

ÉCOLE DOCTORALE SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Unité INSERM U658

THÈSE présentée par :

Sophie Bréban

soutenue le : **22 Septembre 2009**

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

Discipline : Physiologie et Biomécanique de la performance motrice

Effets de l'activité physique de haut niveau sur la masse, l'architecture et le métabolisme osseux chez de jeunes adultes des deux sexes (16-30 ans). Etude longitudinale de 2 ans.

THÈSE dirigée par :

Dr C.L. Benhamou

Professeur associé, Université d'Orléans/Inserm

Dr C. Chappard

Chargée de Recherche Inserm

RAPPORTEURS :

Dr N. Boisseau

MCU Université de Poitiers

Dr R. Levasseur

Rhumatologue, Université d'Angers

JURY:

Dr C.L. Benhamou

Professeur associé, Université d'Orléans/Inserm

Dr C. Chappard

Chargée de Recherche Inserm

Dr N. Boisseau

MCU Université de Poitiers

Dr R. Levasseur

Rhumatologue, Université d'Angers

Pr J. Amédée

Directeur de Recherche Inserm, Bordeaux

Pr D. Courteix

Professeur des Universités, Clermont Ferrand

REMERCIEMENTS

Une thèse, on la commence enfant et on la termine adulte...

Ce travail a été mené au sein de l'unité Inserm U658 « Caractérisation du Tissu Osseux par Imagerie : Techniques et Applications », à Orléans, dirigé par le **Docteur Claude-Laurent Benhamou**. Ce projet a fait l'objet d'une bourse de thèse cofinancée par l'Inserm et la Région Centre.

Je tiens tout d'abord à remercier le **Docteur Claude-Laurent BENHAMOU** de m'avoir accueillie au sein de son équipe depuis le tout début et d'avoir encadré ce projet de recherche. Un grand merci pour m'avoir inculqué la rigueur scientifique nécessaire à l'affinement de ce travail et pour m'avoir toujours aidé dans l'aboutissement de ce travail, tant d'un point de vue matériel que moral...

Je tiens également à remercier le **Docteur Christine CHAPPARD** qui a co-dirigé ce travail pour sa patience, sa présence, et son sérieux. Merci également pour m'avoir chapoté dans les congrès de Paris à Honolulu et de m'avoir fait rencontrer le grand maître de la leptine au détour de joueurs de rugby... !

Je remercie **l'INSERM** et la **Région Centre** d'avoir apporté leur soutien financier à ce travail de thèse, sans quoi je n'aurais jamais pu aller au bout de ce projet.

Je remercie **Dr Nathalie Boisseau** et **Dr Régis Levasseur** pour avoir accepté d'être rapporteurs de cette thèse. Ils m'ont apporté leur regard critique et leurs conseils avisés sur ce travail ce qui m'a permis d'approfondir ma réflexion.

J'adresse également toute ma gratitude à **Mme la Directeur de Recherche Joëlle Amédée** ainsi qu'au **Pr Nick Fazzalari** de m'avoir fait le grand honneur de faire partie du jury de cette thèse.

Je tiens également à remercier **M^{elle} Christelle Jaffré**, pour toutes ces années de formation, pour m'avoir mis un pied dans la fosse aux lions des étudiants STAPS et pour m'avoir appris à user du sang.

Je voudrais remercier également le Directeur de l'IPROS, le **Dr Eric Lespessailles** pour m'avoir encouragé dans mon protocole et permis d'obtenir les divers financements pour faire faire la tour du monde à ce doctorat.

Je remercie également le **Dr Karine Briot** pour ses conseils et suggestions toujours avisés et sa disponibilité quant à mes nombreuses questions.

Je tiens à remercier le **Pr Pascal Laugier** et le **Dr Frédéric Padilla** pour m'avoir guidé et pour avoir collaboré au travail sur les ultrasons. Je remercie également **Isao Mano** d'Oyo *Electric Company* au Japon pour m'avoir donné sa confiance quant à l'utilisation de sa machine ainsi que ses précieux conseils techniques. Je remercie également le **Pr Mami Matsukawa**, le **Pr Takahiko Otani**, et **Yoshishiko Fujisawa** pour m'avoir intégrée dans leur collaboration franco-japonaise et pour leur disponibilité et leurs conseils.

Merci à tous ceux qui ont participé à ce protocole, puisque bien sûr, sans eux il n'y aurait rien eu ! Les collègues sur place, les amis convaincus un soir d'apéro, les étudiants poussés

par leur « prof », les personnes rencontrées au hasard du calendrier et tous les autres...les joueuses du CJF Fleury les Aubrais, les rugbymen du RCO, les judokas du pôle France...

Je remercie également l'ensemble du **personnel de l'IPROS / du CHR / de l'INSERM U658** avec qui cela a été un régal de travailler...Alors, dans l'ordre en essayant de n'oublier personne :

- **Hélène**, ma Maman Spirituelle du Labo, qui m'a aidé pendant ces trois années à garder les pieds sur terre, à me « poser », à rigoler, à m'habiller... et tant d'autres choses...mais qui resteront secrètes !!!!

- **Armelle**, ma Tata Spirituelle du Labo : mon modèle de calme, de joie de vivre ! Merci pour les supers moments au ciné, en terrasse, en concert, au ski, à la mer, dans les airs... !

- **Clotilde** notre dernière Maman ! Avec qui on a partagé nos soirées filles, nos anecdotes, nos potins, nos secrets ! Enfin pas tous quand même ... !

- **Mouna**, pour son soleil qui a apaisé nos jours de « Chteu » !!! sa générosité, et sa Maman !!!! (pour les bons petits plats !) ...Reviens vite !

- **Delphine** notre fashion victime des îles, calme comme l'Océan...à toi de prendre la suite !

- **Gérald**, pour sa discrétion et nos bonnes rigolades ! et aussi pour les moments mémorables, assis sur le panier de linge des VdeC !

- **Stéphane** notre MCU relooké qui monte au credo et qui vit à l'ère des trilobites !

- Tous les stagiaires passés par le bureau 67 : **Vincent et Johan** (pour nos rigolades made in Pikachu !), **Florian** (pour nos conversations contre la musique métal et pour tes solutions informatiques !), **Arnaud, Zhara, Quentin** (prononcez « Cantine »)...

- **Gaël**, pour tes cours de biologie pour les nuls qui m'ont tout appris !!! ;) Merci pour ces heures de relecture !

- Toutes les supers infirmières qui ont toujours été disponibles, douces et professionnelles pour « piquer » mes sujets (surtout les beaux rugbymen et les beaux judokas !) : **Corinne, Sakina, Christelle, Angélique**.

- **Farida** pour ta gentillesse, ta douceur, ta grande classe...et tes pâtisseries !

- **La tisanerie** pour les moments de franche rigolade autour d'un thé, café ou autre !

- **Nathalie** pour son aide dans la mise en place de la venue des participants, sa disponibilité et sa gentillesse et...son pt'i Raymond !

- **Domimi**, Pour nos moments tennistiques, nos moments prises de tête «INSERMiques » !

- **Montasser**...euh, enfin Jean Claude...pour nos moments théâtraux, nos « private jokes » et le jeu du ciné (où j'ai gagné ! si si !)

- **Eric**, pour avoir réussi à supporter mes moqueries, mes envies de te marier et de t'obliger à laver tes chaussures (mais t'aurais dû !) !

- et aussi ceux qui sont partis...en cours de route !!! **Gaele, Nico, Arnaud M, T.A...**

Je remercie aussi **Honolulu** pour ses plages d'eau chaude et ses surfeurs, **l'Italie** pour son Lemoncello et sa piscine d'eau de mer, la **Belgique** pour ses bonnes frites...et tous ces endroits de congrès où je n'aurais jamais imaginé aller... !

Je remercie le premier sponsor de ma réussite : **Palaf** !

Merci aussi à **venteprivée.com** pour nos moments privilégiés du matin avec LN, Armelle, Clo et Moun' et de l'après déjeuner aussi pour les essayages !

Merci à **Zara, CopCopine, Mango, Ray Ban** et **Camille Albane** !

Et les meilleurs pour la fin...Merci à tous mes amis qui ont été contraints et forcés de participer à mon protocole...**Pauline, Olivier, Antoine**...aux autres aussi **Stéphane** (pour ses coups de fils au travail et toutes les autres choses...), **Eric** (pour son aide anglaise précieuse et tout le reste!), **Delphine** pour nos moments facebook et la phrase célèbre du matin !

Merci à mes amies de toujours **Aurélie** et **Nathalie**...

Merci à ma p'tite sœur, **Florence**, toujours présente et parfaite !

Merci à **mon papa et ma maman** d'avoir cru en moi...

Et un grand merci à celui qui a réussi à me supporter pendant toute la durée de cette thèse, avec les moments forts et les moments de doutes...merci à celui qui est toujours persuadé que je suis la plus intelligente de la terre ! Un immense merci au petit homme de ma vie **Sébastien**...

La vie est pièce de théâtre : ce qui compte, ce n'est pas qu'elle dure
longtemps, mais qu'elle soit bien jouée... *Sénèque*

TABLES DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	3
TABLES DES MATIERES.....	9
LISTE DES PUBLICATIONS.....	14
LISTE DES ABREVIATIONS.....	19
LISTE DES FIGURES.....	23
LISTE DES TABLEAUX.....	27
LISTE DES ANNEXES.....	30
INTRODUCTION.....	32
ETAT DE L'ART.....	36
I. Physiologie du Tissu Osseux.....	37
A. CARACTERISTIQUES GENERALES.....	37
B. COMPOSITION DU TISSU OSSEUX.....	37
1. Os Cortical.....	37
2. Os Trabéculaire.....	38
3. Répartition des deux tissus dans le squelette.....	38
C. COMPOSITION CHIMIQUE DE L'OS.....	39
1. Constituants organiques de l'os.....	40
1.1. <i>Les cellules osseuses</i>	40
1.1.1 Ostéoblastes.....	40
1.1.2 Ostéoclastes.....	42
1.1.3 Ostéocytes.....	43
1.1.4 Les cellules bordantes.....	44
1.2. <i>Matrice collagène</i>	44
1.2.1 Fibres de collagène.....	44
1.2.2 Protéines non collagéniques.....	44
2. Constituant minéral de l'os : l'hydroxyapatite.....	48
D. LE REMODELAGE OSSEUX.....	48
1. Mécanismes du remodelage osseux.....	48
2. Homéostasie osseuse.....	50
3. Remodelage osseux et vieillissement.....	50
E. FACTEURS REGULANT ET INTERAGISSANT SUR LE TISSU OSSEUX.....	51
1. Facteurs génétiques.....	51
2. Facteurs Hormonaux.....	52
2.1. <i>GH / IGF1 / IGFBP</i>	53
2.2. <i>Stéroïdes Sexuels</i>	53
2.3. <i>Parathormone</i>	54
2.4. <i>Calcitonine</i>	55
2.5. <i>Calcitriol (1,25-dihydroxyvitamine D₃)</i>	56
2.6. <i>Adipocytokines</i>	57
2.6.1 Leptine.....	57
2.6.2 Adiponectine.....	59
2.7. <i>Hormones thyroïdiennes</i>	60
2.8. <i>Insuline</i>	61
2.9. <i>Fibroblast Growth Factor 23, FGF23</i>	62
3. Facteurs Mécaniques : Théorie du Mécanostat.....	62
II. Méthodes d'exploration du tissu osseux.....	66
A. METHODES D'IMAGERIE DU TISSU OSSEUX.....	66
1. Absorptiométrie biphotonique à rayons X (Dual X-Ray Absorptiometry, DXA) ...	66

1.1.	Aspects techniques.....	66
1.2.	Paramètres densitométriques dans le cadre de l'évaluation clinique.	68
1.3.	Paramètres calculés avec le logiciel HSA de Beck et collaborateurs (1990)..	72
2.	Radiographies.....	76
2.1.	La radiogrammétrie	77
2.2.	Analyse de texture osseuse : cas spécifique de l'analyse fractale sur radiographies	77
3.	Ultrasons.....	81
4.	Tomodensitométrie Quantitative (Quantitative Computerized Tomodensimetry, QCT).....	82
5.	Imagerie par Résonance Magnétique (IRM).....	83
6.	Histomorphométrie.....	84
B.	METHODES D'ANALYSE BIOCHIMIQUE DU METABOLISME OSSEUX.....	85
1.	Marqueurs biochimiques de la formation osseuse	85
1.1.	La Phosphatase Alcaline Osseuse (PAO)	85
1.2.	Ostéocalcine (OC).....	85
1.3.	Les propeptides du procollagène de type I (PIP).....	86
2.	Marqueurs biochimiques de la résorption osseuse	87
2.1.	Marqueurs sériques.....	87
2.1.1	Ctx (C-telopeptide of collagen I).....	87
2.1.2	Sialoprotéine osseuse.....	88
2.1.3	Phosphatase acide tartrate résistante (TRACP)	88
2.2.	Marqueurs urinaires	88
2.2.1	Hydroxyproline.....	88
2.2.2	Pyridinoline (PYD) / Hydroxypyridinoline (DPD).....	89
2.2.3	Ntx (N-telopeptide of collagen I).....	89
III.	Données cliniques : les différents facteurs régulant et interagissant avec le tissu osseux.....	91
A.	IMPLICATION GENETIQUE : HERITABILITE	91
B.	STATUT NUTRITIONNEL	91
1.	Calcium	92
2.	Vitamine D	93
3.	Protéines	94
4.	Rôle des phytoestrogènes et des isoflavones de soja	94
C.	STATUT METABOLIQUE ET HORMONAL ET TISSU OSSEUX	95
1.	Adipocytokines.....	95
1.1.	Leptine.....	95
1.2.	Adiponectine.....	95
2.	Les interleukines	96
3.	Hormones thyroïdiennes	97
4.	La Parathormone (PTH).....	97
5.	Insuline.....	98
6.	Stéroïdes sexuels	98
D.	HYGIENE DE VIE.....	100
E.	EVOLUTION DE NOTRE CAPITAL OSSEUX AU COURS DE LA VIE	100
1.	Les différentes phases de l'évolution de la masse osseuse	100
2.	Les différences inter-sexes	103
3.	Les différences liées au site osseux considéré	103
F.	EFFETS DE L'ACTIVITE PHYSIQUE SUR LE TISSU OSSEUX	104
1.	Introduction	104
2.	Principes d'action de l'activité physique sur le tissu osseux	107

3.	Types de sports et effets escomptés sur le tissu osseux	108
3.1.	<i>Sports en charge</i>	108
3.2.	<i>Sports à impacts</i>	109
3.3.	<i>Sports «portés »</i>	109
4.	Notion de seuil de pratique.....	110
5.	Le sport dans la prévention de l'ostéoporose	110
6.	Effet de l'activité physique sur la macro architecture osseuse.....	111
6.1.	<i>pQCT / QCT</i>	111
6.2.	<i>IRM</i>	113
6.3.	<i>Etudes HSA sur DXA</i>	113
7.	Effet de l'activité physique sur la qualité et la microarchitecture osseuse.....	114
8.	Effet de l'activité physique sur les paramètres ultrasonores	116
9.	Effet de l'activité physique sur le remodelage osseux	117
10.	A l'arrêt de l'activité physique.....	118
11.	Malgré tout...des effets délétères aussi.....	118
11.1.	<i>Limite de la pratique sportive ?</i>	118
11.2.	<i>La triade de l'athlète</i>	119
12.	Relation Os-Muscle.....	120
13.	Influence de l'activité physique sur le métabolisme hormonal.....	121
13.1.	<i>Influence sur les hormones de l'antéhypophyse</i>	121
13.2.	<i>Influence sur l'insuline</i>	121
13.3.	<i>Influence sur les stéroïdes sexuels</i>	122
13.4.	<i>Influence de la prise de contraceptifs oraux</i>	122
13.5.	<i>Influence sur les hormones thyroïdiennes</i>	123
13.6.	<i>Influence sur la leptine</i>	123
13.7.	<i>Influence sur l'adiponectine</i>	124
	PROTOCOLE EXPERIMENTAL	126
	I. Objectifs et Hypothèses	127
	II. Population	127
A.	SUJETS	127
1.	Etude transversale	127
2.	Etude longitudinale	127
B.	CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	128
1.	Inclusion.....	128
2.	Exclusion.....	128
C.	METHODES	128
1.	Données anthropométriques.....	128
2.	Données absorptiométriques	129
2.1.	<i>Mesures osseuses : DMO, CMO, Surface Osseuse</i>	129
2.2.	<i>Composition Corporelle</i>	130
2.3.	<i>HSA</i>	130
3.	Données radiographiques	130
3.1.	<i>Cliché radiographique du calcanéum</i>	131
3.2.	<i>Cliché radiographique de l'avant bras</i>	131
4.	Données ultrasonores	132
4.1.	<i>Ubis 3000 (DMS, Montpellier, France)</i>	132
4.2.	<i>LD 100 (Oyo Electric Co., Kyoto, Japon)</i>	133
5.	Données nutritionnelles.....	134
5.1.	<i>Questionnaire fréquentiel de Fardellone</i>	134
5.2.	<i>Carnet alimentaire</i>	135

6.	Données biologiques	135
6.1.	<i>Préparation des dosages</i>	135
6.2.	<i>Méthodologie des dosages</i>	135
6.3.	<i>Hormones et marqueurs dosés</i>	136
7.	Evaluation de l'activité physique	138
7.1.	<i>Questionnaire d'activité</i>	138
8.	Evaluation statistiques des données	138
	ETUDES METHODOLOGIQUES	140
	ETUDE ①[*]	141
	ETUDE ②[*]	159
	ETUDES ORIGINALES	172
	ETUDE ③[*]	173
	ETUDE ④[*]	190
	ETUDE ⑤[*]	204
	CONCLUSION GENERALE & PERSPECTIVES.....	217
	REFERENCES	222
	BIBLIOGRAPHIQUES.....	222
	ANNEXES	267

LISTE DES PUBLICATIONS

Publications dans des revues indexées

- **Bréban S**, Chappard C, Jaffré C, Benhamou CL. Hypoleptinaemia in adult rugby players: low fat mass is not the unique determinant. (2009). Journal of Science and Medicine in Sport (sous presse). Impact Factor : 1.931 / AERES : A.
- **Bréban S**, Benhamou CL, Chappard C. Dual-energy X-ray absorptiometry assessment of tibial mid-third bone mineral density in young athletes. Journal of Clinical Densitometry. (2009) Jan-Mar; 12(2):22-7. Impact Factor: 1.983.
- **Bréban S**, Benhamou C.L. Cortical Bone and Physical activity. Osteoporosis International (2008) 19:875–879/890-891 (Review). Impact Factor : 4.290.
- Rachidi M, **Bréban S**, Benhamou CL. The challenges of the bone micro-architecture. Journal de la Société de Biologie (2008); 202(4):265-73 (Review).

Publications soumises à des revues indexées

- **Bréban S**, Padilla F, Fujisawa Y, Mano I, Matsukawa M, Benhamou CL, Otani T, Laugier P, Chappard C. Trabecular and cortical bone separately assessed at radius with a new ultrasound device, in a young adult population with various physical activities, soumis à « Bone », accepté sous réserve de modifications mineures (en cours). Impact Factor : 4.145/ AERES : A+
- **Bréban S**, Chappard C, Briot K, Jaffré C, Benhamou CL. Anthropometry at birth is a determinant factor of adult bone mass and geometry, and physical activity aptitudes (2009). Soumis à « Pediatrics », en révision. Impact Factor : 4.789.
- **Bréban S**, Chappard C, Jaffré C, Benhamou CL. Influence of various weight-bearing sports on bone status and adipokines metabolism in young adults. (2009). Soumis à « Journal of Sports Sciences », en révision. Impact Factor : 1.625 / AERES : A.

- Bréban S, Chappard C, Jaffré C, Khacef F, Briot K, Benhamou CL. Positive influence of intense weight-bearing physical activity on hip structure of young adults (2009). Soumis à «Bone», en révision. Impact Factor : 4.145/ AERES : A+

Autres publications

- **Bréban S**, Jaffré C, Benhamou CL. Densité Osseuse et Pratique Sportive. Réalités en Rhumatologie • N° 7 • Mai 2008.
- **Bréban S**, Benhamou CL. L'activité physique et le tissu osseux chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte. Synoviale • N° 164 • Juin 2008.
- **Bréban S**, Briot K, Benhamou CL. Focus sur l'os cortical. Réalités en Rhumatologie • A paraître.

Communications orales dans des congrès internationaux

- **Bréban S**, Chappard C, Jaffré C, Benhamou CL. Timing of Peak Bone Mass and Bone Mineral Density are influenced by high level Physical Activity in young adults of both sexes. 29th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (16-20 September 2007), Honolulu, United States.
- **Bréban S**, Chappard C, Jaffré C, Benhamou CL. Physical Activity influences Peak Bone Mass: a prospective case-control study, in young adults between 16 and 28 years old. The Annual European Congress of Rheumatology (11-14 June, 2008), Paris, France.
- **Bréban S**, Chappard C, Benhamou CL. A new method to assess the mid-third tibia BMD by DXA: reproducibility of the measurements. The International Bone Densitometry Workshop (15-19 June, 2008), Foggia, Italy.

- **Bréban S**, Chappard C, Benhamou CL. Peak Bone Geometry: positive influence of intense weight-bearing physical activity on femur macro architecture in young women between 17 and 29 years. The International Bone Densitometry Workshop (15-19 June, 2008), Foggia, Italy.
- **Bréban S**, C. Chappard, E. Lespessailles, K. Briot, C. Jaffré, C.L. Benhamou. Le poids et la taille de naissance constituent des facteurs déterminants de la densité et la géométrie osseuse à l'âge adulte. Congrès de la Société Française de Rhumatologie (30 Novembre - 2 Décembre 2009), Paris, France.

Communications affichées dans des congrès internationaux

- **Bréban S**, Chappard C, Jaffré C, Benhamou CL. Influence de l'activité physique intense sur la Densité Minérale Osseuse et l'acquisition du pic de masse osseuse, chez de jeunes adultes âgés de 18 à 30 ans. 4^{ème} congrès de physiologie de l'exercice chez l'enfant. (12 – 14 Octobre 2006), Clermont Ferrand, France.
- **Bréban S**, Chappard C, Jaffré C, Benhamou CL. Influence de l'activité physique intense sur la Densité Minérale Osseuse et l'acquisition du pic de masse osseuse, chez de jeunes adultes âgés de 18 à 30 ans. 19^{ème} congrès de la Société Française de Rhumatologie (03 – 06 Décembre 2006), Paris, France
- **Bréban S**, Chappard C, Jaffré C, Benhamou CL. Influence de l'activité physique intense sur l'acquisition du Pic de Masse Osseuse chez de jeunes adultes de 17-28 ans. 12^{ème} Congrès International de l'Association des Chercheurs en Activités Physiques et Sportives (31 Octobre-02 Novembre 2007), Leuven, Belgique.
- **Bréban S**, Chappard C, Jaffré C, Benhamou CL. L'Activité Physique influence l'acquisition du Pic de Masse Osseuse : une étude prospective cas témoin chez de jeunes adultes de 17 à 28 ans. 20^{ème} congrès de la Société Française de Rhumatologie (02 – 05 Décembre 2007), Paris, France.

- **Bréban S**, Chappard C, Jaffré C, Benhamou CL. Timing of Peak Bone Mass is influenced by high level Physical Activity: a prospective case-control study in young adults aged 17-28 years. 42nd Annual Scientific Meeting of the European Society for Clinical Investigation (26 - 29 March 2008), Geneva, Switzerland.
- **Bréban S**, Chappard C, Benhamou CL, Positive Influence of Physical Activity on BMD measurements and Hip Geometry Parameters in young adults: a 2-year prospective study, 30th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, (12-16 Septembre 2008), Montréal, Canada.
- **Bréban S**, Chappard C, Benhamou CL, A model of High Body Mass: Bone Mineral Density, Bone Markers and Adipocytokine levels in high level male Rugby players, 30th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, (12-16 Septembre 2008), Montréal, Canada.
- **Bréban S**, Chappard C, Benhamou CL. Le rugby, un modèle de masse corporelle extrême : analyse transversale de la Densité Minérale Osseuse, des taux de marqueurs osseux et d'adipocytokines chez des joueurs de haut niveau âgés de 16-28 ans. 21^{ème} congrès de la Société Française de Rhumatologie (14 – 16 Décembre 2008), Paris, France.
- **Bréban S**, Chappard C, Jaffré C, Benhamou CL. Tissu osseux chez le joueur de rugby de haut niveau : hypoleptinémie, remodelage et densité minérale osseuse. 11^{ème} Journée Française de Biologie des Tissus Minéralisés (19-21 Mars 2009), Nice, France.
- **Bréban S**, Chappard C, Jaffré C, Benhamou CL. Birth height and weight are determinant factors of femoral Bone Mineral Density and geometry in young adult women. 31th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, (11-15 Septembre 2009), Denver, USA.

LISTE DES ABREVIATIONS

Abréviations	Significations
2D	Deux Dimensions
3D	Trois Dimensions
ACTH	Adreno CorticoTropic Hormone
APC	Adenomatosis Polyposis Coli
Arg	Arginine
Asp	Aspartate
ATP	Adénosine TriPhosphate
BGP	<i>Bone Gla Protein</i>
BR	<i>Buckling Ratio</i>
BUA	Atténuation Ultrasonore de l'os (mHz)
CMO	Contenu Minéral Osseux (g)
CSA	Surface de la section transversale (cm ²)
CSMI	Moment d'inertie de la surface transversale (cm ⁴)
Ctx	<i>Carboxy telopeptide of collagen I</i>
D	Dimension Fractale
De	Diamètre Endocortical
DHT	5 α -dihydrotestostérone
DMO	Densité Minérale Osseuse (g/cm ²)
DPD	Hydroxypyridinoline
DS	DéviatiOn Standard
DXA	Absorptiométrie biphotonique à rayons X
E1	Oestrone
E2	Oestradiol
E3	Oestriol
EC	Epaisseur Corticale
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay</i>
FGF-23	<i>Fibroblast Growth Factor 23</i>
FS	Diaphyse fémorale
g	Grammes
GAG	Glucose Amino Glycane
GH	Hormone de Croissance
Gly	Glycine

GSK-3	Glycogen synthase kinase 3
HSA	<i>Hip Structural Analysis</i>
IGF	<i>Insulin Growth Factor</i>
IGF-1	<i>Insulin Growth Factor I</i>
IMC	Indice de Masse Corporelle
IRM	Imagerie à Rayonnement Magnétique
IT	Région Intertrochantérienne
kDa	Kilo Dalton
L1-L4	Vertèbres Lombaires 1 à 4
μCT	Micro Scanner
M-CSF	Macrophage Colony-Stimulating Factor
MGP	Matrix Gla Protein
MHz	Mega Hertz
NF- κB	Nuclear factor κB
NN	Région du col du Fémur
Ntx	<i>Amino telopeptide of collagen I</i>
OC	Ostéocalcine
OMS	Organisation Mondiale pour la Santé
OPG	Ostéoprotégérine
PA	Phosphatase Alcaline
PIP	Propeptides du procollagène de type I
PICP	Propeptides du procollagène de type I carboxy terminaux
PINP	Propeptides du procollagène de type I amino terminaux
pQT	Tomodensitométrie ou scanner à rayons X périphérique
PMO	Pic de Masse Osseuse
PTH	Hormone parathyroïdienne ou parathormone
PYD	Pyridinoline
QCT	Tomodensitométrie ou scanner à rayons X
RANK	Receptor Activator of Nuclear factor κB
RANKL	Receptor Activator of Nuclear factor κB ligand
RF	Onde de radiofréquence
SOS	Vitesse du son (m/s ⁻²)
Sv	Sever
T3	Triiodothyroxine

T4	Thyroxine
TBG	Thyroxin Binding Globulin
TBPA	Thyroxin Binding PreAlbumin
TRACP	Phosphatase acide tartrate résistance
UMB	Unités Multicellulaires Basiques
Z	Module de Section

LISTE DES FIGURES

N° de Figure	Titre
Figure 1 :	Proportion relative d'os cortical et d'os trabéculaire en différents sites osseux du squelette humain. <i>Tiré de Mundy, G. in Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, 4th Edition</i> 39
Figure 2:	Détail de la structure d'un os long, tiré de Principes d'Anatomie et de Physiologie de G.Tortora & S.Grabowski, 1993 39
Figure 3:	Ostéoblastogenèse, <i>tirée de l'Atlas d'Histologie Fonctionnelle de Wheaton, 2008.</i> 41
Figure 4:	La voie Wnt/ β caténine régule la formation osseuse via son action ostéoblastique, <i>d'après John Schmidt</i> 41
Figure 5:	Ostéoclaste <i>tiré de l'Atlas d'Histologie</i> 42
Figure 6:	Ostéoclastogenèse, <i>tiré de l'Atlas d'Histologie Fonctionnelle de Wheaton, 2008.</i> 43
Figure 7:	Implication de la voie RANK-RANKL 45
Figure 8:	Le remodelage osseux avec ses différentes phases, <i>tiré de P.Marie</i> 49
Figure 9:	Relations hormonales au cours de la puberté, <i>Tiré de Gynécologie de l'adolescent, par Élisabeth Thibaud, Evelyne Drapier-Faure, Collège national des gynécologues et obstétriciens français</i> 52
Figure 10:	Action combinée de la PTH, de la calcitonine et du calcitriol pour le maintien de l'homéostasie osseuse, <i>tiré de Principes d'Anatomie et de Physiologie de G.Tortora, et S.Grabowski.</i> 57
Figure 11:	Théorie du Mecanostat de Frost : réponse du tissu osseux selon la charge appliquée, <i>adapté de Frost (1983)</i> 63
Figure 12:	La mécano transduction osseuse, adapté du rapport INSERM de Juillet 2008, Activité Physique, Chapitre 3..... 65
Figure 13:	Principe de fonctionnement de la DXA. Exemple du positionnement pour l'analyse du corps entier. Deux exemples de sites osseux analysables : le rachis lombaire et la hanche 68
Figure 14:	En mesurant une DMO surfacique (g.cm-2), la DXA a tendance à surestimer la DMO volumique (en g.cm-3) d'échantillons osseux de grande taille et à sous-estimer celle d'échantillons de petite taille..... 69
Figure 15:	Interface FRAX de l'OMS pour le calcul du risque absolu de fracture à 10 ans ... 71
Figure 16:	Image de hanche totale obtenue par DXA..... 74
Figure 17:	Reproductibilité de la méthode HSA, <i>tiré de [Khoo, et al., 2005].</i> 74

Figure 18: Influence du positionnement du fémur lors du scan DXA <i>adaptée de Khoo et al., 2005</i>	76
Figure 19: Chou Romanesco, un modèle d'objet fractal naturel.....	78
Figure 20: Procédure d'obtention de Hmean.	79
Figure 21: Image radiographique haute résolution du calcanéum gauche obtenue	80
Figure 22: Matrice de Longueur de plage (A.) et Matrice de CoOccurrence (B.) selon <i>Haralick (1986)</i>	81
Figure 23 : Déterminants physiologiques du Pic de Masse Osseuse.	102
Figure 24: Evolution de la masse osseuse avec l'âge, en 3 phases distinctes.....	104
Figure 25: Influence de l'activité physique sur la santé osseuse.....	104
Figure 26: Comparaison entre deux examens densitométriques (DXA, Delphi®, Hologic) d'un homme de 20 ans joueur de rugby de haut niveau (A) et d'un homme sédentaire, âgé de 23 ans (B). La différence de T-score est notable entre ces deux hommes, illustrant ainsi l'effet bénéfique d'un sport à impacts sur le potentiel osseux.	106
Figure 27: Le joueur de tennis, un modèle de comparaison entre le côté dominant versus le côté non dominant. Ici l'exemple de Roger Federer sur un revers à une main avec une hypertrophie visible du côté droit, dominant.	107
Figure 28: Appareil BMA™ de radiologie numérique haute résolution pour les mesures au calcanéum et au radius.	131
Figure 29: Méthodologie appliquée pour le calcul de l'épaisseur de la corticale et du radius au niveau distal de l'os.....	132
Figure 30: L'appareil à ultrasons UBIS 3000 permettant l'analyse du calcanéum et ainsi la détermination des valeurs de BUA (MHz) et de SOS (m/s-2).	133
Figure 31: LD-100 : l'avant bras est placé entre deux sondes (transmetteur/récepteur) disposées dans deux sacs de silicone remplis d'eau. Les résultats obtenus sont illustrés par une carte de couleur décrivant les variations d'atténuation (en bas) ou de vitesse (m/s ⁻²)	133
Figure 32: Support de plastique spécifique pour la mesure DXA du tibia, avec un système de Velcro pour maintenir le pied selon un angle prédéfini de 35°.....	144
Figure 33: Description de la méthode utilisée pour l'analyse de l'image DXA du tibia.	144
Figure 34 : Image DXA du genou gauche en rotation interne de 25° : une superposition du tibia et de la fibula est observée, rendant impossible l'analyse spécifique du statut densitométrique du tibia.	150

Figure 35: Positionnement de la région spécifique R1 sur le scan DXA du radius dominant (à gauche). La région d'intérêt est similaire à celle utilisée pour les calculs du LD-100 (à droite)	162
Figure 36: Valeurs Densitométriques pour tous les sites osseux, chez les hommes des trois groupes (<i>Elev, Mod et Témoins</i>)	180
Figure 37: Valeurs Densitométriques pour tous les sites osseux, chez les femmes des trois groupes (<i>Elev, Mod et Témoins</i>)	181
Figure 38: Concentrations en Ostéocalcine et Ctx chez les femmes, en fonction de leur pratique sportive : à intensité élevée, modérée ou témoins non sportives.	182
Figure 39: Concentrations en Ostéocalcine et Ctx chez les hommes, en fonction de leur pratique sportive : à intensité élevée, modérée ou témoins non sportifs.	183
Figure 40: Concentrations plasmatiques d'Insuline, Leptine et Adiponectine chez les femmes, en fonction de leur pratique sportive : à intensité élevée, modérée ou témoins non sportives.	184
Figure 41: Concentrations plasmatiques d'Insuline, Leptine et Adiponectine chez les hommes, en fonction de leur pratique sportive : à intensité élevée, modérée ou témoins non sportifs.	185
Figure 43: Double voie potentielle de contrôle de la leptinémie via la pratique d'une activité physique de haut niveau.	216
Figure 44: Diagramme résumant les résultats de la thèse	220
Figure 45: Hypothèses et perspectives	221

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Marqueurs de la formation osseuse, <i>adapté de Garnero et al., 2000</i>	87
Tableau 2: Marqueurs de la résorption osseuse, <i>adapté de Garnero et al., 2000</i>	90
Tableau 3: Apports nutritionnels conseillés en calcium selon la tranche d'âge, pour la population française, <i>tiré du site www.afssa.fr</i>	93
Tableau 4: Apports nutritionnels conseillés en vitamine D selon la tranche d'âge, pour la population française, <i>tiré du site www.afssa.fr</i>	93
Tableau 5: Descriptif du fabricant des différents kits ELISA utilisés.....	137
Tableau 6: Principaux tests statistiques utilisés afin de comparer les variables entre différentes séries de données et pour analyser les relations entre les variables.	139
Tableau 7: Caractéristiques de la population selon le sexe et le statut sportif.	146
Tableau 8 : Reproductibilité Intra observateur, inter observateur, à court et moyen terme et influence de la distance d'écartement entre les deux jambes lors de la mesure, pour les valeurs densitométriques (DMO, CMO et surface) à au tiers médial du tibia non dominant. Les résultats sont exprimés en % pour le RMSCV. DMO = Densité Minérale Osseuse ; CMO = Contenu Minéral Osseux	148
Tableau 9 : Caractéristiques descriptives, de composition corporelle et de consommation calcique journalière pour la population de sportifs à impacts modérés (<i>Mod</i>) et élevés (<i>Elev</i>) et de témoins non sportifs (<i>Témoins</i>).	178
Tableau 10 : Matrice de corrélation des paramètres osseux et anthropométriques de naissance pour le groupe de femmes « poolé »	195
Tableau 11 : Matrice de corrélation des paramètres osseux et anthropométriques de naissance pour le groupe d'hommes « poolé ».....	196
Tableau 12 : Caractéristiques descriptives et de pratique sportive, pour la première visite (V1), chez les femmes et les hommes, sportifs ou non.	197
Tableau 13 : Caractéristiques osseuses déterminées par DXA, pour la visite initiale (V1) et après 2 années de suivi, chez les femmes et les hommes, sportifs ou non.....	198
Tableau 14 : Caractéristiques de géométrie osseuse au fémur proximal déterminées par HSA, pour la visite initiale (V1) et après 2 années de suivi, chez les femmes et les hommes, sportifs ou non.	199
Tableau 15: Caractéristiques descriptives, de composition corporelle et de consommation calcique journalière pour la population de joueurs de rugby comparée à celle de témoins non sportifs.....	210

Tableau 16 : Caractéristiques densitométriques pour la population de joueurs de rugby comparée à celle de témoins non sportifs.....	211
Tableau 17 : Caractéristiques hormonales et métaboliques pour la population de joueurs de rugby comparée à celle de témoins non sportifs.	212
Tableau 18: Caractéristiques descriptives de la population, en fonction du sexe et du degré d'activité physique.	166
Tableau 19 : Caractéristiques Osseuses de la population en fonction du sexe et du degré d'activité physique.	167
Tableau 20 : Matrice de corrélation avec les mesures DXA, LD-100 et de radiographie pour la population totale.....	168
Tableau 21 : Reproductibilité intra observateur à court terme des paramètres ultrasonores calculés par le LD-100, exprimés en RMSCV (%).	168

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Exemple de Scans obtenus par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA)	268
Annexe 2 : Carnet alimentaire à tenir sur 4 jours consécutifs, afin d'effectuer un bilan alimentaire de chaque sujet	269
Annexe 3 : Fiche de consentement de participation, dûment complétée par chaque participant du protocole	275
Annexe 4 : Lettre d'information distribuée à chaque participant et visant à expliquer les aboutissants du protocole	276
Annexe 5 : Autoquestionnaire calcique de Fardelonne (1991)	278
Annexe 6 : Questionnaire d'activité pour la visite initiale	279
Annexe 7 : Questionnaire d'activité pour la seconde visite	283
Annexe 8 : Questionnaire d'activité pour la troisième visite	286
Annexe 9 : Publication dans Synoviale n°164 de Juin 2008, <i>L'activité Physique et le tissu osseux chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte</i> , S.Bréban et C.L Benhamou	289
Annexe 10 : Publication dans Réalités en Rhumatologie, n°7 de Mai 2008, <i>Densité Osseuse et Pratique Sportive</i> , S.Bréban, C.Jaffré et C.L Benhamou	293
Annexe 11: Cortical Bone and Physical activity (2008), Review in Osteoporosis International	298
Annexe 12 : Méthode de dosage par ELISA	305

INTRODUCTION

Résistant et léger, le squelette est parfaitement adapté aux fonctions de protection et de motricité qu'il assure. D'autre part, il pourrait donner l'impression d'un tissu inerte, mais il est en réalité en perpétuel renouvellement. En effet, chez l'homme, il se régénérerait totalement une fois tous les 10 ans.

Au cours de la vie, la masse osseuse évolue selon des phases bien précises : la phase d'acquisition, s'étend de la naissance jusqu'à atteindre le Pic de Masse Osseuse (jeune adulte), qui correspond à la valeur maximale de masse osseuse atteinte au cours de la vie ; la phase de stabilisation pendant la vie adulte ; puis enfin, la phase de perte lors de la période de vieillissement, soit, après la ménopause chez la femme et après environ 70 ans chez l'homme. Cette perte osseuse physiologique liée à l'âge est appelée ostéopénie physiologique. Elle peut aboutir dans certains cas à une ostéoporose, qui se caractérise par la diminution de la masse osseuse plus ou moins associée à des altérations de la microarchitecture trabéculaire, aboutissant à un risque de fracture pour des traumatismes minimes.

L'évolution de cette masse osseuse sera, tout au long de la vie, sous la dépendance de différents facteurs, en particulier de facteurs hormonaux (stéroïdes sexuels, hormone de croissance...) et mécaniques, (liées aux contraintes mises en jeu lors de la pratique sportive par exemple). C'est cette sensibilité du tissu osseux à l'environnement mécanique, et plus précisément à la pratique sportive, qui sera au centre de ce travail.

En effet, il a largement été démontré que les contraintes mises en jeu lors de la pratique d'une activité physique en charge avaient une influence positive sur le squelette. L'exercice physique est même utilisé comme moyen de prévention de survenue de fractures d'où le grand nombre de travaux sur l'effet de l'activité physique chez les personnes âgées. Son effet a également été beaucoup étudié chez les enfants et les adolescents en croissance

afin d'en démontrer son influence : il a alors été observé que la pratique physique pendant cette période de la vie maximisait les valeurs de masse osseuse et l'atteinte du Pic de Masse Osseuse.

En revanche, très peu d'études se sont attachées à décrire l'influence de l'activité physique pendant la vie adulte, ses bienfaits quant à l'optimisation du maintien de la masse osseuse et du potentiel recul de l'âge du début de la perte osseuse. Alors, même si la pratique sportive semble primordiale pendant la période de croissance osseuse, les effets ne peuvent être potentialisés qu'en maintenant cette activité le plus longtemps possible.

Dans ce contexte, notre objectif général a été de mettre en exergue l'importance de maintenir une activité physique régulière, en charge, et à intensité relativement élevée, de l'associer à une hygiène de vie saine, afin d'optimiser sa santé osseuse, diminuer le risque de fractures et prévenir la survenue de l'ostéoporose.

Ce travail s'est décliné en plusieurs études :

L'Etude ①, a traité des effets de différents types d'activités physiques en charge, de haut niveau, sur le profil densitométrique de jeunes adultes (16-30 ans) des deux sexes, aux sites osseux spécifiquement soumis aux contraintes mécaniques et en particulier le tibia.

L'Etude ② s'est attachée à décrire une nouvelle méthode de mesures ultrasonores sur le radius (LD-100) et de la valider pour une population de jeunes adultes sains, sportifs et non sportifs, des deux sexes.

L'Etude ③ a décrit de façon transversale, le profil hormonal et métabolique de ces jeunes adultes sportifs de haut niveau, associé à leurs valeurs densitométriques.

L'Etude ④ a évalué l'évolution des paramètres densitométriques, géométriques et métaboliques au cours de 2 années de suivi longitudinal, pour une population de jeunes adultes des deux sexes et pratiquant une activité physique ou non. Nous avons également analysé

dans cette étude l'influence du poids et de la taille de naissance sur les valeurs osseuses adulte.

