, 37(5) :433–439.
- [Holford and Sheiner, 1982] Holford, N. H. and Sheiner, L. B. (1982). Kinetics of pharmacologic response. *Pharmacology & therapeutics*, 16(2) :143–166.
- [Hollister et al., 1991] Hollister, S. J., Fyhrie, D., Jepsen, K., and Goldstein, S. A. (1991). Application of homogenization theory to the study of trabecular bone mechanics. *Journal of biomechanics*, 24(9) :825–839.
- [Hollister and Kikuchi, 1994] Hollister, S. J. and Kikuchi, N. (1994). Homogenization theory and digital imaging : a basis for studying the mechanics and design principles of bone tissue. *Biotechnology and bioengineering*, 43(7) :586–596.

- [Huiskes et al., 2000] Huiskes, R., Ruimerman, R., Van Lenthe, G. H., and Janssen, J. D. (2000). Effects of mechanical forces on maintenance and adaptation of form in trabecular bone. *Nature*, 405(6787) :704–706.
- [Huiskes et al., 1987] Huiskes, R., Weinans, H., Grootenboer, H., Dalstra, M., Fudala, B., and Slooff, T. (1987). Adaptive bone-remodeling theory applied to prosthetic-design analysis. *Journal of biomechanics*, 20(11-12) :1135–1150.
- [Iyo et al., 2004] Iyo, T., Maki, Y., Sasaki, N., and Nakata, M. (2004). Anisotropic viscoelastic properties of cortical bone. *Journal of biomechanics*, 37(9) :1433–1437.
- [Jang and Kim, 2008] Jang, I. G. and Kim, I. Y. (2008). Computational study of wolff’s law with trabecular architecture in the human proximal femur using topology optimization. *Journal of biomechanics*, 41(11) :2353–2361.
- [Jang and Kim, 2010] Jang, I. G. and Kim, I. Y. (2010). Computational simulation of simultaneous cortical and trabecular bone change in human proximal femur during bone remodeling. *Journal of Biomechanics*, 43(2) :294–301.
- [Jang et al., 2009] Jang, I. G., Kim, I. Y., and Kwak, B. M. (2009). Analogy of strain energy density based bone-remodeling algorithm and structural topology optimization. *Journal of biomechanical engineering*, 131(1) :011012.
- [J.Louchahi, 2014] J.Louchahi (2014). Pharmacocinétique quantitative, groupe 28.
- [Jones et al., 1994] Jones, G., Nguyen, T., Sambrook, P., Kelly, P., and Eisman, J. (1994). Progressive loss of bone in the femoral neck in elderly people : longitudinal findings from the dubbo osteoporosis epidemiology study. *Bmj*, 309(6956) :691–695.
- [Joo et al., 2007] Joo, W., Jepsen, K. J., and Davy, D. T. (2007). The effect of recovery time and test conditions on viscoelastic measures of tensile damage in cortical bone. *Journal of biomechanics*, 40(12) :2731–2737.
- [Kalicharan et al., 2016] Kalicharan, R. W., Schot, P., and Vromans, H. (2016). Fundamental understanding of drug absorption from a parenteral oil depot. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 83 :19–27.
- [Kanis, 2002] Kanis, J. A. (2002). Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *The Lancet*, 359(9321) :1929–1936.

- [Kannus et al., 1999] Kannus, P., Niemi, S., Parkkari, J., Palvanen, M., Vuori, I., and Järvinen, M. (1999). Hip fractures in finland between 1970 and 1997 and predictions for the future. *The Lancet*, 353(9155) :802–805.
- [Kannus et al., 1996] Kannus, P., Palvanen, M., Niemi, S., Parkkari, J., Jarvinen, M., and Vuori, I. (1996). Increasing number and incidence of osteoporotic fractures of the proximal humerus in elderly people. *Bmj*, 313(7064) :1051–1052.
- [Kassahun et al., 2014] Kassahun, K., McIntosh, I., Koeplinger, K., Sun, L., Talaty, J. E., Miller, D. L., Dixon, R., Zajic, S., and Stoch, S. A. (2014). Disposition and metabolism of the cathepsin k inhibitor odanacatib in humans. *Drug Metabolism and Disposition*, pages dmd–113.
- [Kettiger et al., 2013] Kettiger, H., Schipanski, A., Wick, P., and Huwyler, J. (2013). Engineered nanomaterial uptake and tissue distribution : from cell to organism. *International journal of nanomedicine*, 8 :3255.
- [Kim et al., 2014] Kim, T. H., Shin, B. S., Kim, K.-B., Shin, S. W., Seok, S. H., Kim, M. K., Kim, E. J., Kim, D., Kim, M. G., Park, E.-S., et al. (2014). Percutaneous absorption, disposition, and exposure assessment of homosalate, a uv filtering agent, in rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 77(4) :202–213.
- [Kölliker, 1873] Kölliker, A. (1873). *Die normale Resorption des Knochengewebes und ihre Bedeutung für die Entstehung der typischen Knochenformen*. Vogel.
- [Komarova, 2005] Komarova, S. V. (2005). Mathematical model of paracrine interactions between osteoclasts and osteoblasts predicts anabolic action of parathyroid hormone on bone. *Endocrinology*, 146(8) :3589–3595.
- [Komarova et al., 2003] Komarova, S. V., Smith, R. J., Dixon, S. J., Sims, S. M., and Wahl, L. M. (2003). Mathematical model predicts a critical role for osteoclast autocrine regulation in the control of bone remodeling. *Bone*, 33(2) :206–215.
- [Krajcinovic and Selvaraj, 1984] Krajcinovic, D. and Selvaraj, S. (1984). Creep rupture of metals—an analytical model. *Journal of Engineering Materials and Technology*, 106(4) :405–409.
- [Lacey et al., 1998] Lacey, D., Timms, E., Tan, H.-L., Kelley, M., Dunstan, C., Burgess, T., Elliott, R., Colombero, A., Elliott, G., Scully, S., et al. (1998). Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *cell*, 93(2) :165–176.