Enfin, l'Etude ⑤ s'est intéressée au cas particulier de la pratique du rugby au rang national, et de son influence sur le squelette et le profil hormonal associé. L'intérêt de ce travail résidait dans le fait que ce sport nous offrait la possibilité d'étudier un modèle de masse corporelle et osseuse extrêmes.

ETAT DE L'ART

I. Physiologie du Tissu Osseux

A. CARACTERISTIQUES GENERALES

Le terme *squelette* vient du grec qui signifie « corps desséché ». Bien heureusement, notre charpente interne est un véritable modèle d'ingéniosité et de technicité, composée de 206 os distincts. Le tissu osseux est un tissu vivant dont le fonctionnement cellulaire dépend de facteurs chimiques (les hormones, les cytokines) et mécaniques (les contraintes musculaires, la pesanteur, les chocs).

Le système osseux remplit plusieurs fonctions indispensables et contribuant ainsi à l'homéostasie globale de l'organisme : le soutien, la protection, le mouvement, le stockage des minéraux et enfin la formation des globules sanguins. En effet, les os constituent une structure rigide, qui sert de support à notre corps ; ils protègent les organes mous et les muscles squelettiques, qui sont reliés aux os par les tendons et agissent sur les os comme des leviers afin de déplacer le corps. D'autre part, le tissu osseux est un réservoir de minéraux, dont les plus importants sont le calcium et le phosphore. Il participe à l'homéostasie calcique, car le calcium sanguin doit être étroitement régulé pour la transmission de l'influx nerveux, la contraction musculaire et la coagulation sanguine. Enfin, l'hématopoïèse, soit, la formation des lignées sanguines (globules rouges, blancs et plaquettes) a lieu dans l'espace médullaire de certains os.

B. COMPOSITION DU TISSU OSSEUX

Nous distinguons deux types de tissus osseux : l'os cortical (ou compact), dense, lisse et situé à la périphérie des os ; l'os trabéculaire (ou spongieux), de structure alvéolaire et interne (Figure 2).

1. Os Cortical

L'os cortical occupe la périphérie de la diaphyse ou corps des os longs, limitant un canal central de forme allongée dans le sens du grand axe de l'os, la cavité médullaire. Il entre également dans la constitution des os courts et des os plats. L'os cortical constitue une enveloppe résistante composée par la juxtaposition d'ostéons cylindriques de 200 à 300 μm de diamètre, alignés parallèlement à la diaphyse, chaque ostéon étant composé de lamelles concentriques. Les fibres de collagène sont orientées de façon à conférer au tissu cortical une résistance mécanique optimale. Chaque ostéon est centré par un canal dit " de Havers " de 50 μm de diamètre. Les canaux de Havers sont reliés entre eux par des canaux transversaux dit

" de Volkmann ". Chaque canal est centré par un vaisseau innervé qui communique à la fois avec la vascularisation périostée et les vaisseaux de la moëlle.

2. Os Trabéculaire

L'os trabéculaire est présent dans les extrémités des os longs, c'est-à-dire les épiphyses, ainsi que dans la métaphyse, zone de transition entre l'épiphyse et la diaphyse, et les corps vertébraux. Il est formé d'un système de lamelles osseuses irrégulières formant les trabécules, ou travées. Les travées osseuses forment un réseau connecté et sont disposées préférentiellement dans la même direction que les forces de pression et de traction exerçant des contraintes sur l'os. L'organisation en trois dimensions de ces structures osseuses constitue l'architecture trabéculaire et a un rôle important dans la résistance mécanique de l'os.

3. Répartition des deux tissus dans le squelette

L'os trabéculaire est fortement présent dans le rachis : il est généralement admis que les vertèbres lombaires sont constituées de plus de 66 % d'os trabéculaire et les vertèbres dorsales de plus de 75% d'os trabéculaire [Mundy, 1999]. Le col du fémur, quant à lui, est constitué de 25 % d'os trabéculaire et de 75% d'os cortical [Mundy, 1999]. Enfin, l'avant bras (mi-radius) est constitué de plus de 95% d'os cortical [Mundy, 1999] (Figure 1). L'os cortical représenterait ainsi 80% du tissu osseux soit 3,5m² de surface d'échange interne et l'os trabéculaire 20% du tissu osseux, soit une surface d'échange de 7m².

L'os trabéculaire, bien que moins abondant quantitativement, se renouvelle environ cinq fois plus rapidement que l'os cortical. Pour cette raison, la maladie ostéoporotique se manifeste cliniquement dans des sites où il existe une proportion relativement importante d'os trabéculaire, c'est-à-dire principalement au niveau de l'avant-bras, du rachis et de la hanche où, à terme, elle conduit à la fracture.

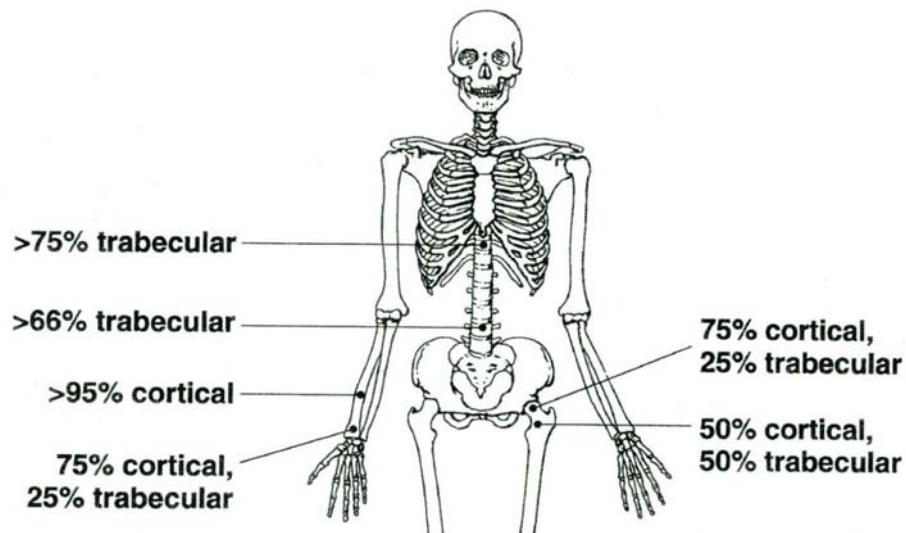


Figure 1 : Proportion relative d'os cortical et d'os trabéculaire en différents sites osseux du squelette humain.
Tiré de Mundy, G. in *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 4th Edition

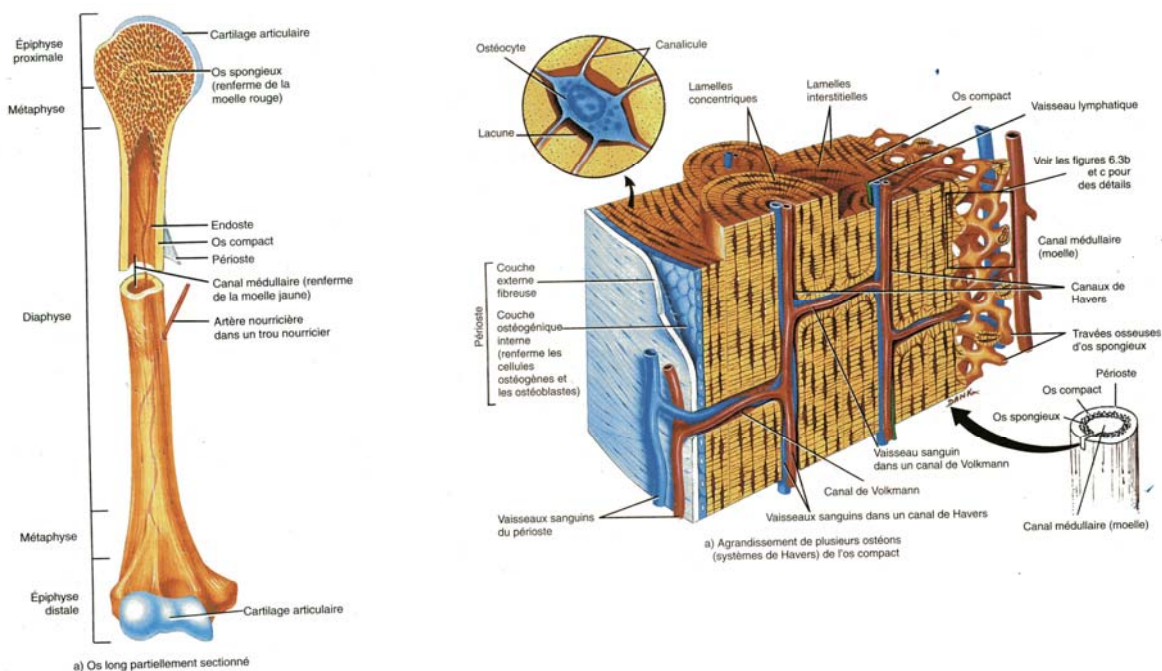


Figure 2: Détail de la structure d'un os long, tiré de *Principes d'Anatomie et de Physiologie* de G.Tortora & S.Grabowski, 1993

C. COMPOSITION CHIMIQUE DE L'OS

Le tissu osseux est constitué d'une matrice extracellulaire présentant une partie organique, principalement composée de fibres de collagène de type I et d'autres protéines, et une partie minérale principalement composée d'hydroxyapatite [Baron, 2003]. Dans la partie organique,

on retrouve les trois principaux types de cellules osseuses avec différents rôles propres à chacune : les ostéoblastes, les ostéoclastes, les ostéocytes.

1. Constituants organiques de l'os

1.1. Les cellules osseuses

1.1.1 Ostéoblastes

Les **ostéoblastes** sont des cellules jeunes, **assurant la formation osseuse**, de 20 à 30 μm de diamètre, d'origine mésenchymateuse, ne pouvant pas être divisé par mitose et sécrétant la matrice osseuse organique (Figure 3).

Les ostéoblastes se présentent comme des cellules ayant un gros corps cellulaire à partir duquel partent de fins prolongements qui sont unis aux prolongements des cellules voisines par des jonctions communicantes (*gap junctions*). Ils sont disposés en rangées, à la surface du tissu ostéoïde qu'ils élaborent. Les ostéoblastes sont impliqués dans divers processus tels que l'élaboration de la matrice osseuse non minéralisée, le métabolisme du phosphate, la régulation de la vitamine D et aident à la minéralisation du tissu ostéoïde. Ils ont également un rôle primordial dans l'activation des ostéoclastes. Les ostéoblastes synthétisent également des hormones comme les prostaglandines, afin d'agir directement sur l'os. Ils produisent la phosphatase alcaline (une enzyme ayant un rôle dans la minéralisation osseuse) et de nombreuses protéines de la matrice (ostéopontine, ostéonectine, ostéocalcine).

La voie Wnt/ β caténine intervient dans la régulation de diverses fonctions ostéoblastiques telles que la prolifération, la différenciation et la synthèse matricielle (Figure 4). En effet, la cytokine Wnt va se fixer sur un récepteur composé de plusieurs protéines : LRP, FRZ (*Frizzled*), DSH (*Dishevelled*) et l'axine. DSH est un composant clé de ce récepteur : en effet, dès lors qu'il est activé par le fait que Wnt se lie au récepteur, il inhibe un autre complexe de protéines qui comprend l'axine, GSK-3 et la protéine APC. Ce complexe de protéines est responsable de la dégradation protéique de la molécule de β caténine intracellulaire. Une fois que la protéine Wnt se place sur le récepteur, le changement de configuration engendre l'activation des β caténines qui va alors rentrer dans le noyau de la cellule. Ensuite, les β caténines vont, soit se combiner avec des molécules telles que LEF, soit agir en tant que facteurs de transcription de différents gènes.

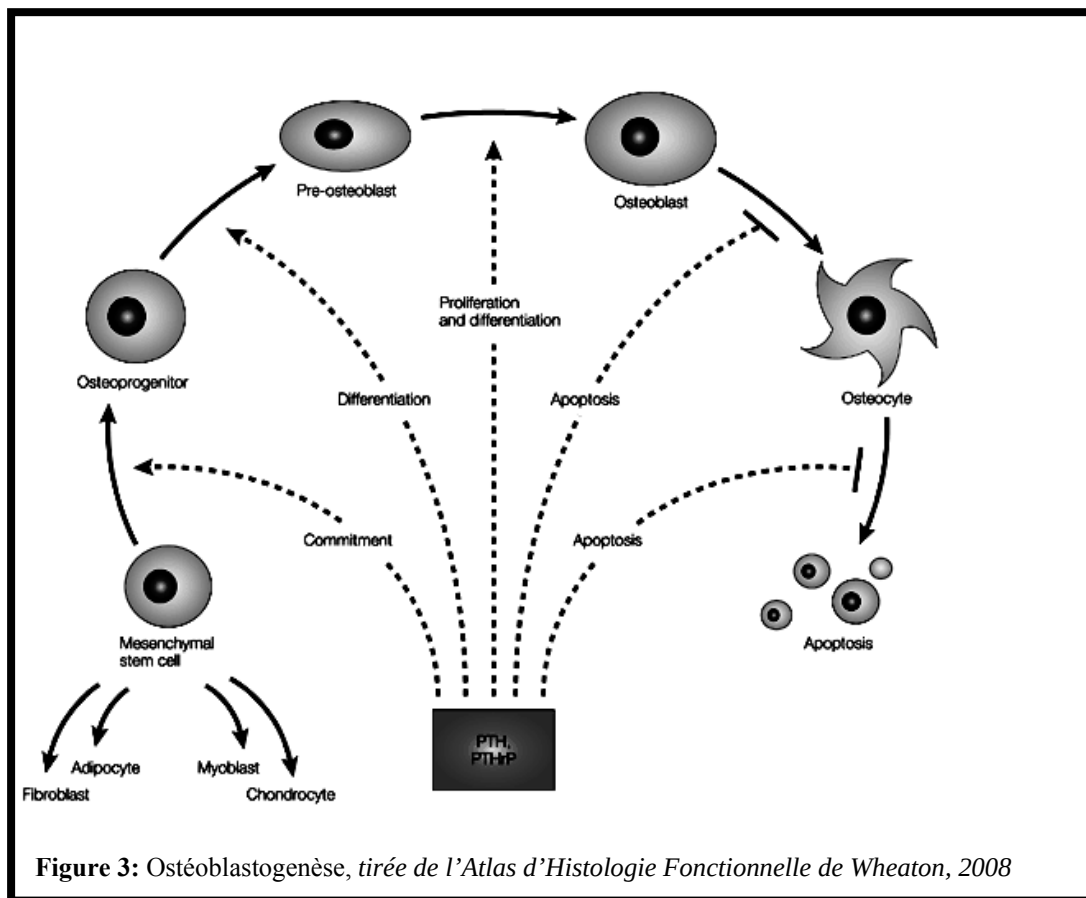
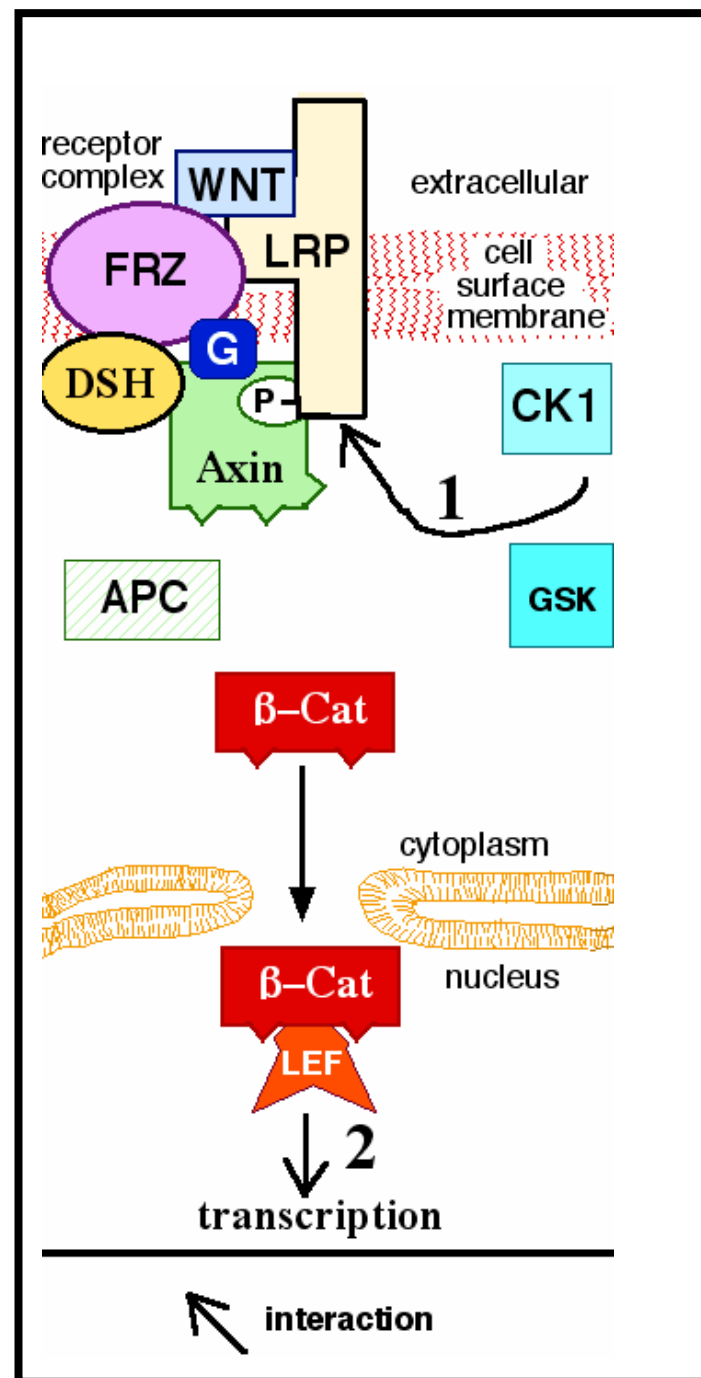


Figure 4: La voie Wnt/ β caténine régule la formation osseuse via son action ostéoblastique, d'après John Schmidt



1.1.2 Ostéoclastes

Les ostéoclastes dérivent des mêmes cellules précurseurs que les monocytes et assurent la fonction de résorption osseuse (Figure 5,

Figure 6). Ce sont des cellules multinucléées, formées par fusion, pouvant atteindre jusqu'à 100µm, et comprenant de nombreuses vésicules et vacuoles cytoplasmiques. Les ostéoclastes se déposent à la surface de l'os et forment en quelques semaines une lacune dans l'os minéralisé, appelée la lacune de Howship. Le pôle basal de la cellule au contact de la matrice, présente une bordure en brosse augmentant la surface de contact et permettant ainsi aux ions H^+ et aux enzymes protéolytiques de dégrader la matrice.

L'activation des ostéoclastes nécessite un signal provenant des ostéoblastes : le RANK ligand (*Receptor Activator of Nuclear factor κB , RANKL*) et M-CSF (*Macrophage Colony-Stimulating Factor*), qui sont des cytokines produites par les cellules stromales voisines et les ostéoblastes (Figure 7). RANKL va se fixer sur son récepteur RANK et activer la cascade de transduction impliquant NF- κB . Notons que la différenciation ostéoclastique est inhibée par l'ostéoprotégérine (OPG), qui se lie à RANKL empêchant ainsi toute interaction avec le récepteur soluble RANK.

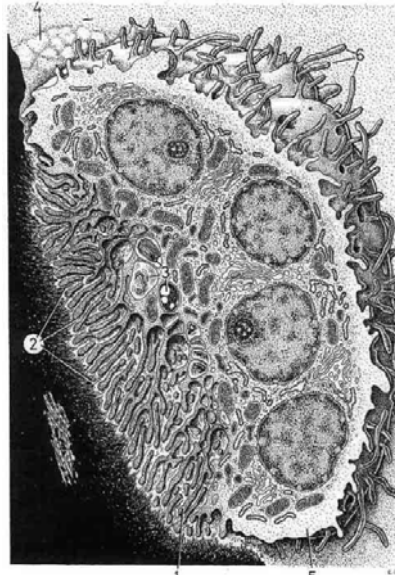


Figure 5: Ostéoclaste tiré de l'Atlas d'Histologie Fonctionnelle de Wheaton, 2008

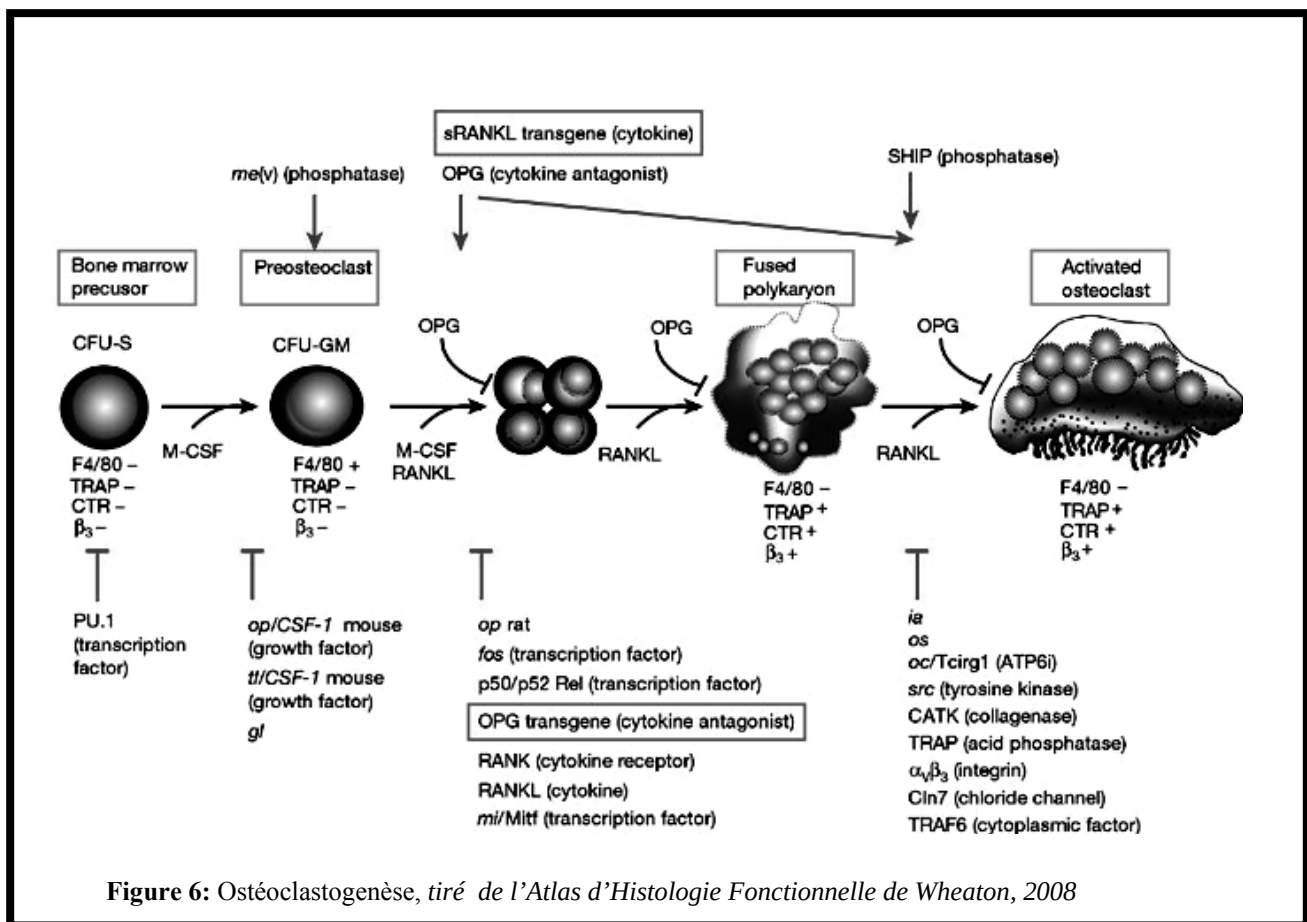


Figure 6: Ostéoclastogenèse, tiré de l'Atlas d'Histologie Fonctionnelle de Wheaton, 2008

1.1.3 Ostéocytes

Au fur et à mesure que la matrice osseuse est synthétisée et minéralisée, certains ostéoblastes s'y retrouvent emprisonnés et deviennent des ostéocytes. Ces cellules ne se divisent plus, ont une forme allongée et/ou fusiforme dans les os longs et arrondie dans les os plats [Vatsa, et al., 2008]. Les ostéocytes se trouvent à l'intérieur de l'os, dans un système de cavités largement connectées (lacunes et canalicules). Les corps cellulaires se trouvent dans les lacunes, alors que leurs prolongements cytoplasmiques (dendrites) vers les cellules voisines sont dans les canalicules, lesquels traversent la matrice [Manolagas, et al., 2002]. On observe autour de chaque cellule et de ses prolongements une zone étroite qui ne contient que des fibrilles collagènes et du liquide interstitiel. Ce système de cavités garantit l'alimentation et la communication des ostéocytes. Leur durée de vie est estimée à une dizaine d'années et leur rôle principal est le maintien de la structure osseuse.

Il a été montré que les ostéocytes étaient impliqués dans le processus de résorption lors de la mobilisation rapide en calcium [Nijweide PJ, 1996]. Ils sont capables de générer et d'enlever du minéral de leur environnement immédiat. Ils sont également impliqués dans la synthèse du collagène de type I déposé dans les parois de leurs logettes, prouvant ainsi leur rôle de soutien de la matrice osseuse [Buckwalter JA, 1995].

Pour résumer, les ostéocytes ont plusieurs fonctions primordiales: ils participent à la régulation de la formation et de la résorption osseuse, à l'induction de l'ostéoformation via les microcracks et l'apoptose des ostéocytes ; ils agissent comme des récepteurs mécano-senseurs en répondant de façon adaptée en fonction des variations de pression, charge/décharge... et en régulant la réponse osseuse aux contraintes et charges mécaniques (*cf chapitre « mécano transduction oséocytaire »*) ; enfin, ils participent à l'homéostasie calcique.

1.1.4 Les cellules bordantes

Ce sont des pré-ostéoblastes « quiescents » progressivement aplatis, à noyau condensé, au cytoplasme pauvre. Elles forment une couche cellulaire le long des surfaces osseuses inactives. Ces cellules sont reliées entre elles et avec les ostéocytes par des jonctions communicantes (*gap junctions*), permettant la coordination des activités cellulaires entre la surface de l'os et sa profondeur. Les cellules bordantes seraient une source de cellules ostéoblastiques de réserve.

1.2.Matrice collagène

La matrice collagène représente environ un tiers de la matrice osseuse et comprend des fibres collagènes, et diverses familles de protéines non collagéniques, qui sont toutes des substances organiques secrétées par les ostéoblastes. Ce sont ces substances, le collagène en particulier, qui déterminent la structure de l'os et lui confèrent sa flexibilité ainsi que sa très grande résistance à la pression, à la tension et à la torsion.

1.2.1 Fibres de collagène

La molécule de collagène est une glycoprotéine fibreuse de poids moléculaire de 300 kDa, constituée de 3 chaînes polypeptidiques de type α 1 et 2 entrelacées pour former une triple hélice [Rossert, et al., 2002]. Le collagène de type I est la protéine prédominante de la matrice osseuse et est synthétisée par l'ostéoblaste sous forme de procollagène. Dans l'os lamellaire mature, les fibres de collagène s'organisent de façon très ordonnée, selon une disposition alternée des lamelles concentriques successives, autour du canal de Havers.

1.2.2 Protéines non collagéniques

Les protéines non collagéniques constituent environ 10 à 15% de la quantité totale de protéines osseuses. Ces protéines sont multifonctionnelles, et ont un rôle dans l'organisation

de la matrice extracellulaire, dans la coordination de l'interaction entre les cellules et les minéraux de la matrice ou encore dans la régulation de la minéralisation [Robey P, 2008].

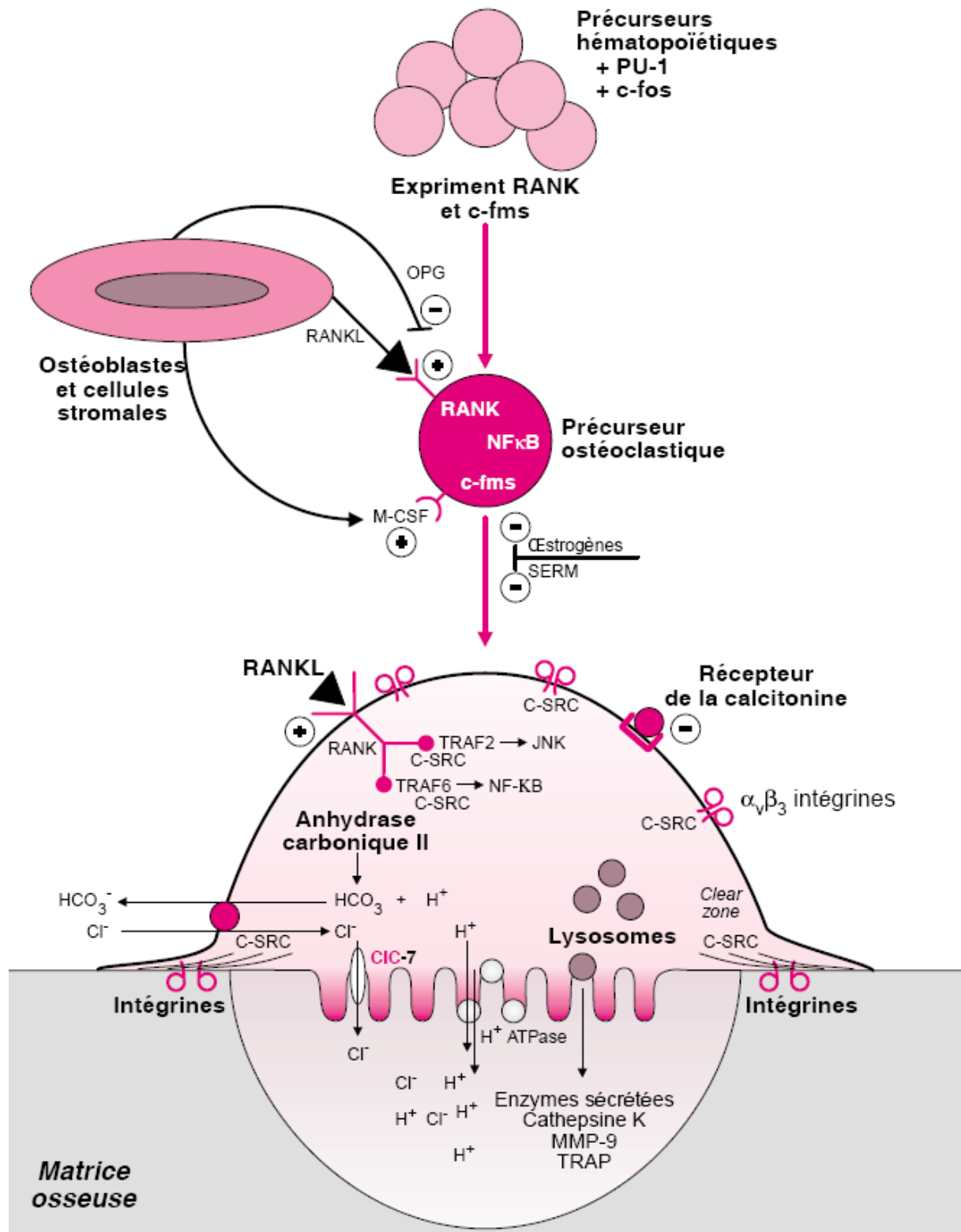


Figure 7: Implication de la voie RANK-RANKL

1.2.2.1. Protéines sériques

Elles représentent environ $\frac{1}{4}$ de la quantité totale des protéines non collagéniques [Robey P, 2008]. L'albumine ou l' α 2-HS-glycoprotéine en sont des exemples, et sont liées à la matrice osseuse du fait de leur affinité avec l'hydroxyapatite. Ils semblent qu'elles auraient un rôle important dans la minéralisation de la matrice et la prolifération des cellules osseuses [Schafer, et al., 2003].

1.2.2.2. Protéoglycanes

Un protéoglycane est une protéine ayant un résidu sucré. Il s'agit plus précisément d'une molécule complexe composée d'une protéine centrale et de chaînes latérales de **Glucose Amino-Glycane** [Robey P, 2008]. Un GAG est une très grosse molécule formée d'unités disaccharidiques qui se répètent. Chaque disaccharide est composé d'un sucre aminé (glucosamine) et d'un sucre acide. Les protéoglycanes sont essentiellement présents dans les tissus conjonctifs de soutien tels que le cartilage et l'os, étant produits par les fibroblastes, les chondrocytes, les ostéocytes. Les protéoglycanes sont des molécules amphiphiles : en effet, ils ont une partie hydrophile (sucre) et une partie hydrophobe (protéine). De ce fait, elles entrent dans un nombre considérable de structures et de réactions dans les matrices extracellulaires.

1.2.2.3. Les protéines glycosylées.

Ces protéines aux différentes fonctions sont très abondantes dans le tissu osseux. La protéine glycosylée la plus sécrétée par les cellules osseuses est l'ostéonectine, qui est une glycoprotéine phosphorylée impliquée dans la régulation osseuse ; en effet, elle aurait une implication dans la prolifération et la croissance des ostéoblastes, ainsi que dans la minéralisation de la matrice [Brekken, et al., 2001, Zhu, et al., 2007]. En guise d'exemple, il a été montré qu'une souris déficiente en ostéonectine présentait une diminution de la formation osseuse et une ostéopénie associée [Delany, et al., 2000].

D'autres protéines glycosylées telles que la tétranectine, la tenascine ou encore la phosphoprotéine 24 ont été retrouvées dans la matrice osseuse, en revanche, leur rôle précis n'est pas encore clairement défini [Robey P, 2008].

1.2.2.4. Cas spécifique de la phosphatase alcaline

La phosphatase alcaline est un exemple de glycoprotéine constituée de deux chaînes polypeptidiques de 50 à 80 kDa. Cette enzyme ubiquitaire joue un rôle important dans la formation de l'ostéoïde et la minéralisation et elle est fortement exprimée lors du développement osseux [Rodan GA, 1984]. Elle se situe sur la membrane plasmique des ostéoblastes et elle est régulée par la vitamine D. Sa fonction serait de concentrer les ions phosphates par hydrolyse de substrats organiques phosphorylés en tant que $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ ATPase ou comme protéine fixant le Ca^{2+} , lors de la minéralisation [Rodan GA, 1984].

1.2.2.5. Les Gla-Protéines

Il existe trois de ces principales protéines dans la matrice osseuse : **la gla-protéine spécifique de la matrice** (*Matrix Gla Protein, MGP*), **l'ostéocalcine** et la **protéine S** (produite principalement par le foie mais également par les cellules ostéogéniques). La MGP est retrouvée dans plusieurs tissus de l'organisme (cœur, rein, poumon) alors que l'ostéocalcine est spécifique à l'os. Le rôle physiologique de ces deux protéines n'est pas encore précisément défini mais il apparaît qu'elles seraient impliquées dans le contrôle de l'apposition calcique et le remodelage osseux [Delmas, et al., 2000].

L'ostéocalcine ou BGP (*Bone-GLA Protein*) est une petite protéine de 49 acides aminés et de poids moléculaire 5,8 kDa, synthétisée par les ostéoblastes et les odontoblastes sous influence du calcitriol. Elle est, après le collagène, la deuxième protéine de l'os. Elle contient trois résidus d'acide gamma-carboxyglutamique (GLA), qui sont responsables de ses propriétés de fixateur du calcium. L'ostéocalcine interviendrait également dans le métabolisme énergétique et ce, de plusieurs façons : en activant la prolifération des cellules sécrétrice d'insuline (les cellules "bêta" de l'îlot de Langerhans du pancréas endocrine); en augmentant la sensibilité des cellules cibles de l'insuline, permettant de contrecarrer l'insulino-résistance touchant les diabétiques de type 2.

La **MGP** est elle impliquée dans le métabolisme du cartilage et apparaît comme étant un inhibiteur de la minéralisation osseuse [Luo, et al., 1997]. Chez l'homme, l'ostéocalcine est concentrée dans les ostéocytes et sa libération peut être un signal activateur de la cascade du remodelage osseux. De plus, les mesures d'ostéocalcine sériques ont été décrites comme étant un marqueur valide du remodelage osseux [Garnero, et al., 1998, Pagani, et al., 2005] et plus précisément de la différenciation ostéoblastique.

2. Constituant minéral de l'os : l'hydroxyapatite

Contrairement à d'autres tissus conjonctifs, la matrice du tissu osseux renferme une quantité importante de sels minéraux, et en particulier une forme cristallisée de phosphate de calcium $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$, appelé hydroxyapatite. Les principaux composants sont les carbonates, le magnésium, l'acide phosphate, et d'autres éléments seulement présents à l'état de traces et qui dépendent de facteurs environnementaux [Robey P, 2008].

La fonction principale de cette partie minérale est de renforcer le composant collagène, en donnant la résistance mécanique au tissu osseux ; de servir de réserve d'ions calcium (Ca^{2+}), phosphate (PO_4^{3-}) et magnésium (Mg^{2+}) et ainsi de participer au maintien de l'homéostasie minérale [Robey P, 2008].

D. LE REMODELAGE OSSEUX

La matrice osseuse doit constamment être renouvelée et cela est possible par l'intermédiaire du remodelage osseux. Celui-ci a lieu dans des unités de remodelage situées aussi bien dans l'os cortical que dans l'os trabéculaire. Chez l'adulte, chaque cycle de remodelage comprend une phase de résorption osseuse d'une durée d'une à deux semaines suivie d'une phase de formation osseuse d'une durée d'environ trois mois. Le principal déterminant du rythme du renouvellement osseux est la fréquence d'activation des sites de remodelage, c'est-à-dire la fréquence de survenue de nouveaux cycles de remodelage. Elle est beaucoup plus importante dans l'os trabéculaire que dans l'os cortical, du fait de la présence d'une importante surface de contact avec la moelle hématopoïétique d'où émergent les cellules.

1. Mécanismes du remodelage osseux

Le remodelage osseux distingue quatre phases distinctes et successives dans le temps: d'activation, de résorption, d'inversion et de formation (Figure 8).

Lors de la **phase d'activation**, les cellules bordantes qui recouvrent la surface de l'os délimitent l'accès des ostéoclastes à la matrice extra cellulaire. Sous l'action de facteurs ostéorésorbants tels que la PTH ou la 1,25-déhydroxyvitamine D3 ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), les cellules bordantes permettent le passage des ostéoclastes, via l'ouverture des jonctions communicantes. Notons que les ostéoblastes permettent la différenciation des pré-ostéoclastes et l'activité des ostéoclastes du fait du système RANK–RANKL (qui stimule la

différenciation ostéoclastique) et OPG-RANK (qui inhibe la différenciation ostéoclastique) [Takahashi, et al., 2002].

Lors de la **phase de résorption**, les cellules ostéoclastiques différenciées et activées résorbent la matrice osseuse et forment une lacune. Cette résorption s'effectue en deux étapes : la première est la dissolution de la phase minérale par excrétion du proton H^+ et par acidification du compartiment de résorption et la seconde consiste en la dégradation de la matrice organique sous l'action d'enzymes protéolytiques lysosomiales et qui ont la particularité d'être activées par un pH acide.

Lors de la **phase d'inversion**, les ostéoclastes peuvent entrer en apoptose à la fin de leur action de résorption et sont alors éliminés par des cellules mononuclées de type macrophagique.

Enfin, lors de la **phase de formation** du tissu osseux, les ostéoblastes vont jouer un rôle majeur via la production et la minéralisation de la matrice extracellulaire. La production de la matrice est liée à la prolifération et à l'activation des ostéoblastes qui sont recrutés au fond de la lacune. Ces ostéoblastes synthétisent une nouvelle matrice organique pas encore minéralisée qui comble la lacune : c'est le tissu ostéoïde. Plusieurs hormones (estrogènes, androgènes...), la vitamine D et des facteurs de croissance (type BMP ou IGF) interviennent lors de cette phase. La minéralisation se fera dans un second temps, en deux étapes, à la jonction entre le tissu ostéoïde et le tissu minéralisé d'où va partir le front de minéralisation, sous influence de la phosphatase alcaline sécrétée par les ostéoblastes. La première étape appelée primaire est courte. La deuxième, est le processus de minéralisation secondaire et peut s'étendre sur une longue période.

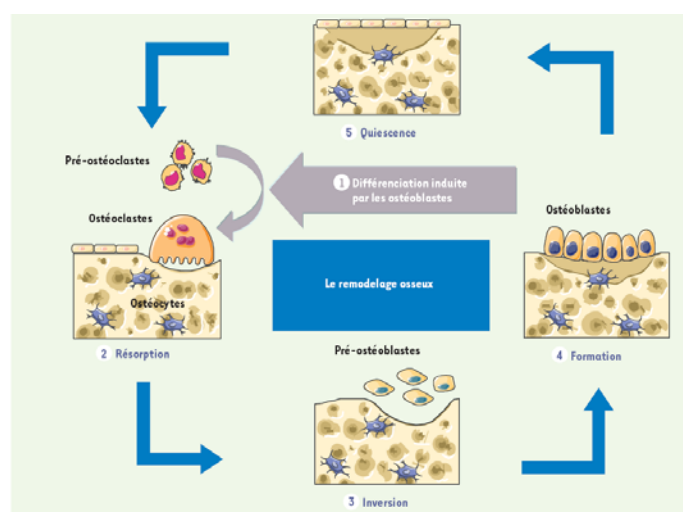


Figure 8: Le remodelage osseux avec ses différentes phases, tiré de *OPG/RANKL Implication et cible thérapeutique dans l'ostéoporose* de P.Marie et P.Halbout, 2008.

2. Homéostasie osseuse

L'équilibre entre résorption et formation osseuses est régulé par les cellules osseuses, les hormones circulantes, les facteurs de croissance locaux, les molécules supports de la matrice osseuse et les contraintes mécaniques. La résultante entre les quantités d'os formé et d'os résorbé constitue l'équilibre osseux. Toute perte osseuse est due à un déséquilibre osseux négatif. La vitesse de perte osseuse, à un équilibre osseux négatif identique, dépend de la fréquence d'activation. Une modification de la fréquence d'activation peut en effet entraîner des modifications transitoires de la masse osseuse. Une accélération du remodelage osseux augmente le nombre d'unités en phase de résorption et se traduit alors par une perte osseuse en l'absence de balance osseuse équilibrée. C'est le cas de la ménopause qui s'accompagne d'une balance osseuse négative. Des données récentes tendent à montrer que cette activation est assez prolongée et qu'elle peut persister même lors de la sénescence. Sous l'action d'agents freinant la fréquence d'activation du remodelage osseux (oestrogènes, bisphosphonates...), l'augmentation de la masse osseuse n'est que transitoire, aboutissant à un plateau en l'absence de modification de la balance osseuse. Une matrice osseuse qui n'est pas suffisamment renouvelée peut avoir une mauvaise résistance biomécanique, par augmentation de la rigidité. A l'inverse, un remaniement osseux excessif peut être cause de fragilisation osseuse comme par exemple dans la maladie de Paget.

3. Remodelage osseux et vieillissement

Si la perte osseuse demeure un processus normal du vieillissement, l'ostéoporose résulte quant à elle, d'un processus exagéré. Les mécanismes tissulaires de cette perte osseuse sont légèrement différents au niveau de chaque enveloppe osseuse. Ainsi, sur le versant externe de la corticale des os, l'apposition de périoste persiste au cours du vieillissement, contribuant à augmenter la taille extérieure des os aussi bien chez l'homme que chez la femme. L'épaisseur de la corticale ne se modifie pas significativement chez l'homme au cours du vieillissement, alors que chez la femme, elle diminue de façon très nette à partir de la ménopause et se poursuit tout au long du vieillissement. Cette perte d'épaisseur est due à une résorption osseuse exagérée sur la face endostéale de la corticale, débutant après la ménopause. La porosité corticale augmente de façon identique pour les deux sexes à partir de l'âge de 40 ans, mais ne contribue que modestement au développement de l'ostéoporose. L'accroissement de la porosité traduit l'existence d'un équilibre osseux négatif aussi bien dans l'os cortical que trabéculaire.

Lors du vieillissement, la quantité d'os déposée lors de chaque cycle de remodelage diminue. En revanche, la profondeur des lacunes de résorption creusées par les ostéoclastes resterait identique, voire diminuerait. Pour chaque unité de remodelage, il existe une perte élémentaire.

Par ailleurs, il existe, au moment de la ménopause, une accélération de la fréquence d'activation du remodelage osseux entraînant une augmentation du nombre d'ostéoblastes le long des travées osseuses. Le temps durant lequel persiste l'activation des ostéoclastes reste mal précisé et varie sans doute d'une femme à l'autre.

E. FACTEURS REGULANT ET INTERAGISSANT SUR LE TISSU OSSEUX

1. Facteurs génétiques

Le polymorphisme génique influence le « capital » osseux dont nous disposons à notre naissance et apparaît également comme modulateur de la sensibilité du tissu osseux à certaines influences environnementales, et en particulier à l'activité physique [Ropponen, et al., 2004, Simonen, et al., 2003] et aux apports nutritionnels [de Castro, 1993a, de Castro, 1993b].

Il apparaît encore à ce jour difficile de déterminer le pourcentage de variance de la masse osseuse expliqué par le facteur génétique qui varie énormément selon les études entre 50 à 90% [Garabedian, 1995, Krall, et al., 1993].

Depuis plusieurs années, certaines études ont tenté de démontrer une influence potentielle de la vie intra-utérine sur le statut osseux à l'âge adulte [Cooper, et al., 1995, Cooper, et al., 1997, Cooper, et al., 2006]. C'est ainsi qu'une étude épidémiologique a démontré une corrélation significative entre le poids de naissance, le poids de l'enfant à l'âge de 1 an et les paramètres densitométriques déterminés par DXA à l'âge adulte [Cooper et al., 1995]. Cette hypothèse a été par la suite confirmée, par d'autres travaux qui ont souligné le fait que la croissance osseuse pouvait être modifiée *in utero* [Cooper, et al., 1997, Dennison, et al., 2005], mais également infirmée par une étude menée sur pQCT chez des femmes non ménopausées où il n'a été décrit aucune corrélations significatives entre le poids de naissance et le CMO cortical et la taille du tibia, radius et ulna [Laskey, et al., 2007]

D'autre part, la DMO a été largement décrite comme étant un facteur de risque fracturaire plus tard dans la vie [Johnell, et al., 2005]. Depuis quelques années, la distribution

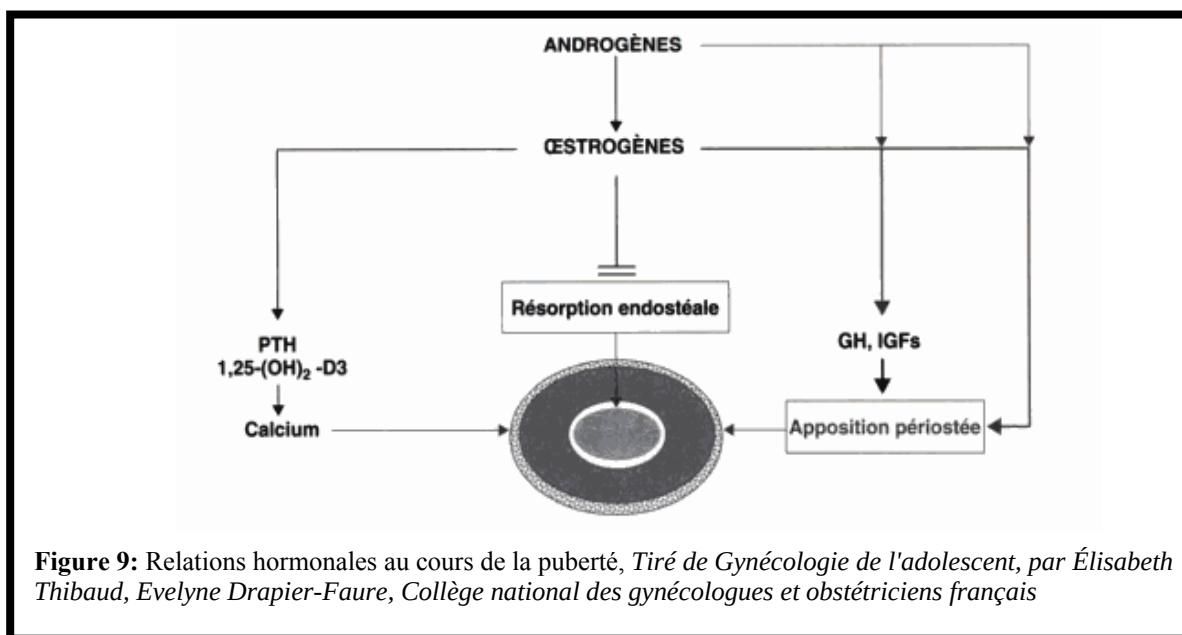
du minéral osseux au fémur proximal [Javaid, et al., 2006], la longueur de l'axe fémoral [Faulkner, et al., 1993], mais également la largeur du fémur apparaissent également comme des facteurs très importants à prendre en considération [Alonso, et al., 2000]. Il a ainsi été observé que les caractéristiques de la croissance *in utero* et pendant la première année de la vie étaient responsables des différences de géométrie du fémur proximal à l'âge adulte [Javaid et al., 2007].

2. Facteurs Hormonaux

Avant les années pubertaires, la formation du tissu osseux est principalement régulée par l'hormone de croissance (GH, ou *Growth Hormone*) et IGF1 (*Insulin-Like Growth Factor I*). Plus tard, les stéroïdes sexuels deviennent les principaux régulateurs [Bass, 2000] de l'évolution de la masse osseuse (Figure 9).

D'autres hormones sont impliquées dans la régulation du métabolisme osseux, notamment la parathormone (PTH) et le calcitriol ou 1,25-dihydroxyvitamine D₃ qui stimulent la résorption osseuse [Rizzoli, et al., 1999]. Il y a également la calcitonine, qui inhiberait la résorption osseuse mais n'aurait pas d'effet sur la formation osseuse [Canalis, et al., 1996]. Enfin, d'autres hormones exercent un effet sur le métabolisme osseux comme l'insuline, les adipokines (leptine, adiponectine, ghréline...), les hormones thyroïdiennes [Bassett, et al., 2003, Lakatos, 2003], ou encore les glucocorticoïdes.

Les différentes actions de l'ensemble de ces hormones sont détaillées ci-après.



2.1. GH/IGF1/IGFBP

L'hormone de croissance (GH, *Growth Hormone*) est un peptide de 191 acides aminés pour un poids de 22 kDa. Elle constitue la production hormonale majoritaire de l'antéhypophyse. La GH a de nombreuses actions métaboliques qui affectent pratiquement toutes les cellules de l'organisme mais plus spécifiquement l'os et le muscle squelettique. Elle a des effets directs et indirects sur l'os et dépend de l'âge et de la maturité squelettique [Rosen, et al., 1998]. De façon indirecte, la GH peut augmenter la masse osseuse via son effet sur la masse musculaire et le transport calcique. De plus, la GH stimule directement le remodelage osseux et augmente la croissance endochondrale via son action sur l'ostéoblaste [Prakasam, et al., 1999]. D'un point de vue général, la GH est considérée comme étant essentielle à la croissance osseuse et au maintien de la masse osseuse.

D'autre part, le facteur de croissance I homologue à l'insuline (IGF-1, *Insulin Growth Factor 1*), généré sous l'action de la GH, stimule également la synthèse protéique dans l'os. IGF-1 régule le recrutement et la différenciation ostéoblastique. Même si les effets d'IGF-1 sur la régulation osseuse ne sont pas encore précisément établis, il semble clair que la présence d'IGF-1 soit essentielle pour l'acquisition et le maintien du pic de masse osseuse [Rosen, et al., 1998].

Enfin, le système de régulation GH/IGF-1 est impliqué dans la détermination de la taille des os, leur longueur, leur densité et leur architecture. Le rôle de ces facteurs de croissance dans la maturation osseuse a donc été largement établi, et s'étend bien au-delà des étapes du développement squelettique [Cancedda, et al., 1995, Manolagas, et al., 2002, Maor, et al., 2002]. Il a de plus été montré que l'IGF-1 influence l'action de la GH en activant localement la prolifération et la différenciation des chondrocytes (cellules présentes dans le cartilage) de la plaque de croissance [Cancedda, et al., 1995].

2.2. Stéroïdes Sexuels

Les stéroïdes sexuels sont des hormones produites par les gonades (les ovaires ou les testicules), par les surrénales, par conversion d'autres stéroïdes sexuels dans d'autres tissus comme le foie ou le tissu adipeux. Les deux principales classes de stéroïdes sexuels sont les **androgènes** et les **œstrogènes**.

Les œstrogènes sont au nombre de trois : l'oestrone (E1), oestradiol (E2) et oestriol (E3). À concentration égale, l'E2 exerce un effet biologique plus puissant que l'E1 qui lui est plus puissant que l'E3. L'E2 peut être converti en E1 et en E1-sulfate, et réversiblement. Ce

sulfate est le métabolite quantitativement le plus important dans la circulation ; sa conversion enzymatique a lieu dans le foie.

La testostérone est le principal androgène de l'organisme. Chez l'homme, elle est produite par les cellules de Leydig et régule la production du sperme, stimule le maintien des caractères sexuels secondaires, contrôle la sécrétion des gonadotrophines. Chez la femme en âge de reproduction, la testostérone est produite par les cellules thécales qui entourent le follicule, puis est converti en E2.

Chez la femme avant la ménopause, plus de 95% de l'E2 sérique et la majorité de l'E1 sérique provient de la sécrétion ovarienne [Riggs, et al., 2002]. Chez les hommes, plus de 95% de l'androgène circulante majoritaire, la testostérone, provient elle de la sécrétion testiculaire. Chez la femme non ménopausée, la testostérone provient à 25% de la sécrétion ovarienne, à 25% de la sécrétion cortico-surrénalienne et à 50% de la conversion périphérique. Chez la femme ménopausée, les sources sont identiques mais la sécrétion ovarienne de testostérone est diminuée. Dans la plupart des tissus cibles, la 5 α -dihydrotestostérone (DHT) est la principale source hormonale de l'activité androgénique.

2.3.Parathormone

La parathormone (PTH) est sécrétée par les glandes parathyroïdes. C'est un polypeptide linéaire d'un poids moléculaire de 95 kDa et contenant 84 acides aminés.

Elle possède trois caractéristiques principales qui ont des conséquences physiologiques sur la régulation de la calcémie. Tout d'abord, la plus grande partie du peptide mature n'est pas sécrétée immédiatement mais elle est stockée dans des vésicules intracystoliques [Brown, et al., 1991]. Il existe, de façon permanente, une réserve intra-cystolique de PTH, très rapidement mobilisable. La PTH a une demi-vie courte ce qui engendre une possibilité de grande variation dans la concentration extracellulaire en PTH et ainsi sa disponibilité optimale lorsque la sécrétion se modifie.

La sécrétion de la PTH est instantanément adaptée aux variations de la calcémie et agit directement sur ces deux organes cibles que sont l'os et le rein. L'action de la PTH dans le métabolisme calcique s'établit via un récepteur spécifique (PTH1R), couplé positivement à l'adénylate cyclase. Le mécanisme par lequel une variation de la calcémie peut engendrer une

modification rapide de la sécrétion de PTH a été mis en évidence il y a peu de temps via la découverte d'un récepteur membranaire (CaSR *Calcium Sensing Receptor*).

La PTH a une double action: elle augmente la libération de calcium osseux et elle augmente la réabsorption tubulaire du calcium. Au niveau du rein, elle va diminuer la réabsorption tubulaire rénale du phosphate et active la 1α hydroxylase mitochondriale ce qui aboutit à une augmentation de la synthèse du calcitriol. Celui-ci va augmenter la vitesse d'absorption des ions Ca^{2+} , HPO_4^{2-} et Mg^{2+} par le tube digestif et de leur passage dans le sang.

Une diminution de la calcémie plus basse que la valeur à l'équilibre engendre une augmentation de la sécrétion de PTH : alors, la libération de calcium osseux et la réabsorption tubulaire rénale du calcium augmentent ce qui induit un retour à l'équilibre de la calcémie. A l'inverse, une augmentation de la calcémie entraîne une diminution de la sécrétion de PTH qui induit elle-même une diminution de la libération osseuse calcique et de la réabsorption tubulaire rénale du calcium. Puis, l'équilibre de la calcémie revient (Figure 10).

L'axe PTH / dérivé de la vitamine D [Rizzoli, et al., 1977, Talmage, et al., 1976] correspond à une boucle de régulation qui contrôle et la calcémie et la phosphatémie. L'hypocalcémie entraîne une sécrétion de PTH qui va agir sur les ostéoblastes, induisant alors à une diminution des apports en calcium et en phosphate des fluides interstitiels vers les cellules [Talmage, et al., 1976] De plus, la PTH va agir sur les ostéoclastes et augmenter la résorption de la matrice [Ma, et al., 2001].

Afin d'être complet, notons de plus que la PTH est responsable de l'activation du système RANK-RANKL, précédemment décrit. Enfin, la PTH administrée de façon intermittente aurait également une action sur la stimulation des ostéoblastes par une diminution de l'apoptose.

2.4. Calcitonine

La calcitonine est une autre hormone responsable du maintien de l'homéostasie calcique, qui a un poids moléculaire de 35 kDa et 32 acides aminés. Elle est sécrétée par les cellules parafolliculaires de la glande thyroïde.

Elle est libérée après stimulation des cellules parafolliculaires de la glande thyroïde lorsque la calcémie est plus élevée que la normale. Elle va alors inhiber l'activité ostéoclastique, favoriser le dépôt de Ca^{2+} osseux et ainsi diminuer la calcémie. Elle a une action antagoniste à celle de la PTH. La calcitonine favoriserait également la formation osseuse à proprement parler (Figure 10).

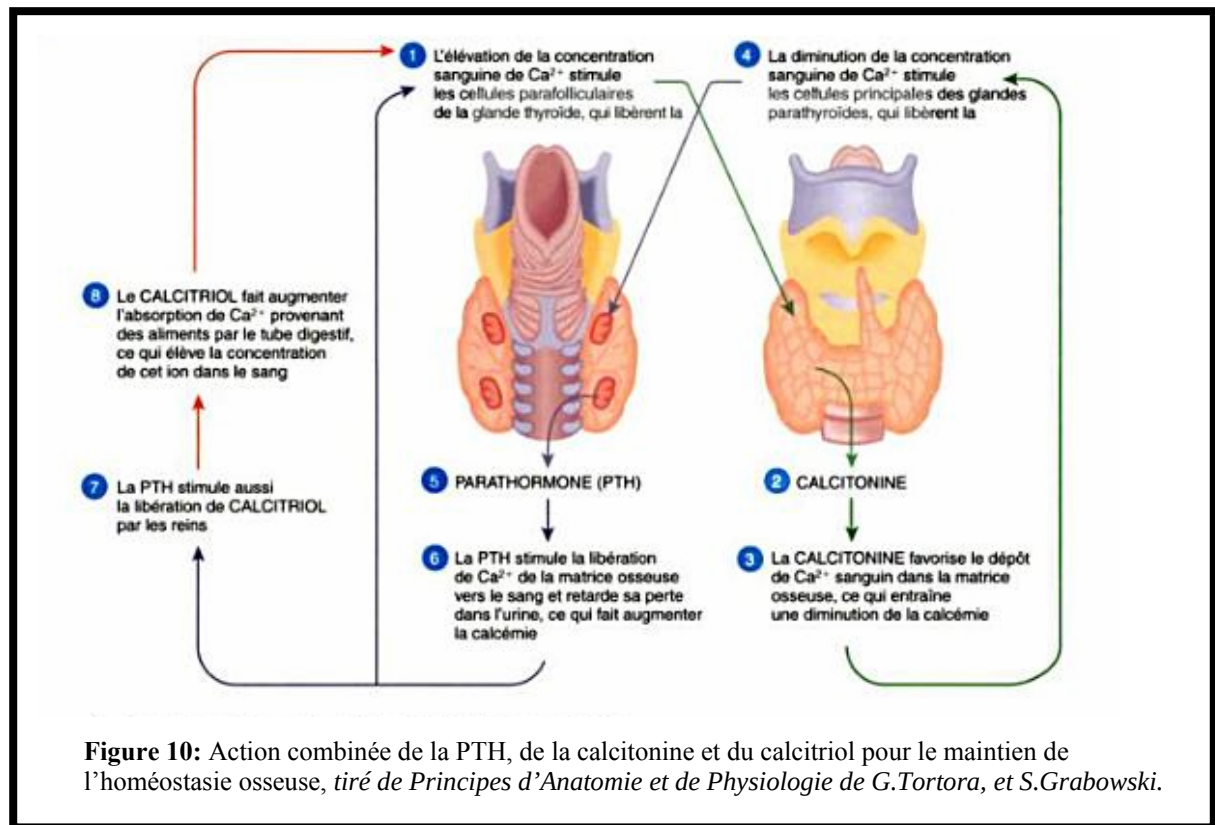
2.5. Calcitriol (1,25-dihydroxyvitamine D₃)

Le calcitriol est une forme de la Vitamine D₃ avec trois groupes hydroxyl (1,25[OH]₂-D₃). Il s'agit d'une hormone capable de favoriser le transport de calcium contre un gradient de concentration présent dans la membrane de la cellule intestinale. La principale source de calcitriol est le tubule proximal rénal. L'hydroxylation en position 1 α représente l'étape régulée de la synthèse de l'hormone et aboutit à la production du métabolite le plus actif de la vitamine D. L'activité 1 α -hydroxylase rénale est contrôlée positivement par la PTH et négativement par la calcémie et la phosphatémie.

Du fait du délai nécessaire à son action, le calcitriol n'est pas adapté à la régulation à court terme de la calcémie. Cependant, une quantité suffisante est nécessaire pour que les effets de la PTH soient optimaux [Kurokawa, 1994].

La production de calcitriol est donc étroitement régulée par un mécanisme de contrôle du Ca²⁺ du liquide extracellulaire qui va déposer une quantité appropriée de calcium et de phosphate sous forme d'hydroxyapatite dans les fibrilles de collagène osseuses. Elle influe sur plusieurs aspects de l'homéostasie du calcium. En effet, elle stimule l'absorption intestinale du calcium et du phosphate, stimule la résorption ostéoclastique, optimise l'effet de la PTH sur la résorption osseuse et augmente l'absorption rénale tubulaire de calcium. Notons que la production de calcitriol par les cellules du tubule proximal du néphron dans le rein, est stimulée par l'hypocalcémie et l'hypophosphatémie [Granner, et al., 2003].

La capacité du calcitriol à stimuler la formation osseuse a généralement été démontré comme étant lié à sa capacité à engendrer une quantité suffisante de calcium et de phosphate pour le processus de minéralisation. Pourtant, certaines études récentes [Baldock, et al., 2006, Takasu, et al., 2006] ont montré que le calcitriol agissait de façon directe sur la formation osseuse en augmentant les taux d'ostéoprotégérine (OPG) (Figure 10).



2.6.Adipocytokines

2.6.1 Leptine

Dès 1950, il a été montré par l'équipe de George Snell, l'émergence d'une mutation récessive théorique associée à une obésité massive et à un diabète, chez la souris. C'est seulement près de 40 ans plus tard que l'équipe de identifie le gène *ob* chez la souris, puis chez l'homme, grâce, entre autre, à l'avancée technique des clonages moléculaires [Zhang, et al., 1994]. L'année suivante, la même équipe décrit la protéine OB obtenue à partir de ce gène. Administrée in vivo à des souris obèses *ob/ob*, cette protéine recombinante a un puissant effet amaigrissant. Cette propriété physiologique est à l'origine de la dénomination « leptine », du grec *leptos* signifiant *mince* [Halaas, et al., 1995].

La leptine est une hormone protéique codée par le gène *OB*, au sein du tissu adipeux et elle est plus précisément produite et sécrétée par les adipocytes [Masuzaki, et al., 1997, Zhang, et al., 1994]. Ce n'est pas une hormone à proprement parler car elle n'est pas produite par une glande endocrine, mais elle fonctionne comme telle. La forme mature est un polypeptide non glycosé de poids moléculaire 16 kDa, composé de 146 acides aminés [Zhang, et al., 1994]. L'existence de deux cystéines dans la région carboxyterminale permet la création d'un pont disulfure intra moléculaire qui engendre une stabilité à la molécule et sa

bioactivité [Cohen, et al., 1996, Rock, et al., 1996]. De part sa structure secondaire et tertiaire et malgré l'absence de séquences homologues, certains auteurs ont proposé de classer la leptine dans le groupe des cytokines hématopoïétiques [Madej, et al., 1995, Rock, et al., 1996].

La leptine agit au niveau cellulaire par l'intermédiaire de sa liaison à un récepteur spécifique (Ob-R) apparenté à la classe I de la super-famille des récepteurs de cytokines [Baumann, et al., 1996].

Au moment de sa découverte, la leptine a été démontré comme étant principalement régulatrice de l'appétit. Depuis, il a été mis en évidence qu'elle influençait également d'autres métabolismes.

Les premières études effectuées chez l'animal ont décrit la leptine comme étant un facteur de satiété permettant d'informer les centres hypothalamiques de l'état des réserves adipeuses et ainsi de contribuer à la régulation du poids corporel. En effet, lorsque la masse grasse augmente, les taux circulants sont augmentés avec une inhibition de la prise alimentaire et une stimulation de la dépense énergétique [Halaas, et al., 1995, Levin, et al., 1996, Stephens, et al., 1995].

La leptine est sécrétée de façon pulsatile, selon un rythme circadien qui est inversement corrélé à celui de sécrétion de l'ACTH et du cortisol. Les taux de leptine ont largement été démontrés comme étant significativement corrélés à l'Indice de Masse Corporelle et/ou la masse grasse [Considine RV, 1996, Dagogo-Jack, et al., 1996]. De plus, les taux de leptine apparaissent comme étant sexe spécifique avec des taux significativement supérieurs chez les femmes comparés à ceux des hommes [Considine RV, 1996, Maffei, et al., 1995]. Certains auteurs ont émis l'hypothèse d'un effet supprimeur de la testostérone et des androgènes chez les hommes et d'autres, d'un effet stimulant des estrogènes chez la femme [Hardie, et al., 1997, Jockenhovel, et al., 1997].

Les glucocorticoïdes et l'insuline stimulent la synthèse de leptine *in vitro* en agissant directement sur le gène ob dont ils activent la transcription [De Vos, et al., 1995, Rentsch, et al., 1996, Wabitsch, et al., 1996]. Pourtant, les études évaluant les taux de leptine chez des personnes atteintes d'hypercorticisme donnent lieu à des résultats encore contradictoires [Masuzaki, et al., 1997]. L'hormone de croissance, GH, possède une action biphasique sur la production de leptine chez le rat ; en effet, à court terme elle stimulerait la synthèse de leptine mais à long terme elle aurait un effet inhibiteur [Blum, 1997]. Enfin, les cytokines pro

inflammatoires semblent également avoir un effet sur la synthèse de la leptine, en stimulant cette dernière [Janik, et al., 1997, Sarraf, et al., 1997].

2.6.2 Adiponectine

L'adiponectine a été isolée dans les années 1990 par quatre équipes différentes et sous des appellations différentes: **Acr30** (*Adipocyte complement-related protein of 30 kDa*), l'**adipoQ**, **apm-1** (*adipose most abundant gene transcript 1*), **GBP28** (*Gelatin-Binding Protein of 28 kDa*) et enfin **adiponectine**.

L'adiponectine est une adipocytokine produite par le tissu adipeux et impliquée, entre autres, dans la régulation du métabolisme des lipides et du glucose. C'est une protéine abondante représentant environ 0,05% des protéines sériques [Nakano, et al., 1996]. Elle est constituée de 244 acides aminés dont le poids moléculaire représente environ 28 Kdalton [Whitehead J.P., 2006]. Récemment, un locus de susceptibilité pour le diabète de type 2 et le syndrome métabolique a été déterminé sur le même locus où se trouve le gène codant l'adiponectine [Vionnet N, 2000]. Ceci signifie que des mutations au niveau du gène de cette hormone pourraient être impliquées dans certains désordres métaboliques [Comuzzie A.G., 2001].

Notons enfin que les taux d'adiponectine sont significativement plus élevés chez les femmes que chez les hommes, sans différence entre les femmes ménopausées et non ménopausées [Combs TP, 2003, Nishizawa H, 2002]. Certaines études ont démontré que cette différence serait due aux androgènes qui abaisseraient les taux d'adiponectine [Kim, et al., 2006].

Les taux d'adiponectine suivent un rythme circadien [Yildiz BO, 2004], avec des courbes de variation similaires entre sujets minces et obèses, malgré une différence en terme de sécrétion. Cela suggère ainsi une régulation métabolique plutôt à long terme. Les concentrations circulantes sont de l'ordre de 5 à 30 mg/L soit 0,01% des protéines plasmatiques totales.

Elle est connue pour avoir des fonctions directes et indirectes sur le tissu endothélial, la promotion de la sensibilité à l'insuline, et l'inhibition des médiateurs inflammatoires [Berg AH, 2005]. L'adiponectine interagit avec l'insuline afin d'inhiber la production hépatique de glucose et stimule l'oxydation des acides gras dans le muscle squelettique [Fruebis J, 2001, Onay-Besikci A, 2004, Yamauchi T, 2002].

Dans le cas de l'obésité, les taux d'adiponectine sont diminués et liés à la résistance à l'insuline [Bastard JP, 2000, Hotamisligil GS, 1995] et l'Indice de Masse Corporelle [Blüher,

et al., 2006, Hotta K, 2000]. Il existe également une corrélation inverse entre l'adiponectinémie et la quantité de graisse viscérale [Gavrila A, 2003]. Bien que les fonctions biologiques de l'adiponectine ne soient pas encore totalement élucidées, celle-ci semble jouer un rôle protecteur contre le développement de la résistance à l'insuline [Yamauchi T, 2001]. De ce fait, d'autres molécules impliquées dans la résistance à l'insuline comme les glucocorticoïdes et les agonistes β -adrénergiques entraînent une diminution de l'expression de l'adiponectine [Fasshauer M, 2002].

2.7. Hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes, la thyroxine (T_4) et la triiodothyronine (T_3), sont des hormones synthétisées par la glande thyroïde par fixation d'iode à la tyrosine. Par la suite, elles sont stockées un certain temps puis, libérées et sécrétées dans le sang. La thyroxine (T_4) est l'hormone thyroïdienne la plus abondante (de l'ordre de 90%). Celle-ci est convertie en T_3 active dans les cellules par des déiodinases. Notons que la plupart des hormones thyroïdiennes circulant dans le sang sont liées à des protéines de transport telles que la TBG (*Thyroxin Binding Globulin*), la TBPA (*Thyroxin Binding PreAlbumin*). Seule une faible fraction de l'hormone circulante est libre, (0,03 % pour la T_4 et 0,3% pour la T_3) et seule cette fraction est biologiquement active.

Les hormones thyroïdiennes ont différents rôles dans l'organisme : elles augmentent le métabolisme basal, régulent le métabolisme cellulaire en stimulant la synthèse des protéines, augmentent la lipolyse, favorisent l'excrétion du cholestérol et accroissent l'utilisation du glucose pour la production de l'ATP. Elles participent à la croissance et au développement, notamment en couplant leurs effets avec ceux de l'insuline et de la GH.

Les hormones thyroïdiennes semblent avoir différents modes d'action sur les cellules osseuses. En effet, elles **agiraient directement sur les ostéoblastes** via des récepteurs membranaires spécifiques et stimulant ainsi la production des phosphatases alcalines, de l'ostéocalcine et de l'IGF1. Elles stimuleraient également la production de cytokines (comme l'interleukine I) par les ostéoblastes ou les monocytes, qui sont capables d'augmenter le recrutement la différenciation et/ou l'activité des ostéoclastes [Mosekilde, et al., 1990].

Les hormones thyroïdiennes stimulent le remodelage osseux et l'activité **ostéoclastique**, ainsi que le recrutement spatial et la fréquence d'activation des Unités Multicellulaires Basiques (UMB). Ainsi, la durée de chacun des cycles se trouve diminuée et plus précisément, la phase de formation osseuse est raccourcie [Eriksen, et al., 1995]. La

balance du remodelage osseux est alors déséquilibrée en faveur de la résorption et en particulier dans l'os cortical (avec une augmentation du diamètre des canaux de résorption et ainsi une augmentation de la porosité et une diminution de l'épaisseur corticale). L'os trabéculaire est également atteint, avec une diminution notable du volume trabéculaire. Enfin, il apparaît une augmentation du volume et des surfaces ostéoïdes traduisant l'état d'hyper remodelage osseux alors que l'os est normalement minéralisé [Eriksen, et al., 1995].

2.8. Insuline

L'insuline est la principale hormone impliquée dans l'homéostasie glucidique et la stimulation du transport de glucose dans les muscles et le tissu adipeux [McArdle, et al., 1996]. L'insuline est sécrétée par le pancréas et son transport s'effectue via le glucose qui se combine à un transporteur pour le véhiculer à l'intérieur des cellules. De cette façon, l'insuline contrôle véritablement le niveau du métabolisme cellulaire du glucose. Le glucose non catabolisé à des fins énergétiques est emmagasiné sous forme de glycogène pour un usage ultérieur. L'insuline a un effet hypoglycémiant [McArdle, et al., 1996] et exerce également une influence notoire dans le métabolisme des lipides. Ainsi, au fur et à mesure que les taux de glucose sanguin augmentent, (exemple : en post prandial), l'insuline est libérée dans le sang afin de favoriser le transport d'une partie du glucose dans les cellules adipeuses où il est converti en triglycérides. L'insuline peut aussi avoir une activité anabolisante en déclenchant une forte activité enzymatique dans la cellule favorisant alors la synthèse de protéines [McArdle, et al., 1996].

Notons que l'insulino-résistance est un état pathologique fréquent dans lequel les tissus cibles de l'insuline (c'est-à-dire le foie, le tissu adipeux et le muscle squelettique) ne répondent pas correctement à la stimulation hormonale [Le Marchand-Brustel, 2006]. Les premières anomalies constatées sont une diminution de la captation périphérique du glucose et une augmentation de sa production hépatique. Dans un deuxième temps, les cellules β -pancréatiques répondent à l'hyperglycémie par une augmentation de la sécrétion d'insuline, permettant de maintenir une glycémie normale. Puis l'hyper insulinémie qui en résulte participe à l'augmentation de l'insulino-résistance. Finalement, le pancréas s'épuise progressivement, et un diabète insulino-requérant (diabète type 2) se développe.

2.9. *Fibroblast Growth Factor 23, FGF23*

Récemment, une voie de régulation du métabolisme phosphocalcique a été décrite : celle mettant en jeu FGF23 et son récepteur Klotho [Quarles, 2008]. FGF23 (*Fibroblast Growth Factor 23*) est produit et sécrété principalement par les ostéocytes, en réponse à l'augmentation des taux de calcitriol [Tsujikawa, et al., 2003]. Cela engendre une inhibition de la réabsorption rénale du phosphate et une diminution de la production de calcitriol [Kurosaki, et al., 2006, Urakawa, et al., 2006]. De plus, la fixation de FGF23 sur les cellules de la glande parathyroïde va entraîner une répression de la sécrétion de PTH et ainsi entraîner une augmentation de la calciurie et de la phosphaturie [Ben-Dov, et al., 2007]. C'est ainsi que FGF23 issu des ostéocytes agit sur les reins et la glande parathyroïde via Klotho et induit une diminution de la phosphatémie [Nabeshima, 2008].

3. Facteurs Mécaniques : Théorie du Mécanostat

La réponse du tissu osseux à une stimulation mécanique est un phénomène biologique fondamental qui permet au squelette de s'adapter aux contraintes environnementales auxquelles il est soumis. Dès 1892, Wolff [Wolff, 1892] émettait déjà l'hypothèse que le tissu osseux s'adaptait aux contraintes mécaniques suivant des lois mathématiques. Plus récemment, Frost [Frost, 1983] proposa la théorie du "mécanostat" qui correspond à un système régulateur présent dans le tissu osseux, pour ajuster en permanence la masse et l'architecture osseuse aux contraintes mécaniques imposées au squelette. Son modèle démontre de quelle façon la contrainte mécanique influence la réponse osseuse (Figure 11).

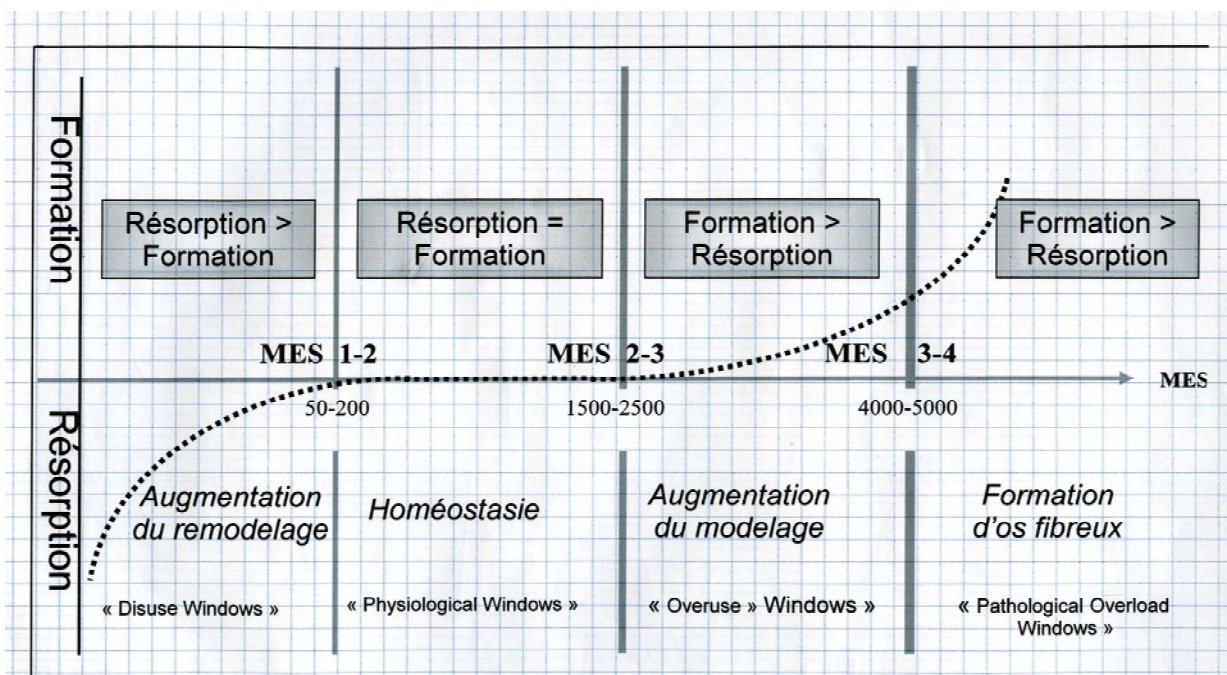


Figure 11: Théorie du Mecanostat de Frost : réponse du tissu osseux selon la charge appliquée, *adapté de Frost (1983)*

La déformation osseuse induite par les contraintes mécaniques crée des mouvements de liquide dans les espaces interstitiels [Burr, et al., 2002, Forwood, et al., 1995]. Ces flux liquidiens traversent la membrane des ostéocytes et créent ainsi une contrainte (*fluid shear stress*) à l'intérieur des cellules. Si cette contrainte est suffisamment forte et rapide, elle déclenche une réponse cellulaire. Les ostéocytes fonctionneraient ainsi comme des jauges de contraintes [Huiskes, et al., 2000] et ils libéreraient des messagers biochimiques tels les prostaglandines [Ehrlich, et al., 2002] en réponse aux gradients de flux liquidiens. Ces messagers envoient des signaux qui se dissipent jusqu'à la surface de l'os où a lieu le recrutement des ostéoblastes. La nature du signal est encore peu connue mais il pourrait s'agir de courants électriques et/ou de transports ioniques [Huiskes, et al., 2000], provoqués par la vitesse de circulation des courants liquidiens intracanaliculaires [Mosley, et al., 1998]. On parle de méchanotransduction car le signal mécanique (déformation de l'os) est transformé en message chimique (remodelage osseux grâce à l'apposition de collagène et de minéral osseux à la surface de l'os) (Figure 12).

La théorie de Frost est basée sur l'existence de quatre « fenêtres » correspondant à différents degrés de déformation osseuse. Cette dernière est exprimée en microdéformations

($\mu\text{strains}$ ou $\mu\epsilon$) en considérant que 1000 $\mu\epsilon$ correspondent à une modification de la longueur de l'os de 0,10%. Ainsi, nous notons un équilibre entre formation et résorption osseuse lorsque les stimuli mécaniques sont d'ordre physiologique (200-1500 $\mu\epsilon$) : le remodelage tend à conserver la masse osseuse et le mécanostat serait en position « Off ». En revanche, il serait en position « On » lorsque les sollicitations mécaniques sont en dehors de la fenêtre physiologique [Ehrlich, et al., 2002]. Dans le cas de contraintes trop faibles (0-50 $\mu\epsilon$), le remodelage est fortement activé afin de pouvoir ajuster la masse osseuse aux sollicitations mécaniques : la résorption est alors supérieure à la formation. L'application de contraintes mécaniques à partir du seuil dit de modelage (ou « minimum effective strain » ou MES) démontré par Frost [Frost, 1983] est évalué à environ 1500-2500 $\mu\epsilon$, ce seuil de déformation entraînant une augmentation de la masse osseuse. Si ces contraintes sont de nouveau appliquées sur la structure osseuse, devenue plus solide, elles induiront une déformation plus faible et donc une réponse osseuse plus faible. Inversement, si les contraintes mécaniques diminuent, la masse osseuse diminuera elle aussi pour s'adapter au nouvel environnement mécanique. Notons que le risque de fracture de l'os est atteint pour des contraintes de l'ordre de 25000 $\mu\epsilon$ [Frost, 1987].

La théorie du mécanostat souligne l'importance de l'amplitude des contraintes : la direction et la fréquence des stimuli apparaissent également comme facteurs principaux modulant la réponse osseuse. La sensibilité du tissu osseux aux stimuli mécaniques serait plus élevée pendant la croissance, période pendant laquelle le turnover osseux est particulièrement actif [Turner, et al., 2005]. La croissance des os dépendrait à la fois d'influences biologiques directes (via les hormones rythmant la puberté) et indirectes (via les messages chimiques induits par les stimuli mécaniques) [Carter, et al., 1996]. Une fois la maturité squelettique atteinte, la sensibilité du tissu osseux aux contraintes mécaniques serait toujours modulée par des facteurs hormonaux - oestrogènes notamment – [Lanyon, 1996, Riggs, et al., 2002], nutritionnels ou bien d'éventuels traitements médicamenteux ou maladies [Frost, 1987]. Ainsi, ces facteurs non mécaniques auraient un rôle secondaire dans la régulation du métabolisme osseux et pourraient faciliter ou au contraire freiner l'adaptation du tissu osseux aux contraintes mécaniques [Frost H.M., 2000].

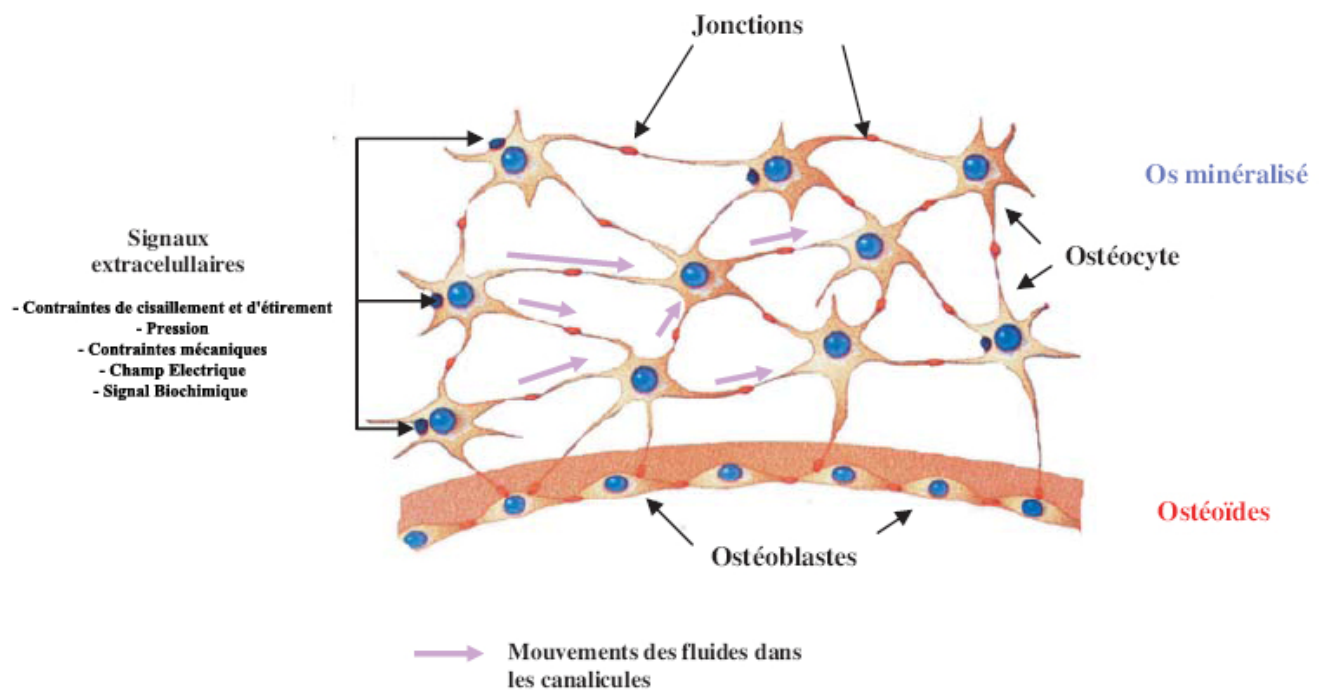


Figure 12: La mécano transduction osseuse, adapté du rapport INSERM de Juillet 2008, Activité Physique, Chapitre 3.