- [Landis, 1995] Landis, W. (1995). The strength of a calcified tissue depends in part on the molecular structure and organization of its constituent mineral crystals in their organic matrix. *Bone*, 16(5) :533–544.
- [Langdahl et al., 1997] Langdahl, B., Knudsen, J., Jensen, H., Gregersen, N., and Eriksen, E. (1997). A sequence variation : 713-8delc in the transforming growth factor-beta 1 gene has higher prevalence in osteoporotic women than in normal women and is associated with very low bone mass in osteoporotic women and increased bone turnover in both osteoporotic and normal women. *Bone*, 20(3) :289–294.
- [Langdahl, 2015] Langdahl, B. L. (2015). New treatments of osteoporosis. *Osteoporosis and Sarcope-
nia*, 1(1) :4–21.
- [Lees et al., 1994] Lees, S., Prostack, K., Ingle, V., and Kjoller, K. (1994). The loci of mineral in turkey leg tendon as seen by atomic force microscope and electron microscopy. *Calcified Tissue International*, 55(3) :180–189.
- [Lemaire et al., 2004] Lemaire, V., Tobin, F. L., Greller, L. D., Cho, C. R., and Suva, L. J. (2004). Modeling the interactions between osteoblast and osteoclast activities in bone remodeling. *Journal of theoretical biology*, 229(3) :293–309.
- [Lemaitre and Chaboche, 1985] Lemaitre, J. and Chaboche, J. (1985). Mécanique des milieux solides. *Dunod, Paris*.
- [Lewiecki et al., 2007] Lewiecki, E. M., Miller, P. D., McClung, M. R., Cohen, S. B., Bolognese, M. A., Liu, Y., Wang, A., Siddhanti, S., and Fitzpatrick, L. A. (2007). Two-year treatment with denosumab (amg 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low bmd. *Journal of Bone and Mineral Research*, 22(12) :1832–1841.
- [Lim and Bolster, 2017] Lim, S. Y. and Bolster, M. B. (2017). Profile of romosozumab and its potential in the management of osteoporosis. *Drug design, development and therapy*, 11 :1221.
- [Lin, 1996] Lin, J. (1996). Bisphosphonates : a review of their pharmacokinetic properties. *Bone*, 18(2) :75–85.
- [Lin et al., 1991] Lin, J., Duggan, D., Chen, I.-W., and Ellsworth, R. (1991). Physiological disposition of alendronate, a potent anti-osteolytic bisphosphonate, in laboratory animals. *Drug Metabolism and Disposition*, 19(5) :926–932.
- [Lobo et al., 2004] Lobo, E. D., Hansen, R. J., and Balthasar, J. P. (2004). Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Journal of pharmaceutical sciences*, 93(11) :2645–2668.

- [Lombardo et al., 2013] Lombardo, F., Waters, N. J., Argikar, U. A., Dennehy, M. K., Zhan, J., Gunduz, M., Harriman, S. P., Berellini, G., Rajlic, I. L., and Obach, R. S. (2013). Comprehensive assessment of human pharmacokinetic prediction based on in vivo animal pharmacokinetic data, part 1 : volume of distribution at steady state. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 53(2) :167–177.
- [Ma, 2012] Ma, P. (2012). Theoretical considerations of target-mediated drug disposition models : simplifications and approximations. *Pharmaceutical research*, 29(3) :866–882.
- [Macrae et al., 1997] Macrae, C. N., Bodenhausen, G. V., Milne, A. B., Thorn, T. M., and Castelli, L. (1997). On the activation of social stereotypes : The moderating role of processing objectives. *Journal of Experimental Social Psychology*, 33(5) :471–489.
- [Magnier et al., 2007] Magnier, C., Wendling-Mansuy, S., and Chabrand, P. (2007). Modèle de remodelage osseux au sein du tissu trabéculaire sous-contraint. *Comptes Rendus Mécanique*, 335(1) :48–55.
- [Maldonado et al., 2006] Maldonado, S., Borchers, S., Findeisen, R., and Allgower, F. (2006). Mathematical modeling and analysis of force induced bone growth. In *Engineering in Medicine and Biology Society, 2006. EMBS'06. 28th Annual International Conference of the IEEE*, pages 3154–3157. IEEE.
- [Manolagas, 2000] Manolagas, S. C. (2000). Birth and death of bone cells : basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocrine reviews*, 21(2) :115–137.
- [Marathe et al., 2008] Marathe, A., Peterson, M. C., and Mager, D. E. (2008). Integrated cellular bone homeostasis model for denosumab pharmacodynamics in multiple myeloma patients. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 326(2) :555–562.
- [Marathe et al., 2011] Marathe, D. D., Marathe, A., and Mager, D. E. (2011). Integrated model for denosumab and ibandronate pharmacodynamics in postmenopausal women. *Biopharmaceutics & drug disposition*, 32(8) :471–481.
- [Maravic et al., 2005] Maravic, M., Le Bihan, C., Landais, P., and Fardellone, P. (2005). Incidence and cost of osteoporotic fractures in france during 2001. a methodological approach by the national hospital database. *Osteoporosis International*, 16(12) :1475–1480.