II. Méthodes d'exploration du tissu osseux

A. METHODES D'IMAGERIE DU TISSU OSSEUX

1. Absorptiométrie biphotonique à rayons X (Dual X-Ray Absorptiometry, DXA)

1.1. Aspects techniques

La DXA, dont le premier appareil a été développé en 1987, est considérée comme la méthode de référence pour évaluer la Densité Minérale Osseuse (DMO, g.cm²) et diagnostiquer l'ostéoporose [Blake GM, 1999] (Figure 13).

Le but de cet appareil est de mesurer la quantité de minéral osseux qui est supposé être de l'hydroxyapatite. Cette méthode repose sur l'atténuation d'un faisceau de photons par le matériau traversé, en l'occurrence l'organisme. L'atténuation dépend de l'énergie d'émission, de la nature et de l'épaisseur du milieu traversé. La loi générale d'atténuation est :

$$I = I_0 e^{-\mu d}$$

où I est l'énergie résiduelle mesurée, I_0 l'énergie initiale émise, μ le coefficient d'atténuation linéaire et d l'épaisseur du tissu. Ces deux derniers paramètres sont inconnus.

A l'origine de l'absorptiométrie, des rayonnements monophotoniques étaient utilisés. Cela supposait que les tissus mous entourant la pièce osseuse à mesurer aient une épaisseur constante afin d'éliminer leur influence. Les applications se limitaient alors très souvent à des mesures au niveau de l'extrémité distale de l'avant-bras. De plus, les sources de radionuclides (gadolinium notamment), qui donnent un rayonnement γ , ont longtemps été utilisées en absorptiométrie avant d'être remplacées progressivement par les sources X. Ces dernières donnent un flux de photons plus important et constant dans le temps, ce qui permet de diminuer le temps des examens.

Pour résoudre un modèle à deux composantes : l'os et les tissus mous, il faut utiliser deux énergies différentes I_0 et I'_0 , d'où le principe de la DXA par absorptiométrie biphotonique, construisant ainsi un système de deux équations à deux inconnues.

Si le tissu traversé peut être assimilé à un milieu constitué de deux éléments, alors :

$$I = I_0 e^{-(\mu_1 d_1 + \mu_2 d_2)}$$

L'atténuation de la basse énergie par les tissus mous est plus élevée que celle de la haute énergie. Il en est de même pour l'os, pour lequel les coefficients d'atténuation sont plus

élevés. Ainsi, en gardant cette simplification de deux types de tissus seulement et donc de deux absorptions différentes pour un rayonnement d'énergie donnée, il suffit de disposer de deux rayonnements distincts possédant deux niveaux d'énergie pour discriminer les tissus mous du tissu osseux.

Afin de distinguer spécifiquement les trois composantes que sont la masse maigre, la masse grasse et la masse osseuse, le même principe est appliqué, mais avec trois énergies, selon la formule d'atténuation suivante :

$$I = I_0 e^{-(\mu_1 d_1 + \mu_2 d_2 + \mu_3 d_3)}$$

C'est ainsi que l'on détermine la composition corporelle du sujet, c'est à dire la proportion de masse grasse, masse osseuse et masse maigre de l'organisme. Le principe physique de cette mesure est basé sur le fait que l'atténuation des rayons de hautes et de basses énergies dépend de la composition du solide qu'ils traversent.

A leur sortie de la source de rayons X, les photons sont collimatés en faisceau *pencil beam* pour faisceau en pinceau ou *fan beam* pour faisceau en éventail. Le couple source et détecteur est aligné et relié mécaniquement et bouge autour du corps du patient. Si il s'agit d'un *pencil beam*, l'enregistrement se fait pixel par pixel. Si il s'agit d'un *fan beam*, il se fait ligne par ligne.

L'atténuation du rayon dans l'air est négligeable par rapport à celle des tissus. Elle augmente graduellement avec l'épaisseur des tissus mous. Un système de calibration avec un fantôme interne d'hydroxyapatite permet de transformer le coefficient d'atténuation linéaire observé en Contenu Minéral Osseux (CMO, g). Le contour de l'os détecté, le CMO est normalisé par unité de surface pour devenir la Densité Minérale Osseuse (DMO, g/cm²)

Malgré les limites de cette méthode en deux dimensions, la DXA est très largement utilisée et considérée comme la méthode de référence quant au diagnostic de l'ostéoporose. En effet, cet outil est accessible, avec un coût raisonnable et présente un caractère peu irradiant. Au cours d'un examen par DXA, le rayonnement du patient est très faible, de l'ordre de l'irradiation naturelle quotidienne (5μSv).

Notons cependant que la masse grasse et/ou la variation de poids du patient a été décrit comme étant un artéfact aux mesures obtenues par DXA : en effet, les mesures sont sous-estimées.

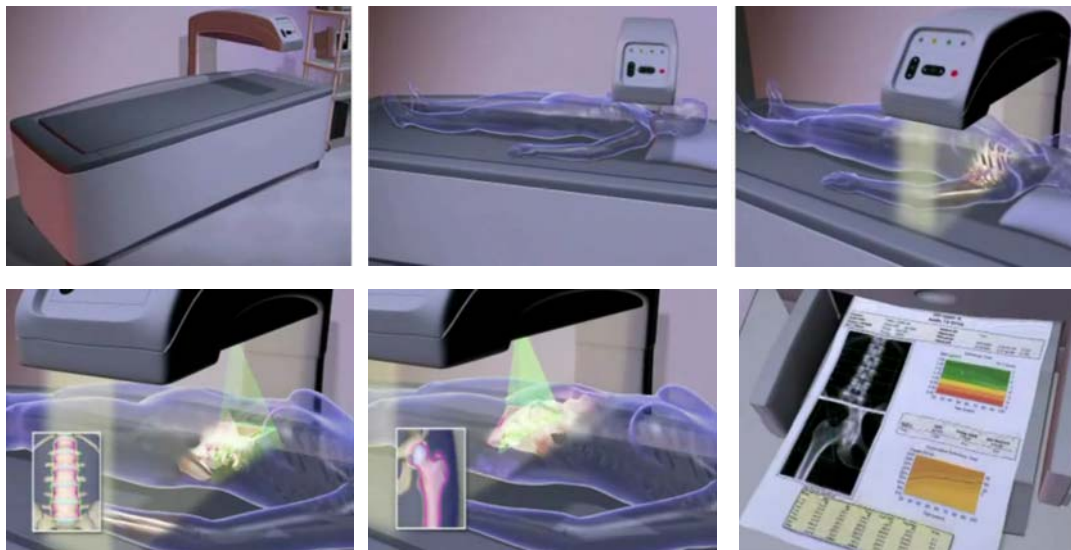
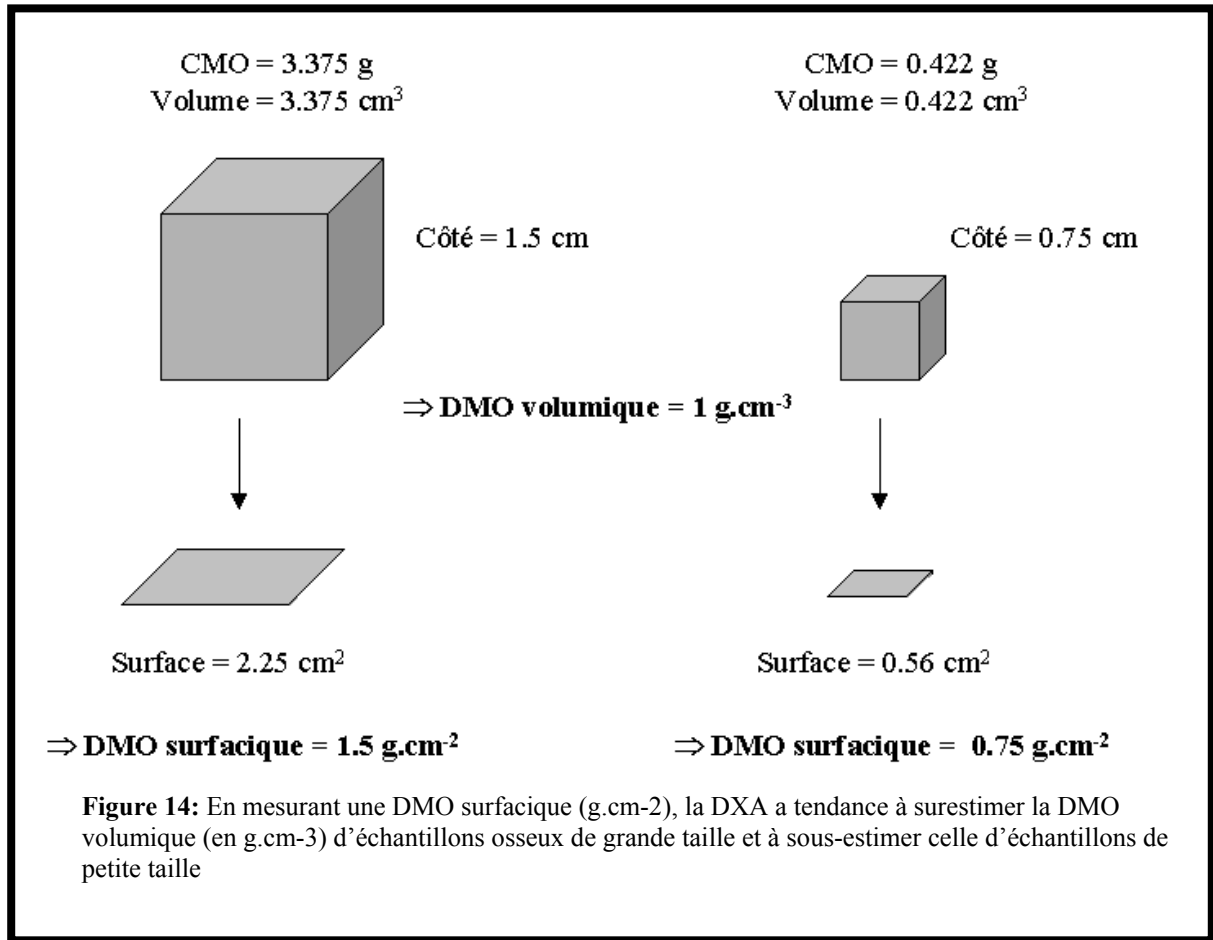


Figure 13: Principe de fonctionnement de la DXA. Exemple du positionnement pour l'analyse du corps entier. Deux exemples de sites osseux analysables : le rachis lombaire et la hanche

1.2. Paramètres densitométriques dans le cadre de l'évaluation clinique.

Les mesures déterminées par DXA sont la **surface osseuse** du site considéré (cm^2), sa **masse osseuse** (g) et sa **Densité Minérale Osseuse** (g/cm^2) qui correspond au ratio entre surface/masse. Notons que la densité minérale osseuse déterminée par DXA est surfacique : de ce fait, elle dépend de l'épaisseur de l'os traversé, et donc de la taille des os. C'est en partie pour cette raison que les valeurs de DMO mesurées par DXA sont plus élevées chez les hommes par rapport aux femmes, car ils ont des os plus épais. La surface osseuse calculée par DXA sous-estimerait le volume osseux chez les personnes de grande taille [Carter, et al., 1992, Katzman, et al., 1991, Seeman, 1998] et ainsi la DMO surfacique calculée surestimerait la DMO volumique vraie (Figure 14).



Les résultats de la personne sont comparés à une courbe de référence pour chaque site de mesure. Cette comparaison est notée en écart types et s'effectue selon deux valeurs :

- **Le T-score :** qui correspond à la différence, en écart types (DS), entre la DMO mesurée et la valeur moyenne de l'adulte jeune au pic de masse osseuse (entre 20 et 25 ans selon le type d'appareil).

$$Tscore = \frac{DMO_{patient} - DMO_{adultejeundemêmesexe}}{DS_{adultejeundemêmesexe}}$$

- **Le Z-score :** qui correspond à la différence, en écart types (DS), entre la DMO mesurée et la valeur moyenne des personnes de même âge et de même sexe.

$$Zscore = \frac{DMO_{patient} - DMO_{adultemêmesexeetmêmâge}}{DS_{adultemêmesexeetmêmâge}}$$

Différents sites osseux peuvent être investigués :

- **le corps entier** : le scan est segmenté en différentes parties et pour chacun d'entre elles, on obtient les valeurs de surface, CMO et DMO. Notons que le corps entier étant composé de près de 80% d'os cortical, et que le remodelage de ce type d'os est relativement lent, il n'est pas un bon site osseux pour le suivi de la densité osseuse sur le long terme. Les résultats de cet examen sont donnés selon différentes régions : membres supérieurs gauche et droit, tronc, membres inférieurs gauche et droite, tête et corps entier en terme de masse osseuse (g), masse grasse (g), masse musculaire (g), poids total (g) et pourcentage de masse grasse (%). Ces mesures sont d'une importance notable dans le suivi de sportif afin d'analyser la réponse de l'organisme à l'entraînement, ou de suivre sa préparation pré compétition...etc...

- **le rachis lombaire** : pour cette analyse, l'appareil donne les mesures de surface, CMO et DMO pour chacune des vertèbres, ainsi que la valeur totale de l'ensemble des vertèbres pris en considération. Notons que ces trois mesures augmentent de L1 à L4 : cette incrémentation dans les valeurs permet de détecter une anomalie locale potentielle comme un tassement vertébral, une arthrose localisée, un corps étranger ou bien une laminectomie.

- **la hanche** : les résultats de l'extrémité supérieure du fémur comprennent cinq sous régions spécifiques. La région du col fémoral est située à l'intérieur de la boîte rectangulaire, située au bord du grand trochanter. La région du triangle de Ward est la région ayant la plus faible valeur de densité à l'intérieur du col fémoral et elle est représentée par une région carrée à l'intérieur de la boîte du col. La région du grand trochanter est elle délimitée par la boîte du col et la base du grand trochanter. La région intertrochantérienne est délimitée par la boîte du col, la base du grand trochanter et la limite inférieure de la région d'analyse. Enfin, la région Totale, regroupe les zones précédemment notées.

- **l'avant bras** : pour l'analyse de ce site osseux, trois régions spécifiques sont pris en considération : le radius, l'ulna et le radius+ulna. Des sous régions d'analyse sont également pris en compte : la région ultra distale composée principalement d'os trabéculaire, la région 1/3 qui correspond à la jonction du 1/3 distal aux 2/3 proximaux de l'avant bras et qui est essentiellement composé d'os cortical et enfin la région totale.

Lors d'un examen densitométrique, il est classique d'effectuer les mesures au rachis lombaire ainsi qu'à la hanche, car se sont deux sites osseux fortement enclins au risque de fractures ostéoporotiques.

Les médecins se sont appuyés essentiellement sur la mesure en DXA afin de détecter ou de prédire une ostéoporose et les risques associés de fractures. Depuis peu, un nouvel outil, FRAX, a été mis en place par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) : il permet de façon simple et rapide de calculer le risque absolu de fracture de chaque femme à dix ans (Figure 15). Plus précisément, il donne un pourcentage qui reflète la probabilité de survenue d'une fracture ostéoporotique majeure (fémur, poignet, humérus, tassement vertébral) dans les dix ans à venir. Cette méthode est basée sur 12 items : l'âge, le sexe, le poids et la taille, les antécédents personnels de fracture, les antécédents de fracture de la hanche chez un des parents, le tabagisme actuel, la consommation d'alcool, la prise de glucocorticoïdes, l'existence d'une polyarthrite rhumatoïde, d'une ostéoporose secondaire et la valeur de DMO au col du fémur (donnée non obligatoire). Le risque de fracture sera d'autant plus élevé qu'une personne cumulera les facteurs de risque.

The screenshot shows the OMS FRAX web application. At the top, there's a red header with the text "OMS FRAX Outil d'Evaluation des Risques de Fractures". Below this is a navigation bar with links: "Accueil", "Outil de Calcul", "Tableau sur papier", "FAQ", and "Références". A language selection dropdown is on the right. The main section is titled "Outil de Calcul" and contains a questionnaire form. On the left side of the form, there are flags for France and the UK, and conversion tools for weight (pound to kg) and height (inch to cm). The questionnaire itself is titled "Questionnaire :" and lists 12 items. Items 1-4 are demographic: 1. Age (40-90) or Date of Birth, 2. Sex (Male/Female), 3. Weight (kg), 4. Height (cm). Items 5-9 are medical history: 5. Previous fracture, 6. Parent with hip fracture, 7. Current smoker, 8. Glucocorticoids, 9. Rheumatoid arthritis. Items 10-12 are clinical factors: 10. Secondary osteoporosis, 11. Alcohol (3+ units/day), 12. DMO at the femoral neck (g/cm²). Each item has radio buttons for "Non" (selected) or "Oui". At the bottom right of the form are "Effacer" and "Calculer" buttons. A link "A propos des facteurs de risques" is also present.

OMS FRAX Outil d'Evaluation des Risques de Fractures

Accueil Outil de Calcul Tableau sur papier FAQ Références Choisissez une langue

Outil de Calcul

Veuillez répondre aux questions ci-dessous pour calculer la probabilité de fracture sur 10 ans sans ou avec DMO

Votre pays : **France** Nom/Identité [A propos des facteurs de risques](#)

Questionnaire :

1. Âge (entre 40 et 90 ans) ou Date de Naissance
 Âge : A M J Date de Naissance : / /

2. Sexe ☐ Masculin ☐ Féminin

3. Poids (kg)

4. taille (cm)

5. Fracture Précédente ☒ Non ☐ Oui

6. Parents ayant eu une fracture de la hanche ☒ Non ☐ Oui

7. Actuellement Fumeur ☒ Non ☐ Oui

8. Glucocorticoïdes ☒ Non ☐ Oui

9. Polyarthrite rhumatoïde ☒ Non ☐ Oui

10. Ostéoporose secondaire ☒ Non ☐ Oui

11. Alcool 3 unités ou plus par jour ☒ Non ☐ Oui

12. DMO du Col Fémoral (g/cm²)
 Choisissez DXA

Effacer Calculer

Weight Conversion:
 pound:

Height Conversion:
 inch:

Figure 15: Interface FRAX de l'OMS pour le calcul du risque absolu de fracture à 10 ans

1.3. Paramètres calculés avec le logiciel HSA de Beck et collaborateurs (1990).

Bien que l'absorptiométrie biphotonique à rayons X soit une méthode d'investigation du tissu osseux en deux dimensions, de récents développements ont permis d'évaluer la géométrie osseuse. Le plus utilisé et le plus décrit dans littérature est le logiciel HSA pour « Hip Structural Analysis » développé par l'équipe de Beck [Beck, et al., 1990] (Figure 16).

L'algorithme de Beck [Beck, et al., 1990] est basé sur le principe énoncé dans un premier temps par Martin et Burr [Martin, et al., 1984] qui avaient alors démontré que les profils minéraux créés lors d'un examen d'absorptiométrie à simple énergie étaient la projection de la surface osseuse correspondante et pouvaient être utilisés pour définir la géométrie du site osseux. L'algorithme du logiciel HSA [Beck, et al., 1990] dérive de la DMO conventionnelle et ce directement à partir des profils de masse, les paramètres suivants : le diamètre externe, la surface osseuse minéralisée de la section (CSA, cm²), le moment d'inertie de la section (CSMI, cm⁴), le module de section (Z). Un autre paramètre le « Buckling Ratio, BR » est estimé comme étant le rapport entre d_{max} qui est la distance maximale entre le centre de masse de la section osseuse et la marge corticale médiale ou latérale et l'épaisseur corticale moyenne, dérivée d'un modèle circulaire de la section mesurant le diamètre externe, en postulant qu'une proportion fixe de la CSA est constituée d'os cortical (60% pour NN et 100% pour FS).

Les paramètres de géométrie établis par le logiciel HSA sont calculés selon les formules suivantes :

- La surface de section transversale (CSA, cm²). Ce paramètre reflète la surface totale d'os dans la section transversale de la région étudiée, après avoir exclu les espaces liés aux tissus mous et à l'os trabéculaire.

$$CSA = \frac{DMO^{région_étudiée} \times W}{\rho m} \text{ (cm}^2\text{)}$$

ρm est la densité volumique de l'os considéré pleinement minéralisé comme défini par Martin et Burr (1.051 g/cm³) [Martin, et al., 1984].

W est le diamètre de la région étudiée.

- Le diamètre endocortical (d_e , cm).

$$d_e = 2 \times \sqrt{\left(\frac{d_p}{2}\right)^2 - f_c \frac{CSA}{\pi}}$$

d_p correspond à l'épaisseur osseuse subpériostéale

f_c correspond à l'estimation de la proportion en os cortical selon la région étudiée. On considère que pour le col du fémur elle équivaut à 60 %, pour la zone inter-trochantérienne à 70 %, et pour la diaphyse fémorale à 100 % [Beck, et al., 2000].

- Le moment d'inertie de la surface transversale (CSMI, cm^4), qui est un index de rigidité structurale de l'os. Ce paramètre reflète la distribution de la masse osseuse autour de l'axe neutre de l'os.

$$CSMI = \frac{\pi}{4} \left(\left(\frac{d_p}{2} \right)^4 - p \left(\frac{d_e}{2} \right)^4 \right)$$

p correspond à la porosité trabéculaire et d_e au diamètre endostéal.

- Le module de section (Z , cm^3) serait un index de la résistance en flexion.

$$Z = \frac{CSMI}{d_p/2}$$

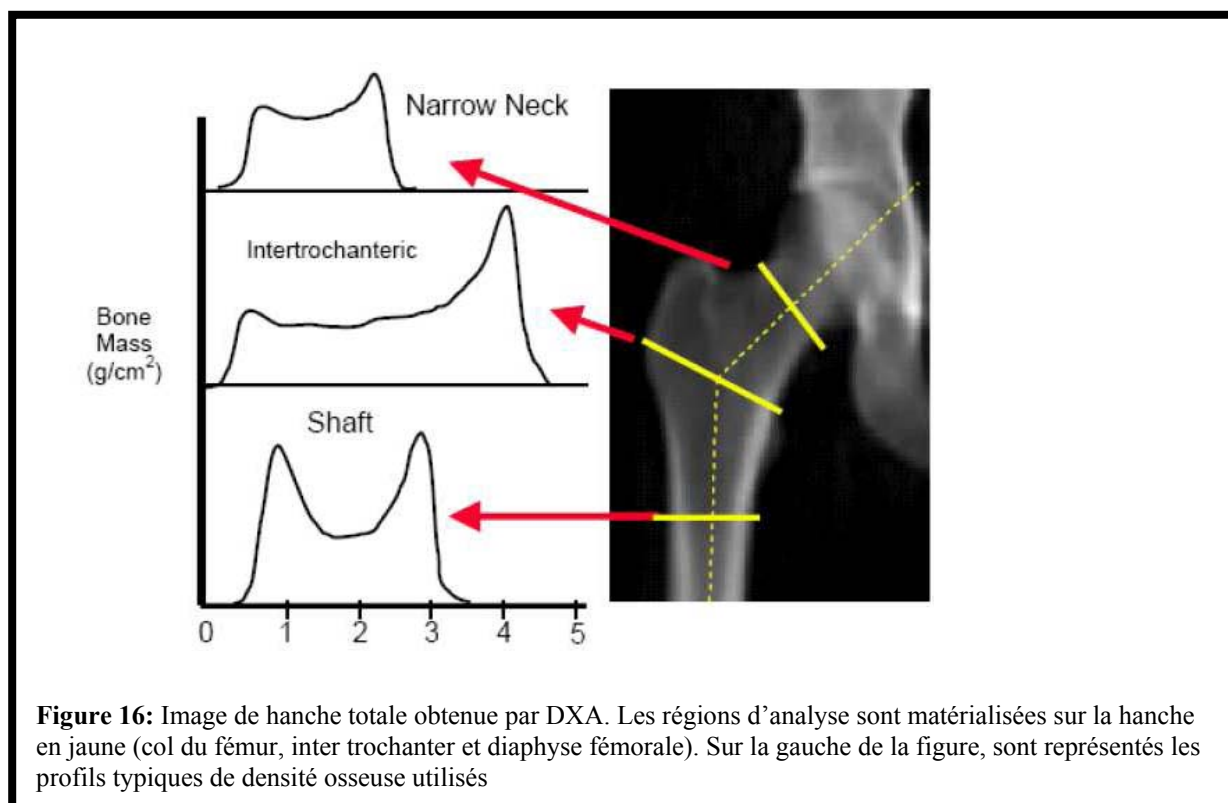
- L'épaisseur corticale (EC, cm).

$$EC = \frac{(d_p - d_e)}{2}$$

Pour ce calcul, les sections de NN et FS sont considérées comme des cercles concentriques, le calcul pour la région IT diffère légèrement du fait que sa section soit considérée comme une ellipse.

- Le buckling ratio (BR), est un indice de la stabilité corticale à la déformation. Il reflète l'épaisseur relative du cortex de la région étudiée.

$$BR = \frac{CSMI/Z}{EC}$$



La reproductibilité à court terme a été estimée pour les différents appareils HOLOGIC dans le travail de [Khoo, et al., 2005] (Figure 17).

Table 1
Precision error (CV%) by scanner model, for manufacturer-derived femoral neck DXA variables and for HSA variables in the "narrow neck" (NN) region

Variable	Hologic QDR 1000 (n = 233) ^a	Hologic QDR 1500 (n = 50)	Hologic QDR 2000 (n = 524)	Hologic QDR 4500 (n = 129)	All Hologic (n = 936)	Lunar DPX (n = 119)	Norland XR26 (n = 31)
<i>Conventional DXA variables</i>							
Femoral neck BMD	2.3	2.1	2.3	2.5	2.3	3.4	1.9
Femoral neck BMC	3.5	3.0	3.4	3.8	3.5	4.9	3.8
Femoral neck bone area (BA)	3.0	2.6	2.8	3.1	3.0	3.2	4.4
<i>HSA variables</i>							
Neck-shaft angle (NSA)	1.8	1.5	1.6	1.7	1.7	4.2	3.3
Femoral neck length	3.9	4.2	3.7	3.8	3.8	9.1	6.9
<i>Narrow neck region</i>							
Areal bone mineral density (BMD)	3.0	2.4	2.7	3.0	2.8	6.4	2.6
Cross-sectional area (CSA)	3.6	2.8	2.8	3.0	3.0	7.9	2.6
Cross-sectional moment of inertia (CSMI)	7.2 ^b	4.8	4.3	4.3	5.1	11.7	7.9
Bone width (w)	2.6	2.4	2.2	2.1	2.3	3.3	2.9
Section modulus (Z)	5.7 ^b	4.1	3.4	4.0	4.1	10.1	5.0
Endocortical diameter	2.8	2.7	2.4	2.6	2.5	3.4	3.4
Mean cortical thickness (CT)	3.1	2.5	2.8	3.2	2.9	6.5	2.9
Buckling ratio (BR)	5.1	4.6	4.9	4.6	4.9	10.4	5.4
Centroid position (x _c)	2.0	1.6	1.8	2.1	1.9	3.0	1.5

^a Number of scan pairs.
^b P < 0.01 vs. other Hologic models.

Table 2
Precision error (CV%) in Hologic DXA scanner models for HSA variables in the intertrochanteric (IT) and femoral shaft (FS) regions

Variable	Hologic QDR 1000 (n = 233) ^a	Hologic QDR 1500 (n = 50)	Hologic QDR 2000 (n = 524)	Hologic QDR 4500 (n = 129)	All Hologic (n = 936)	Lunar (n = 66)
<i>Intertrochanteric region</i>						
Areal bone mineral density (BMD)	2.5	2.1	2.2	2.6	2.3	4.6
Cross-sectional area (CSA)	2.8	2.3	2.5	2.9	2.6	4.8
Cross-sectional moment of inertia (CSMI)	4.7	4.1	4.1	4.6	4.3	5.3
Bone width (w)	1.6	1.2	1.5	1.9	1.6	1.6
Section modulus (Z)	3.8	3.8	3.4	4.0	3.6	4.9
Endocortical diameter	1.8	1.3	1.6	2.1	1.7	1.7
Mean cortical thickness (CT)	3.0	2.1	2.6	3.2	2.8	4.6
Buckling ratio (BR)	4.1	3.2	3.1	4.8	3.6	7.9
Centroid position (x _c)	1.2	1.3	1.3	1.5	1.3	1.8
<i>Femoral shaft region</i>						
Areal bone mineral density (BMD)	2.3	1.8	2.2	2.2	2.2	3.8
Cross-sectional area (CSA)	2.8	2.1	2.3	2.3	2.4	4.2
Cross-sectional moment of inertia (CSMI)	5.0 ^b	3.8	3.2	3.2	3.7	5.1
Bone width (w)	1.5 ^c	1.2	0.9	0.9	1.1	1.2
Section modulus (Z)	3.7 ^b	2.8	2.8	2.5	3.0	4.5
Endocortical diameter	2.3	1.9	1.5	2.8	1.9	1.4
Mean cortical thickness (CT)	2.7	2.1	2.6	3.1	2.7	4.0
Buckling ratio (BR)	3.6	2.8	3.3	3.5	3.4	5.7
Centroid position (x _c)	0.8	0.7	0.8	1.1	0.8	1.1

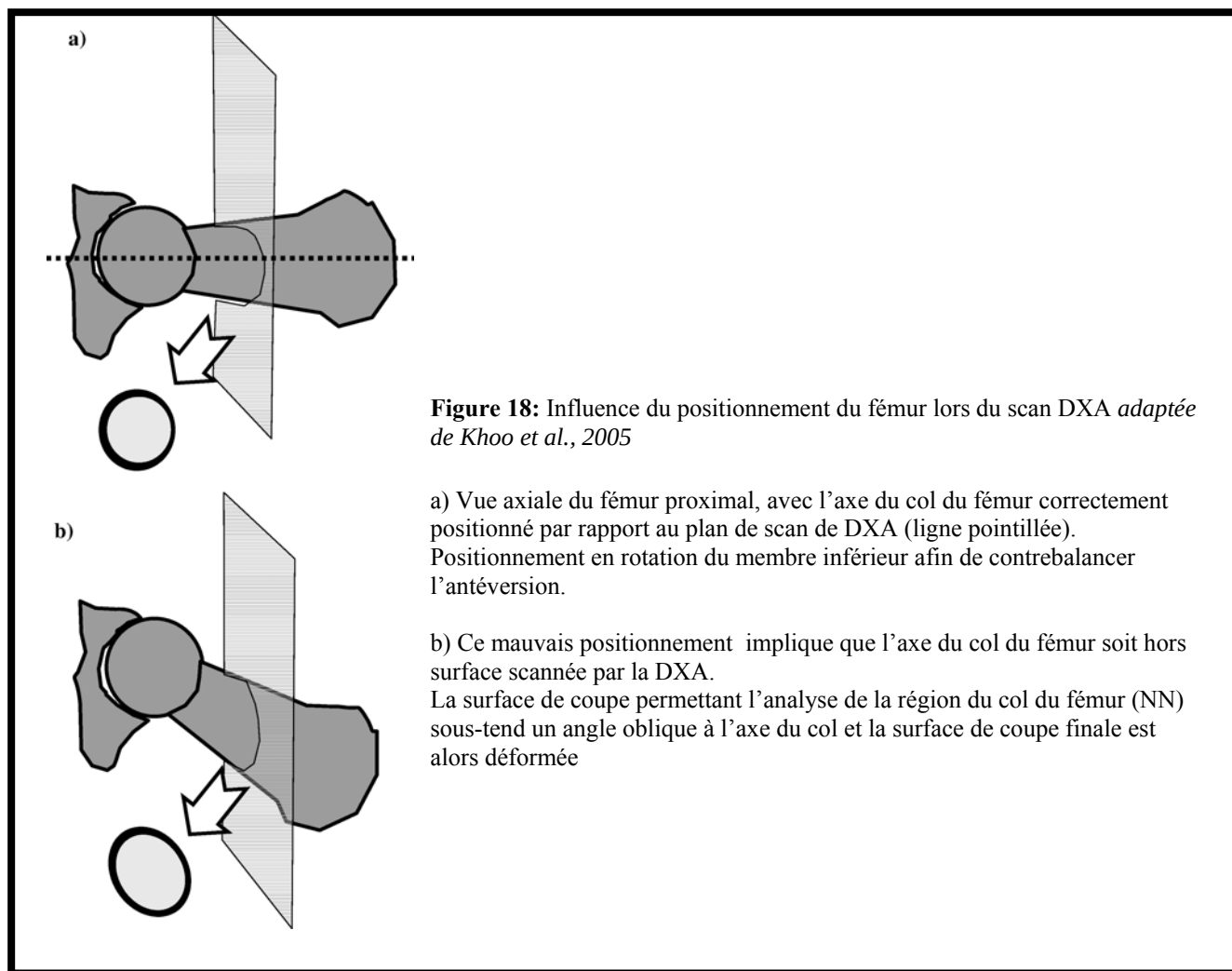
^a Number of scan pairs.
^b P < 0.01 vs. other Hologic models.
^c P < 0.05 vs. other Hologic models.

Figure 17: Reproductibilité de la méthode HSA, tiré de [Khoo, et al., 2005].

Le logiciel génère ainsi des profils des niveaux de gris en trois régions précises : la zone la plus étroite du col du fémur (NN), la zone intertrochantérienne (IT), située sur l'axe du bord interne du grand trochanter au petit trochanter, et enfin la zone de la diaphyse fémorale (FS), située juste au dessus du petit trochanter. Pour chacune de ces trois régions d'intérêts pour lesquelles la DMO a été déterminé, cinq profils parallèles spécifiques sont générés puis moyennés afin d'obtenir les valeurs de CSA, diamètre externe, centre de masse, CSMI, Z et BR. Le logiciel permet également de mesurer l'angle formé entre le col du fémur et l'axe de la diaphyse, ainsi que la longueur du col du fémur qui est définie comme s'allongeant du fond du cotyle jusqu'à l'intersection des axes le long du col. Ces deux derniers paramètres ont été démontrés comme influençant, entre autre, les moments de flexion sur le fémur proximal.

Le principe de cette méthode repose sur le fait qu'une ligne de pixels, perpendiculaire à l'axe longitudinal de l'os, correspond à la projection de la surface de section de ce même os. La largeur de l'os peut être évaluée dans le plan de la projection (2 dimensions) mais en aucun cas dans la troisième dimension. Afin d'estimer l'épaisseur dans la troisième dimension, la valeur du pixel (en g.cm^{-2}) est divisée par la densité moyenne du tissu osseux estimée homogène et régulière à 1.051 g.cm^{-3} .

Malgré sa large application, cette méthode présente également plusieurs limites. Tout d'abord, la qualité de l'image issue de la DXA est optimisée afin de définir la masse minérale osseuse et non les dimensions spatiales. Ensuite, il existe des incertitudes statistiques en niveau de gris (bruit de l'image) et le flou de l'image influence la capacité à détecter les contours particulièrement pour les fémurs relativement fins ou chez les personnes très âgées touchées par une ostéoporose. L'inconvénient majeur est lié au fait que les paramètres géométriques en 3D du fémur donnés par le HSA sont calculés à partir d'une projection 2D de la région osseuse. Cet outil est également extrêmement sensible au positionnement du fémur lors de l'examen : en effet, la rotation plus ou moins prononcée du fémur influe de façon importante sur les résultats HSA. Cela modifie les régions d'intérêt ainsi que l'orientation des surfaces de coupe en particulier au niveau du col du fémur (NN) et de la région intertrochantérienne (IT). Elles ne représentent alors pas la même région anatomique d'un scan à l'autre (Figure 18). L'effet est moindre au niveau de la région de la diaphyse fémorale (FS) car l'axe de la diaphyse a tendance à être parallèle à l'axe de rotation de la hanche [Khoo, et al., 2005].



2. Radiographies

La réalisation de radiographies standard a été largement utilisée dans l'investigation du tissu osseux et dans le diagnostic des fractures ostéoporotiques. L'émission de rayons X se fait par un tube électronique qui impressionne soit un film soit un capteur. Parfois, il est utile de faire une radiographie rachidienne en complément de la DXA afin de détecter les de potentielles anomalies pouvant évoquer l'existence de tassements vertébraux, d'arthrose, de calcifications aortiques ou pancréatiques, la maladie de Paget...Plus récemment, ce sont développées des radiographies du calcanéum pour mesurer des paramètres reflétant la microarchitecture osseuse. Notons cependant que la radiographie reste incontournable dans le diagnostic des fractures.

2.1. La radiogrammétrie

La radiogrammétrie est une application de la radiographie qui permet une évaluation quantitative du tissu osseux. C'est une des plus anciennes méthodes d'analyse du tissu osseux [Gluier, et al., 1997] qui permet la mesure des épaisseurs de l'os, de la corticale et de sa minéralisation à partir d'un fantôme d'aluminium. A l'origine, cette méthode était réalisée sur radiographie [Thorpe, et al., 2004], mais à ce jour, elle peut s'appliquer à d'autres supports à partir du moment où les dimensions de l'os cortical et du canal médullaire soient clairement identifiables (c'est pour cette raison que la mesure doit être effectuée au niveau de la diaphyse de l'os). Le principal paramètre mesuré est l'index cortico-médullaire, qui correspond au rapport entre le diamètre cortical et le diamètre médullaire [Nanyan, et al., 2003, Nanyan, et al., 2005]. Notons cependant que la pertinence de l'analyse est extrêmement dépendante de la qualité de l'image radiographique d'origine [Thorpe, et al., 2004].

2.2. Analyse de texture osseuse : cas spécifique de l'analyse fractale sur radiographies

En imagerie, la « texture » correspond à une zone d'image présentant un aspect homogène pour l'observateur et se distingue ainsi des contours qui caractérisent des transitions brusques [Rolland, et al., 1995]. L'analyse de texture vise donc à caractériser les variations spatiales des niveaux de gris d'une image de projection du tissu osseux, l'effet de projection aboutissant à un recouvrement des travées osseuses.

Il existe différentes techniques d'analyse de texture qui peuvent répondre à des méthodes statistiques, fractales, morphologiques ou d'anisotropie [Benhamou, et al., 2001]. De part les multiples publications sur le sujet au sein de notre laboratoire, nous allons centrer notre description sur l'analyse fractale [Benhamou, et al., 1994, Benhamou, et al., 1996, Benhamou, et al., 2001, Lespessailles, et al., 2006]. Cette méthode permet une analyse spécifique de la complexité et la rugosité de la structure osseuse.



Figure 19: Chou Romanesco, un modèle d'objet fractal naturel

Un objet est dit fractal (de la racine latine *fractus*, qui signifie brisé, irrégulier) lorsqu'il possède la même structure quelle que soit l'échelle d'agrandissement utilisée pour l'examiner [Cortet, et al., 1995]. C'est le cas par exemple du chou Romanesco (Figure 19) ou du flocon de neige. Le calcul de la dimension fractale (D) permet une caractérisation chiffrée de la complexité de la structure, et plus D est élevée plus la texture est rugueuse. D'après cette définition nous pouvons nous apercevoir que le tissu osseux n'est pas un objet fractal en tant que tel et de ce fait qu'il est nécessaire de se baser sur un modèle fractal. L'équipe de [Benhamou, et al., 1994] a développé et validé une technique d'analyse fractale de la microarchitecture osseuse sur radiographies du calcaneum (Figure 20, Figure 21). Elle a permis de déterminer un indice de texture osseuse basée sur une estimation dérivée du Mouvement Brownien Fractionnaire dite méthode de l'estimateur du maximum de vraisemblance. La détermination du paramètre H est réalisée sur une ligne, puis dans 100 à 200 lignes parallèles. Le résultat de cette analyse est exprimé sous la forme du paramètre H , directement relié à la dimension fractale : $H=2-D$. Le moyennage successif dans une direction, puis dans les 36 directions permet de rendre un résultat unique pour une seule image : on parle de la valeur de H_{mean} . D'autres paramètres de texture ont également été utilisés dans la caractérisation de la microarchitecture osseuse comme les matrices de co-occurrence ou encore les longueurs de plages [Lespessailles, et al., 2006, Link, et al., 1998].

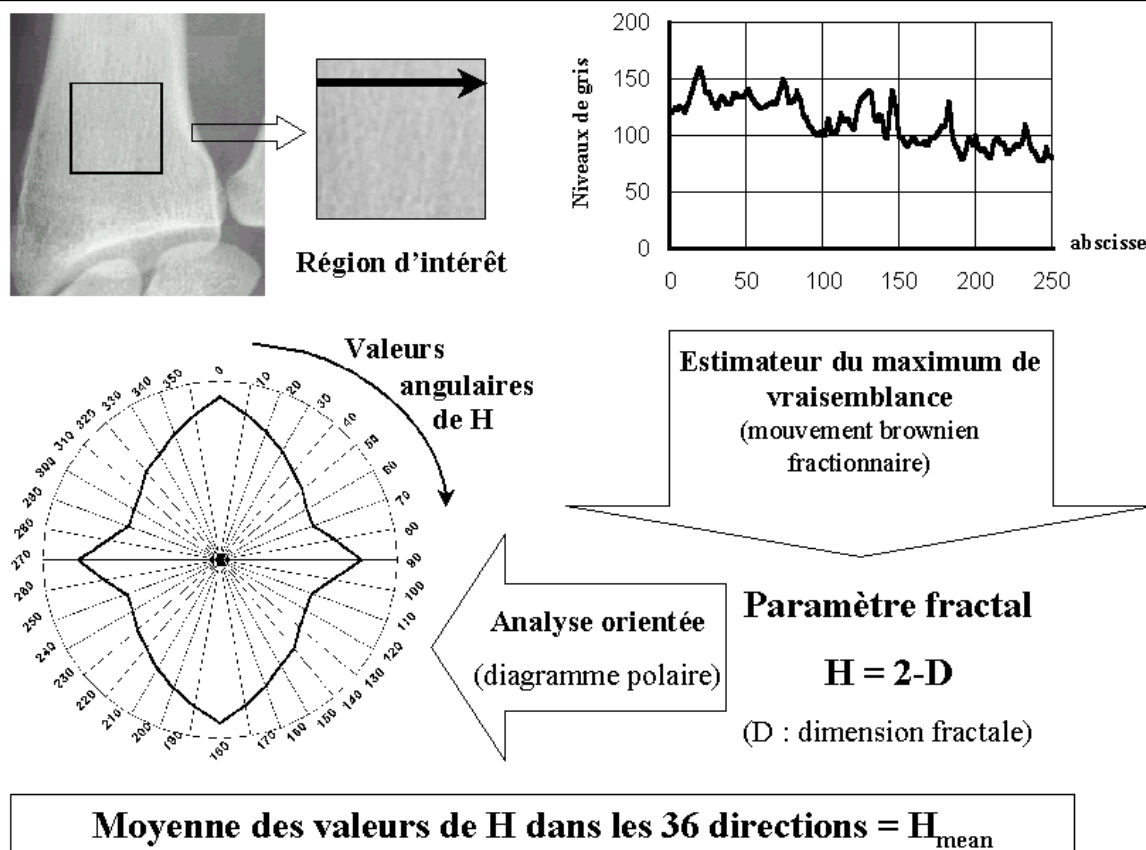


Figure 20: Procédure d'obtention de Hmean.

Cette méthode non invasive, très peu irradiante, précise reproductible et fiable, simple, pratique pour le sujet et l'investigateur, peu coûteuse et applicable à de larges populations [Benhamou, et al., 2001] apparaît comme étant un bon indicateur de la microarchitecture osseuse. Sa complémentarité avec la mesure de DMO surfacique est encore un sujet controversé : en effet, certaines études ont rapporté des corrélations significatives entre le paramètre fractal et la DMO [Majumdar, et al., 2000] et d'autres non [Caligiuri, et al., 1994]. Il a été décrit depuis plusieurs années que l'ostéoporose affecte à la fois la DMO et la microarchitecture osseuse, elle même étroitement liée à la dimension fractale [Lespessailles, et al., 1998, Majumdar, et al., 2000].

Hmean a été décrit comme pouvant discriminer des sujets sains non fracturés et des sujets ostéoporotiques fracturés [Benhamou, et al., 2001, Majumdar, et al., 2000]. La discrimination entre sujets fracturés et non fracturés est meilleure avec la dimension fractale qu'avec la DMO surfacique [Caligiuri, et al., 1994]. Ces résultats suggèrent que l'analyse fractale fournirait effectivement des informations complémentaires de la DMO dans le cadre du diagnostic de l'ostéoporose [Benhamou, et al., 2001, [Pothuau, et al., 1998]. Dans un

cadre différent, [Prouteau, et al., 2004] ont montré que Hmean mesuré au calcanéum était significativement inférieur chez des sportifs ayant eu des fractures de fatigue par rapport à des sportifs n'en ayant jamais eu. Enfin, [Ianc, et al., 2006] ont montré une augmentation de la valeur de Hmean avec la croissance et l'entraînement physique chez une population d'enfants de 8 à 11 ans.

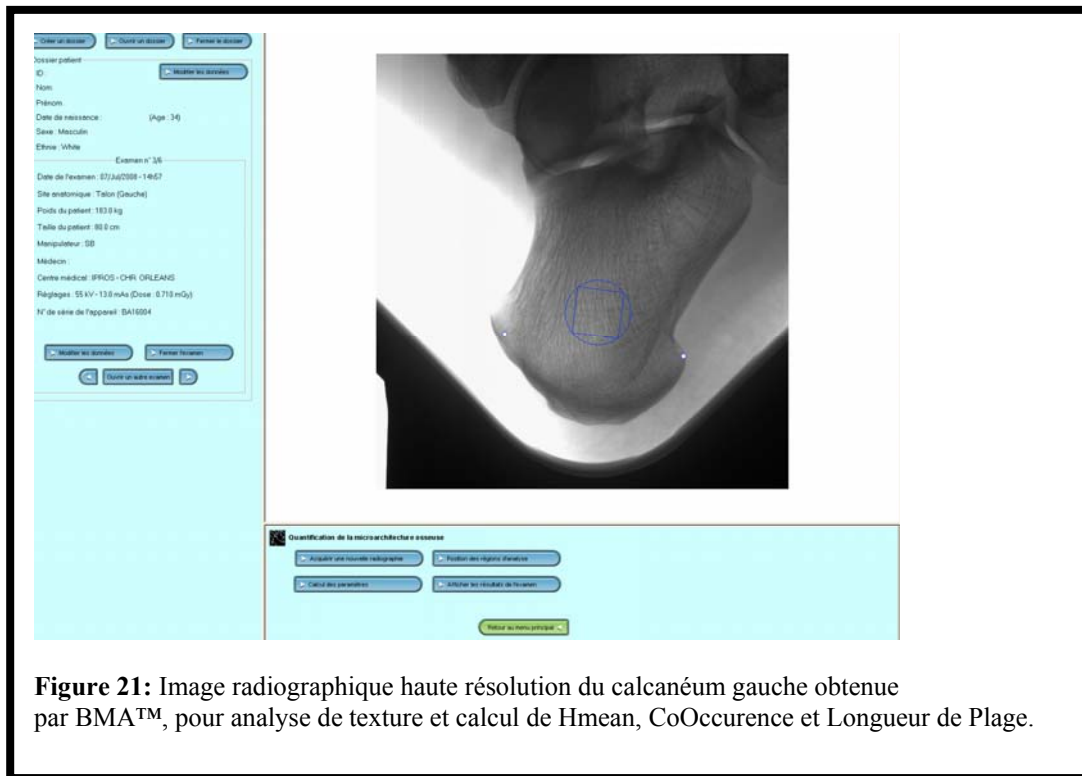


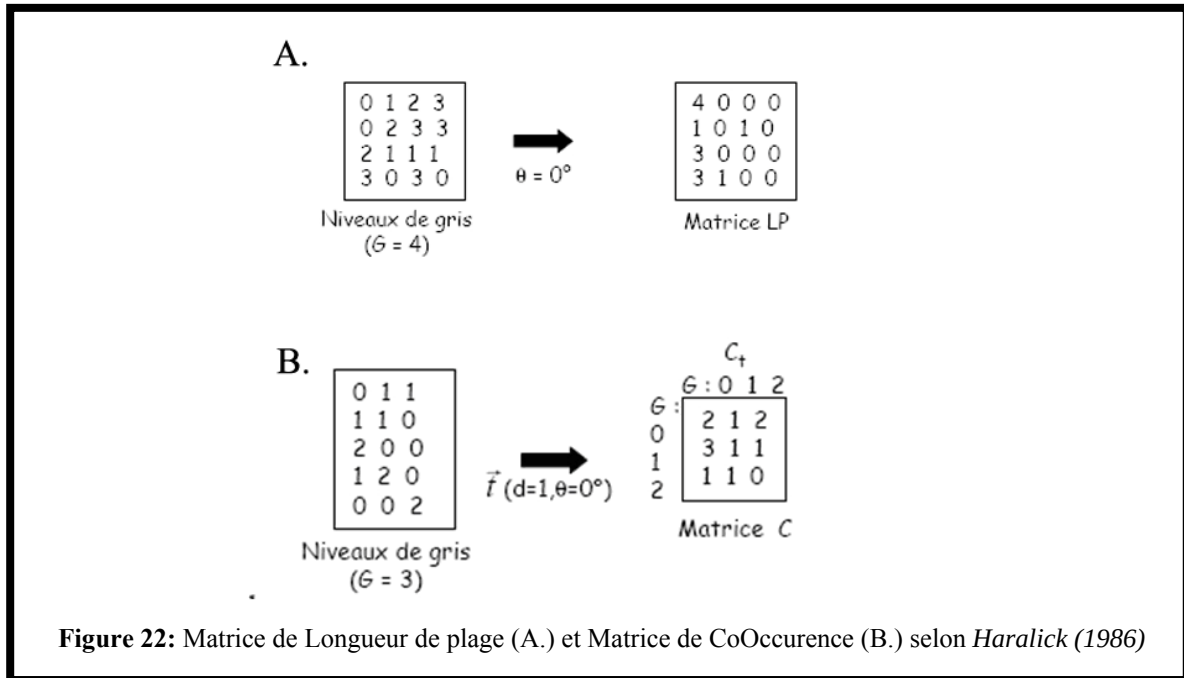
Figure 21: Image radiographique haute résolution du calcanéum gauche obtenue par BMA™, pour analyse de texture et calcul de Hmean, CoOccurence et Longueur de Plage.

D'autres paramètres de texture sont également utilisés : les matrices de co-occurrence correspondant à un aspect de la texture concerne la distribution et la co-occurrence spatiale des niveaux de gris dans une région d'intérêt ; les Longueurs de Plages correspondant au nombre de pixels appartenant à la plage de niveau de gris qui elle-même représente l'ensemble des pixels adjacents d'une image ayant la même valeur de niveau de gris

La co-occurrence peut être résumée comme une matrice dont chaque terme est une probabilité conjointe d'un couple de niveau de gris séparé par une relation spatiale. Elle a été décrite en premier par Haralick [Haralick, 1986]. La matrice de co-occurrence est un tableau C en 2D, où $C_t(i,j)$ indique combien de fois la valeur i coexiste avec la valeur j dans une direction spécifique définie par le vecteur $t = (d,q)$, où j représente un niveau de gris, d est la distance entre 2 pixels et q la direction. Cette matrice est moyennée dans les quatre directions de la ROI (0° , 45° , 90° et 135°) (Figure 22).

Une matrice de longueur de plage (LP) comme un tableau en 2D où les lignes représentent les niveaux de gris de la plage, les colonnes la longueur de la plage et $LP_q(i,j)$

indique le niveau de gris i pour une plage de longueur j dans la direction q . Cette matrice peut également être moyennée dans les quatre directions de la ROI ($0^\circ, 45^\circ, 90^\circ$ et 135°). Ainsi, une texture fine possèdera peu de pixels dans une plage (Figure 22).



3. Ultrasons

L'utilisation des ultrasons dans l'investigation du tissu osseux est relativement récente (années 1990) et a été utilisée dans un premier temps pour définir des paramètres de microarchitecture osseuse. Il est désormais admis que les paramètres ultrasonores sont fortement corrélés à la DMO [Chappard, et al., 1997]. Le principe de fonctionnement est basé sur les modifications de la transmission des ultrasons par l'os minéralisé. Cette méthode est non irradiante, non invasive, peu coûteuse et beaucoup moins encombrante qu'un appareil de DXA.

Les ultrasons sont des vibrations mécaniques dont la fréquence est supérieure à 20kHz. Un appareil à ultrasons est équipé de deux transducteurs : un qui émet le signal et l'autre qui le réceptionne, la zone à analyser se positionnant entre les deux. Le couple émetteur-recepteur peut être l'un en face de l'autre dans le cas de la transmission transverse, ou bien l'un à côté de l'autre dans le cas de la transmission longitudinale. C'est ainsi, que seuls des sites osseux périphériques peuvent être mesurés, comme le calcaneum, les phalanges, ou plus récemment le radius distal. Ces sites osseux ont également été choisis du

fait de la faible quantité de tissus mous qui les entourent, et qui pourraient perturber le signal [Padilla, et al., 2005].

La mesure qui est généralement effectuée correspond à l'atténuation de l'intensité de l'onde ultrasonore (BUA, *Bone Ultrasound Attenuation*) et/ou la vitesse de propagation des ultrasons (SOS, *Speed Of Sound*). L'atténuation peut se définir comme étant la résultante des phénomènes d'absorption et de diffusion dus à l'os, la moelle et les tissus mous [Genant, et al., 1996]. La valeur de BUA a été décrite comme étant un reflet de la DMO [Chappard, et al., 1997] et le SOS est fortement relié au coefficient élastique de l'os, susceptible d'apporter des informations complémentaires et indépendantes de la mesure de référence de la DXA [Chaffai, et al., 2002]. Notons cependant qu'il existe une grande diversité technologique dans les appareils ultrasonores, ce qui rend délicat la comparaison des résultats obtenus avec des appareils différents.

Même si les techniques ultrasonores ont la capacité de refléter les propriétés structurales et matérielles de l'os, l'interaction entre les ultrasons et l'os trabéculaire reste complexe [Padilla, et al., 2005]. Il a été montré que par différentes études que les paramètres classiques mesurés que sont SOS et BUA sont très significativement corrélés aux valeurs de DMO au même site osseux. Les quelques études qui ont analysé la relation entre les paramètres ultrasonores quantitatifs et la microarchitecture osseuse ont montré :

- l'indice principal démontrant l'influence indépendante de la microstructure osseuse sur les paramètres ultrasonores est l'anisotropie acoustique [Padilla, et al., 2005].

- l'influence de la microarchitecture sur les paramètres ultrasonores BUA et SOS est toujours significative même après ajustements à la DMO [Chaffai, et al., 2002, Nicholson, et al., 2001, Nicholson, et al., 1998].

4. Tomodensitométrie Quantitative (Quantitative Computerized Tomodensimetry, QCT)

La tomodensitométrie est apparue à la fin des années 1960 et est plus connue sous le nom de « scanner ». Il existe à ce jour deux types d'appareils dont l'utilisation dépend du site osseux analysé : pour un site plutôt axial et profond comme le rachis lombaire ou le fémur, on utilise le QCT ; pour un site périphérique tel que le tibia, le radius ou le calcaneum on utilise un pQCT (*peripheral Quantitative Computerized Tomodensimetry*).

Le principe de la tomographie est de faire tourner autour du sujet, sur 180°, le couple émetteur-récepteur, afin d'obtenir des projections radiographiques. A partir de ces projections,

il est possible d'obtenir des coupes par reconstruction transversale à l'axe des projections. Pour l'image obtenue, le niveau de gris de chaque pixel correspond au coefficient d'atténuation et à la quantité de matériau ayant absorbé ce rayonnement. Plus l'atténuation sera élevée, plus l'os est dense dans le voxel sera importante, ce qui permet d'obtenir une valeur de DMO volumétrique (contrairement à la DXA qui nous délivre la DMO surfacique) en comparant les valeurs d'atténuation de l'échantillon avec celles d'un fantôme d'hydroxyapatite de densité connue. La tomodensitométrie présente un intérêt majeur : la distinction de l'os cortical et de l'os trabéculaire, permettant d'obtenir la DMO volumique corticale et la DMO volumique trabéculaire d'un site osseux donné. La distinction entre les deux tissus est obtenue par seuillage. L'os cortical a été identifié avec une DMO volumique supérieure à 0.7 g.cm^{-3} [Liu, et al., 2003, Ward, et al., 2005]. Les surfaces corticales et trabéculaires sont mesurées sur chaque coupe grâce à des algorithmes de détection de contours.

La résolution spatiale des scanners (ou QCT) utilisés en routine clinique peut atteindre 300 à 500 μm , pour des coupes de 1 mm environ [Chappard, 2002]. Avec un pQCT, les résolutions que l'on peut obtenir sont de $80\mu\text{m}^3$ car il est possible d'augmenter l'irradiation sur des sites périphériques tels que le radius, le tibia et le calcaneum [Chappard, 2002]. La dose d'irradiation moyenne est de l'ordre du μSv , contre environ 100 μSv pour la QCT [Felsenberg, et al., 1998].

5. Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

L'IRM est utilisée depuis quelques années seulement dans l'exploration des propriétés structurales du tissu osseux. Cette technique a connu d'importants développements *in vivo* du fait de son caractère non irradiant et de son pouvoir à distinguer le tissu osseux de la moelle osseuse. En effet, le premier est très pauvre en protons alors que la seconde en contient énormément.

Les protons possèdent un moment magnétique et se comportent comme des petits aimants. Lorsqu'ils sont placés dans un champ magnétique comme celui que l'on trouve à l'intérieur du tunnel de l'IRM, ils s'orientent alors tous selon la direction du champ. Ils sont animés d'un mouvement d'oscillation, appelée précession, dont la fréquence est proportionnelle au champ magnétique. Il apparaît indispensable de connaître cette fréquence afin de créer le phénomène de résonance magnétique. Pour un champ de 1,5 Tesla, couramment rencontré en routine clinique, cette fréquence vaut 63,8 MHz.

Le moment magnétique global, proportionnel au nombre de protons, est si faible par rapport au champ magnétique de l'appareil qu'il va devoir être dévié de la direction du champ principal. On utilise pour ce faire une onde de radiofréquence (RF) qui est un champ magnétique dont la fréquence correspond précisément à la fréquence de précession des protons : c'est ce que l'on appelle la condition de résonance. Dès que l'onde RF cesse, le moment magnétique revient à l'équilibre : c'est le phénomène de relaxation. Ce retour à l'équilibre va être plus ou moins rapide selon les tissus. C'est ce signal qui lui est variable en fonction des tissus qui va être mesuré pendant cette phase de relaxation grâce à une antenne réceptrice. L'amplitude des signaux est représentée en niveau de gris. Enfin, le codage spatial de la zone analysée est lui aussi assuré par une variation locale du champ magnétique.

Dans le cadre de l'étude de la géométrie osseuse, l'IRM offre la possibilité d'étudier l'interaction entre le tissu osseux et le tissu musculaire [Ducher, et al., 2005]. Cette opportunité est particulièrement intéressante dans la mesure où l'os et le muscle sont liés d'un point de vue fonctionnel [Frost H.M., 2000]. Certains auteurs pensent que les principales contraintes qui s'exercent sur les pièces osseuses proviennent des muscles [Frost H.M., 2000, Schoenau, et al., 2002b]. L'autre avantage réside bien entendu dans l'aspect non irradiant de cette technique. Malheureusement, l'examen est long et coûteux et le manque d'accessibilité aux imageurs IRM empêche l'application de cet outil à de larges populations. De plus, cet appareil est extrêmement sensible aux micromouvements et accentue ainsi la difficulté de son utilisation.

6. Histomorphométrie

Il s'agit d'une méthode invasive où il est nécessaire d'effectuer une biopsie osseuse de la crête iliaque. C'est la seule méthode actuellement disponible *in vivo* permettant d'analyser la microarchitecture de l'os à l'échelle d'une dizaine de microns. Une carotte d'environ 8 mm est prélevée puis découpée en sections de l'ordre du micron d'épaisseur, grâce à un microtome pour l'histomorphométrie, et à l'aide d'un microscope optique ou analysé en bloc pour utilisation en *micro computerized tomography* (μ CT).

Afin d'apprécier l'épaisseur du tissu ostéoïde et le front de calcification, l'analyse se fait sur l'os non décalcifié. L'os décalcifié est utilisé afin d'analyser la structure trabéculaire et corticale ou encore les lacunes de résorption... Les coupes peuvent également être colorées : par exemple le double marquage à la tétracycline permet d'observer la vitesse de minéralisation en mesurant la distance entre deux fronts de calcification. L'analyse de la

microarchitecture en 2D en histomorphométrie ne rend pas compte de la structure 3D de l'os et par conséquent doit être complétée par une analyse 3D en μ CT.

Même si cette méthode est encore considérée comme une référence pour l'analyse du tissu osseux *in vitro*, elle présente deux inconvénients majeurs. En effet, elle présente un caractère invasif ce qui la rend inapplicable à de vastes populations.

B. METHODES D'ANALYSE BIOCHIMIQUE DU METABOLISME OSSEUX

1. Marqueurs biochimiques de la formation osseuse

Ils sont des produits directs ou indirects des ostéoblastes actifs et sont le reflet de différents aspects de la fonction ostéoblastique et de la formation osseuse. Actuellement, les marqueurs de la formation osseuse se mesurent dans le sérum ou le plasma [Delmas, et al., 2000, Garnero, et al., 2000] (Tableau 1).

1.1. La Phosphatase Alcaline Osseuse (PAO)

La PA totale consiste en un pool sérique de plusieurs isoenzymes issues de divers tissus aussi variés que le foie, l'os, l'intestin et le placenta. Chez les adultes dont la fonction hépatique est normale, environ 50 % de l'activité sérique provient du foie et les 50 % restant de l'os [Greene, et al., 1970]. Plusieurs techniques ont été développées pour essayer de différencier les deux isoformes principales de la PA circulante, notamment l'étude de la thermolabilité, l'électrophorèse et plus récemment l'immuno-assay. La spécificité des ces techniques n'est toutefois jamais parfaite et en cas de forte élévation de la PA hépatique, la PA d'origine osseuse risquera d'être également élevée. Il semble donc important d'évaluer la PA spécifique osseuse.

1.2. Ostéocalcine (OC)

Le rôle précis de l'ostéocalcine n'est pas encore clairement établi, mais de récentes études ont suggéré qu'elle était impliquée dans le remodelage osseux via un mécanisme de feedback négatif [Delmas, et al., 2000].

L'ostéocalcine sérique est considérée comme un marqueur spécifique de l'activité ostéoblastique, et ses taux sont fortement corrélés aux paramètres de la formation osseuse. En revanche, du fait qu'elle soit très rapidement dégradée dans le sérum, l'hétérogénéité des fragments (constitués en partie de la molécule intacte, et en partie de divers fragments) limite

son application clinique en tant que marqueur spécifique de la formation. On considère alors sa mesure comme le reflet du remodelage osseux [Delmas, et al., 2000].

Le dosage de l'ostéocalcine peut s'effectuer par la méthode ELISA. De part son rythme nyctéméral spécifique (la valeur pic se situe entre 00h et 08h), il apparaît nécessaire d'effectuer le prélèvement sanguin toujours à la même heure. Notons que les taux d'ostéocalcine augmentent avec l'âge jusqu'à la puberté, que chez la femme ils augmentent à la ménopause et que les sujets de race noire ont les valeurs généralement plus faibles. Les valeurs usuelles sont 5,2 à 37 ng/ml pour les hommes et 7,7 à 39,4 ng/ml chez les femmes.

1.3. Les propeptides du procollagène de type I (PIP)

Les propeptides du procollagène de type I (PIP) sont dérivés du collagène de type I, où ils sont clivés sous forme de peptides d'extension amino-(PINP) circulant dans le sang comme trimère et monomère et sous forme de carboxy-(PICP) terminaux qui est une molécule trimérique globulaire simple [Garnero, et al., 1998, Seibel, 2000]. Ces deux formes de propeptides sont synthétisées selon des proportions stœchiométriques et sont considérées comme des mesures quantitatives du collagène de type I nouvellement formé. PINP et PICP ne sont pas os-spécifique car le collagène de type I est également synthétisé au niveau de la peau, de la dentine, de la cornée, des vaisseaux, du fibrocartilage et des tendons [Szulc, et al., 2001]. Cependant ces tissus ont un turnover plus lent que l'os : ainsi, quasiment toutes les propeptides circulantes sont issues du tissu osseux. Les concentrations sériques de PINP sont plus corrélées aux paramètres histomorphométriques de la formation osseuse que les concentrations de PICP. Cependant, les résultats de PINP peuvent être différents car les immuno-assays disponibles s'avèrent être spécifiques du monomère ou du trimère de PINP [Melkko, et al., 1996]. Notons enfin que les taux de ces propeptides dans le sang ont été décrits comme reflétant la quantité de collagène nouvellement synthétisée [Singer, et al., 2008].

Marqueur	Origine	Prélèvement	Spécificité
Phosphatase alcaline totale (ALP)	Os, foie, intestin, rein, placenta	Sérum	Spécifique de la formation en l'absence d'atteinte hépatique et biliaire
Phosphatase alcaline osseuse (bALP)	Os	Sérum	Spécifique de la fonction ostéoblastique
Ostéocalcine (OC)	Os, dentine	Sérum	Spécifique de la formation osseuse
Propeptide C-terminal du procollagène de type 1 (PICP)	Os, tissus mous, peau	Sérum	Produit de synthèse des ostéoblastes et fibroblastes
Propeptide N-terminal du procollagène de type 1 (PINP)	Os, tissus mous, peau	Sérum	Produit de synthèse des ostéoblastes et fibroblastes Partiellement incorporé à la matrice

Tableau 1: Marqueurs de la formation osseuse, *adapté de Garnero et al., 2000*

2. Marqueurs biochimiques de la résorption osseuse

Autant les marqueurs de la formation osseuse sont de nature sérique, autant les marqueurs de la résorption peuvent être sériques ou urinaires. En revanche, les marqueurs urinaires sont désormais beaucoup moins utilisés dans l'évaluation de l'état du remodelage osseux que les marqueurs sériques, en particulier de part le fait que la variabilité de la mesure soit plus faible [Singer, et al., 2008] (Tableau 2).

2.1. Marqueurs sériques

2.1.1 Ctx (C-telopeptide of collagen I)

Ils sont libérés lors de la dégradation du collagène mature et se retrouvent alors dans la circulation sanguine. Ces éléments (ou cross Laps) font partie des bio marqueurs les plus spécifiques de l'activité ostéoclastique pour des dosages plasmatiques. L'épitope reconnu par le dosage ELISA est une séquence sur la chaîne α -1 du collagène de type I, AHD- β -GGR où

le peptide qui se lie entre les résidus de glycine et d'aspartate est réarrangé post-translationnellement du groupe carboxyl α vers β [Rosen, et al., 2000]. Comme la β -isomérisation est lente [Bonde, et al., 1997], les fragments peptiques qui contiennent le groupe isomérisé seront dérivés du collagène osseux présent depuis longtemps, confirmant ainsi la capacité des Ctx à être un marqueur spécifique de la résorption osseuse.

Notons que le prélèvement sanguin doit être effectué le matin à jeun afin d'éviter la phase de diminution importante des taux après manger : les taux de Ctx peuvent varier jusqu'à 60% en une journée, d'où l'importance d'effectuer la prise de sang toujours au même moment [Wichers, et al., 1999].

2.1.2 Sialoprotéine osseuse

La sialoprotéine osseuse est une glycoprotéine phosphorylée de poids moléculaire d'environ 70-80 kDa et qui correspond à 5-10% de la matrice osseuse non-collagénique [Delmas, et al., 2000]. Elle est synthétisée par les ostéoblastes et les odontoblastes mais a également été retrouvée dans les ostéoclastes [Chen, et al., 1991]. Elle possède dans sa séquence primaire un site Arg-Gly-Asp qui lui permet de se fixer au récepteur de type intégrine des cellules osseuses ainsi qu'à la chaîne alpha 2 des molécules de collagène [Fujisawa, et al., 1995].

2.1.3 Phosphatase acide tartrate résistante (TRACP)

La TRACP est une metallo-enzyme monomérique ayant subi une glycosylation, de poids moléculaire 35kDa. Elle existe sous deux sous-isoformes nommés 5a et 5b, et dont TRACP-5b a été démontré comme étant caractéristique des ostéoclastes [Halleen, et al., 1999]. Elle est synthétisée en grande quantité par les lysosomes de l'ostéoclaste et constitue un marqueur de différenciation de ces dernières. Toutes les activités de cette enzyme, contribuent à une hydrolyse de la matrice organique.

2.2. Marqueurs urinaires

2.2.1 Hydroxyproline

L'hydroxyproline résulte de l'hydroxylation post-traductionnelle des résidus de proline et représente 12-13% des acides aminés du collagène mature [Seibel, 2000]. Après dégradation des collagènes tissulaires, il est libéré à 90% dans la circulation sanguine sous forme libre. Cette fraction libre ne peut pas être réutilisée pour la synthèse *de novo* du collagène. Presque la totalité de l'hydroxyproline libre est réabsorbée au niveau rénal : la

concentration urinaire totale d'hydroxyproline représente seulement 10% du catabolisme du collagène [Garnero, et al., 2000]. En raison du remodelage important du collagène osseux comparativement aux autres collagènes tissulaires, une grande partie du pool urinaire d'hydroxyproline provient du catabolisme du collagène osseux. En revanche, notons que cette spécificité reste à modérer car la fraction C1q du complément participe jusqu'à 40% au pool urinaire [Krane, et al., 1977].

2.2.2 Pyridinoline (PYD) / Hydroxypyridinoline (DPD)

Il a été démontré depuis plusieurs années que le dosage de la PYD et de la DPD était un indice capable de refléter de façon sensible et spécifique le processus de résorption osseuse. PYD et DPD sont deux molécules de pontage trivalentes non réductibles, qui permettent de stabiliser des molécules de collagène au sein de la matrice extracellulaire [Garnero, et al., 2000]. La PYD est présente dans de nombreux tissus tels que le cartilage, l'os, les vaisseaux sanguins, les ligaments, l'intestin ou le muscle [Eyre, et al., 1984]. La DPD présente une distribution tissulaire moins étendue et est ainsi présente en quantité importante dans le tissu osseux [Eyre, et al., 1984]. Lors de la dégradation du collagène, ces molécules sont libérées dans la circulation puis ensuite excrétées dans les urines à 40 % sous forme libre et à 60% sous forme conjuguée à des peptides de différentes masses moléculaires [Fujimoto, et al., 1983]. Le tissu osseux étant le siège d'un remodelage intense, la majorité de ces molécules retrouvées dans les urines provient de l'os.

2.2.3 Ntx (*N-telopeptide of collagen I*)

Comme les pyridinolines ne sont pas métabolisées et sont largement excrétées en tant que petites peptides lorsqu'ils sont produits par la résorption osseuse ostéoclastique, des immuno-asays ont été développés afin de mesurer précisément le fragment collagénique nécessaire, dans les urines (ou le sérum). Les Ntx, (*N-telopeptide of collagen I*) ont été les premiers à être utilisés. Cette partie NTx est complètement générée par la protéolyse ostéoclastique. Les résultats de la deuxième urine du matin sont significativement corrélés à ceux après collection sur 24h, ce qui simplifie l'évaluation du patient.

Marqueur	Origine	Prélèvement	Spécificité
Hydroxyproline totale et dialysable (OH-pro)	Os, cartilage, tissus mous, peau	Urine	Tous collagènes fibrillaires et dans des molécules collagéniques (C1q et l'élastine) Présent dans le collagène mature et néosynthétisé.
Pyridoline (PYD)	Os, cartilage, tendon, vaisseaux, synoviale	Urine Sérum	Collagène mature seulement, concentration maximale dans le cartilage et l'os, absent de la peau.
Désoxypyridoline (DPD)	Os, dentine	Urine Sérum	Collagène mature seulement, concentration maximale dans l'os, absent de la peau.
C-télopeptide du collagène de type I (ICTP)	Os, peau	Urine Sérum	Collagène de type I avec contribution osseuse préférentielle. Paramètre peu sensible dans l'ostéoporose.
C-télopeptide du collagène de type I (alphaTX, betaCTX)	Os et autres tissus contenant du collagène de type I	Urine Sérum	Collagène de type I préférentiellement d'origine osseuse
N-télopeptide du collagène de type I (NTX)	Os et autres tissus contenant du collagène de type I	Urine Sérum	Collagène de type I préférentiellement d'origine osseuse
Gal actosyl-hydroxylysine (Gal-Hyl)	Os essentiellement	Urine Sérum	Collagène et protéines collagéniques, essentiellement osseux
Siatoprotéine osseuse	Os, dentine, cartilage hypertrophique	Sérum	Semble refléter essentiellement l'activité ostéoclastique
Phosphatase acide tartrate résistante (TRAP)	Os, plaquettes	Plasma Sérum	Ostéoclastes, plaquettes, érythrocytes, l'isoenzyme 5b est préférentiellement ostéoclastique.

Tableau 2: Marqueurs de la résorption osseuse, adapté de *Garnero et al., 2000*

III. Données cliniques : les différents facteurs régulant et interagissant avec le tissu osseux.

A. IMPLICATION GENETIQUE : HERITABILITE

Le rôle majeur de l'héritabilité sur le tissu osseux a été mis en évidence pour la première fois dans les années 80 au travers d'études chez des jumeaux [Pocock NA, 1987] et a été largement confirmé depuis [Arden, et al., 1997, Dequeker, et al., 1987, Flicker, et al., 1995], [Harris, et al., 1998, Knapp, et al., 2003, Slemenda, et al., 1991], [Knapp, et al., 2003].

L'estimation du rôle relatif de l'hérédité sur les paramètres osseux varie selon les auteurs : les études intergénérationnelles estiment que les facteurs génétiques expliquent 50 à 70% de la variance de la DMO alors que pour les études menées chez les jumeaux elle est estimée entre 80 et 90% [Garabedian, 1995, Krall, et al., 1993]. Notons que le poids de corps et en particulier la masse maigre, a été démontré comme étant le paramètre anthropométrique le plus explicatif parmi les facteurs environnementaux affectant les valeurs de DMO [Flicker, et al., 1995, Nguyen, et al., 1998, Seeman, et al., 1996, Slemenda, 1995, Smerdely, et al., 2000]. Pourtant, l'héritabilité pour la masse maigre au corps entier a été estimée entre 56% et 60% pour la force musculaire de la jambe. Lorsque les valeurs ont été ajustées aux variables relatives au muscle, il a été mis en évidence une diminution de la variance totale de la DMO au col du fémur d'environ 20% et de d'environ 7% aux vertèbres lombaires [Arden, et al., 1997]. Ainsi, nous pouvons expliquer les différences d'estimation du taux d'héritabilité par la différence dans les paramètres d'ajustement utilisés.

L'héritabilité évaluée par les études intergénérationnelles n'est que la traduction de l'influence combinée des facteurs génétiques et environnementaux à l'origine de la ressemblance phénotypique entre une mère ou un père et ses enfants [Francois, et al., 1999]. Le pourcentage d'héritabilité généralement retenu, toutes études confondues, avoisine les 80%.

B. STATUT NUTRITIONNEL

Parmi les facteurs nutritionnels influençant la masse osseuse se trouvent des micronutriments (calcium, vitamine D), des macronutriments (protéines) et les phyto-oestrogènes. La production de matrice osseuse implique également les vitamines C et K et le phosphore intervient dans les activités cellulaires et la déposition du minéral osseux [Heaney, et al., 2000].

Afin d'assurer un dépôt optimal de minéral osseux, il semble approprié d'adopter un régime alimentaire riche en protéines, en vitamine C (nécessaire à la synthèse du collagène), en vitamine A (qui influence sur le rapport ostéoblastes/ostéoclastes) et en vitamines B12 de même qu'en minéraux (calcium, phosphore, magnésium, manganèse...).

1. Calcium

Du fait que le calcium soit le constituant majeur du squelette et que le développement de la masse osseuse soit un facteur déterminant du risque d'ostéoporose, de nombreuses études se sont intéressées aux effets de la supplémentation calcique sur le tissu osseux. Différents protocoles ont été mis en place : randomisés, en double-aveugle ou encore comparatifs contre placebo [Heaney, et al., 2000]. Ces différentes études ont été menées au sein de populations d'âges variés : prépubères [Bonjour, et al., 1997, Cameron, et al., 2004, Chevalley, et al., 2005, Konstantynowicz, et al., 2007, Lee, et al., 1994], péripubères [Molgaard, et al., 2004], fin de la puberté [Matkovic, et al., 2005, Prentice, et al., 2005, Stear, et al., 2003], adultes [Winters-Stone, et al., 2004], personnes âgées.

Il a été démontré une meilleure augmentation des valeurs de masse osseuse chez des enfants supplémentés en calcium par rapport à des témoins [Johnston, et al., 1993, Lee, et al., 1994]. De leur point de vue, Bonjour [Bonjour, et al., 1997] ont montré chez des filles prépubères que la supplémentation calcique entraînait des augmentations significatives en taille des os et masse osseuse. De plus, l'augmentation de la masse osseuse en réponse à ce type de supplémentation était d'autant plus importante lorsque les valeurs initiales de consommation calcique étaient basses.

L'influence des apports calciques sur l'acquisition osseuse a également été étudiée chez des populations de sportifs ou en réponse à une activité physique [Courteix, et al., 2005], [Bass, et al., 2007, Recker, et al., 1992]. C'est ainsi qu'il a été mis en évidence qu'une supplémentation en calcium permettait de potentialiser l'effet de l'activité physique associée [Courteix, et al., 2005], [Bass, et al., 2007, Recker, et al., 1992] sur le tissu osseux. Ainsi, l'activité physique qui stimule l'accrétion osseuse, a besoin également d'apports calciques élevés pour être totalement effective. Il a également été montré qu'un apport en calcium d'au moins 1g/jour était nécessaire pour obtenir des effets significatifs avec l'activité physique [Recker, et al., 1992] (Tableau 3).

Tranche d'âge	Apports conseillés (mg/jour)
Enfant 1–3 ans	500
Enfant 4-9 ans	800
Adolescent 10-18 ans	1200
Adulte au delà de 18 ans	900
Femme au delà de 55 ans	1200
Homme au delà de 65 ans	1200
Femme enceinte (3 ^{ème} trimestre) ou allaitante ou après allaitement	1000

Tableau 3: Apports nutritionnels conseillés en calcium selon la tranche d'âge, pour la population française, tiré du site www.afssa.fr

Malgré toutes ces études, l'apport conseillé en calcium nécessaire à l'acquisition d'un pic de masse osseuse maximal n'a pas été clairement établi [Heaney, et al., 2000]. Cet apport varie selon l'âge et le pays considéré. En France, en 2001, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA) a établi les apports calciques recommandés selon le type de population prise en considération (AFSSA, 2001).

2. Vitamine D

Une supplémentation en vitamine D, lorsqu'elle est associée à une supplémentation calcique, serait également un facteur protecteur de l'ostéoporose [New, 2001].

L'insuffisance vitaminique D peut être responsable d'une hyperparathyroïdie secondaire, associée à une perte osseuse accrue et un risque élevé de fracture (Tableau 4).

Tranche d'âge	Apports conseillés (µg/jour)
Enfants 1-3 ans	10
Enfants 4-12 ans	5
Adolescents 13-19 ans	5
Adultes	5
Personnes âgées	10
Femmes enceintes et allaitantes	10

Tableau 4: Apports nutritionnels conseillés en vitamine D selon la tranche d'âge, pour la population française, tiré du site www.afssa.fr

3. Protéines

Il a été démontré qu'un apport alimentaire riche en protéines augmente les taux sériques d'IGF-1 et va ainsi influencer de façon bénéfique la formation osseuse durant la croissance [Thissen, et al., 1994] et peut également diminuer les risques de fractures plus tard dans la vie [Aoe, et al., 2001, Toba, et al., 2000]. Leur carence est une des grandes composantes de la malnutrition infantile très répandue dans les pays en voie de développement. Cependant, un apport trop élevé en protéines induirait une balance calcique négative et augmenterait la perte osseuse par le biais d'une acidose [Rizzoli, et al., 2004]. Enfin, une alimentation trop riche en sel augmente la fuite urinaire de calcium et aurait un effet négatif sur le calcium osseux [Matkovic, et al., 2005].

D'autre part, il a été observé dans la littérature que les protéines issues du lait pourraient être un des macronutriments principalement responsable de l'optimisation du pic de masse osseuse ainsi que de la réduction du risque d'ostéoporose [Aoe, et al., 2001].

4. Rôle des phytoestrogènes et des isoflavones de soja

Récemment, les effets bénéfiques de différentes classes de phytoestrogènes présents dans la nature sur la santé humaine ont été mis en évidence [Arena, et al., 2002]. Les phytoestrogènes sont des molécules d'origine végétale qui présentent une bio activité estrogénique [Arena, et al., 2002, Miksicek, 1994].

De nombreuses controverses persistent quant à l'influence des phytoestrogènes sur la masse osseuse et le risque d'ostéoporose. Il a été décrit dans certaines études que ces derniers pourraient avoir un rôle bénéfique de préservation de la masse osseuse [Messina et al., 1995] [Agnusdei, 1998]. En revanche, en 2001, le groupe de recherche et d'information sur l'ostéoporose (GRIO) affirme que les phytoestrogènes, au même titre qu'une alimentation riche en soja, n'ont pas de place dans le traitement de l'ostéoporose car ils n'ont aucune action démontrée sur la densité osseuse. Cela a été confirmé quelques années plus tard par une autre équipe de travail [Kreijkamp-Kaspers, et al., 2004].

C. STATUT METABOLIQUE ET HORMONAL ET TISSU OSSEUX

1. Adipocytokines

1.1.Leptine

La leptine aurait une implication importante dans le système osseux [Trayhurn, 2005]. En revanche, ses effets et ses modes d'action sur l'os sont controversés, que se soit chez l'homme ou chez l'animal : ils sont tantôt bénéfiques [Steppan, et al., 2000], tantôt délétères [Ducy, et al., 2000] selon les études.

Ainsi, il a été montré que des injections intracérébroventriculaires de leptine chez des souris ob/ob entraînait une diminution de la Densité Minérale Osseuse [Ducy, et al., 2000]. Ces résultats suggèrent donc une régulation centrale, dépendante de la stimulation du système nerveux sympathique agissant directement au niveau des cellules ostéoclastiques [Takeda, et al., 2002], qui serait inhibitrice de la formation osseuse. Au contraire, l'équipe de Liu [Liu, et al., 1997] montre que ces mêmes injections aurait un effet positif, stimulant la formation d'os cortical et d'endoste, diminuant la concentration d'adipocytes au niveau médullaire. Ces deux études, malgré des résultats opposés, suggèrent l'existence d'une **action centrale** via l'hypothalamus de la leptine.

L'hypothèse la plus aboutie semble être celle avancée par [Thomas, et al., 2005] et reprise par [Bonnet N, 2005], qui tend à expliquer que les effets de la leptine sur l'os résulteraient de la balance entre deux voies d'action différentes : une **voie centrale inhibitrice** agissant par le biais des noyaux ventraux hypothalamiques et du système β -adrénergique, et une **voie périphérique stimulatrice** agissant directement par la liaison de la leptine à ses récepteurs spécifiques, exprimés par les cellules ostéoblastiques. Il a été récemment décrit que l'effet bénéfique de la leptine sur le tissu osseux se manifesterait principalement par la stimulation de l'axe GH-IGF1 et l'inhibition du neuropeptide Y qui est un inhibiteur de la formation osseuse [Hamrick, et al., 2008].

Enfin, la leptine aurait également une action régulée par la différence en terme d'adiposité et d'innervation [Hamrick, 2004]. Ainsi, les os longs qui sont peu innervés seraient plus sensibles à l'action hormonale de la leptine et les vertèbres, qui sont plus innervées auraient un effet inverse [Warden, et al., 2005].

1.2.Adiponectine

La relation entre les taux d'adiponectine et le statut osseux n'a été que très peu étudié. L'une des premières études traitant de ce sujet est celle de [Lenchik, et al., 2003] qui suggère

que l'adiponectine transmet un signal du tissu adipeux vers le tissu osseux. En effet, il existait dans cette étude, des corrélations négatives significatives entre l'adiponectine et la masse osseuse, ce qui a été confirmé par d'autres études [Huang, et al., 2004]. Plusieurs caractéristiques de l'adiponectine tendent à prouver son rôle dans la régulation du métabolisme osseux : dans un premier temps, il a été mis en évidence que les ostéoblastes exprimaient les récepteurs de l'adiponectine [Luo, et al., 2005] ; de plus, elle montre des similarités structurelles avec la famille des TNF α , qui inclus les RANK-L et l'OPG, qui sont impliquées dans la régulation de l'ostéoclastogénèse. L'adiponectine activerait [Tsao TS, 2002] aussi bien qu'inhiberait [Ouchi N, 2000] NF- κ B, facteur de transcription ubiquitaire prédominant dans l'ostéoclastogénèse, et donnant ainsi un mécanisme via lequel l'adiponectine affecterait l'os.