- [Marcelli, 1994] Marcelli, C. (1994). Architecture et résistance mécanique osseuses. *Revue du rhumatisme*, 61(1) :37–43.
- [Marcelli and Meunier, 1994] Marcelli, C. and Meunier, P. (1994). Fluoride therapy. influence on the microarchitecture and biomechanical properties of bone. *Presse médicale (Paris, France : 1983)*, 23(29) :1344–1348.
- [Marcon et al., 2007] Marcon, B., Noirfalise, C., Destrebecq, J.-F., and Poumarat, G. (2007). Analyse du comportement mécanique d’un os à partir d’images scanner. *18ème Congrès Français de Mécanique (Grenoble 2007)*.
- [Martin, 1992] Martin, B. (1992). A theory of fatigue damage accumulation and repair in cortical bone. *Journal of Orthopaedic Research*, 10(6) :818–825.
- [Martin and Buckland-Wright, 2004] Martin, M. and Buckland-Wright, J. (2004). Sensitivity analysis of a novel mathematical model identifies factors determining bone resorption rates. *Bone*, 35(4) :918–928.
- [Martin, 1984] Martin, R. B. (1984). Porosity and specific surface of bone. *CRC Critical Reviews Biomed. Engng.*, 10 :179–222.
- [Martin et al., 1998] Martin, R. B., Burr, D. B., Sharkey, N. A., and Fyhrie, D. P. (1998). *Skeletal tissue mechanics*, volume 190. Springer.
- [Matsuura et al., 2003] Matsuura, Y., Oharu, S., Takata, T., and Tamura, A. (2003). Mathematical approaches to bone reformation phenomena and numerical simulations. *Journal of computational and applied mathematics*, 158(1) :107–119.
- [Matsuura et al., 2002] Matsuura, Y., Oharu, S., Tebbs, D., et al. (2002). On a class of reaction-diffusion systems describing bone remodelling phenomena. *Nihonkai mathematical journal*, 13(1) :17–32.
- [Mawer et al., 1974] Mawer, G., Ahmad, R., Dobbs, S. M., McGough, J., Lucas, S., and Tooth, J. (1974). Prescribing aids for gentamicin. *British journal of clinical pharmacology*, 1(1) :45–50.
- [Mazess et al., 1987] Mazess, R., Barden, H., Ettinger, M., Johnston, C., Dawson-Hughes, B., Baran, D., Powell, M., and Notelovitz, M. (1987). Spine and femur density using dual-photon absorptiometry in us white women. *Bone and mineral*, 2(3) :211–219.
- [Mazess, 1982] Mazess, R. B. (1982). On aging bone loss. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 165 :239–252.

- [McClung et al., 2014] McClung, M. R., Grauer, A., Boonen, S., Bolognese, M. A., Brown, J. P., Diez-Perez, A., Langdahl, B. L., Reginster, J.-Y., Zanchetta, J. R., Wasserman, S. M., et al. (2014). Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *New England Journal of Medicine*, 370(5) :412–420.
- [McClung et al., 2006] McClung, M. R., Lewiecki, E. M., Cohen, S. B., Bolognese, M. A., Woodson, G. C., Moffett, A. H., Peacock, M., Miller, P. D., Lederman, S. N., Chesnut, C. H., et al. (2006). Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *New England Journal of Medicine*, 354(8) :821–831.
- [McElhaney and Byars, 1965] McElhaney, J. and Byars, E. F. (1965). Dynamic response of biological materials. ASME.
- [McNabb et al., 2014] McNabb, B., Vittinghoff, E., Eastell, R., Schwartz, A. V., Bauer, D. C., Ensrud, K., Barrett-Connor, E., and Black, D. M. (2014). A model of bmd changes after alendronate discontinuation to guide postalendronate bmd monitoring. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(11) :4094–4100.
- [McNamara and Prendergast, 2007] McNamara, L. M. and Prendergast, P. J. (2007). Bone remodelling algorithms incorporating both strain and microdamage stimuli. *Journal of biomechanics*, 40(6) :1381–1391.
- [Meibohm and Derendorf, 1997] Meibohm, B. and Derendorf, H. (1997). Basic concepts of pharmacokinetic/pharmacodynamic (pk/pd) modelling. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*, 35(10) :401–413.
- [Melton, 1993] Melton, L. (1993). Hip fractures : a worldwide problem today and tomorrow. *Bone*, 14 :1–8.
- [Melton, 1996] Melton, L. (1996). Epidemiology of hip fractures : implications of the exponential increase with age. *Bone*, 18(3) :S121–S125.
- [Meunier et al., 2005] Meunier, P.-J., Brantus, J.-F., Chapurlat, R., Chevrel, G., Fontages, E., and Vignot, E. (2005). *L'ostéoporose*. Masson; Le Quotidien du médecin.
- [Miara et al., 2005] Miara, B., Rohan, E., Zidi, M., and Labat, B. (2005). Piezomaterials for bone regeneration design—homogenization approach. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, 53(11) :2529–2556.

- [Michel et al., 1993] Michel, M. C., Guo, X.-D. E., Gibson, L. J., McMahon, T. A., and Hayes, W. C. (1993). Compressive fatigue behavior of bovine trabecular bone. *Journal of Biomechanics*, 26(4-5) :453–463.
- [Minisola, 2014] Minisola, S. (2014). Romosozumab : from basic to clinical aspects.
- [Morgan et al., 2003] Morgan, E. F., Bayraktar, H. H., and Keaveny, T. M. (2003). Trabecular bone modulus–density relationships depend on anatomic site. *Journal of biomechanics*, 36(7) :897–904.
- [Morgan and Keaveny, 2001] Morgan, E. F. and Keaveny, T. M. (2001). Dependence of yield strain of human trabecular bone on anatomic site. *Journal of biomechanics*, 34(5) :569–577.
- [Moroz et al., 2006] Moroz, A., Crane, M. C., Smith, G., and Wimpenny, D. I. (2006). Phenomenological model of bone remodeling cycle containing osteocyte regulation loop. *Biosystems*, 84(3) :183–190.
- [Mullender et al., 2004] Mullender, M., El Haj, A., Yang, Y., Van Duin, M., Burger, E., and Klein-Nulend, J. (2004). Mechanotransduction of bone cells in vitro : mechanobiology of bone tissue. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 42(1) :14–21.
- [Mullender and Huiskes, 1995] Mullender, M. and Huiskes, R. (1995). Proposal for the regulatory mechanism of wolff’s law. *Journal of orthopaedic research*, 13(4) :503–512.
- [Mullender and Huiskes, 1997] Mullender, M. and Huiskes, R. (1997). Osteocytes and bone lining cells : which are the best candidates for mechano-sensors in cancellous bone ? *Bone*, 20(6) :527–532.
- [Müller, 2005] Müller, R. (2005). Long-term prediction of three-dimensional bone architecture in simulations of pre-, peri- and post-menopausal microstructural bone remodeling. *Osteoporosis International*, 16(2) :S25–S35.
- [Nagaraja et al., 2005] Nagaraja, S., Couse, T. L., and Guldberg, R. E. (2005). Trabecular bone microdamage and microstructural stresses under uniaxial compression. *Journal of biomechanics*, 38(4) :707–716.
- [Nelson and Megyesi, 2004] Nelson, D. A. and Megyesi, M. S. (2004). Sex and ethnic differences in bone architecture. *Current osteoporosis reports*, 2(2) :65–69.
- [Nicholas et al., 1981] Nicholas, H., Holford, G., and Sheiner, L. B. (1981). Understanding the dose-effect relationship : Clinical application of pharmacokinetic-pharmacodynamic. *Clinical pharmacokinetics*, 6 :429–453.