L'adiponectine a été montré également comme stimulant la prolifération et la différenciation des ostéoblastes de façon dose dépendante [Luo, et al., 2005]. L'adiponectine recombinée préviendrait l'adipogénèse dans la moelle osseuse dérivée de pré-adipocytes, suggérant ainsi qu'elle peut influencer sur l'environnement de la moelle. De plus, l'adiponectine est structurellement similaire à la CORS26 (***C**ollagenous **R**epeat-containing **S**equences of 26-*kDa* protein*), une nouvelle protéine découverte dans une ligne de fibroblastes embryonnaires de souris, qui est censé être impliqué dans la croissance osseuse [Maeda N, 2001]. Ainsi, même si le rôle précis de l'adiponectine sur le tissu osseux reste à définir, de nombreuses interactions ont été mises en évidence.

2. Les interleukines

Il a été décrit que certaines cytokines jouaient un rôle prépondérant dans la régulation locale de l'action des cellules osseuses [McCormick, 2007].

Les interleukines 6 (IL-6) et -11 (IL-11) ont des effets inverses. En effet, l'IL-6 active la résorption osseuse en stimulant l'expression de facteurs déclenchant la différenciation et la prolifération des ostéoclastes, par les cellules ostéoblastiques. L'IL-6 agit également directement sur les précurseurs ostéoclastiques hématopoïétiques afin d'activer leur différenciation en ostéoclastes. A l'inverse, l'IL-11 stimulerait la formation d'ostéoblastes à partir des cellules souches mésenchymateuses du stroma médullaire. L'action de l'IL-11 sur les os s'effectuerait par l'intermédiaire d'une augmentation de l'action de la BMP-2 sur les cellules osseuses, en stimulant la différenciation et la prolifération des ostéoblastes [Takeuchi, et al., 2002].

De son côté, l'IL-1 a des effets sur l'os qui sont contradictoires : d'une part, elle stimulerait la résorption osseuse et d'autre part elle augmenterait la synthèse du collagène et la formation osseuse [Canalis, 1986, Thomson, et al., 1986].

Enfin, le TNF- α inhibe la production du collagène au niveau des ostéoblastes et augmente la résorption osseuse [Bertolini, et al., 1986, Canalis, 1987]. D'autre part, il serait capable d'influencer positivement la lignée ostéoblastique [Bertolini, et al., 1986, Canalis, 1987].

3. Hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes participent de façon physiologique à la régulation de l'homéostasie phosphocalcique, à la croissance et à la maturation du tissu osseux [Mosekilde, et al., 1990].

Il a été démontré à différents sites osseux (extrémité inférieure du radius [Toh, et al., 1985], vertèbres [Krolner, et al., 1983, Rosen, et al., 1992]) une diminution de l'ordre de 10-20% de la DMO, de façon prédominante sur l'os cortical, chez des sujets présentant une hyperparathyroïdie. Cette atteinte osseuse apparaît comme étant âge et sexe spécifique : en effet, elle est marquée de façon plus importante chez la femme ménopausée, chez le sujet âgé ou encore chez le jeune enfant où la déminéralisation est directement corrélée à la sévérité de l'hyperparathyroïdie [Lucidarme, et al., 2000].

4. La Parathormone (PTH)

Dans un premier temps, il a été décrit dans la littérature que l'absence de PTH induisait une diminution significative du taux de remodelage osseux [Chevalley, et al., 1999]. Il a également été observé une augmentation de la densité minérale osseuse chez des patientes hypoparathyroïdiennes étudiées en moyenne 10 ans après leur thyroïdectomie totale.

Il a également été décrit qu'un excès chronique de PTH accélérerait la perte osseuse. Dans le cas d'une hyperparathyroïdie primitive, une diminution de la densité minérale osseuse d'environ 10% a été observée, correspondant à une déviation standard par rapport à des sujets normaux de même âge et de même sexe. L'hypothèse d'une augmentation du risque fracturaire n'est ni confirmée ni infirmée actuellement [Chevalley, et al., 1999].

La plupart des études sont en faveur d'une récupération osseuse après traitement chirurgical de l'hyperparathyroïdie primitive. Cette augmentation de la densité minérale

osseuse de l'ordre de 10-15% concerne à la fois le rachis lombaire et le col fémoral [Chevalley, et al., 1999].

5. Insuline

Les études *in vitro* qui ont été menées ont suggéré un effet positif de l'insuline sur la formation osseuse [Littlejohn, et al., 1981, Yano, et al., 1994]. Pourtant, les premières études transversales *in vivo* ayant exploré les relations entre les taux d'insuline et la masse osseuse ont présentés des résultats contradictoires [Sambrook, et al., 1988, Smythe, 1987].

Des études menées chez des femmes non ménopausées et ménopausées ont montré des corrélations positives entre insulinémie et DMO [Haffner, et al., 1993, Reid, et al., 1993]. De la même façon, [Stolk, et al., 1996] l'ont montré chez des femmes et des hommes du troisième âge. [Klein, et al., 1998]) n'ont montré aucune corrélation entre concentration sérique d'insuline et DMO chez une population d'enfants et d'adolescents. Les résultats restent donc controversés selon l'âge de la population et très certainement le passé d'insulino-résistance et/ou sa gravité.

Enfin, très récemment, [Rosen, et al., 2009] précisent que l'ostéocalcine régule la sécrétion d'insuline et sa sensibilité, chez la souris, mais que pour le moment cela n'a pas été encore démontré chez l'humain. De plus, dans le cas particulier de jeunes femmes anorexiques, la faible masse grasse entraîne une augmentation de la sécrétion d'adiponectine qui par la suite influe sur la masse osseuse soit directement, soit en modifiant la sensibilité en insuline.

Ainsi, même si le rôle précis de l'insuline sur le tissu osseux n'est pas encore clairement établi, il semble indéniable qu'il existe une interaction fonctionnelle entre les deux partis.

6. Stéroïdes sexuels

Les **oestrogènes** ont des fonctions spécifiques liées au tissu osseux, à toutes les échelles : de l'organe, du tissu et de la cellule [Riggs, et al., 2002]. Au niveau de l'organe, ils agissent en tant que conservateur de la masse osseuse. Au niveau tissulaire, ils inhibent le remodelage osseux et maintiennent les taux de formation et de résorption [Manolagas, et al., 2002]. Au niveau cellulaire, les oestrogènes affectent directement la génération, la durée de vie, et l'activité fonctionnelle des ostéoclastes et des ostéoblastes. Les oestrogènes diminuent la formation des ostéoclastes et, en augmentant l'apoptose, diminuent leur durée de vie [Hugues, et al., 1996]. L'action des oestrogènes sur les ostéoblastes est controversée même si

plusieurs études ont suggéré que les oestrogènes augmentaient la formation des ostéoblastes, leur différenciation, ainsi que leur prolifération [Majeska, et al., 1994, Qu, et al., 1998].

D'un point de vue plus global, les oestrogènes influencent le remodelage osseux de différentes manières : dans un premier temps, leur absence induit une augmentation de la fréquence d'activation des UMB ce qui entraîne une augmentation du remodelage osseux ; de plus, l'absence d'oestrogènes induit un déséquilibre de la balance osseuse en augmentant la durée de la phase de résorption et en diminuant la phase de formation [Hugues, et al., 1996, Manolagas, et al., 2002].

De la même façon que pour les oestrogènes, la principale action de la **testostérone** au niveau tissulaire est de diminuer la résorption osseuse [Bellido, et al., 1995]. En revanche, la majorité de cette action se fait indirectement, via l'aromatisation de la testostérone en œstrogène [Falahati-Nini, et al., 2000]. La testostérone augmentent également la durée de vie des ostéoblastes [Manolagas, 2000] et des ostéoclastes [Chen, et al., 2001], en influant directement sur l'apoptose. Elle a également un effet modéré sur la prolifération ostéoblastique [Chen, et al., 2001]. Les deux actions de la testostérone que sont, la stimulation de la prolifération ostéoblastique et l'inhibition de l'apoptose, contribuent à augmenter la formation osseuse.

L'action de la testostérone diffère de celle des oestrogènes car elle agit à d'autres niveaux de la différenciation ostéoblastique. De plus, la testostérone augmente l'apposition périostée [Wakley, et al., 1991] alors que les oestrogènes s'y opposent [Turner, et al., 1990]. Ces actions différenciées jouent un rôle prépondérant dans la croissance osseuse chez le garçon lors de la phase pubertaire.

Notons enfin que les stéroïdes sexuels sont globalement responsables de la maturation osseuse et du dimorphisme sexuel du squelette [Riggs, et al., 2002].

Chez les femmes, l'accroissement de la perte osseuse s'initie au début de la ménopause et résulte clairement de la perte de la fonction ovarienne. Pendant la période de transition vers la ménopause, les taux d'E2 chutent de 10 à 15% et ceux d'E1 d'environ 25 à 35% [Khosla, et al., 1997]. Les taux de testostérone diminuent également mais de façon plus modérée, car cette hormone continue à être sécrétée par le cortex surrénal et l'interstitium ovarien [Horton, 1992]. La carence en oestrogènes est ainsi la cause principale de la perte osseuse lors de la ménopause.

D. HYGIENE DE VIE

Le tabac est associé à de faibles valeurs de DMO et à une accélération de la perte osseuse avec l'âge [Hannan, et al., 2000, Krall, et al., 1993] à cause de l'augmentation du catabolisme des oestrogènes qu'il provoque [Riggs, et al., 2002].

La consommation excessive d'alcool est également considérée comme un facteur étiologique de l'ostéoporose [Kanis, et al., 2005]. Parmi les autres facteurs délétères figure la prise régulière de corticoïdes [Kanis, et al., 2005, Riggs, 1993].

E. EVOLUTION DE NOTRE CAPITAL OSSEUX AU COURS DE LA VIE

L'évolution de notre statut osseux se fait par l'intermédiaire de trois grands principaux mécanismes que sont la croissance, le modelage et le remodelage osseux (Figure 24).

1. Les différentes phases de l'évolution de la masse osseuse

Le développement du squelette est un processus très long qui débute dès la vie fœtale pour s'achever à l'âge adulte. Pendant la période de l'enfance et de l'adolescence, nous assistons à un gain net et rapide de la masse osseuse, qui correspond aux phases de croissance osseuse. Pendant l'enfance, la croissance et la minéralisation du squelette augmentent de manière quasi linéaire par rapport à la croissance staturo-pondérale, sous l'influence du complexe GH/IGF1. Il a été observé dans différentes études une augmentation de la DMO par DXA mais celle-ci est le reflet d'une augmentation de la taille des os [Gilsanz, et al., 1991]. La puberté est une période primordiale dans la croissance et la maturation osseuse : en effet, c'est à ce moment de la vie que le gain de volume et de densité des os sera maximal. Ainsi, dès la fin de l'adolescence, la minéralisation du squelette est pratiquement achevée, avec plus de 90% du CMO total adulte acquis [Bailey DA, 1996]. Plusieurs études longitudinales ont été réalisées afin de préciser l'amplitude et la chronologie des variations de la minéralisation ainsi que de la géométrie osseuse au cours de la puberté [Sabatier, et al., 1999, Saggese, et al., 2002, Theintz, et al., 1992]. Trois principes clés semblent à retenir : l'apparition d'un dimorphisme sexuel, un asynchronisme de maturation entre squelette axial et périphérique, et une légère mais significative augmentation de la DMO vertébrale [Gilsanz, et al., 1988]. Vers 15-17 ans, l'augmentation de la DMO au rachis lombaire et au fémur marque un plateau.

Le pic de masse osseuse a été défini comme la quantité de tissu osseux acquise à la fin de la maturation squelettique par Bonjour et collaborateurs [Bonjour, et al., 1994]). L'atteinte de ce pic est un déterminant important du risque de fracture ostéoporotique puisque la masse

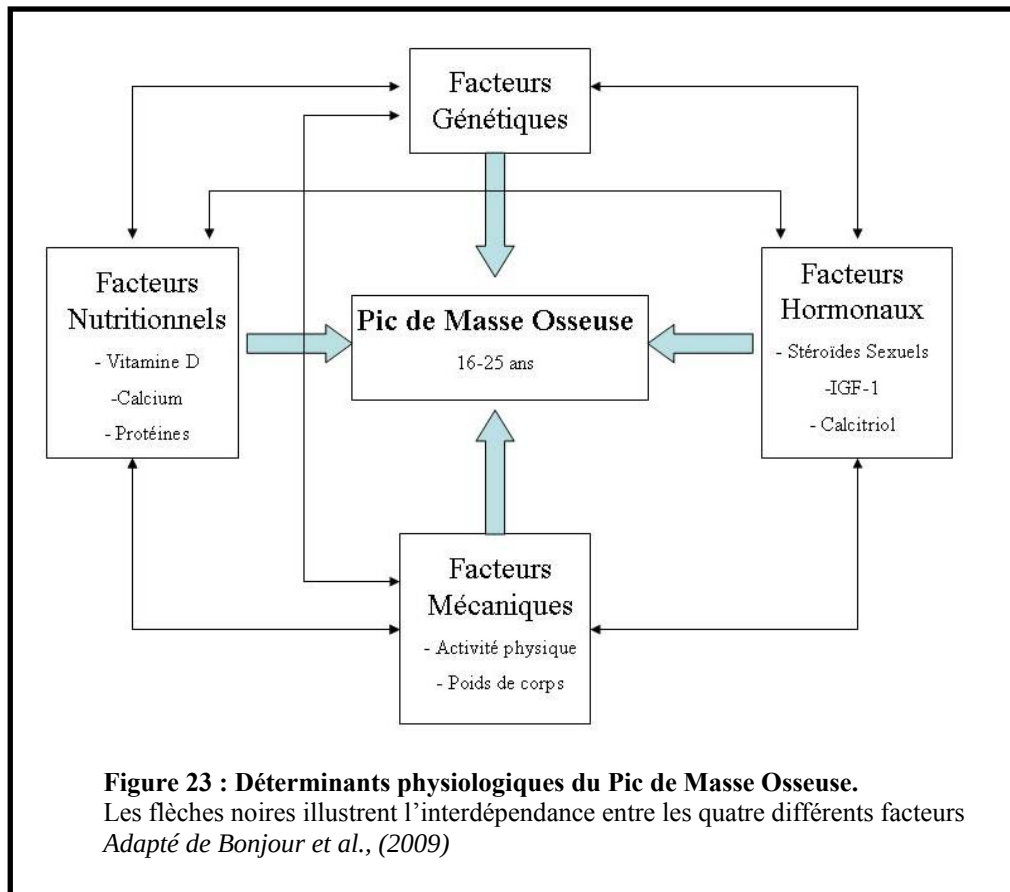
osseuse présente à l'âge adulte correspond à la différence entre la quantité maximale acquise et la perte liée à l'âge [Bonjour, et al., 1994, Seeman, et al., 1993]. Il est généralement admis que la masse osseuse ne peut plus croître, quel que soit le site squelettique et dans les deux sexes, après l'âge de 35 ans. Cependant, les données de la littérature sont très divergentes sur ce point : en effet, l'âge du pic de masse osseuse semble différer selon le type d'études (transversales ou longitudinales), le type de populations étudiées, ou encore les méthodologie de calcul [Sabatier, et al., 1999]. Ainsi, l'âge du pic de masse osseuse a été évalué à des âges différents : de la fin de l'adolescence [Parsons, et al., 1996, Theintz, et al., 1992], à la fin de la seconde décennie [Matkovic, et al., 1994, Parsons, et al., 1996, Teegarden, et al., 1995, Theintz, et al., 1992] et même jusqu'à la fin de la troisième décade [Johnston, et al., 1993, Recker, et al., 1992]. De plus, il apparaît que l'atteinte du pic de masse osseuse serait site spécifique [Lorentzon, et al., 2005a, Theintz, et al., 1992], avec des différences en terme de degré et de durée de l'accumulation calcique au niveau du squelette axial comparé à l'appendiculaire, de l'os trabéculaire par rapport à l'os cortical et de la partie distale par rapport à la partie proximale des membres [Haapasalo, et al., 1996]. L'atteinte du pic de masse osseuse est également sexe spécifique : les femmes atteindraient leur pic de masse osseuse plus tôt que les garçons [Bonjour, et al., 2009, Henry, et al., 2004].

Il a également été décrit un asynchronisme entre l'âge du pic de taille et l'âge du pic de masse osseuse, en particulier au rachis lombaire et au col fémoral, qui apparaît comme étant maximal lorsque la vitesse en taille atteint sa valeur optimale vers 11-12 ans chez les filles et 13-14 ans chez les garçons [Bonjour, et al., 2009, Bonjour, et al., 1994, Theintz, et al., 1992]. Cette période d'âge correspond au moment où l'incidence des fractures traumatique est la plus élevée [Bailey DA, 1996]. La période faisant référence au processus d'augmentation de la masse osseuse après l'arrêt de la croissance staturale est appelée période de consolidation osseuse [Henry, et al., 2004].

Notons que chez les filles, le gain de masse osseuse est maximal entre 11 et 14 ans et diminue rapidement après la ménarche. Il ne devient a priori plus significatif 2 ans après [Bonjour, et al., 2009, Bonjour, et al., 1994, Theintz, et al., 1992]. Chez les garçons, le gain de masse osseuse est maximal entre 13 et 17 ans et reste significatif entre 17 et 20 ans au rachis lombaire et à la diaphyse fémorale [Bonjour, et al., 2009, Bonjour, et al., 1994, Theintz, et al., 1992] et ensuite n'évolue plus de façon significative.

Enfin, plusieurs déterminants du pic de masse osseuse ont été mis en évidence [Bonjour, et al., 2009, Bonjour, et al., 1994, Theintz, et al., 1992]: l'hérédité, le sexe, le comportement alimentaire (protéines, calcium), facteurs endocrines (stéroïdes sexuels,

calcitriol, IGF-1), les forces mécaniques (activité physique, poids corporel) et l'exposition à des facteurs de risque (Figure 23).



Suite à l'atteinte du pic de masse osseuse, les valeurs de densité minérale osseuse se stabilisent : c'est la phase de stabilisation du capital osseux. Cette période s'étend de la fin de la maturité jusqu'à la ménopause chez la femme, et aux environs de 70 ans chez l'homme.

La diminution de la masse osseuse avec l'âge, appelé également ostéopénie physiologique, est un phénomène inévitable, qui arrive aux alentours de 50 ans. Le profil de perte osseuse est très différent selon le sexe : en effet, la femme présente une perte osseuse nettement supérieure que celle de l'homme. Après la ménopause, la carence en oestrogènes induit une augmentation de la fréquence d'activation de nouvelles unités multicellulaires de remodelage, avec une résorption plus élevée que ne l'est la formation. La balance est alors négative et induit ainsi une perte osseuse. Il a été estimé que la femme perd 40% de son capital osseux trabéculaire entre 20 et 80 ans alors que l'homme n'en perd que 27% selon une pente plus régulière [Notelovitz, 1993]. Lors du vieillissement et dans le cas pathologique de

l'ostéoporose, l'architecture des travées osseuses se modifie, l'espacement entre elles s'accroît, entraînant alors des déconnexions. Ces anomalies apparaissent particulièrement au niveau de l'os trabéculaire des corps vertébraux. Les travées horizontales de l'os semblent disparaître en premier, déstabilisant les travées verticales et contribuant ainsi à la fragilisation de l'os. Ce phénomène est sans doute dû à l'augmentation du nombre d'ostéoclastes. Parallèlement à la diminution de l'ostéoformation, crée progressivement un affinement des travées qui favorise ensuite leur déconnexion par les ostéoclastes.

2. Les différences inter-sexes

C'est au moment de la puberté que se manifeste la différence de masse osseuse entre les sexes : en effet, avant cette période, il n'existe pas de différence entre les sexes en ce qui concerne la masse osseuse, tant au niveau du squelette appendiculaire qu'axial [Bonjour JP, 1991, Bonjour, et al., 1994]. Ces différences sont essentiellement dues à une croissance osseuse plus prolongée, avec un accroissement plus important de la taille des os et de l'épaisseur corticale, chez les garçons que chez les filles [Bonjour, et al., 1994, Henry, et al., 2004]. La période la puberté affecte plus la taille des os que leur densité osseuse volumétrique [Bonjour, et al., 1994]. Ainsi, il n'y a pas de différence significative entre les sexes en ce qui concerne la densité trabéculaire volumétrique (en g/cm^3) à la fin de la maturation osseuse. Le volume osseux et la résistance osseuse notamment corticale apparaît également plus importante chez le garçon que chez la fille [Bonjour, et al., 1994, Gilsanz, et al., 1994]. Il a été mis en évidence que durant la maturation pubertaire, le taux d'accumulation de masse et de densité osseuse au rachis lombaire et au col fémoral augmentait de 4 à 6 fois sur 3 années chez les femmes (entre 11 et 14 ans) et sur 4 années chez les hommes (entre 13 et 17 ans) [Theintz, et al., 1992].

3. Les différences liées au site osseux considéré

Au terme de la maturation osseuse, il existe de grandes variations individuelles des valeurs de la DMO de surface du squelette axial et du squelette des membres. Cette large variance biologique n'a pas de relation avec la taille et ne paraît pas s'accroître de façon substantielle par la suite au cours de la vie adulte.

Avant la puberté, la croissance osseuse appendiculaire est plus rapide que la croissance axiale [Bass, et al., 1999]. Au début de la puberté, la croissance appendiculaire est constante, sans accélération, alors que la croissance axiale est accélérée. Ensuite, à la fin de la puberté, la croissance axiale et appendiculaire diminue [Bass, et al., 1999].

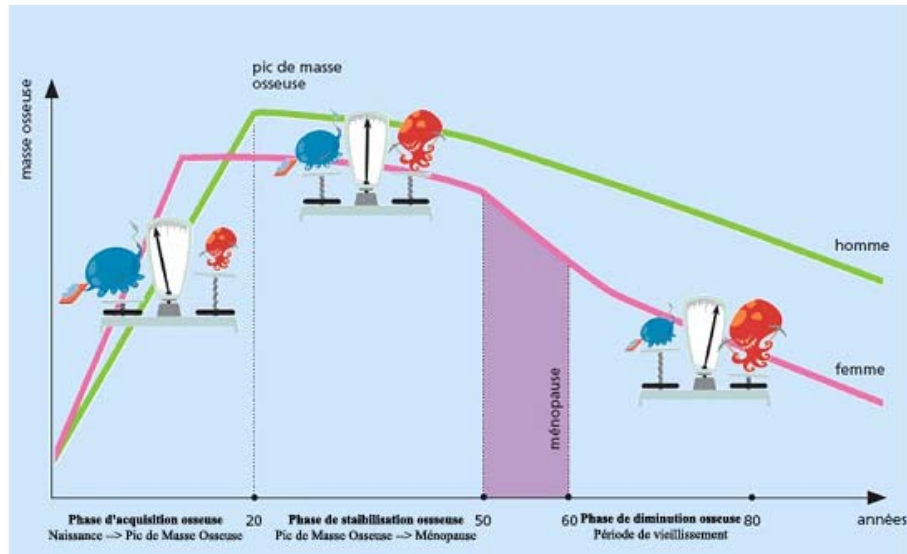


Figure 24: Evolution de la masse osseuse avec l'âge, en 3 phases distinctes: Phase d'acquisition osseuse, Phase de stabilisation osseuse et enfin la Phase de diminution osseuse

F. EFFETS DE L'ACTIVITE PHYSIQUE SUR LE TISSU OSSEUX

1. Introduction

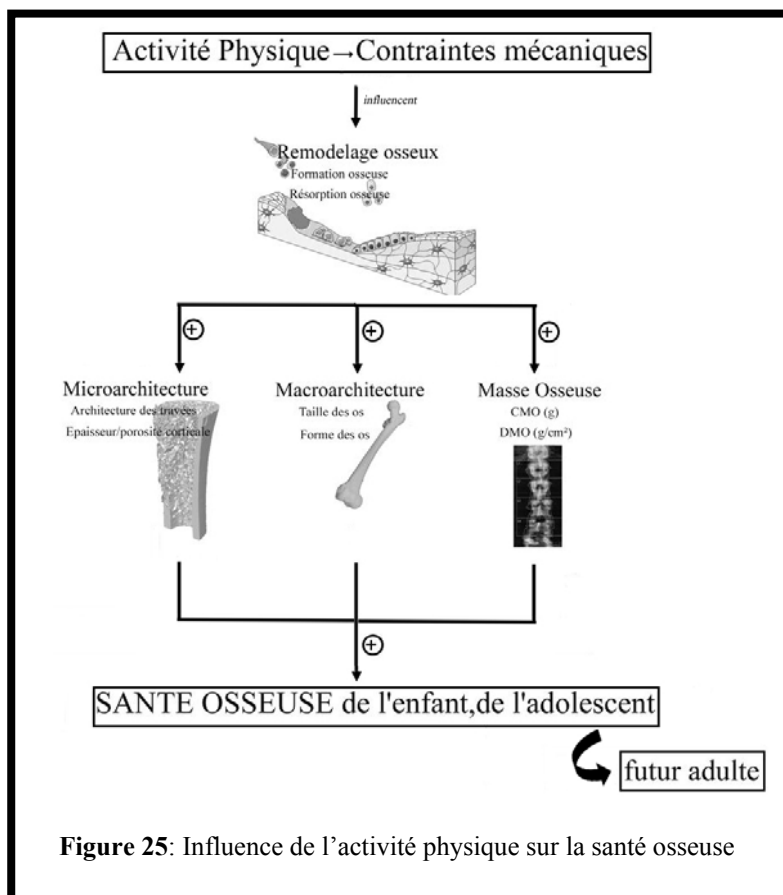


Figure 25: Influence de l'activité physique sur la santé osseuse

Lors de la pratique d'activités physiques, les structures osseuses subissent des contraintes de déformation variables en amplitude, orientation et fréquence d'application [Bemben, et al., 2004, Egan, et al., 2006, Fehling, et al., 1995, Heinonen, et al., 1993]. Un **judoka** soumet ses avant-bras à des contraintes de traction importantes lors de la prise de kimono et le maintien de ce dernier pendant le combat. Un **joueur de rugby** sollicite le haut de son corps de façon répétée lors de la possession de balle et les passes, induisant alors des contraintes de torsion et de flexion. Un **haltérophile** effectuant des squats avec des charges de plusieurs dizaines de kilos, soumet son squelette à des contraintes de compression et de flexion importantes. Ces divers exemples mettent en évidence la complexité de l'environnement mécanique des structures osseuses lors de la pratique d'une activité sportive (Figure 25).

C'est dans les années 1970 [Dalen, et al., 1974] que les chercheurs ont suspecté un rôle favorable de l'activité physique sur la masse osseuse. Depuis, il a largement été prouvé que l'activité physique a un effet bénéfique sur le tissu osseux, en stimulant la minéralisation osseuse au niveau des sites soumis aux contraintes mécaniques [Ducher, et al., 2005, Egan, et al., 2006, Morel, et al., 2001]. Depuis les années 1980, les études se sont intéressées à des sujets de plus en plus jeunes : après avoir étudié l'effet de la pratique sportive chez la femme, les chercheurs ont poussé leurs recherches chez la jeune fille en croissance [Burrows Argote RL, 1996]. Puis, d'autres études, moins nombreuses, ont été menées chez des sujets plus âgés (période péri-, post-pubertaire et jeunes adultes), mettant en évidence également des valeurs de DMO plus élevées chez les sportifs par rapport aux non sportifs [A. Andreoli, et al., 2001, Breban, et al., 2009, Creighton, et al., 2001b, Egan, et al., 2006, Elloumi M, 2006, Gustavsson A, 2003]. Les études menées chez les populations d'adultes sont moins nombreuses car les gains osseux en réponse à un sport sont moins flagrants. Elles apparaissent cependant d'une importance notoire du fait que le gain osseux se poursuit même après le pic de croissance atteint : cette période de la vie est déterminante pour l'atteinte finale du capital osseux. C'est ainsi que des études récentes ont décrits des valeurs significativement plus élevées de CMO et DMO chez des jeunes adultes sportifs comparés à des témoins non sportifs [Karlsson, et al., 2000, Magnusson H, 2001].

Il est important de distinguer les sports « en charge à impacts » et « sans charge et sans impact » car ils n'ont pas le même effet sur le squelette [A. Andreoli, et al., 2001, Creighton, et al., 2001b, Magkos, et al., 2007, Nichols, et al., 2003]. Il a alors été décrit, dans des travaux utilisant la DXA, que les sports mettant en jeu la force (comme l'haltérophilie ou certains sports collectifs) et ceux de contact (comme le rugby) semblaient les plus bénéfiques dans

l'amélioration de la masse osseuse [Egan, et al., 2006, Mudd, et al., 2007]. Les effets de l'activité physique étaient sites spécifiques et dépendants des caractéristiques de charge mécaniques inhérentes à chacun des sports. Les meilleurs bénéfices osseux étaient globalement plus importants pour le netball (avec la mise en jeu de forces de torsion, de compression, de courses et de sauts) et le rugby (mise en jeu des forces de compression sur les membres inférieurs et supérieurs et également d'intenses contacts) et moins nets pour les coureurs où les gains osseux étaient « confinés » dans les membres inférieurs [Nevill, et al., 2003], site osseux le plus sollicité lors de la course (Figure 26).

La pratique d'une activité physique est bénéfique à tout âge, même si l'adolescence apparaît comme la période la plus favorable pour acquérir des caractéristiques osseuses favorables et prévenir le risque d'ostéoporose [Bailey DA, 1999, Bass, et al., 1999, Courteix, et al., 1999, Lorentzon, et al., 2005b]

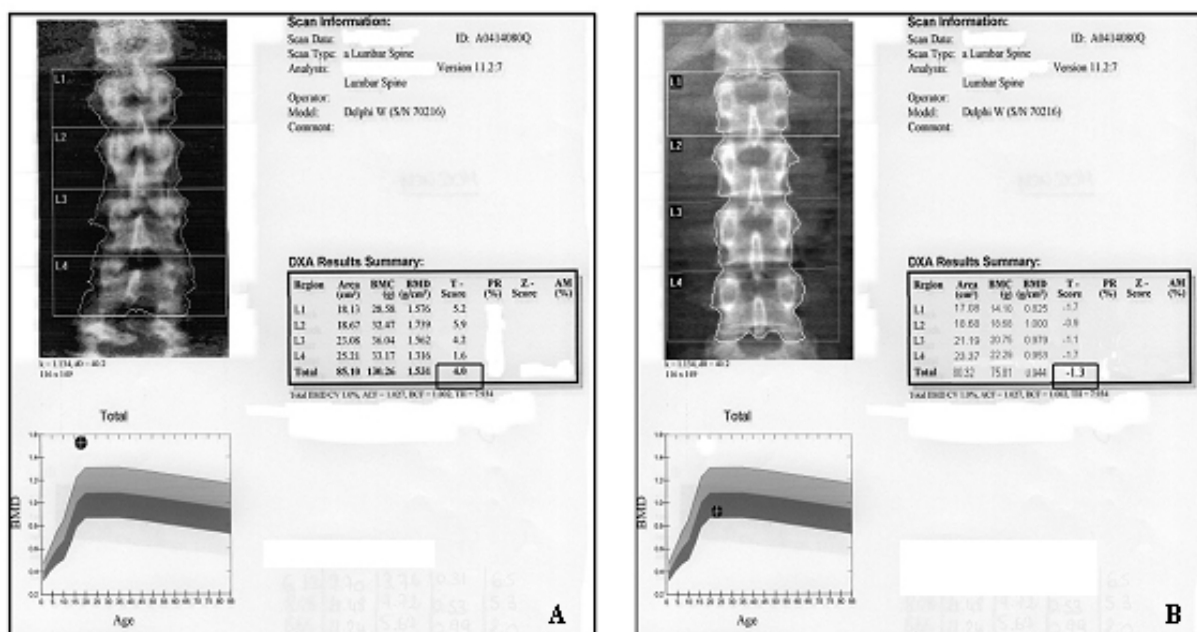


Figure 26: Comparaison entre deux examens densitométriques (DXA, Delphi®, Hologic) d'un homme de 20 ans joueur de rugby de haut niveau (A) et d'un homme sédentaire, âgé de 23 ans (B). La différence de T-score est notable entre ces deux hommes, illustrant ainsi l'effet bénéfique d'un sport à impacts sur le potentiel osseux. Lumbar Spine : Rachis Lombaire ; BMD : Densité Minérale Osseuse (g/cm³) ; BMC : Contenu Minéral Osseux (g) ; Area : Surface Osseuse (cm²).

2. Principes d'action de l'activité physique sur le tissu osseux

L'American College of Sports Medicine a énoncé plusieurs principes qui s'appliquent aux répercussions de l'activité physique sur le tissu osseux [Rutherford, 1999]:

- la spécificité : les adaptations osseuses observées à un site donné sont dues aux stimuli appliqués précisément sur ce site. Cette propriété pourrait expliquer les faibles valeurs de DMO observées chez certains sportifs aux sites non sollicités [Alfredson, et al., 1997], le bras non dominant chez les joueurs de tennis [Bass, et al., 2002, Haapasalo, et al., 1998] par exemple (Figure 27). Une re-répartition corporelle de la masse osseuse a été décrite chez les gymnastes, les athlètes, danseurs ou culturistes [Courteix, et al., 1999] avec une diminution au crâne et une augmentation aux membres et au rachis lombaire. Ceci abouti à un phénomène de redistribution du calcium au profit des sites osseux soumis à de fortes contraintes mécaniques.



Figure 27: Le joueur de tennis, un modèle de comparaison entre le côté dominant versus le côté non dominant. Ici l'exemple de Roger Federer sur un revers à une main avec une hypertrophie visible du côté droit, dominant.

- la surcharge : le stimulus mécanique doit dépasser la contrainte habituelle pour qu'il y ait réponse osseuse. Le principe de surcharge est illustré par le principe du mécanostat [Frost, 1983] et souligne l'importance de l'amplitude des contraintes mécaniques.

- **la réversibilité** (au moins relative): les effets positifs sont optimisés si la pratique physique est maintenue [Baxter-Jones, et al., 2008b].

- **le capital de départ** : plus la DMO initiale du sujet est basse, plus le bénéfice attendu avec un entraînement physique est important.

- **l'entraînabilité** : la DMO maximale susceptible d'être atteinte avec un entraînement physique est propre à chaque individu. Cette valeur « plafond », fixée génétiquement, détermine l'entraînabilité du sujet : plus elle est élevée, plus les progrès potentiels du sujet sont importants.

3. Types de sports et effets escomptés sur le tissu osseux

3.1.Sports en charge

L'activité physique en charge joue un rôle important dans le développement de l'os. En effet, les forces mécaniques agissent sur le tissu osseux en stimulant la formation ostéoblastique, probablement en favorisant localement la production de facteurs de croissance, tout en inhibant la résorption ostéoclastique. Cela est particulièrement important chez les enfants en période de croissance et les adolescents lorsque la DMO atteint approximativement 90% de son pic. Il a été bien documenté que l'os en croissance est plus sensible que l'os adulte aux contraintes mécaniques [Bass, et al., 1998]. Des études récentes ont suggéré que l'augmentation de la minéralisation osseuse induite par l'exercice est dépendante de la maturité, et qu'il existe une période critique pour que la réponse de l'os aux activités en charge soit optimale pendant les premières années de la puberté et les années pré-ménarchéales [Baxter-Jones, et al., 2008b, Janz, et al., 2006, Tobias, et al., 2007]. Cela supporte l'idée que l'augmentation de la pratique d'activité physique pendant l'enfance et l'adolescence pourrait prévenir des pathologies osseuses (comme l'ostéoporose) plus tard dans la vie.

L'importance du chargement mécanique lié à l'activité physique est également illustrée par les fortes DMO trouvées chez les haltérophiles, et ce à plusieurs sites osseux [Chilibeck, et al., 1995, Guadalupe-Grau, et al., 2009]. La musculation induit en effet des forces de flexion et de compression très importantes sur les structures osseuses. Au poids du sujet viennent s'ajouter les contraintes liées aux charges additionnelles utilisées lors des différents exercices, alors proportionnelles à la masse corporelle mise en jeu et à son

accélération [Blimkie, et al., 2003]. Les différences de DMO observées entre des haltérophiles et des personnes sédentaires sont supérieures à 10% à 20% [Chilibeck, et al., 1995].

3.2.Sports à impacts

L'os peut être mis en contrainte de façon dynamique ou statique. Lors d'un triple saut par exemple, les phases d'appui alternent avec des phases d'envol : les membres inférieurs subissent des **contraintes dynamiques**. Lors d'un exercice de squat, le squelette doit supporter une charge additionnelle pendant toute la durée du mouvement, soit plusieurs secondes : la **contrainte est statique**. Les activités sportives dites **« à impacts » induisent des contraintes répétées mais de courte durée**, comme la course à pied, le tennis, les sports collectifs terrestres, les disciplines de saut, la gymnastique. Ce type de contraintes serait plus ostéogénique que les stimuli continus car les cellules osseuses se désensibilisent lorsque la stimulation mécanique est prolongée.

Plusieurs études transversales ont montré que les activités à impacts ont un effet positif sur la DMO [A. Andreoli, et al., 2001, Bembien, et al., 2004, Courteix, et al., 1999, Duncan, et al., 2002, Egan, et al., 2006]. Pendant la croissance, l'augmentation de la DMO est plus élevée chez des enfants ayant suivi un entraînement favorisant les impacts que chez des enfants non entraînés. Les gains en CMO peuvent atteindre 10% chez les enfants entraînés contre 5% et moins chez les sédentaires [Courteix D, 1999]. Chez les adultes, les gains osseux ont également été observés en réponse à une activité physique en charge [Egan, et al., 2006, Gustavsson A, 2003, Magnusson H, 2001]. Chez les personnes âgées, les effets d'un entraînement à impacts sont plus controversés, la perte osseuse due au vieillissement pouvant être freinée ou bien compensée par l'exercice [Wolff, et al., 1999]. Enfin, pour les sports à composition corporelle haute (exemple : le rugby), les valeurs de DMO sont particulièrement élevées [Egan, et al., 2006, Elloumi M, 2006], et il semble essentiel de tenir compte de paramètres anthropométriques tels que la taille et/ou le poids.

3.3.Sports «portés »

Les sports « non en charge » ou « véloce » (non ostéogéniques) tels le cyclisme et la natation sont caractérisés par des DMO plus faibles que les sports en charge ou à impacts [A. Andreoli, et al., 2001, Heinonen, et al., 1995, Magkos, et al., 2007, Nichols, et al., 2003]. Des valeurs de DMO similaires à celles de sédentaires ont même été observées chez des nageurs et des cyclistes [Fehling, et al., 1995, Heinonen, et al., 1993]. Il a même été suggéré que des

nageurs auraient des valeurs de DMO inférieures à celles de témoins non sportifs [Taaffe, et al., 1995].

Il a également été observé dans des études sur les populations de cosmonautes, évoluant dans un milieu hypogravitaire (sans contraintes mécaniques), une perte osseuse suite à leur mission dans l'espace [Lang, et al., 2004, Vico, et al., 2000].

4. Notion de seuil de pratique

Il a été mis en évidence une notion de **seuil d'intensité de pratique** permettant d'observer un gain optimal de CMO et DMO : une pratique de 6 heures par semaine semblerait suffisante pour obtenir des valeurs osseuses optimales. En effet, [Magnusson H, 2001]) n'ont observé aucune différence significative dans les valeurs osseuses entre les joueurs de football pratiquant 6 ou 12 heures par semaine. Cependant, cette notion reste particulièrement contrastée selon les études. De même, dans un travail récent mené chez de jeunes filles gymnastes, il a été décrit qu'une durée trop importante d'entraînement pouvait atténuer l'acquisition du capital osseux [Markou, et al., 2004]. Cet effet seuil a également été montré chez des personnes de plus de 60 ans s'entraînant plus de 6 heures par semaine [Vico, et al., 1993] : l'intensité et la durée de l'entraînement pourraient en effet avoir un effet délétère comme en témoignait l'amincissement cortical.

Les mécanismes expliquant cet aspect plutôt négatif de la pratique sportive ne sont pas encore clairement établis mais il semblerait que le facteur hormonal et l'aspect nutritionnel jouent un rôle prépondérant.

5. Le sport dans la prévention de l'ostéoporose

L'effet de la pratique sportive sur l'os a été également proposé comme moyen de prévention de l'ostéoporose [Kemmler, et al., 2003] : la prévention de l'ostéoporose d'immobilisation passe par la pratique d'exercices de préférence isotoniques ou isométriques, et par la stimulation électrique de faible intensité et localisée. La prévention de l'ostéoporose d'une personne âgée passe également par la pratique d'exercices physiques, choisis selon les fonctions physiologiques qui doivent être maintenues [Kemmler, et al., 2003]. Ainsi, la mobilité articulaire peut être entretenue par la gymnastique ou des sports à dominance technique comme la natation et l'escrime. La minéralisation osseuse est favorisée par des sports en charge tels que le jogging, le ski de fond et l'haltérophilie. Des sports en décharge, comme le cyclisme ou la natation, la favorisent nettement moins : généralement, les

personnes pratiquant ce type de sport présentent une DMO à peu près identique à celle des sédentaires [Ryan, et al., 1998].

6. Effet de l'activité physique sur la macro architecture osseuse

Les études ayant été menées sur la macro architecture chez l'homme se sont très largement développées au milieu des années 1980 [Ruff, et al., 1984] et ont tout particulièrement intéressé la communauté scientifique de part le lien direct avec la résistance osseuse [Jarvinen, et al., 1999, Seeman, 2001, Seeman, 2002]. Le concept de macro architecture osseuse inclut plusieurs caractéristiques typiques telles que la forme et la taille de l'os ainsi que l'épaisseur corticale, qui est un des paramètres prédominant dans la détermination de la résistance osseuse [Seeman, 2003].

Comme nous l'avons montré dans le chapitre concernant les méthodes d'exploration du tissu osseux, il existe différents outils permettant l'analyse de la macro architecture osseuse. Ainsi, différentes études ont été menées, utilisant la DXA et le logiciel HSA, la tomographie périphérique (pQCT) ou encore l'IRM.

L'influence du sport sur la macro architecture osseuse a été énormément étudiée depuis les années 2000, au travers de deux types d'études : des études de comparaison *side to side*, c'est à dire **intraindividuelles** ; et des études comparant une population de sportifs à une population de témoins, c'est à dire **interindividuelles**.