- [Niebur et al., 2000] Niebur, G. L., Feldstein, M. J., Yuen, J. C., Chen, T. J., and Keaveny, T. M. (2000). High-resolution finite element models with tissue strength asymmetry accurately predict failure of trabecular bone. *Journal of biomechanics*, 33(12) :1575–1583.
- [Nieves et al., 2010] Nieves, J., Bilezikian, J., Lane, J., Einhorn, T., Wang, Y., Steinbuch, M., and Cosman, F. (2010). Fragility fractures of the hip and femur : incidence and patient characteristics. *Osteoporosis international*, 21(3) :399–408.
- [Nowinski and Davis, 1970] Nowinski, J. and Davis, C. (1970). A model of the human skull as a poroelastic spherical shell subjected to a quasistatic load. *Mathematical Biosciences*, 8(3-4) :397–416.
- [Ntie-Kang et al., 2013] Ntie-Kang, F., Lifongo, L. L., Mbah, J. A., Owono, L. C. O., Megnassan, E., Mbaze, L. M., Judson, P. N., Sippl, W., and Efange, S. M. (2013). In silico drug metabolism and pharmacokinetic profiles of natural products from medicinal plants in the congo basin. *In silico pharmacology*, 1(1) :12.
- [Nyman et al., 2005] Nyman, J. S., Reyes, M., and Wang, X. (2005). Effect of ultrastructural changes on the toughness of bone. *Micron*, 36(7) :566–582.
- [Ober et al., 2008] Ober, C., Loisel, D. A., and Gilad, Y. (2008). Sex-specific genetic architecture of human disease. *Nature Reviews Genetics*, 9(12) :911–922.
- [Orgel et al., 2001] Orgel, J. P., Miller, A., Irving, T. C., Fischetti, R. F., Hammersley, A. P., and Wess, T. J. (2001). The in situ supermolecular structure of type i collagen. *Structure*, 9(11) :1061–1069.
- [Padhi et al., 2014] Padhi, D., Allison, M., Kivitz, A. J., Gutierrez, M. J., Stouch, B., Wang, C., and Jang, G. (2014). Multiple doses of sclerostin antibody romosozumab in healthy men and postmenopausal women with low bone mass : A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 54(2) :168–178.
- [Padhi et al., 2011] Padhi, D., Jang, G., Stouch, B., Fang, L., and Posvar, E. (2011). Single-dose, placebo-controlled, randomized study of amg 785, a sclerostin monoclonal antibody. *Journal of Bone and Mineral Research*, 26(1) :19–26.
- [Parfitt, 1994] Parfitt, A. (1994). Osteonal and hemi-osteonal remodeling : the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. *Journal of cellular biochemistry*, 55(3) :273–286.
- [Parker and Miller, 1984] Parker, S. and Miller, A. (1984). Collagen : The organic matrix of bone : Discussion. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B*, 304 :477.

- [Pattin et al., 1996] Pattin, C., Caler, W., and Carter, D. (1996). Cyclic mechanical property degradation during fatigue loading of cortical bone. *Journal of biomechanics*, 29(1) :69–79.
- [Penninger et al., 2008] Penninger, C. L., Patel, N. M., Niebur, G. L., Tovar, A., and Renaud, J. E. (2008). A fully anisotropic hierarchical hybrid cellular automaton algorithm to simulate bone remodeling. *Mechanics Research Communications*, 35(1) :32–42.
- [Petrie and Rogers, 2001] Petrie, T. A. and Rogers, R. (2001). Extending the discussion of eating disorders to include men and athletes. *The Counseling Psychologist*, 29(5) :743–753.
- [Piroth et al., 1999] Piroth, L., Martin, L., Coulon, A., Lequeu, C., Duong, M., Buisson, M., Portier, H., and Chavanet, P. (1999). Development of a new experimental model of penicillin-resistant streptococcus pneumoniae pneumonia and amoxicillin treatment by reproducing human pharmacokinetics. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 43(10) :2484–2492.
- [Pithioux et al., 2002] Pithioux, M., Lasaygues, P., and Chabrand, P. (2002). An alternative ultrasonic method for measuring the elastic properties of cortical bone. *Journal of biomechanics*, 35(7) :961–968.
- [Pivonka et al., 2010] Pivonka, P., Zimak, J., Smith, D. W., Gardiner, B. S., Dunstan, C. R., Sims, N. A., Martin, T. J., and Mundy, G. R. (2010). Theoretical investigation of the role of the rank–rankl–opg system in bone remodeling. *Journal of Theoretical Biology*, 262(2) :306–316.
- [Porras et al., 1999] Porras, A. G., Holland, S. D., and Gertz, B. J. (1999). Pharmacokinetics of alendronate. *Clinical pharmacokinetics*, 36(5) :315–328.
- [Prendergast and Huiskes, 1996] Prendergast, P. J. and Huiskes, R. (1996). Microdamage and osteocyte-lacuna strain in bone : a microstructural finite element analysis. *Journal of biomechanical engineering*, 118(2) :240–246.
- [Quarles et al., 1992] Quarles, L. D., Yohay, D. A., Lever, L. W., Caton, R., and Wenstrup, R. J. (1992). Distinct proliferative and differentiated stages of murine mc3t3-e1 cells in culture : An in vitro model of osteoblast development. *Journal of Bone and Mineral Research*, 7(6) :683–692.
- [Reilly and Burstein, 1975] Reilly, D. T. and Burstein, A. H. (1975). The elastic and ultimate properties of compact bone tissue. *Journal of biomechanics*, 8(6) :393IN9397–396IN11405.
- [Renard et al., 1991] Renard, L., Sanders, P., and Laurentie, M. (1991). Pharmacocinétique de la colistine sulfate administrée par voies intraveineuse et intramusculaire chez le veau. In *Annales de Recherches Vétérinaires*, volume 22, pages 387–394.

- [Rho et al., 1998] Rho, J.-Y., Kuhn-Spearing, L., and Zioupos, P. (1998). Mechanical properties and the hierarchical structure of bone. *Medical engineering & physics*, 20(2) :92–102.
- [Rieger, 2011] Rieger, R. (2011). *Modélisation mécano-biologique par éléments finis de l'os trabéculaire : des activités cellulaires au remodelage osseux*. PhD thesis, Université d'Orléans.
- [Riggs et al., 1981] Riggs, B., Wahner, H., Dunn, W., Mazess, R., Offord, K., and Melton 3rd, L. (1981). Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with aging : relationship to spinal osteoporosis. *Journal of Clinical Investigation*, 67(2) :328.
- [Riggs et al., 1982] Riggs, B., Wahner, H., Seeman, E., Offord, K., Dunn, W., Mazess, R., Johnson, K., and Melton III, L. (1982). Changes in bone mineral density of the proximal femur and spine with aging : differences between the postmenopausal and senile osteoporosis syndromes. *Journal of Clinical Investigation*, 70(4) :716.
- [Rizzoli et al., 2016] Rizzoli, R., Benhamou, C.-L., Halse, J., Miller, P., Reid, I., Portales, J. R., Da-Silva, C., Kroon, R., Verbruggen, N., Leung, A., et al. (2016). Continuous treatment with odanacatib for up to 8 years in postmenopausal women with low bone mineral density : a phase 2 study. *Osteoporosis international*, 27(6) :2099–2107.
- [Robbins et al., 2005] Robbins, J., Schott, A., Garnero, P., Delmas, P., Hans, D., and Meunier, P. (2005). Risk factors for hip fracture in women with high bmd : Epidos study. *Osteoporosis international*, 16(2) :149–154.
- [Rodin et al., 1990] Rodin, A., Murby, B., Smith, M., Caleffi, M., Fentiman, I., Chapman, M., and Fogelman, I. (1990). Premenopausal bone loss in the lumbar spine and neck of femur : a study of 225 caucasian women. *Bone*, 11(1) :1–5.
- [Roodman, 1999] Roodman, G. D. (1999). Cell biology of the osteoclast. *Experimental hematology*, 27(8) :1229–1241.
- [Rüberg, 2003] Rüberg, T. (2003). Computer simulation of adaptive bone remodeling. *Master's thesis, Centro Politécnico Superior Zaragoza, Technische Universität Braunschweig*.
- [Rubin et al., 2003] Rubin, M. A., Jasiuk, I., Taylor, J., Rubin, J., Ganey, T., and Apkarian, R. P. (2003). Tem analysis of the nanostructure of normal and osteoporotic human trabecular bone. *Bone*, 33(3) :270–282.

- [Rubinacci et al., 1998] Rubinacci, A., Villa, I., Benelli, F. D., Borgo, E., Ferretti, M., Palumbo, C., and Marotti, G. (1998). Osteocyte-bone lining cell system at the origin of steady ionic current in damaged amphibian bone. *Calcified tissue international*, 63(4) :331–339.
- [Ruimerman et al., 2005] Ruimerman, R., Hilbers, P., Van Rietbergen, B., and Huiskes, R. (2005). A theoretical framework for strain-related trabecular bone maintenance and adaptation. *Journal of biomechanics*, 38(4) :931–941.
- [Saha and Wehrli, 2004] Saha, P. K. and Wehrli, F. W. (2004). Measurement of trabecular bone thickness in the limited resolution regime of in vivo mri by fuzzy distance transform. *IEEE transactions on medical imaging*, 23(1) :53–62.
- [Sanz-Herrera et al., 2008] Sanz-Herrera, J., García-Aznar, J., and Doblaré, M. (2008). Micro–macro numerical modelling of bone regeneration in tissue engineering. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 197(33) :3092–3107.
- [Scheiner et al., 2014] Scheiner, S., Pivonka, P., Smith, D., Dunstan, C., and Hellmich, C. (2014). Mathematical modeling of postmenopausal osteoporosis and its treatment by the anti-catabolic drug denosumab. *International journal for numerical methods in biomedical engineering*, 30(1) :1–27.
- [Schelshorn et al., 2009] Schelshorn, D. W., Schneider, A., Kuschinsky, W., Weber, D., Krüger, C., Dittgen, T., Bürgers, H. F., Sabouri, F., Gassler, N., Bach, A., et al. (2009). Expression of hemoglobin in rodent neurons. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 29(3) :585–595.
- [Schott et al., 1998] Schott, A., Cormier, C., Hans, D., Favier, F., Hausherr, E., Dargent-Molina, P., Delmas, P., Ribot, C., Sebert, J., Breart, G., et al. (1998). How hip and whole-body bone mineral density predict hip fracture in elderly women : the epidos prospective study. *Osteoporosis international*, 8(3) :247–254.
- [Schreiber et al., 1996] Schreiber, G. B., Busch, M. P., Kleinman, S. H., and Korelitz, J. J. (1996). The risk of transfusion-transmitted viral infections. *New England journal of medicine*, 334(26) :1685–1690.
- [Sims and Gooi, 2008] Sims, N. A. and Gooi, J. H. (2008). Bone remodeling : Multiple cellular interactions required for coupling of bone formation and resorption. In *Seminars in cell & developmental biology*, volume 19, pages 444–451. Elsevier.