6.1.pQCT / QCT

Le premier type d'études que nous retrouvons dans la littérature s'applique à décrire les différences entre les deux membres d'une même personne, en réponse à une activité physique. Ils s'affranchissent alors des facteurs génétiques, nutritionnels, hormonaux, environnementaux (soleil, tabac, alcool, traitement médicamenteux...) ou encore anthropométriques (taille et poids) qui peuvent biaiser l'effet du sport en tant que tel.

Ainsi, Haapasalo et collaborateurs [Haapasalo, et al., 2000] ont comparé le **bras dominant et le bras non dominant** de joueurs de tennis (29.8 ± 4.8 ans) en cinq sites osseux spécifiques (partie proximale de l'humérus, diaphyse partie distale, diaphyse du radius et partie distale du radius) grâce à un pQCT. Ils ont noté une valeur de surface corticale (mm^2) significativement supérieure à tous les sites du côté dominant, avec des différences entre 11.5% et 32%. En revanche, il n'y avait pas de différence significative quant à la densité corticale (mg/cm^3). **Ils ont ainsi suggéré que la pratique du tennis influençait préférentiellement la taille de l'os cortical plutôt que sa minéralisation.** Une étude

semblable a été menée chez des joueuses de tennis en comparant leur statut osseux en fonction de l'âge de début de pratique. Plus les jeunes femmes avaient commencé tôt, plus la différence de surface corticale et d'épaisseur corticale à la diaphyse de l'humérus était importante entre les deux bras.

La géométrie osseuse des **membres inférieurs** a également été étudiée par pQCT. C'est ainsi que Nikander et collaborateurs [Nikander, et al., 2006] ont montré chez des sportives pratiquant divers sports (volley-ball, course de haies, sports de raquettes et football) que l'épaisseur corticale étaient plus importante du côté de la jambe d'appui (différences entre 27 et 45%), ce qui suggère une diminution de la résorption endocorticale sans élargissement du côté périosté. Les mêmes observations ont été faites chez des jeunes adultes sportifs de sexe masculin [Sone T, 2006] et l'on peut ainsi conclure que ces résultats sont cohérents vis-à-vis de la forme optimale que devrait présenter les os tubulaires avec des valeurs minimales de poids et de rigidité : une fine épaisseur corticale semble appropriée pour faire face aux impacts mécaniques liés au sport.

D'autres études ont comparé les résultats de pQCT entre un **groupe de sportifs par rapport à un groupe de non sportifs**. Ainsi, l'équipe de Ward et collaborateurs [Ward, et al., 2005] ont analysé les différences en terme de géométrie osseuse entre des jeunes filles prépubères gymnastes et témoins. Les jeunes gymnastes avaient une surface corticale au tibia ($p=0.02$) et au radius ($p=0.05$) significativement supérieure par rapport au groupe de témoins non sportives : les gymnastes avaient un ratio os cortical/os total significativement supérieur à celui des témoins. Liu et collaborateurs [Liu, et al., 2003] ont également étudié l'effet d'une activité physique sur la partie corticale du tibia mais chez une population plus âgées (18 - 23 ans) et les résultats obtenus furent semblables. **Ces études confirment que l'amélioration de propriétés mécaniques de l'os en réponse à la pratique d'une activité physique est étroitement liée à l'adaptation géométrique et pas spécifiquement à la DMO.**

Notons que la grande majorité des études traitant de l'effet de l'activité physique sur la géométrie osseuse sont transversales. Vainionpaa et collaborateurs [Vainionpaa, et al., 2005] ont mené à bien une **étude interventionnelle** de 12 mois avec pratique d'exercice physique à forts impacts chez 120 femmes non ménopausées (35-40 ans). Le groupe ayant suivi le programme d'activité physique pendant un an, avait un gain significativement supérieur en terme de diamètre osseux à la partie médiale du fémur ($p=0.03$) comparé au groupe de témoins. Cette étude a également démontré que même une activité à faible impact mécanique pouvait engendrer une redistribution de la masse osseuse. Il a été montré que même des

petites modifications de géométrie osseuse peuvent améliorer la force à la rupture d'un os [Jarvinen, et al., 1999] ou bien sa résistance à la fatigue [Warden, et al., 2005].

6.2.IRM

L'équipe de Bass et collaborateurs [Bass, et al., 2002] a été l'une de premières à étudier l'effet du chargement mécanique sur la taille et la forme de l'humérus (partie médiale et partie distale) de jeunes joueuses de tennis en période pré-, péri- et postpubertaire. Ils ont mis en évidence une différence significative entre les deux bras en terme de surface corticale, à tous les stades pubertaires et les deux sites de l'humérus étudiés. Ces résultats montrent ainsi l'effet positif de la contrainte mécanique engendrée par la pratique du tennis sur la macro architecture des sites osseux soumis à ces contraintes. [Ducher, et al., 2005] montrent le même type de résultats au radius, chez de jeunes joueurs de tennis des deux sexes.

Duncan et collaborateurs [Duncan, et al., 2002] ont mené une étude IRM chez des coureurs de fond de 15-18 ans et ont analysés les répercussions de cette pratique sur les mesures géométriques osseuses du fémur. Ils ont décrits des valeurs de surfaces corticales, de CSMI et d'Index de Résistance Osseuse (BSI, *Bone Strenght Index*) significativement supérieures chez les sportifs comparés aux témoins, mais aucune différence en terme de surface totale de l'os et de DMO volumétrique. Ces résultats évoquent la possibilité d'adaptations osseuses, principalement médiées par des modifications de répartition du minéral osseux plutôt que des modifications de densité à proprement parlé. Des résultats similaires ont été mis en évidence par Greene et collaborateurs [Greene DA, 2005] pour une population de jeunes femmes (16.0 ± 1.7 ans) pratiquant également la course à pied.

6.3.Etudes HSA sur DXA

Le logiciel de macro architecture HSA développé par Beck et collaborateurs [Beck, et al., 1990] est de plus en plus fréquemment utilisé et a été validé pour l'évaluation des paramètres géométriques au fémur proximal. Malgré cela, il existe encore peu d'études à ce jour traitant des effets de l'activité physique sur les données HSA.

Peu d'études ont analysé l'effet d'une pratique physique spécifique à long terme sur la structure osseuse du fémur proximal [Faulkner, et al., 2003, Kaptoge, et al., 2003, Nikander, et al., 2005]. Nikander et collaborateurs [Nikander, et al., 2005] offrent une approche complète sur l'effet de l'activité physique de compétition sur la géométrie osseuse du col du fémur chez des jeunes femmes adultes. Ils démontrent chez 255 sportives femmes que le type

de charges mécaniques est un important déterminant de la résistance et de la structure du col fémoral ; plus précisément, les forts impacts mécaniques seraient les plus efficaces quant à l'optimisation de la géométrie du col du fémur. Faulkner et collaborateurs [Faulkner, et al., 2003] montrent de la même façon des paramètres HSA significativement plus élevés chez des gymnastes prépubères comparées à des témoins non sportives.

Cependant, la plupart des études analysant l'influence d'une activité physique sur les paramètres géométriques HSA sont de type **interventionnel** [Alwis, et al., 2008, Janz, et al., 2007, KJ. MacKelvie, et al., 2004, Petit, et al., 2004]: il s'agissait d'analyser l'influence d'une session contrôlée d'entraînement de durée variable, chez un groupe initialement non sportif, sur les données HSA. Les résultats sont contradictoires en fonction des études. Ainsi, après une intervention de 2 ans en milieu scolaire (à raison de 4 heures par semaine d'une activité physique modérée), Alwis, et collaborateurs (2008) ne montrent **aucune répercussion positive significative** sur les valeurs HSA au col du fémur. Il s'agissait d'une étude menée chez des jeunes filles prépubères âgées de 7-9 ans. **D'autres montrent au contraire des effets positifs** sur la géométrie osseuse du col fémoral suite à un programme d'entraînement interventionnel [Alwis, et al., 2008, Janz, et al., 2007, KJ. MacKelvie, et al., 2004, Petit, et al., 2004, Petit, et al., 2002]. C'est ainsi que lors d'un suivi longitudinal de 6 années, Janz, et al., (2007) décrivent des valeurs HSA significativement supérieures chez les filles et les garçons ayant suivi le programme d'intervention. Il existait également une différence inter sexes : en effet, il y avait une meilleure influence du programme sur les valeurs HSA des garçons comparés aux filles.

Notons que différentes populations ont été étudiées, ce qui peut certainement expliquer en partie les différences de résultats : des enfants en période pré et péri pubertaire [Alwis, et al., 2008, Janz, et al., 2007, KJ. MacKelvie, et al., 2004, Petit, et al., 2004], des femmes non ménopausées [Nikander, et al., 2005], des personnes âgées [Kaptoge, et al., 2003, Kaptoge, et al., 2007]. En effet, l'influence d'une pratique sportive sur la structure et la géométrie de la hanche ne sera pas la même selon l'âge et le sexe de la population.

7. Effet de l'activité physique sur la qualité et la microarchitecture osseuse

La qualité et la microarchitecture osseuse sont à ce jour les paramètres les plus compliqués à étudier *in vivo* chez l'homme. La qualité osseuse est surtout représentée par la microarchitecture osseuse, qui est cliniquement plus facile à caractériser. Les études de

référence quant à l'effet de l'exercice physique sur la microarchitecture osseuse ont été menées essentiellement chez l'animal.

Il a ainsi été montré chez des **rats** âgés de 9 semaines, une **augmentation significative du nombre de travées osseuses** à l'épiphyse du tibia après 5 semaines d'exercice sur tapis roulant [Bourrin, et al., 1995], associée à une **réduction de l'espacement inter trabéculaire** sans différence en terme de volume osseux entre les rats entraînés et sédentaires, dans la zone d'ossification primaire. Dans la zone d'ossification secondaire, les auteurs ont noté un épaississement des travées osseuses dès trois semaines d'entraînement, associé à un volume osseux plus important : **l'exercice aurait renforcé les travées existantes sans modification de l'arrangement spatial du réseau trabéculaire**. Le même type de résultats a été trouvées avec d'autres types de protocoles d'entraînement [Mori, et al., 2003, Notomi, et al., 2001, Westerlind, et al., 1998]. L'ensemble des résultats de la littérature semble indiquer que l'adaptation du réseau trabéculaire de l'animal à l'exercice physique favorise une amélioration de la résistance mécanique de l'os.

Une des premières études qui a analysé le comportement du réseau trabéculaire chez **l'homme** est celle de [MacIntyre, et al., 1999]. Ce travail a été mené chez 106 volontaires ne pratiquant pas de sport asymétrique, et les auteurs ont suggérés que **le tissu osseux trabéculaire s'adapterait positivement aux contraintes mécaniques de la vie quotidienne**. Ces auteurs ont imagé la structure trabéculaire des radius dominant et non dominant par pQCT. Du côté dominant, l'index de connectivité du réseau trabéculaire était meilleur et la taille des espaces médullaires était réduite.

A la suite de ces résultats, [Ducher, et al., 2005] ont appliqué l'analyse de texture au **radius distal**, à la fois sur radiographies (plan frontal) et sur les images IRM (plan transversal), chez de jeunes **joueurs de tennis** et des témoins non sportifs appariés en âge et sexe, afin d'analyser la réponse du réseau trabéculaire à une charge mécanique sportive intensive. Les résultats de l'analyse fractale sur radiographie ne montrent aucune différence entre les joueurs de tennis et les témoins. En revanche, ils ont observé que la valeur de Hmean était inférieure du côté non dominant, ce qui pourrait être interprété comme le résultat d'une porosité trabéculaire plus faible et d'une connectivité plus élevée du côté dominant. A partir des coupes IRM, [Ducher, et al., 2005] ont mis en évidence un réseau trabéculaire plus complexe du côté dominant par rapport au côté non dominant chez les joueurs de tennis. Ils

mettent ainsi en évidence un effet de la latéralité sur la texture osseuse du radius distal dominant mais pas d'effet spécifique de la pratique du tennis à long terme.

[Modlesky, et al., 2008]) ont également utilisé l'IRM afin d'analyser la microarchitecture trabéculaire chez de jeunes femmes pratiquant la **gymnastique** de haut niveau. Ils ont alors suggéré que la pratique d'une telle activité physique, avec des charges de plus de 10 fois le poids du corps entraînait une amélioration du réseau trabéculaire au niveau d'un os porteur tel que le **tibia**. Cette amélioration se manifestait par des valeurs significativement plus élevées du ratio volume osseux/volume trabéculaire, du nombre de travées et par une valeur significativement moins élevée de l'espacement entre les travées.

L'évaluation de la microarchitecture osseuse via analyse fractale et calcul de H_{mean} a également été utilisé dans le cadre d'un suivi de cohorte de jeunes enfants supplémentés ou non en calcium et suivants ou non un programme d'entraînement spécifique [Ianc, et al., 2006]. Il a alors été montré qu'après 6 mois de supplémentation calcique, les enfants pratiquant une activité physique avaient une augmentation de la valeur d' H_{mean} significativement plus élevée que les enfants sédentaires.

8. Effet de l'activité physique sur les paramètres ultrasonores

Les premières études qui ont utilisé les appareils à ultrasons dans l'analyse du tissu osseux ont permis d'évaluer le risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur, après un suivi longitudinal de cohorte [Hans, et al., 1996]. Le BUA et le SOS sont des paramètres considérés comme des alternatives de la mesure de DMO mais ils sont susceptibles de rendre compte, en particulier pour SOS, des propriétés élastiques de l'os [Padilla, et al., 2005].

Les valeurs de BUA et de SOS ont été décrites comme étant significativement supérieures chez des sportifs comparés à des témoins non sportifs [Brahm, et al., 1997, Hoshino, et al., 1996, Lehtonen-Veromaa, et al., 2000, Prais, et al., 2008, Velez, et al., 2008]. Ces résultats ont été montrés pour les deux sexes, pour différents sports tels que la natation [Velez, et al., 2008], la gymnastique [Lehtonen-Veromaa, et al., 2000], la course à pied [Velez, et al., 2008], le football [Yung, et al., 2005], la danse [Yung, et al., 2005]. La réponse des paramètres ultrasonores à la pratique physique a également été étudiée chez des enfants et adolescents [Lehtonen-Veromaa, et al., 2000], chez de jeunes adultes [Yung, et al., 2005] ou bien chez de personnes plus âgées [Velez, et al., 2008], avec toujours des résultats similaires.

Des études, évaluant l'influence d'un programme contrôlé d'entraînement sur les paramètres ultrasonores, ont également été mises en places. Ainsi, [Weeks, et al., 2008] ont observé que les valeurs de BUA et de SOS étaient significativement améliorées après une intervention sportive axée sur le saut (2 fois par semaine, pendant 8 mois, au sein d'une école, chez des enfants de 7 ans), aussi bien chez les filles que chez les garçons [[Weeks, et al., 2008].

D'autre part, il a été suggéré que les mesures quantitatives ultrasonores étaient significativement corrélées avec le degré d'activité physique, indépendamment de la DMO mesurée par DXA [Blanchet, et al., 2003]

Enfin, de la même façon que pour les valeurs de DMO, les paramètres quantitatifs ultrasonores sont d'autant plus élevés que les impacts mécaniques mis en jeu sont importants [Yung, et al., 2005].

9. Effet de l'activité physique sur le remodelage osseux

Les effets de l'activité physique sur le remodelage osseux n'ont été que très peu étudiés et de plus, les résultats sont contradictoires [D. Courteix, et al., 2007b, Creighton, et al., 2001a, Creighton, et al., 2001b, Lima, et al., 2001, Maïmoun L, 2004]. Or, l'analyse des marqueurs biochimiques du remodelage permettent une approche dynamique du statut osseux et apparaissent comme ayant un intérêt notable pour comprendre le métabolisme osseux [Creighton, et al., 2001a].

Il a été montré des taux de formation et de résorption significativement supérieurs chez des sportifs (gymnastes) par rapport à des témoins [D. Courteix, et al., 2007b], ou encore des taux de formation significativement supérieurs chez des sportifs (triathlètes) par rapport à des témoins sans différence en terme de taux de résorption [Maïmoun L, 2004] ou enfin des taux de résorption significativement supérieurs chez des sportifs (judokas) par rapport à des témoins sans différence en terme de taux de formation [Matsumoto, et al., 1997]. Ces différences de résultats pourraient être expliqués par les méthodes d'analyse différentes en fonction des études. Certains ont utilisé des marqueurs osseux urinaires [Matsumoto, et al., 1997] alors que d'autres ont utilisés des marqueurs sériques [Creighton, et al., 2001a]. Ces différences de résultats peuvent également être expliqués selon le type de sports analysés puisque comme l'a démontré [Creighton, et al., 2001a] il semble que plus les impacts mécaniques de l'activité physique sont intenses, plus les marqueurs de formation osseuse sont élevés. Enfin, il a été mis en évidence que les bio marqueurs osseux étaient

fortement influencés par l'âge, le sexe, le statut nutritionnel, la saison, l'intensité et durée de pratique physique, ce qui peut expliquer des résultats différents [Malm, et al., 1993, Woitge, et al., 1998].

10. A l'arrêt de l'activité physique

Comme nous l'avons décrit précédemment, l'*American College of Sports Medicine* a énoncé le principe de **réversibilité**, qui précise que les bénéfices osseux acquis avec la pratique d'une activité physique seraient en partie perdus en cas d'arrêt de celle-ci.

En 1994, Parfitt [Parfitt, 1994] avait suggéré que les gains osseux obtenus grâce à l'activité physique pendant la croissance seraient mieux conservés en cas d'arrêt de la pratique que les bénéfices obtenus à l'âge adulte. Cette hypothèse semble se vérifier à partir des valeurs de DMO observées chez d'anciens sportifs de haut niveau, qui ont débuté leur pratique très jeunes. Après la fin de leur carrière, leur DMO reste supérieure à celle de sédentaires du même âge [Kontulainen, et al., 2001, Pollock, et al., 2006, Uzunca, et al., 2005], même après 50 ou 60 ans [Karlsson, et al., 1996]. En revanche, il n'y avaient plus cette supériorité dans les valeurs de DMO après l'âge de 70 ans [Magnusson, et al., 2001b]. La conclusion est identique quel que soit le sport étudié : musculation [Karlsson, et al., 1995], football [Kontulainen, et al., 2001, Pollock, et al., 2006, Uzunca, et al., 2005], gymnastique [Kontulainen, et al., 2001, Pollock, et al., 2006, Uzunca, et al., 2005] ou encore tennis [Kontulainen, et al., 2001]. Notons cependant, que, très fréquemment, les sportifs de haut niveau maintiennent une activité physique régulière tout au long de leur vie et optimisent ainsi leurs valeurs osseuses par rapport à des groupes de témoins non sportifs [Bass, et al., 1998, Karlsson, et al., 1996, Kontulainen, et al., 1999, Kontulainen, et al., 2002] et que ce degré de pratique soit un stimulus suffisant pour maintenir et optimiser le gain osseux atteint lors de l'adolescence [Karlsson, 2002]. Toujours est-il que la pratique sportive régulière tout au long de la vie est bénéfique pour la santé osseuse après 40 ans [Van Langendonck, et al., 2003].

11. Malgré tout...des effets délétères aussi...

11.1. Limite de la pratique sportive ?

Malgré tous les effets précisément positifs que l'on vient de détailler précédemment, il est important de préciser que l'excès de pratique peut avoir un effet néfaste sur le tissu osseux. En effet, la pratique d'un entraînement physique mal adapté peut provoquer une diminution de la minéralisation du tissu osseux voire, des fractures de fatigue. Ce phénomène

a tout d'abord été observé chez la femme et apparaît comme en partie lié à l'influence de l'entraînement sur le statut hormonal.

Au sein d'autres études, il a été mis en évidence une diminution constante de la densité osseuse vertébrale au-delà d'un certain seuil d'entraînement, cela à tel point qu'il a été possible de fixer des distances parcourues à l'entraînement par semaine au-delà desquelles l'effet minéralisant de l'exercice sur l'os s'inverse [Guezennec, et al., 1998]. Le seuil a alors été fixé entre 60 et 80 kms par semaine chez l'homme et 40 à 60 kms chez la femme [Guezennec, et al., 1998].

Chez l'enfant en croissance, la pratique physique intensive s'accompagne de risques ostéo-articulaires, tendineux et ligamentaires. Il est pourtant relativement difficile d'évaluer les effets de l'activité physique sur la croissance du fait de l'interaction entre ces deux phénomènes.

11.2. La triade de l'athlète

La triade de l'athlète est une pathologie complexe, multifactorielle, exclusivement féminine qui a été décrite à partir de 1992. Ses composantes sont les désordres alimentaires, l'aménorrhée et l'ostéoporose, liées dans leur étiologie, leur pathogenèse et leurs conséquences. Un entraînement intensif associé à des désordres alimentaires favorise les anomalies de la menstruation [Eliakim, et al., 2003, Warren, et al., 2002] en particulier lorsque l'apport nutritionnel est insuffisant pour couvrir les besoins énergétiques liés à la pratique sportive. D'autre part, les anomalies de la menstruation sont directement liées à la baisse de sécrétion des estrogènes, nécessaires au métabolisme osseux ainsi qu'à suppression de l'activité de l'axe gonado-hypothalamo-hypophysaire, et en particulier de l'hormone gonadotrope (GnRH). Ces éléments peuvent conduire à une ostéoporose précoce ou des fractures de fatigue, ou un risque d'accru d'apparition de déviations vertébrales pathologiques. En effet, l'état d'aménorrhée est surtout associé à une diminution de la DMO trabéculaire [Suominen, 1993].

Les adolescentes et les femmes s'entraînant dans les sports dans lesquels un poids corporel bas est primordial pour l'activité sportive ou l'apparence sont les plus à risque. Les sports les plus souvent touchés sont ceux à composante artistique (danse, patinage, gymnastique...), à catégorie de poids (judo, lutte...), ou d'endurance à poids bas (triathlon, cyclisme...).

Chez les athlètes masculins de haut niveau, un état de surentraînement peut également conduire à une perturbation de l'axe gonado hypothalamohypophysaire, la production de

testostérone étant réduite et celle du cortisol augmentée [Chilibeck, et al., 1995]. La baisse du rapport testostérone / cortisol est un indice caractéristique d'un état de surentraînement. De plus, la DMO de ces sujets est au même niveau que celle de sujets sédentaires, malgré une pratique sportive intense [Rutherford, 1999].

12. Relation Os-Muscle

Il est désormais largement admis que les os adaptent leur résistance aux forces mécaniques auxquelles ils sont soumis à travers des processus de modelage et de remodelage [Rittweger, et al., 2000]. C'est ainsi qu'il a été décrit qu'os et muscle formaient une unité opérationnelle appelée « muscle-bone unit » [Schoenau, et al., 2002a]. Ce concept repose en premier lieu sur le lien purement anatomique qui existe entre les deux tissus : les muscles sont attachés aux os soit directement, soit par l'intermédiaire de tendons. Ils mettent les pièces osseuses en mouvement (contraction concentrique), ou au contraire luttent contre un déplacement provoqué par une force externe (contraction isométrique ou excentrique). Dans les deux cas, des contraintes mécaniques sont appliquées au niveau de l'attache musculo-tendineuse.

Plusieurs études ont ainsi confirmé l'existence de ce concept : [Heinonen, et al., 2002] ont observés des corrélations positives significatives entre la surface musculaire et la surface corticale dans le secteur antérolatéral du tibia. D'autre part, [Ducher, et al., 2005] ont montré une forte corrélation entre la force de préhension et le volume cortical au niveau des deux bras ($r=0.82$). Malgré cela, d'autres études [Alfredson, et al., 1996, Nordstrom, et al., 1996] ont mis en évidence des corrélations plus faibles entre force musculaire et DMO chez des sportifs comparés à des témoins, comme si la charge mécanique liée à l'activité physique agissait non seulement par la masse musculaire mais également via les impacts et les vibrations sur le tissu osseux [Ducher, et al., 2005].

Finalement, la pratique de l'exercice physique semble bénéfique et indispensable pour la préservation du capital osseux. La difficulté réside dans le fait d'adapter le type d'exercice à l'individu et de déterminer le volume d'exercice à pratiquer : il s'agit ainsi de déterminer l'effet seuil qui varie selon les individus mais aussi chez un même individu, au cours de son existence. Il est donc indispensable de trouver la juste quantité d'activité physique afin d'éviter les effets délétères sur le tissu osseux et de bénéficier des effets bénéfiques.

Il semble donc précisément important de maintenir une activité physique régulière tout au long de la vie afin de prévenir les risques d'ostéoporose ou de fractures.

13. Influence de l'activité physique sur le métabolisme hormonal

La pratique sportive à long terme va augmenter la mobilisation et le stockage des substrats énergétiques et ceci par le renforcement des actions hormonales.

13.1. Influence sur les hormones de l'antéhypophyse

Il a été décrit que la sécrétion de GH n'était pas spécialement stimulée par l'entraînement : en effet, elle va légèrement augmenter mais atteindra très rapidement une valeur plateau [Adiyaman, et al., 2004]. La réponse de la GH à l'activité physique va dépendre de l'intensité de pratique et du stade de maturation de la population [Felsing, et al., 1992, Marin, et al., 1994]. Notons tout de même que des taux supérieurs de GH ont été observés chez des sportifs par rapport à des non sportifs, chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte [Malina, 1994, Weltman, et al., 1992].

D'autre part, une diminution des concentrations d'IGF-1 chez les sportifs, a été décrit pour les deux sexes et quelque soit la durée et le type de pratique sportive [Jahreis, et al., 1991]. Plus précisément, nous assistons à une diminution de l'IGF-1 libre et de l'IGF-1 liée, et de ce fait à une augmentation d'IGFBP1 [Nemet, et al., 2002].

Les taux de cortisol plasmatiques au repos ont été démontré comme étant plus élevés chez les sportifs comparés aux témoins sédentaires [Ferret, et al., 2004] et dépendants de l'intensité de pratique. Il apparaît cependant plus difficile de constater une variation des taux de cortisol chez les sportifs, au cours de la saison. C'est ainsi que [Tsai, et al., 1991] ne montrent aucune différence significative de la cortisolémie pendant et après la saison sportive chez des athlètes masculins tandis que le groupe de femmes soumises au même type d'entraînement augmentait leur cortisolémie. En revanche, à l'approche d'une compétition, l'intensité d'entraînement étant plus importante, il a été décrit une augmentation de la cortisolémie chez les sportifs [Steinacker, et al., 1993, Vervoorn, et al., 1991].

13.2. Influence sur l'insuline

La pratique sportive va augmenter la sensibilité des cellules à l'insuline, améliorer la tolérance au glucose et diminuer l'insulinémie basale [Wojtaszewski, et al., 2003]. Notons cependant que les bénéfices acquis avec l'activité physique chronique sont très rapidement

perdus à l'arrêt de cette dernière. Chez les personnes âgées, l'entraînement physique va permettre de ralentir voire de stopper la diminution de la sensibilité à l'insuline [Yarasheski, et al., 2002].

13.3. Influence sur les stéroïdes sexuels

L'effet de la pratique sportive à long terme sur la testostéronémie dépend du type de sport, de son intensité et de sa durée. Après le début de l'entraînement les taux de testostérone semblent se stabiliser. Il a été montré chez des gymnastes pré-pubères [Jaffre, et al., 2002] qu'il n'existait aucune différence significative de concentration en testostérone par rapport à un groupe témoins non sportif. D'autre part, [De Souza, et al., 1994] ont montré que l'entraînement intensif pouvait s'accompagner d'un hypo-oestrogénisme consécutif à l'altération de la sécrétion pulsatile de la GnRH lié au stress de l'exercice.

13.4. Influence de la prise de contraceptifs oraux

Deux types de contraception orale sont à distinguer : la contraception estroprogestative et la contraception progestative [Trémollières, 2005].

La grande majorité des études a témoigné d'un effet neutre ou légèrement positif de la contraception estroprogestative sur le statut osseux, avec des effets différentiels en fonction de l'âge. Chez l'adolescente postpubère, la prise d'une pilule estroprogestative a été décrite comme n'ayant aucun effet significatif [Lattakova, et al., 2009] ou bien comme pouvant interférer avec l'acquisition optimale du capital osseux avec un gain osseux significativement moindre en étant sous contraceptif oral par rapport à des contrôles ne recevant aucun contraceptif [Cromer, et al., 2004, Polatti, et al., 1995, Rome, et al., 2004]. Chez la femme en âge de procréer l'influence de la prise de ce type de contraceptif apparaît comme négligeable, y compris pour des doses d'éthinyl-oestradiol (EE2) très faibles (<20µg). Enfin, chez la femme pré ménopausée, il a été décrit que la prise de pilule dosée de 20 à 40µg d'EE2 n'entraînait pas d'effets délétères sur la DMO et les taux de marqueurs osseux (Kuohung et al., 2000). Il en a été de même chez des femmes prenant une contraception dosée entre 30 et 35µg d'EE2 [Reed, et al., 2003]. Il a même été observé qu'une dose de 10µg/jour pouvait avoir un effet préventif sur la perte osseuse à la ménopause [Speroff et al., 1996]. Notons cependant que d'autres travaux rapportent des résultats contradictoires avec une augmentation du risque fracturaire chez des anciennes utilisatrices de contraception orale [Cooper, et al., 1993, Vessey, et al., 1998].

A ce jour, aucune étude n'a traité de l'influence de la prise d'un contraceptif micro-progestatif oral sur le tissu osseux [Trémollières, 2005]. De part l'absence de retentissement sur la sécrétion ovarienne estrogénique, il semble peu probable qu'un effet osseux soit observé. En revanche, notons que la contraception progestative par voie injectable utilisant l'acétate de médroxyprogestérone a été largement décrite comme ayant des conséquences osseuses délétères notoires, avec des pertes osseuses de l'ordre de -3% pouvant aller jusqu'à -8% [Beksinska, et al., 2005, Ott, et al., 2001, Rome, et al., 2004].

13.5. Influence sur les hormones thyroïdiennes

Tout type de pratique sportive engendre une diminution de la TSH, de la T4 et de la T3. En revanche, seuls les pratiques intenses sont susceptibles de diminuer les valeurs de T4 libre, de T3 reverse et du TGB.

13.6. Influence sur la leptine

Les mécanismes par lesquels est régulée l'expression de l'ARNm de la leptine et ses taux circulants pendant l'exercice ou en réponse à un entraînement, sont toujours méconnus.

La réponse de la leptine à l'exercice aigu est controversée : [Landt, et al., 1997] montrent qu'à la suite d'un exercice prolongé tel que le marathon, les taux de leptine étaient abaissés. Il en est de même chez des gymnastes des deux sexes [Weimann, et al., 1999]. En revanche, d'autres études ont mis en évidence qu'un exercice de type aérobie d'intensité modérée n'influe aucunement sur les taux de leptine, et ce pour les deux sexes [Hickey, et al., 1996, Perusse, et al., 1997, Racette, et al., 1997].

Les études concernant la réponse de la leptine à l'entraînement physique montrent qu'elle est liée à l'intensité et l'ancienneté de pratique. Ainsi, il n'a été observé aucune modification des taux de leptine suite à un entraînement de courte durée [Bonnet N, 2005]. D'autres études montrent au contraire une baisse des taux de leptine en réponse à un entraînement chronique : chez des rats, suite à un entraînement de 4 semaines [Zheng, et al., 1996] de même que chez l'humain [D. Courteix, et al., 2007b, Maïmoun, et al., 2008, Muñoz MT, 2004]. Notons que, la majorité des études traitait de sportifs à très faible masse grasse tels que les marathoniens [Leal-Cerro, et al., 1998], les danseuses [Muñoz MT, 2004] ou les gymnastes [D. Courteix, et al., 2007b] pour lesquels il a été décrit une hypoleptinémie athlétique. Chez les jeunes femmes, celle-ci serait due à une trop faible masse grasse, une

faible balance énergétique, et l'excès de stress qui accompagne ces pratiques de haut niveau tant d'un point de vue compétitif qu'esthétique (triade de l'athlète). Les études analysant les taux de leptine chez l'homme sportif sont plus rares. Maïmoun, et al., (2008) et Leal-Cerro, et al., (1998) montrent chez des jeunes hommes respectivement décathloniens et marathoniens des taux de leptine significativement inférieurs par rapport aux témoins, associés à une masse grasse également inférieure. Ces faibles taux de leptine sont alors explicités par la faible masse grasse et non par l'activité physique elle-même. [Haluzík M, 1998] est une des rares équipes à avoir étudié la leptinémie chez des sportifs à masse corporelle et à masse grasse élevées, partant ainsi de l'hypothèse que l'activité physique aurait un effet direct sur les taux de leptine, indépendamment de la masse grasse. Ainsi, ils montrent des valeurs significativement inférieures en leptine chez des joueurs de rugby comparés à des sujets non sportifs appariés en âge, sexe, et masse grasse totale. Ils suggèrent ainsi que la pratique régulière du rugby entraînerait une diminution des taux de leptine, non pas uniquement par une baisse de la masse grasse mais via une voie neuro-hormonale annexe, qu'il reste encore à préciser.

13.7. Influence sur l'adiponectine

L'effet de l'activité physique sur les taux d'adiponectine a été très peu étudié et le plus souvent chez des populations présentant des pathologies spécifiques telles qu'une obésité ou un diabète de type II. En effet, il existe un nombre limité de travaux menés chez des populations saines et sportives.

L'exercice physique accroît de façon significative les taux d'adiponectine chez les personnes obèses et présentant une insulino-résistance, entraînant ainsi une amélioration de la sensibilité à l'insuline et une diminution des marqueurs inflammatoires [Bluher, et al., 2006, Oberbach A, 2006]. D'autre part, certains régimes alimentaires ont été démontré comme pouvant engendrer des augmentations des taux d'adiponectine [Hotta K, 2000, Manigrasso MR, 2005].

Les résultats sont à ce jour contradictoires : en effet, certaines études montrent des taux d'adiponectine augmentés suite à un exercice physique [Jürimäe J, 2006 , Jürimäe, et al., 2006, Tsukinoki R, 2005] ou diminués [Jürimäe J, 2005 , Jürimäe, et al., 2006] et d'autres montrent aucun effet [Ferguson MA, 2004 , Jamurtas AZ, 2006 , Kondo T, 2006 , Punyadeera, et al., 2005, Yokoyama H, 2004]. Ces différences de résultats ont été expliquées par les différences en terme d'intensité d'exercice : l'hypothèse de la nécessité d'une forte intensité de travail pour obtenir de modifications sur les taux circulants d'adiponectine a été

émise [Jamurtas AZ, 2006]. Même si à ce jour, l'effet direct de l'exercice physique sur les taux circulants d'adiponectine reste encore à démontrer et à expliquer chez les populations saines, il existe cependant une forte corrélation positive entre l'adiponectine et l'activité physique [St-Pierre DH, 2006 , Tsukinoki R, 2005].

C'est ainsi que nous avons déterminé comme objectif principal de ce travail de préciser l'influence de la pratique de différents sports (judo, basket-ball, handball, rugby, football, musculation), favorisant divers types d'impacts mécaniques, sur l'évolution de la masse, de l'architecture et du métabolisme osseux, chez de jeunes gens âgés de 16 à 30 ans.

Cette analyse traitera des aspects quantitatifs, de macro architecture, en fonction de l'âge et du sexe. Il s'agira également de définir l'influence de l'intensité, du volume horaire et du nombre d'années de pratique sportive sur les paramètres osseux, métaboliques et hormonaux.

Enfin, nous tenterons de déterminer l'âge moyen de survenue du Pic de Masse Osseuse selon le sexe et l'activité physique pratiquée, paramètre essentiel pour la prévention de pathologies telles que l'ostéoporose et sur lequel aucun consensus n'est encore admis.

PROTOCOLE EXPERIMENTAL

Ce protocole expérimental, que nous avons suivi pour l'ensemble de notre travail, a été accepté par le Comité Consultatif pour la Protection des Personnes en Recherche Biomédicale (CCPPRB) de Tours le 30 Mai 2006, sous le n° 2006-13.

I. Objectifs et Hypothèses

L'objectif principal de ce travail de thèse est de préciser l'influence de la pratique de différents sports (judo, basket-ball, handball, rugby, football, musculation), favorisant divers types d'impacts mécaniques, sur l'évolution de la masse, de l'architecture et du métabolisme osseux, chez de jeunes gens âgés de 17 à 30 ans. De cette hypothèse de travail en a découlé des objectifs secondaires, tels que préciser l'influence de l'intensité, du volume horaire et du nombre d'années de pratique sur les paramètres osseux et hormonaux, déterminer l'âge du Pic de Masse Osseuse selon le sexe et le degré d'activité physique ou préciser les évolutions différentielles de la micro et macro architecture osseuse.

II. Population

A. SUJETS

1. Etude transversale

Dans l'étude transversale ($V_{initiale}$), 171 personnes volontaires ont acceptés de participer à ce protocole. Notre groupe d'étude était composé de 73 femmes réparties en deux groupes principaux, soient, 40 sportives et 33 témoins et de 98 hommes dont 66 sportifs et 32 témoins.

2. Etude longitudinale

Nous avons effectué une visite à V_{1an} et une dernière à V_{2ans} .

A V_{1an} , 35.3% des personnes ont été perdues de vue. Notre groupe d'étude était alors composé de 50 femmes réparties en deux groupes 29 sportives et 21 témoins et de 60 hommes dont 40 sportifs et 20 témoins.

A V_{2ans} , 53% des personnes de l'effectif total initial ont été perdues de vue. Notre groupe d'étude était alors composé de 40 femmes réparties en deux groupes composés de 22 sportives et 18 témoins et de 50 hommes dont 33 sportifs et 17 témoins.

Les raisons pour lesquelles certaines personnes n'ont pas poursuivi l'étude étaient: un arrêt de l'activité physique, la prise d'un traitement médical ayant des conséquences sur le métabolisme osseux, un déménagement, une grossesse, un changement de club, une blessure, une opération chirurgicale ou autre « non défini ».

B. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION

1. Inclusion

Pour participer et être inclus dans ce protocole, les sujets devaient être de race caucasienne et âgés entre 17 et 30 ans.

Pour le groupe de sportifs nous avons recruté des jeunes adultes, pratiquant une activité physique en charge parmi les sports de combat (judo, karaté), les sports collectifs de grand terrain (football, rugby), de petit terrain (basket-ball, handball, volley-ball) et la musculation (en salle, haltérophilie, force athlétique). Ils devaient pratiquer leur sport à raison de plus de 6 heures par semaine, entraînement et compétition compris. Les sportifs ont été recrutés au sein de structures sportives spécialisées (sports études, pôles, clubs) ou à l'Université des Sports d'Orléans (UFR STAPS).

Pour le groupe de contrôles, nous avons recruté des jeunes adultes n'ayant pas d'activité physique régulière c'est-à-dire moins de 3 heures par semaine. Ils ne devaient pas non plus avoir pratiqué lors de leur enfance et/ou adolescence de sport à haut niveau, à raison de plus de 6 heures hebdomadaires. Les contrôles ont été recrutés dans les différents lycées et universités de l'agglomération Orléanaise et au sein du personnel du Centre Régional Hospitalier d'Orléans.

2. Exclusion

Différent critères d'exclusion ont été retenus tels que le fait d'avoir une maladie osseuse ou un traitement pharmaceutique susceptible de modifier le métabolisme osseux (corticoïdes...), passés ou présents. Les femmes enceintes n'ont également pas été retenues.

Notons que la prise d'un contraceptif n'était pas un critère d'exclusion pour ce protocole.

C. METHODES

Notons que pour l'ensemble des participants, les différentes mesures du protocole ont été effectuées dans les mêmes conditions, avec matériel et investigateur identiques.

1. Données anthropométriques

Chaque participant a été pesé sur une balance mécanique avec une précision de 100g (SECA 709, Hambourg, Allemagne) après n'avoir gardé que ses sous-vêtements. Chacun

d'entre eux a également été mesuré (m) en position debout, sur une toise standard de laboratoire (Holtain) avec une précision de 1 millimètre. Leur Indice de Masse Corporelle a ensuite été calculé selon la formule $IMC (kg/m^2) = Poids / Taille^2$.

2. Données absorptiométriques

2.1. Mesures osseuses : DMO, CMO, Surface Osseuse

Les mesures de Densité Minérale Osseuse (g/cm^2), Contenu Minéral Osseux (g) et Surface Osseuse (cm^2) ont été mesurées par DXA, avec l'appareil QDR Delphi (Hologic®, Waltham, MA). Le contrôle de qualité a été réalisé quotidiennement à l'aide d'un fantôme anthropométrique de rachis lombaire par le même opérateur ce qui permet d'identifier les dérives de l'appareil.

Pour la mesure, les sujets portaient des vêtements légers (sous-vêtements) et devait enlever tous les accessoires de métal qu'ils avaient (bijoux, piercing, baleines de soutien gorge...)

Les mesures ont été faites au Corps Entier, au Rachis Lombaire (L1-L4), aux deux hanches (avec mesures détaillées au Col Fémoral, Hanche Totale), aux deux avant bras (avec mesures spécifiques au radius total, ultradistal, mid et 1/3), avec les protocoles « constructeur ». Nous avons également réalisé des mesures sur les diaphyses tibiales grâce au protocole que nous avons développé et standardisé [Breban, et al., 2009], et que nous décrivons plus loin dans ce manuscrit.

Pour notre appareil, les valeurs des coefficients de variation (CV) pour la DMO ont été calculées à partir d'images de 14 patients, analysés 3 fois après repositionnement. Les CV étaient de 0.35% pour le corps entier, 0.90% la colonne lombaire (L1-L4), et moins de 2.0% pour le col du fémur et la hanche totale [Courteix, et al., 1999].

Nous avons réalisé une analyse régionale à partir du corps entier selon la méthode décrite par [Hangartner, et al., 2000], les valeurs de Densité Minérale Osseuse aux membres inférieurs (1) et aux membres supérieurs (2) selon la formule suivante :

$$DMO_{MembresInférieurs} = \frac{CMO_{JambeDroite} + CMO_{JambeGauche}}{Surface_{JambeDroite} + Surface_{JambeGauche}} \quad (1)$$

$$DMO_{MembresSupérieurs} = \frac{CMO_{BrasDroit} + CMO_{BrasGauche}}{Surface_{BrasDroit} + Surface_{BrasGauche}} \quad (2)$$

2.2. Composition Corporelle

Nous avons également évalué la composition corporelle de chaque sujet à partir de la mesure du Corps Entier. Ainsi, nous avons quantifié la Masse Maigre (kg) (muscles, os et viscères) et la Masse Grasse (kg) à différentes régions du corps : total, bras droit, bras gauche, tronc, jambe droite, jambe gauche et tête.

Les valeurs des coefficients de variation obtenus sont 0.6% pour la masse maigre au corps entier et 2.5% pour la masse grasse au corps entier [Courteix, et al., 1999].