- [Skorey et al., 1997] Skorey, K., Ly, H. D., Kelly, J., Hammond, M., Ramachandran, C., Huang, Z., Gresser, M. J., and Wang, Q. (1997). How does alendronate inhibit protein-tyrosine phosphatases? *Journal of Biological Chemistry*, 272(36) :22472–22480.
- [Smit et al., 2002] Smit, T. H., Huyghe, J. M., and Cowin, S. C. (2002). Estimation of the poroelastic parameters of cortical bone. *Journal of biomechanics*, 35(6) :829–835.
- [Stein, 2017] Stein, A. (2017). Practical unidentifiability of receptor density in target mediated drug disposition models can lead to over-interpretation of drug concentration data. *bioRxiv*, page 123240.
- [Steinberg et al., 1973] Steinberg, M. E., Wert, R. E., Korostoff, E., and Black, J. (1973). Deformation potentials in whole bone. *Journal of Surgical Research*, 14(3) :254–259.
- [Stoch and Wagner, 2008] Stoch, S. and Wagner, J. (2008). Cathepsin k inhibitors : a novel target for osteoporosis therapy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 83(1) :172–176.
- [Strang et al., 2016] Strang, J., McDonald, R., Alqurshi, A., Royall, P., Taylor, D., and Forbes, B. (2016). Naloxone without the needle- systematic review of candidate routes for non-injectable naloxone for opioid overdose reversal. *Drug and alcohol dependence*, 163 :16–23.
- [Szulc and Bouxsein, 2011] Szulc, P. and Bouxsein, M. L. (2011). Overview of osteoporosis : epidemiology and clinical management. *Vertebral fracture initiative resource document*.
- [Tabor and Rokita, 2002] Tabor, Z. and Rokita, E. (2002). Stochastic simulations of remodeling applied to a two-dimensional trabecular bone structure. *Bone*, 31(3) :413–417.
- [Tabor and Rokita, 2007] Tabor, Z. and Rokita, E. (2007). Quantifying anisotropy of trabecular bone from gray-level images. *Bone*, 40(4) :966–972.
- [Taylor et al., 2002a] Taylor, M., Cotton, J., and Zioupos, P. (2002a). Finite element simulation of the fatigue behaviour of cancellous bone. *Meccanica*, 37(4) :419–429.
- [Taylor et al., 2002b] Taylor, W., Roland, E., Ploeg, H., Hertig, D., Klabunde, R., Warner, M., Hobbatho, M., Rakotomanana, L., and Clift, S. (2002b). Determination of orthotropic bone elastic constants using fea and modal analysis. *Journal of Biomechanics*, 35(6) :767–773.
- [Teitelbaum, 2007] Teitelbaum, S. L. (2007). Osteoclasts : what do they do and how do they do it? *The American journal of pathology*, 170(2) :427–435.

- [Tellache et al., 2009] Tellache, M., Pithioux, M., Chabrand, P., and Hochard, C. (2009). Femoral neck fracture prediction by anisotropic yield criteria. *European Journal of Computational Mechanics/Revue Européenne de Mécanique Numérique*, 18(1) :33–41.
- [Tellache et al., 2008] Tellache, M., Rixrath, E., Chabrand, P., Hochard, C., Pithioux, M., and Wendling-Mansuy, S. (2008). Numerical simulation of an osteoporotic femur : Before and after total hip arthroplasty. *European Journal of Computational Mechanics/Revue Européenne de Mécanique Numérique*, 17(5-7) :785–793.
- [Tezuka et al., 2005] Tezuka, K.-i., Wada, Y., Takahashi, A., and Kikuchi, M. (2005). Computer-simulated bone architecture in a simple bone-remodeling model based on a reaction-diffusion system. *Journal of bone and mineral metabolism*, 23(1) :1–7.
- [Thomsen et al., 1994] Thomsen, J. S., Mosekilde, L., Boyce, R. W., and Mosekilde, E. (1994). Stochastic simulation of vertebral trabecular bone remodeling. *Bone*, 15(6) :655–666.
- [Thygesen et al., 2009] Thygesen, P., Macheras, P., and Van Peer, A. (2009). Physiologically-based pk/pd modelling of therapeutic macromolecules. *Pharmaceutical research*, 26(12) :2543.
- [Tibbitts, 2016] Tibbitts, J. (2016). Investigating the nonclinical adme and pk/pd of an antibody–drug conjugate : A case study of ado-trastuzumab emtansine (t-dm1). *Pharmaceutical Sciences Encyclopedia*.
- [Toutain et al., 2002] Toutain, P.-L., Del Castillo, J. R., and Bousquet-Mélou, A. (2002). The pharmacokinetic–pharmacodynamic approach to a rational dosage regimen for antibiotics. *Research in veterinary science*, 73(2) :105–114.
- [Traub et al., 1989] Traub, W., Arad, T., and Weiner, S. (1989). Three-dimensional ordered distribution of crystals in turkey tendon collagen fibers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 86(24) :9822–9826.
- [Troen, 2003] Troen, B. R. (2003). The biology of aging. *Mount Sinai Journal of Medicine*, 70(1) :3–22.
- [Tsubota et al., 2002] Tsubota, K.-i., Adachi, T., and Tomita, Y. (2002). Functional adaptation of cancellous bone in human proximal femur predicted by trabecular surface remodeling simulation toward uniform stress state. *Journal of biomechanics*, 35(12) :1541–1551.
- [Tsubota et al., 2009] Tsubota, K.-i., Suzuki, Y., Yamada, T., Hojo, M., Makinouchi, A., and Adachi, T. (2009). Computer simulation of trabecular remodeling in human proximal femur using large-scale voxel fe models : Approach to understanding wolff’s law. *Journal of biomechanics*, 42(8) :1088–1094.

- [Turner, 1998] Turner, C. (1998). Three rules for bone adaptation to mechanical stimuli. *Bone*, 23(5) :399–407.
- [Turner, 2002] Turner, C. (2002). Biomechanics of bone : determinants of skeletal fragility and bone quality. *Osteoporosis International*, 13(2) :97–104.
- [Turner et al., 1995] Turner, C., Chandran, A., and Pidaparti, R. (1995). The anisotropy of osteonal bone and its ultrastructural implications. *Bone*, 17(1) :85–89.
- [Turner et al., 1990] Turner, C. H., Cowin, S. C., Rho, J. Y., Ashman, R. B., and Rice, J. C. (1990). The fabric dependence of the orthotropic elastic constants of cancellous bone. *Journal of biomechanics*, 23(6) :549–561.
- [Turner et al., 1999] Turner, C. H., Rho, J., Takano, Y., Tsui, T. Y., and Pharr, G. M. (1999). The elastic properties of trabecular and cortical bone tissues are similar : results from two microscopic measurement techniques. *Journal of biomechanics*, 32(4) :437–441.
- [Turner et al., 2017] Turner, J. R., Karnad, D. R., and Kothari, S. (2017). Drug structures and the biological basis of drug responses. In *Cardiovascular Safety in Drug Development and Therapeutic Use*, pages 23–49. Springer.
- [Unadkat et al., 1986] Unadkat, J. D., Bartha, F., and Sheiner, L. B. (1986). Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics with nonparametric kinetic and dynamic models. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 40(1) :86–93.
- [van Rietbergen et al., 1995] van Rietbergen, B., Weinans, H., Huiskes, R., and Odgaard, A. (1995). A new method to determine trabecular bone elastic properties and loading using micromechanical finite-element models. *Journal of biomechanics*, 28(1) :69–81.
- [Veng-Pedersen and Gillespie, 1988] Veng-Pedersen, P. and Gillespie, W. R. (1988). A system approach to pharmacodynamics i : theoretical framework. *Journal of pharmaceutical sciences*, 77(1) :39–47.
- [Viceconti et al., 2008] Viceconti, M., Taddei, F., Jan, S. V. S., Leardini, A., Cristofolini, L., Stea, S., Baruffaldi, F., and Baleani, M. (2008). Multiscale modelling of the skeleton for the prediction of the risk of fracture. *Clinical biomechanics*, 23(7) :845–852.
- [Villiger et al., 2016] Villiger, A., Stillhart, C., Parrott, N., and Kuentz, M. (2016). Using physiologically based pharmacokinetic (pbpk) modelling to gain insights into the effect of physiological factors on oral absorption in paediatric populations. *The AAPS journal*, 18(4) :933–947.

- [Wang et al., 2006] Wang, X., Chen, X., Hodgson, P., and Wen, C. (2006). Elastic modulus and hardness of cortical and trabecular bovine bone measured by nanoindentation. *Transactions of nonferrous metals society of china*, 16 :s744–s748.
- [Weinbaum et al., 1994] Weinbaum, S., Cowin, S., and Zeng, Y. (1994). A model for the excitation of osteocytes by mechanical loading-induced bone fluid shear stresses. *Journal of biomechanics*, 27(3) :339–360.
- [Weiner and Price, 1986] Weiner, S. and Price, P. A. (1986). Disaggregation of bone into crystals. *Calcified Tissue International*, 39(6) :365–375.
- [Weiner and Traub, 1992] Weiner, S. and Traub, W. (1992). Bone structure : from angstroms to microns. *The FASEB journal*, 6(3) :879–885.
- [Wimpenny and Moroz, 2007] Wimpenny, D. I. and Moroz, A. (2007). On allosteric control model of bone turnover cycle containing osteocyte regulation loop. *Biosystems*, 90(2) :295–308.
- [Wolff, 1986] Wolff, J. (1986). Das gesetz der transformation der knochen. verlag von august hirschwald, berlin. *English translation : The Law of Bone Remodelling.*) Springer, Berlin.
- [Yamaoka et al., 1978a] Yamaoka, K., Nakagawa, T., and Uno, T. (1978a). Application of akaike’s information criterion (aic) in the evaluation of linear pharmacokinetic equations. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 6(2) :165–175.
- [Yamaoka et al., 1978b] Yamaoka, K., Nakagawa, T., and Uno, T. (1978b). Statistical moments in pharmacokinetics. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 6(6) :547–558.
- [Yang et al., 1998] Yang, G., Kabel, J., Van Rietbergen, B., Odgaard, A., Huiskes, R., and Cown, S. C. (1998). The anisotropic hooke’s law for cancellous bone and wood. *Journal of elasticity*, 53(2) :125–146.
- [Yang et al., 2016] Yang, Z., Sotthivirat, S., Wu, Y., Lalloo, A., Nissley, B., Manser, K., and Li, H. (2016). Application of in vitro transmucosal permeability, dose number, and maximum absorbable dose for biopharmaceutics assessment during early drug development for intraoral delivery. *International journal of pharmaceutics*, 503(1) :78–89.
- [Yataba et al., 2016] Yataba, I., Otsuka, N., Matsushita, I., Kamezawa, M., Yamada, I., Sasaki, S., Uebaba, K., Matsumoto, H., and Hoshino, Y. (2016). Plasma pharmacokinetics and synovial concentrations of s-flurbiprofen plaster in humans. *European journal of clinical pharmacology*, 72(1) :53–59.

- [Yates et al., 2007] Yates, L. B., Karasik, D., Beck, T. J., Cupples, L. A., and Kiel, D. P. (2007). Hip structural geometry in old and old-old age : similarities and differences between men and women. *Bone*, 41(4) :722–732.
- [Yoon and Katz, 1976] Yoon, H. S. and Katz, J. L. (1976). Ultrasonic wave propagation in human cortical bone—ii. measurements of elastic properties and microhardness. *Journal of biomechanics*, 9(7) :459IN9463–462464.
- [Yu, 1999] Yu, D. K. (1999). The contribution of p-glycoprotein to pharmacokinetic drug-drug interactions. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 39(12) :1203–1211.
- [Zajic et al., 2016] Zajic, S., Rossenu, S., Hreniuk, D., Kesisoglou, F., McCrea, J., Liu, F., Sun, L., Witter, R., Gauthier, D., Helmy, R., et al. (2016). The absolute bioavailability and effect of food on the pharmacokinetics of odanacatib : a stable-label iv/oral study in healthy post-menopausal women. *Drug Metabolism and Disposition*, pages dmd–116.
- [Zhai et al., 2014] Zhai, Z., Li, H., Liu, G., Qu, X., Tian, B., Yan, W., Lin, Z., Tang, T., Qin, A., and Dai, K. (2014). Andrographolide suppresses rankl-induced osteoclastogenesis in vitro and prevents inflammatory bone loss in vivo. *British journal of pharmacology*, 171(3) :663–675.
- [Zhang et al., 2003] Zhang, S., Fantozzi, I., Tigno, D. D., Yi, E. S., Platoshyn, O., Thistlethwaite, P. A., Kriett, J. M., Yung, G., Rubin, L. J., and Yuan, J. X.-J. (2003). Bone morphogenetic proteins induce apoptosis in human pulmonary vascular smooth muscle cells. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 285(3) :L740–L754.
- [Zimolo et al., 1995] Zimolo, Z., Wesolowski, G., and Rodan, G. A. (1995). Acid extrusion is induced by osteoclast attachment to bone. inhibition by alendronate and calcitonin. *Journal of Clinical Investigation*, 96(5) :2277.
- [Ziółkowski et al., 2016] Ziółkowski, H., Grabowski, T., Jasińska, A., Zuśka-Prot, M., Barski, D., and Jaroszewski, J. J. (2016). Pharmacokinetics of oxytetracycline in broiler chickens following different routes of administration. *The Veterinary Journal*, 208 :96–98.
- [Ziopoulos and Casinos, 1998] Ziopoulos, P. and Casinos, A. (1998). Cumulative damage and the response of human bone in two-step loading fatigue. *Journal of biomechanics*, 31(9) :825–833.
- [Ziopoulos et al., 1996] Ziopoulos, P., Wang, X. T., and Currey, J. D. (1996). Experimental and theoretical quantification of the development of damage in fatigue tests of bone and antler. *Journal of biomechanics*, 29(8) :989–1002.

- [Zysset, 2003] Zysset, P. K. (2003). A review of morphology–elasticity relationships in human trabecular bone : theories and experiments. *Journal of biomechanics*, 36(10) :1469–1485.
- [Zysset et al., 1999] Zysset, P. K., Guo, X. E., Hoffer, C. E., Moore, K. E., and Goldstein, S. A. (1999). Elastic modulus and hardness of cortical and trabecular bone lamellae measured by nanoindentation in the human femur. *Journal of biomechanics*, 32(10) :1005–1012.

Résumé :

Le système ostéo-articulaire a un rôle de soutien essentiel pour l'ensemble du corps humain. Il supporte les forces de gravité et les efforts produits par les activités quotidiennes. Ainsi l'os optimise et adapte sa masse et sa géométrie à travers le processus de remodelage osseux. Cette régulation spatio-temporelle peut subir des déséquilibres métaboliques comme l'ostéoporose qui conduisent à la survenue de fracture de l'extrémité supérieure du fémur lors d'une chute latérale ou de traumatismes divers. En effet l'ostéoporose se traduit par une diminution au niveau de la densité osseuse et des détériorations au niveau de la microarchitecture du tissu osseux augmentant ainsi le risque de fractures. Dans le cadre de cette thèse une modélisation mécanique du comportement de l'os ainsi qu'une modélisation biologique des activités cellulaires ont été proposées dans un premier temps. Dans un second temps, la pharmacocinétique de quatre médicaments a été modélisé soient l'Alendronate, le Denosumab, le Romosozumab et l'Odanacatib. Finalement, le couplage de ces modèles a permis d'avoir un modèle mécano-biologique couplé aux effets des médicaments contre l'ostéoporose qui permet de prédire l'évolution de la densité minérale osseuse et celle de l'endommagement par fatigue permettant ainsi d'analyser l'évolution de la qualité osseuse. Ce modèle a été implémenté au code de calcul par éléments finis ABAQUS/standard à travers sa routine utilisateur UMAT. Le modèle a été appliqué pour simuler différents scénarii de remodelage sur des fémurs humains (2D et 3D). Différents facteurs ont été analysés tels que l'amplitude des activités physiques, les doses de médicaments injectées, la durée des traitements, etc. les résultats obtenus sont cohérents (qualitativement) avec les études cliniques existantes. En conclusion, le modèle mécano-biologique couplé aux effets des médicaments proposés contribue à l'analyse fine du comportement de l'os et l'application des algorithmes a permis d'effectuer des essais virtuels permettant d'analyser les effets combinés de nombreux facteurs pluridisciplinaires caractérisant la qualité osseuse.

Mots clés : Remodelage osseux, Ostéoporose, Médicaments, pharmacocinétique, couplage mécano-biologique, Eléments finis, Modélisation

Finite Element modeling of Drugs effects on bone strength

Summary :

The osteo-articular system plays the role of crucial support for the whole human body. It supports the gravity forces as well as the efforts generated by daily activities. Thus the bone optimizes and adapts its mass and its geometry through the process of bone remodeling. This spatiotemporal regulation can undergo metabolic imbalances such as osteoporosis which lead to the occurrence of the upper end of the femur fracture during a fall side or various traumas. In fact, osteoporosis is reflected into a decrease in bone density and level of damage at the level of the microarchitecture of bone tissue increasing therefore the risk of fractures. In the framework of this thesis, a mechanical modelling of the behaviour of the os as well as a biological modelling of cellular activities were firstly proposed. Secondly, the pharmacokinetics of four drugs were modeled which are Alendronate, Denosumab, the Romosozumab and the Odanacatib. Finally, the coupling of these models allowed us to have a mechanic-biological model coupled with the effects of drugs against osteoporosis that can predict the evolution of bone mineral density and of damage by fatigue allowing to analyze the evolution of the bone quality. This model has been implemented by finite elements ABAQUS/standard through its user routine UMAT. The model has been applied to simulate different scenarios of remodeling on human femurs (2D and 3D). Different factors were analysed such as the range of physical activities, the doses of injected drugs, the duration of treatment, etc. Obtained results are consistent (qualitatively) with existing clinical studies. As a conclusion, the mechanic-biological model coupled with the effects of the proposed drugs contributes to the fine analysis of the bone behaviour and the application of algorithms allowed to conduct virtual tests in order to analyze the combined effects of many multidisciplinary factors characterizing the bone quality.

Key words : bone remodeling, osteoporosis, drugs, pharmacokinetics, mechanic-biological coupling, Finite Elements, modeling



Laboratoire PRISME



8 rue Léonard de Vinci

45072 Orléans Cedex 2