2.3.HSA

Nous avons utilisé le logiciel HSA (version 2.1) qui permet à partir des images de DXA d'obtenir des informations sur la structure géométrique en 2D du fémur [Beck, et al., 2000, Beck, et al., 1990, Bonnick, 2007].

Nous avons mesuré les paramètres géométriques sur trois régions d'intérêt différentes: le col fémoral (NN), la région intertrochantérienne (IT) et la diaphyse fémorale (FS). Pour chacune de ces régions, des paramètres de géométrie osseuse et des indicateurs de résistance osseuse sont déterminés automatiquement à l'aide des algorithmes intégrés au logiciel HSA [Khoo, et al., 2005] : l'épaisseur corticale (cm), CSA (cm²), Z (cm³) et CSMI (cm⁴) de la zone analysée.

3. Données radiographiques

Pour l'acquisition des clichés radiographiques, nous avons utilisé un appareil BMA™ (D3A Medical System, Orléans, France) de radiologie numérique haute résolution (Figure 28). Il comporte un tube à anode tournante (Tungstène) avec un foyer de 0,3 mm et un capteur plan très haute résolution (Hamamatsu, CMos®).

Ce capteur numérique avec un champ de vue de 12cm x 12cm et une taille de pixels de 50µm permet d'obtenir une résolution spatiale de 7 paires de ligne/mm à 10 % de la fonction de transfert de modulation (75µm). La distance focale est de 80 cm.[Lespessailles, et al., 2007]

La dose d'irradiation pour une acquisition au calcaneum est inférieure à 2µSv. L'acquisition d'image est quasi immédiate (< 1 seconde) et le temps de calcul extrêmement réduit (< 1 minute). [Lespessailles, et al., 2007].



Figure 28: Appareil BMA™ de radiologie numérique haute résolution pour les mesures au calcaneum et au radius.

3.1. Cliché radiographique du calcaneum

Ces acquisitions ont été réalisées à une tension de 55kVolt (kV) et un débit dose de 10 milli ampères seconde (mAs) (Figure 28).

Afin d'éviter l'effet des tissus mous et de la graisse médullaire [D. Chappard, et al., 2006], les clichés ont été réalisés selon la technique d'acquisition ACT (*Acquisition Control Technique*). Cette technique permet de normaliser le contraste de l'image en considérant le poids du sujet.

Enfin, nous avons appliqué à ces clichés une analyse de texture automatisée à l'aide du logiciel du BMA™. Nous obtenons ainsi des valeurs de H_{mean} , Co-Occurrence et Longueur de plage.

3.2. Cliché radiographique de l'avant bras

Les acquisitions pour l'avant bras ont été réalisées à 50kV/12,5mAs (Figure 28). Nous avons défini une procédure spécifique pour les mesures d'épaisseur corticale et du radius à la partie distale de l'os. La région d'intérêt (ROI) sur la radiographie du radius est sélectionnée à l'aide du logiciel ImageJ®.

L'articulation radio-cubitale inférieure a servi de point de départ pour le placement de notre ROI : un déplacement vertical vers le bas de 160 pixels (soit, 8mm) a été effectué et

correspondait alors à la hauteur de la première mesure d'épaisseur (**L1**). Cette ligne était ensuite remontée de 40 pixels où une seconde série de mesures a été effectuée (**L2**). Enfin, une dernière élévation de 40 pixels a été établie pour les 3^{ème} détermination d'épaisseurs (**L3**). Par la suite les 3 valeurs ont été moyennées (Figure 29).

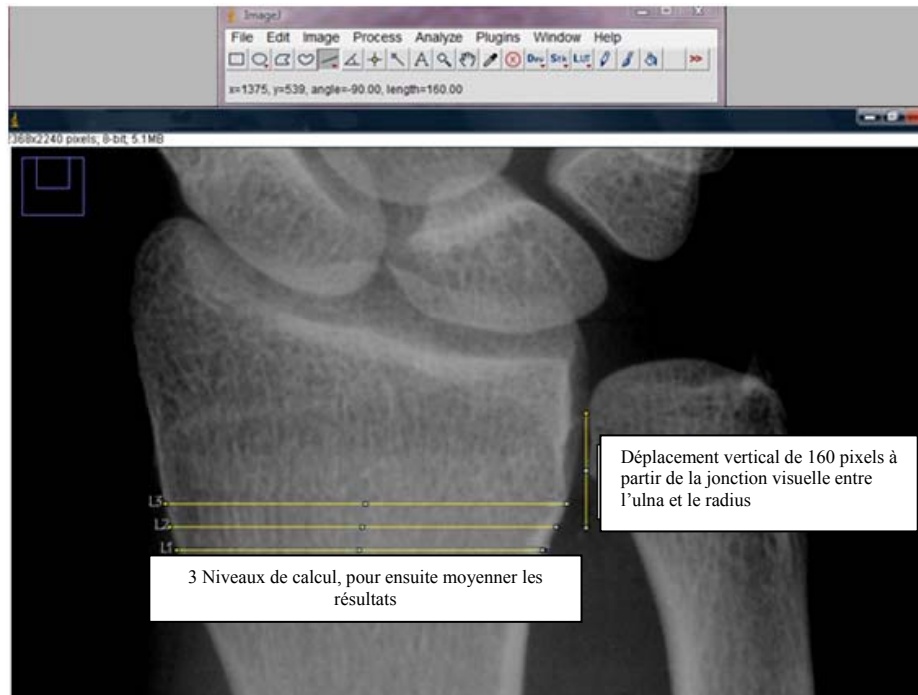


Figure 29: Méthodologie appliquée pour le calcul de l'épaisseur de la corticale et du radius au niveau distal de l'os.

4. Données ultrasonores

4.1. *Ubis 3000 (DMS, Montpellier, France)*

La mesure a été effectuée sur le calcaneum des pieds droit et gauche. Lors de l'examen, le pied est positionné dans le bac, rempli d'eau à température constante de 20° contenant une solution de pH également constant (Figure 30).

Cet appareil utilise deux transducteurs : un émetteur et un récepteur. Le couple émetteur-récepteur balaye le talon avec une fréquence centrale de 500 KHz. Une image paramétrique dérivée du calcul du BUA (*Bone Ultrasound Attenuation, Db/MHz*) en chaque région d'intérêt (ROI) peut être obtenue. Cette ROI se place automatiquement et correspond à la région de plus faible atténuation, située dans la grosse tubérosité calcaneenne. Les valeurs de BUA et SOS (*Speed Of Sound, m/s²*) sont moyennées en chaque point à l'intérieur de la ROI.

La reproductibilité des mesures en fonction du repositionnement du pied a été établie dans notre laboratoire à 1.7% pour le BUA et 0.17% pour le SOS, ce qui est conforme à la littérature [Chappard, et al., 2005].



Figure 30: L'appareil à ultrasons UBIS 3000 permettant l'analyse du calcaneum et ainsi la détermination des valeurs de BUA (MHz) et de SOS (m/s-2).

4.2.LD 100 (Oyo Electric Co., Kyoto, Japon)

Il s'agit d'un nouvel appareil à ultrasons, qui effectue des mesures au niveau de la partie distale du radius. Le bras est alors placé entre deux sondes fixées dans des membranes de silicone remplies d'eau, afin d'assurer la transmission des ultrasons, dans une position intermédiaire entre la pronation et la supination. L'une des sondes correspond au transmetteur du signal ultrasonore et l'autre au récepteur (Figure 31).

Les deux sondes ont un diamètre de 20 mm avec une surface concave active et un point focal de 40 mm. La fréquence centrale est d'1 MHz avec une résolution à la focale de 2 mm. Les deux sondes sont alignées de façons coaxiales et confocales, et bougent simultanément lors du scan.

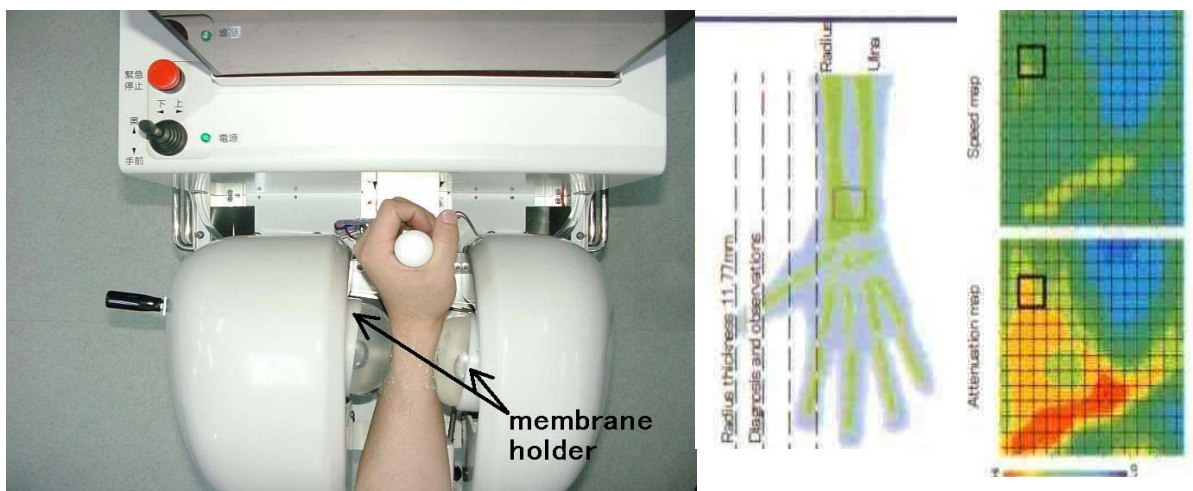


Figure 31: LD-100 : l'avant bras est placé entre deux sondes (transmetteur/récepteur) disposées dans deux sacs de silicone remplis d'eau. Les résultats obtenus sont illustrés par une carte de couleur décrivant les variations d'atténuation (en bas) ou de vitesse (m/s⁻²)

Un premier scan réalise un balayage tous les 2 millimètres sur une région de 28 x 28 mm². Le principal intérêt de ce premier scan est de déterminer la position du second scan, d'une taille de 4x4 mm² et avec des mesures à des intervalles d'1 millimètre. L'amplitude totale des signaux transmis est analysée afin d'obtenir la distribution locale de l'atténuation au site osseux de mesure. La cartographie des mesures d'atténuation donne une image de pseudo-densité osseuse (l'image représente le radius distal, l'ulna distal et une partie de la main). La distribution locale de la propagation de la vitesse des signaux transmis est également représentée sous forme d'une image SOS. En mode échographique, le temps de vol des échos permet de déterminer l'épaisseur du radius ainsi que des tissus mous (mm).

Les signaux transmis sont analysés afin de mesurer les temps d'amplitude et de propagation de l'onde rapide et de l'onde lente. Plusieurs propriétés de l'os sont estimées grâce à la combinaison des mesures de transmission et de réflexion, selon le modèle décrit par [Mano, et al., 2006, Otani, 2005]: la densité osseuse (mg/cm³), le volume d'os trabéculaire par rapport au volume d'os total (%), l'épaisseur de l'os cortical (mm) et l'élasticité de l'os trabéculaire (GPa).

5. Données nutritionnelles

5.1. Questionnaire fréquentiel de Fardellone

La détermination des apports calciques a fait l'objet d'une évaluation spécifique à l'aide du questionnaire fréquentiel proposé par [Fardellone P, 1991] (Annexe 5), du fait de l'influence potentielle de ces apports sur les réponses du tissu osseux. Ce questionnaire est spécifique à la population française et est basé sur une vingtaine de types d'aliments différents riches en calcium et/ou fréquemment consommés en France métropolitaine. Il a été validé par comparaison au semainier, défini comme la méthode de référence. Sa précision est de 20%, ce qui correspond à peu près à 200 mg de calcium par jour pour un régime normal. Cet écart de 20% représentait une limite acceptable en terme de bioéquivalence [Fardellone P, 1991]. Le questionnaire était rempli par chaque participant puis relu et précisé, si nécessaire, avec l'opérateur. La taille des portions (petite / moyenne / grande) est demandé et reste au libre choix de la personne. Le type d'eau consommée est clairement évoqué dans ce questionnaire et la personne doit préciser les quantités d'eau du robinet, de source, ou minérale qu'elle consomme et leur nom précis.

5.2. Carnet alimentaire

Les apports alimentaires ont été évalués à l'aide d'un carnet alimentaire. Chaque sujet avait le choix de le compléter ou pas, une fois chez eux, durant 4 jours de semaine consécutifs (cf. annexe). Ce questionnaire a ensuite été analysé grâce au logiciel Prodiet 5.2a (PROFORM, France).

A réception du carnet dûment complété, les résultats Prodiet accompagnés d'un résumé explicite des résultats étaient envoyés à chacun par courrier postal.

6. Données biologiques

6.1. Préparation des dosages

Les dosages biologiques et métaboliques ont été réalisés à partir d'échantillons sanguins prélevés à la veine du pli du coude, chez des sujets à jeun depuis la veille au soir. Le prélèvement a été effectué à heure fixe, le matin entre 08h30 et 09h30 avec deux tubes de 5ml contenant de l'héparine et deux tubes de 6ml contenant de l'acide éthylène-diamine-tétraacétique (EDTA). Dès la fin du prélèvement, les tubes furent centrifugés à 3000 tours par minute pendant 10 minutes. Le plasma a été ensuite pipeté dans des aliquots adaptés par dose de 250µl. Enfin, les échantillons ont immédiatement été placés à -20° pendant 24h puis conservés à -80° jusqu'au moment de l'analyse.

6.2. Méthodologie des dosages

Nous avons utilisé pour nos dosages sanguins, la méthode de dosage ELISA (*Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay*). Il s'agit d'un test immunologique destiné à détecter et/ou doser une protéine dans un liquide biologique. Dans cette technique de dosage, appelée communément "dosage en sandwich", les 96 puits d'une microplaque sont tapissés avec un anticorps de capture capable de lier spécifiquement l'antigène recherché. Le plasma sanguin de chacun de nos sujets a ensuite été déposé dans les puits de la microplaque. Si l'antigène recherché est présent il va se lier spécifiquement à l'anticorps de capture. Un deuxième anticorps, l'anticorps traceur, capable de se lier à l'antigène capturé est alors ajouté dans le puits et les anticorps traceurs non fixés sont éliminés par rinçage. L'anticorps traceur est couplé à une enzyme catalysant la formation d'un produit coloré dont la quantité est proportionnelle à la quantité d'antigène initialement présent. La réaction peut ainsi être

quantifiée par colorimétrie à partir d'une courbe d'étalonnage réalisée avec des concentrations connues d'antigène.

Chacune des mesures pour un sujet donné a été effectuée deux fois et les concentrations ont été déterminées comme la moyenne des deux valeurs. Tous les échantillons de tous les sujets ont été réalisés au sein d'un même essai.

6.3. *Hormones et marqueurs dosés*

Les descriptifs « fabricant » des différents kits ELISA utilisés pour le dosage des hormones et des biomarqueurs sont décrits dans le Tableau 5 ci-après.

	Référence fabricant du kit	CV intra-essai	CV inter-essai	Limite de détection
Ostéocalcine	Metra® steocalcin Enzyme Immunoassay (Quidel Corporation, San Diego, USA)	7.6%	7.4%	0,45 ng.ml ⁻¹
Ctx	Elisa CrossLaps kit® (Nordic Bioscience Diagnostics, Danemark)	5,2%	6,7%	0.020 ng.ml ⁻¹
Leptine	Leptin ELISA kit (Immuno Biological Laboratories, Hambourg, Allemagne)	6,4%	10.1%	1,0 ng.ml ⁻¹
Adiponectine	« Adiponectin ELISA » (BioVendor GmbH, Heidelberg, Allemagne).	6,7%	7,6%	7,0 ng.ml ⁻¹
Estradiol	« 17beta-Estradiol ELISA » (Immuno Biological Laboratories, Hambourg, Allemagne).	6,8%	7,2%	9,7 pg.ml ⁻¹
Testostérone	« Testosteron ELISA » (Immuno Biological Laboratories, Hambourg, Allemagne).	3,3%	6,7%	0,083 ng.ml ⁻¹
Insuline	« Biosource INS-EASIA » (BioSource Europe SA, Nivelles, Belgique).	5,3%	9,5%	0,15µIU.ml ⁻¹ .
IGF-1	« OCTEIA IGF-1 » (BioSource Europe SA, Nivelles, Belgique).	6,6%	13,3%	4,9ng.ml ⁻¹
IGFBP3	« Biosource GFBP3-ELISA » (BioSource Europe SA, Nivelles, Belgique).	8,3%	8,3%,	10,5ng.ml ⁻¹
Cortisol	Cortisol ELISA kit (Immuno Biological Laboratories, Hambourg, Allemagne)	3,2%	7,7%	2,5 ng.ml ⁻¹

Tableau 5: Descriptif du fabricant des différents kits ELISA utilisés

7. Evaluation de l'activité physique

Avant le début de la mise en place de ce protocole, nous avons décidé de suivre les sports suivants : Judo (pôle France judo, Orléans), Rugby (RCO, Orléans), Sports en salle (24h Fitness et Oxygen Form, Orléans), Handball (CJF, Fleury les Aubrais), et autres sports appariés tels que le volley-ball, le basket-ball, football (UFR STAPS, Orléans).

7.1. Questionnaire d'activité

Un questionnaire d'activité détaillé a été distribué à tous les sujets (Annexe 6, Annexe 7 et Annexe 8). Il leur a été demandé dans un premier temps s'il pratiquait ou non une activité physique de façon régulière. Le sujet était alors classé en tant que témoin ou expérimental. Si le sujet était sportif, il lui était demandé son âge de début de pratique, son nombre d'années de pratique et son volume horaire hebdomadaire (entraînement et compétitions) de pratique. Le nombre d'heures hebdomadaires consacrées par les sujets à la pratique éventuelle d'autres sports était également mentionné.

Il était également demandé à chaque sujet sa main dominante (main portant les charges telles une raquette, un ballon...) et la jambe dominante (jambe d'appel).

8. Evaluation statistiques des données

L'analyse statistique a été réalisée avec les logiciels PSCM (Deltasoftware©, Delta Consultants, 1994) et NCSS (NCSS©, 2007). Toutes les données ont été présentées en valeurs moyennes $\pm$ écarts-types. Le seuil de significativité a été fixé à $p \leq 0.05$. L'ensemble des tests statistiques utilisés est répertorié dans le Tableau 6.

Dans un premier temps, la normalité des données a été vérifiée à l'aide du test de **Kolmogorov-Smirnov**. Si les données respectaient la normalité, nous avons utilisé des tests paramétriques et le cas échéant des tests non paramétriques, selon les différentes configurations décrites dans le Tableau 6.

Afin de comparer deux séries de valeurs sur séries indépendantes nous avons utilisé un **test T de Student** lorsque les valeurs répondaient à la normalité ou un **test Mann-Whitney** lorsqu'elles n'y répondaient pas.

Grandeur étudiée	Exemple	Tests utilisés	Critère de choix
Comparaison de deux moyennes sur séries indépendantes	<i>Variable comparée entre sportifs et témoins non sportifs</i>	Test T de Student sur séries indépendantes	
		Mann-Whitney	Absence de Normalité des distributions
Comparaison de deux moyennes sur séries appariées	<i>Variable comparée entre la 1^{re} visite et la 2^{de} visite</i>	Test T de Student sur séries appariées	
		Wilcoxon	Absence de Normalité des différences
Corrélation entre deux variables	<i>Relation entre un paramètre osseux et un paramètre anthropométrique</i>	Coefficient de corrélation de Pearson	
		Coefficient de corrélation de Spearman	Absence de Normalité des distributions
Comparaison de plusieurs moyennes sur séries appariées	<i>Variable comparée entre la 1^{re} visite, la 2^{de} visite, et la 3^{de} visite</i>	ANOVA sur mesures répétées	

Tableau 6: Principaux tests statistiques utilisés afin de comparer les variables entre différentes séries de données et pour analyser les relations entre les variables.

Pour neutraliser l'effet potentiel d'un facteur confondant dans la comparaison d'une variable par rapport à une autre, celui-ci a été introduit en tant que **covariant** dans un test d'analyse de variance (**ANCOVA**) à une voie.

Lors du suivi longitudinal (3 visites en 2 ans), les variations de composition corporelle, des valeurs densitométriques ainsi que biologiques ont été comparées entre les groupes à l'aide d'une **analyse de variance à mesures répétées** suivie d'un test statistique post hoc (**Newman-Keuls**) si les valeurs étaient significativement différentes.

La reproductibilité intra et inter observateur du LD-100 et de la mesure de DXA au tibia, a été calculée par la formule du RMSCV (*Root-Mean-Square Coefficient of Variation*), proposée par [Glüer CC, 1995].

Il a été démontré que le calcul de l'erreur de précision d'une technique ne se faisait pas en moyennant les coefficients de variation (CV) de plusieurs sujets mais en utilisant la racine carrée de la moyenne quadratique, qui rend mieux compte de la variance de la mesure.

Nous avons alors effectué le calcul le RMSCV par la formule suivante :

$$RMSCV = \sqrt{\left(\frac{CV}{n}\right)^2} \times 100$$

où n = nombre de sujets.

ETUDES METHODOLOGIQUES

ETUDE ①*

Evaluation de la densité minérale osseuse par DXA à la partie du tiers moyen du tibia, chez de jeunes athlètes de haut niveau.



***Sophie Bréban**, Claude-Laurent Benhamou, Christine Chappard. Dual-Energy X-ray Absorptiometry Assessment of Tibial Mid-third Bone Mineral Density in Young Athletes. *Journal of Clinical Densitometry*, vol 12, n°1, 22-27, 2009

INTRODUCTION

La densitométrie (DXA) est la méthode de référence permettant d'analyser le statut minéral osseux, tant d'un point de vue clinique que fondamental [Genant, et al., 1996]. Une faible DMO est un facteur de risque de fracture important et elle est fortement corrélée à la résistance osseuse [Currey, 2001]. Cette dernière dépend du positionnement du site osseux (axial ou périphérique) ainsi que de la proportion entre l'os cortical et trabéculaire.

Différents sites osseux sont préférentiellement étudiés (col fémoral, rachis lombaire, ou avant bras) car fréquemment fracturés chez la femme ménopausée. D'autre part, le tibia est considéré par quelques auteurs comme étant un site osseux de référence lors de pratique de sports en charge [Burr DB, 1996, Sone T, 2006] et fréquemment atteint par des fractures de fatigue [Fredericson M, 2006]. Pourtant ce site osseux n'a été que très rarement étudié par DXA [Casez JP, 1995, Margulies JY, 1986], malgré une excellente précision *in vivo* de cette technique, une durée d'examen courte, de faibles taux d'irradiation et une large utilisation [Sievänen H, 1998]. De plus, il a été démontré *in vitro* que des valeurs de DMO au tibia étaient significativement corrélées aux propriétés mécaniques et précisément la force à la rupture de l'os [Liu D, 2007].

Les mesures de DMO au tibia avec la DXA ont été effectuées dans de rares indications comme par exemple pour mesurer la minéralisation du cal osseux suite à des interventions chirurgicales utilisant des fixateurs [Reiter A, 1997] ou pour évaluer des modifications de masse osseuse suite à une fracture du tibia [Liu, et al., 2003, Veitch S, 2006]. Pour étudier les paramètres osseux *in vivo* au tibia, le pQCT [Sone T, 2006], l'IRM [Greene DA, 2005] ou bien les ultrasons [Falk B, 2004] sont utilisés. Mais ces méthodes ne peuvent être utilisées en routine et sur de vastes populations.

RATIONNEL ET OBJECTIFS DE L'ETUDE

Il a été démontré par plusieurs auteurs que des mesures tibiales dans une large population pouvaient s'avérer intéressantes afin de mettre en évidence l'effet des contraintes mécaniques spécifiques [Burr DB, 1996, Milgrom C, 2000]. Cependant, il n'existe pas à ce jour de procédure standardisée permettant de mesurer les valeurs densitométriques de la diaphyse tibiale chez l'humain.

Cette étude ① a pour but de valider une nouvelle méthode d'analyse de paramètres densitométriques au tibia à partir d'images de DXA chez de jeunes adultes, et de tester

l'intérêt potentiel de cette mesure pour discriminer les jeunes gens pratiquant un sport à impacts de haut niveau de ceux ne pratiquant pas (ou peu) de sport.

MATERIEL ET METHODES

Sujets

Cent soixante dix sujets âgés de 16 à 35 ans ont participé à cette étude. Tous les sujets étaient caucasiens et sains. La population a été divisée en 4 groupes : hommes sportifs ($n=67$), hommes témoins ($n=33$), femmes sportives ($n=40$) et femmes témoins ($n=30$). Tous les sportifs pratiquaient une activité physique en charge à un niveau régional, national ou international à raison de 10.0 ± 3.6 heures par semaine et depuis 11.5 ± 4.4 ans. Ils pratiquaient : des sports collectifs de ballon (football, rugby, handball, basket-ball ou volley-ball), des sports de combat (judo, karaté) ou des sports en salle dédiée (fitness, musculation).

Un sous-groupe de 28 sujets ($n=7$ personnes de chaque groupe défini ci dessus) a été sélectionné au hasard pour la partie reproductibilité de l'étude.

Les mesures DXA

Des mesures DXA ont été réalisées à la hanche non dominante et au tiers moyen du tibia non dominant.

Nous avons développé une méthode spécifique et standardisée pour l'analyse du tiers moyen du tibia par DXA. Pour cela, nous avons alors sélectionné une taille de scan de 100 pixels. Le sujet était allongé en décubitus dorsal dans la position inverse comparée à celle pour le corps entier. Les deux membres inférieurs étaient en extension et les pieds maintenus par des Velcros sur un support en plastique dédié (Figure 32). La distance entre les deux pieds étaient fixée à 5cm mais il était possible de la modifier grâce à deux vis sur le côté qui permettait de faire glisser le support. Afin d'éviter la superposition du tibia et de la fibula, les pieds étaient tenus en position de rotation interne de 35° . La durée totale du scan était de 3 minutes 30 pour les 2 jambes.

Pour l'analyse d'image, la région d'intérêt du rachis lombaire a été utilisée pour le tibia et les repères anatomiques que nous avons utilisés ont été précédemment décrits par [Lorentzon, et al., 2005a]. Ainsi, la ligne supérieure de la région d'analyse était positionnée sur la malléole médiale et la ligne inférieure au niveau de la limite supérieure de l'articulation soit, le condyle médial (Figure 33a). Ensuite, la région d'intérêt était divisée par 3 dans le but de n'analyser que le tiers moyen du tibia. Ensuite, la région d'intérêt est recentrée sur le tibia seul (Figure 33b). Par conséquent, seul le tibia apparaît dans la région d'analyse (Figure 33c).



Figure 32: Support de plastique spécifique pour la mesure DXA du tibia, avec un système de Velcro pour maintenir le pied selon un angle prédéfini de 35°.

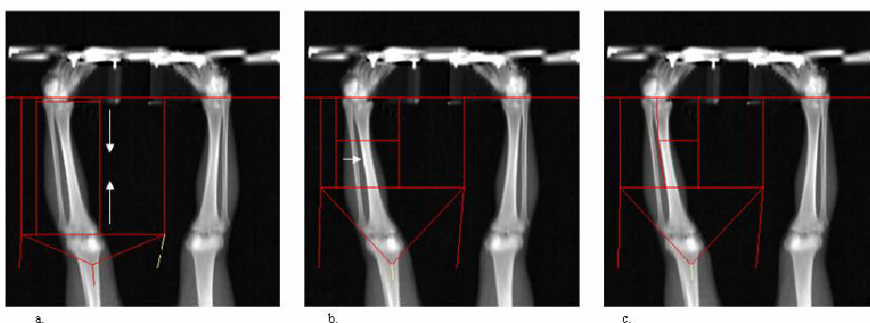


Figure 33: Description de la méthode utilisée pour l'analyse de l'image DXA du tibia.

Statistiques

Les données sont exprimées en moyenne $\pm$ déviation standard. Les différences entre le groupe sportif et le groupe témoin ainsi que celles entre les femmes et les hommes de même statut sportif ont été évaluées par un test-T de Student. Les différences entre les deux groupes après ajustement par le poids ont été testées par une analyse de covariance (ANCOVA).

Etude de la reproductibilité

La reproductibilité de l'analyse (intra observateur, inter observateur) et de la mesure (court terme et moyen terme) a été évaluée à partir du calcul de RMSCV.

La **reproductibilité à court terme** a été évaluée sur 4 mesures répétées sur 9 sujets, le même jour, après repositionnement.

La **reproductibilité à moyen terme** a été évaluée sur 4 mesures répétées sur 9 sujets, à une semaine d'intervalle.

La **reproductibilité inter observateur** a été calculée à partir des mesures d'un sujet expérimenté et de deux sujets novices de la méthode, pour les trois mesures densitométriques c'est-à-dire la Surface Osseuse, le Contenu Minéral Osseux et la Densité Minérale Osseuse.

La **reproductibilité intra observateur** a été calculée à partir de l'analyse de 28 images DXA à 3 reprises, par le même opérateur, avec une journée d'intervalle entre les 3 séries.

RESULTATS

Caractéristiques générales de la population

Elles sont présentées dans le Tableau 7, ci-dessous. Il n'existait pas de différence significative entre sportifs et non sportifs pour l'âge et la taille, quelque soit le sexe considéré. En revanche les sportifs avaient un poids et une valeur d'IMC significativement plus élevée que les témoins non sportifs, quel que soit le sexe.

En comparant hommes et femmes de même statut sportif, nous avons retrouvé que les hommes étaient significativement plus grands, plus lourds et avec un IMC plus élevé.

Données densitométriques

Elles sont présentées dans le Tableau 7, ci-dessous. Il existait une différence significative entre sportifs et non sportifs pour les mesures de DMO à la hanche totale et au tibia, ainsi que pour les mesures de CMO et de Surface au tibia, quel que soit le sexe considéré ($p < 0.001$). Les différences observées pour les valeurs de DMO entre sportifs et non sportifs persistaient après ajustement au poids mais disparaissaient pour les valeurs de CMO et de Surface. Notons que si la différence du CMO est supérieure à la différence de Surface, alors la DMO sera significativement différente entre sportifs et non sportifs.

En comparant hommes et femmes, nous avons observé que les hommes avaient des mesures densitométriques significativement plus élevées que les femmes, aussi bien pour la hanche que pour le tibia, chez les sportifs comme chez les sédentaires.

	Femmes (n=70)		Hommes (n=100)	
	Sportives (n=40)	Témoins (n=30)	Sportifs (n=67)	Témoins (n=33)
Age (années)	22.6±3.4	23.3±3.1	22.8±4.4	24.2±4.4
Taille (m)	1.66±0.09	1.64±0.06	1.79±0.08 ^b	1.78±0.07 ^b
Poids (kg)	63.6±9.6 ^a	55.3±6.5	82.3±14.0 ^{a,b}	70.2±8.4 ^b
IMC	22.9±2.2 ^a	20.5±2.0	25.5±3.5 ^{a,b}	22.2±1.7 ^b
Pratique sportive (heures/semaine)	9.7±3.6 ^a	1.4±1.8	10.4±3.7 ^a	2.4±2.0
DMO Hanche Totale (g/cm ²)	1.109±0.164 ^a	0.953±0.131	1.270±0.145 ^{a,b}	1.096±0.135 ^b
DMO 1/3 Moyen Tibia (g/cm ²)	1.754±0.250 ^a	1.529±0.146	1.927±0.233 ^{a,b}	1.805±0.233 ^b
CMO 1/3 Moyen Tibia (g)	50.8±15.2 ^a	39.7±6.4	67.8±13.5 ^{a,b}	56.8±10.2 ^b
Surface 1/3 Moyen Tibia (cm ²)	28.5±5.2 ^a	25.9±3.0	34.6±4.3 ^{a,b}	31.6±3.4 ^b

Tableau 7: Caractéristiques de la population selon le sexe et le statut sportif.

IMC = Indice de Masse Corporelle ; DMO = Densité Minérale Osseuse ; CMO = Contenu Minéral Osseux

a = significativement différent entre sportifs et non sportifs du même sexe.

b = significativement différent entre hommes et femmes de même statut sportif.

Reproductibilité

Les résultats concernant la reproductibilité intra et inter observateur ainsi que la reproductibilité à court et moyen terme sont décrits dans le Tableau 8.

Nous avons testé l'influence potentielle de l'écartement entre les deux jambes sur la mesure obtenue. Les variations étaient de 3.10 % pour la Surface, 2.65% pour le CMO et 1.84% pour la DMO.

Il n'existait pas de corrélation significative entre les valeurs de coefficient de variation (CV) correspondant à la reproductibilité à court terme (pour la Surface, CMO et DMO) avec l'âge et la longueur de la diaphyse tibiale. Enfin, la distribution des CV de reproductibilité à court et moyen terme était homogène, selon le sexe et le statut sportif.

		RMSCV (%) Surface	RMSCV (%) CMO	RMSCV (%) DMO
<i>Analyse de l'image</i>				
Reproductibilité intra observateur (n=28)	Expérimenté	0.77	0.45	0.37
	Non Expérimenté	1.07	0.66	0.38
Reproductibilité inter observateur (n=28)		2.98	2.49	1.01
<i>Mesures</i>				
Erreur à Court Terme (n=9)		1.50	0.85	1.33
Erreur à Moyen Terme (n=9)		3.07	3.90	1.94
Erreur liée à la distance d'écartement entre les deux jambes (n=28)		3.10	2.65	1.84

Tableau 8 : Reproductibilité Intra observateur, inter observateur, à court et moyen terme et influence de la distance d'écartement entre les deux jambes lors de la mesure, pour les valeurs densitométriques (DMO, CMO et surface) à au tiers médial du tibia non dominant. Les résultats sont exprimés en % pour le RMSCV. DMO = Densité Minérale Osseuse ; CMO = Contenu Minéral Osseux

DISCUSSION

La méthode d'analyse DXA de la partie du tiers moyen du tibia, présentée dans ce travail, apparaît comme étant reproductible et capable de séparer des groupes sportifs de non sportifs. En effet, dans cette étude, nous avons mis en évidence des valeurs de DMO, CMO et surface osseuse à la partie du tiers moyen du tibia significativement supérieures chez les sportifs comparés aux non sportifs et ce, pour les deux sexes. De la même façon la DMO à la hanche totale étaient significativement supérieure chez les sportifs comparés aux non sportifs pour les deux sexes.

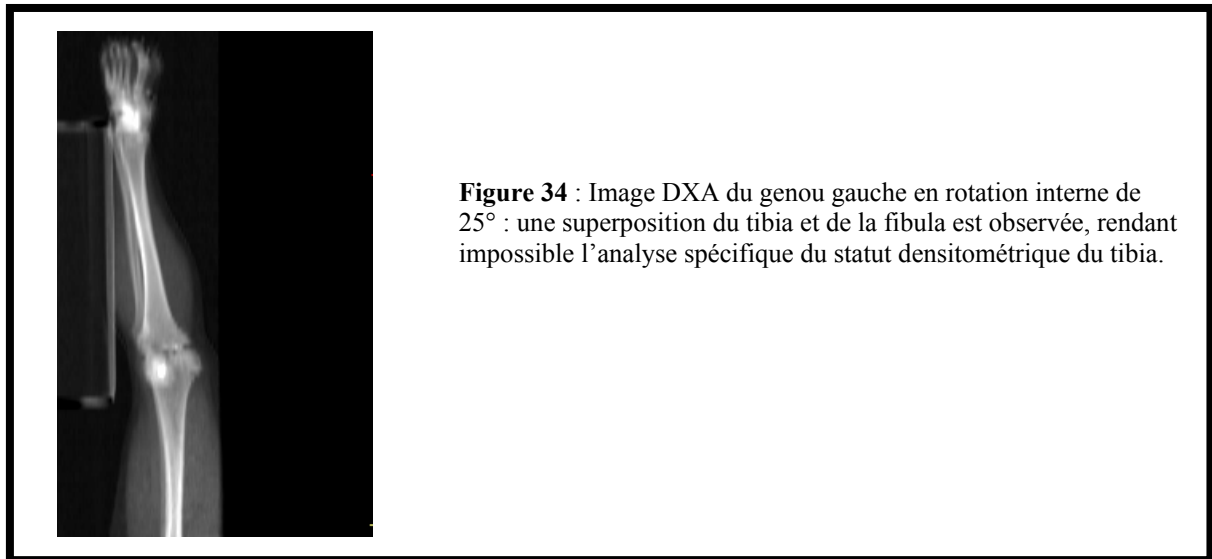
Les valeurs de reproductibilité de l'analyse d'image sont comprises entre 0.37% et 1.07% selon que l'opérateur soit expert ou novice. Ces résultats mettent en évidence le fait que cette méthode est simple d'utilisation et accessible à tous. Bien évidemment, de faibles différences existent tout de même en fonction de l'opérateur (entre 1 et 3%), mais ce qui est le cas pour toutes les régions d'analyse. Comme pour beaucoup d'études, il est préférable que les analyses soient faites par un opérateur unique.

L'analyse de la DMO au tibia avait déjà été proposée dans d'autres travaux préalables, mais les auteurs utilisaient le mode avant-bras [Prince R, 1993, Veitch S, 2006] ou rachis lombaire [Casez JP, 1995, Casez JP, 1994] pour l'acquisition des images. Ces études conclurent alors que la mesure DXA au tibia était un outil adapté pour évaluer la perte osseuse et la répartition du contenu minéral osseux dans des cas pathologiques et sains mais également sous l'effet du sport [Casez JP, 1995, Veitch S, 2006].

Nous avons testé plusieurs angles potentiels de rotation interne dans lequel le pied devait être positionné, tout en évitant que le sujet soit dans une position inconfortable et que le tibia et la fibula se superposent à l'image. Nous avons testé dans un premier temps l'angle de rotation utilisé pour la mesure de la hanche en DXA conventionnelle qui est de 25°. Puis, nous avons effectuée un second test avec la mesure proposée par Casez JP, (1995) et Veitch S, (2006) qui était de 20°. Dans les deux cas, il est difficile de séparer tibia et fibula pour l'analyse (Figure 34). La mesure angulaire que nous avons retenue est de 35°.

Nous avons utilisé le mode « Corps Entier » avec une longueur de scan de 100 pixels. Cette méthode peut être utilisée pour une vaste population y compris chez des personnes de grande taille. De plus, ce mode est peu sensible aux tissus mous. Casez JP, (1995) avaient utilisé le mode « rachis lombaire » qui prend en considération une grande quantité de tissus mous pour reproduire les conditions de l'examen rachidien. Ils avaient entouré le tibia d'un large sac de soie remplis de semoule pour simuler une épaisseur de 14-16mm de tissu mou.

[Liu, et al., 2003] avaient procédé de la même façon sur des tibias de cadavres en effectuant deux scans : le premier correspondait à la moitié distale du tibia et le second à la moitié proximale. Les données de DMO finales résultaient de la réunion des deux scans, ce qui est une source d'erreur additionnelle susceptible d'altérer la reproductibilité de la mesure. Notre méthode permet d'imager la totalité du tibia en un seul scan sans compensation pour les tissus mous ce qui permet de la rendre très reproductible (1.33% vs 3.6% en reproductibilité à court terme).



Dans les études de [Casez JP, 1995 , Casez JP, 1994] une zone d'analyse fixe de 130 mm de hauteur et 129 mm de largeur a été utilisée, donnant lieu à des variations dans la zone de mesure en fonction des personnes. Dans notre étude, nous proposons d'étudier le tiers moyen du tibia, ce qui correspond à 33% de sa hauteur. Ainsi, il est possible d'étudier la même région chez chacun des sujets mais également dans le cadre d'un suivi longitudinal puisque, lorsque le tibia augmentera de longueur, la région d'analyse augmentera de façon proportionnelle.

Le tibia est un site osseux qui a été largement étudié par pQCT ou par IRM chez des populations de sportifs comparés à des témoins non sportifs. Nous avons obtenus des résultats très proches grâce à cette méthode par DXA. En effet, dans notre étude, nous avons observé des différences de 10.2% en DMO, 9.9% en CMO et 19.7% en surface, entre les sportifs et les témoins non sportifs, au tiers moyen du tibia. Nous avons ainsi mis en évidence un effet positif de l'activité physique en charge sur le CMO et la surface osseuse probablement lié à une augmentation de l'apposition périostée, même si la DXA n'est pas capable techniquement de mesurer l'augmentation de l'épaisseur corticale.

Sone et al., (2006) ont analysé la diaphyse et la métaphyse distale tibiale par pQCT dans une population de sportifs pratiquant diverses activités physiques (basket-ball, volley-ball, football, baseball, rugby et tennis) comparée à une population témoin non sportive. Ils ont mis en évidence des valeurs proches de nos résultats avec une DMO (+9.7%) et un CMO (+15%) au niveau de la diaphyse tibiale significativement supérieurs chez les sportifs comparés aux témoins. Ils ont également démontré des valeurs significativement supérieures en terme d'épaisseur corticale, chez les sportifs comparés aux témoins. Leur hypothèse était que la DMO était augmentée au niveau des sites osseux les plus soumis aux contraintes mécaniques.

Nikander et al., (2006) ont également trouvé par pQCT des valeurs de CMO, d'épaisseur corticale et de CSA à la diaphyse tibiale significativement supérieurs de 12 à 26% chez les sportifs (volley-ball, sports de raquettes, football, courses de haies) comparés aux contrôles. Toutes les études ayant analysé la diaphyse tibiale par pQCT ont noté des valeurs osseuses significativement supérieures chez les sportifs comparés à des témoins non sportifs [Liu, et al., 2003, Nikander, et al., 2006, Sone T, 2006, Ward, et al., 2005]. Ces résultats évoquent le fait que les impacts mécaniques liés au sport amélioreraient la résistance osseuse. Ces travaux montrent également que le tibia est un site osseux très réceptif aux contraintes mécaniques et démontrent ainsi l'intérêt d'étudier une population de sportifs.

L'équipe de Greene et al., (2005) a combiné des mesures IRM et DXA afin d'évaluer la résistance osseuse du tibia, chez un groupe de coureuses comparé à un groupe témoin. Ils ont alors montré au tibia distal, un CMO dérivé de la DXA (+10.1%), un volume d'os cortical (+21.9%) évalué par IRM et une DMO corticale résultante (+12.8%) significativement supérieures chez les sportives comparées aux témoins non sportives.

Nous avons analysé la partie du tiers moyen du tibia qui est composé majoritairement d'os cortical. Le principal intérêt des méthodes pQCT et IRM est de pouvoir dissocier os cortical et os trabéculaire et d'effectuer des mesures géométriques (de structure) et de DMO volumique pour le pQCT (3D). Malgré cela, grâce à notre méthode par DXA, nous avons obtenus des résultats très proches de ceux établis avec les méthodes 3D, entre sportifs et témoins.

Nos résultats suggèrent également que l'activité physique en charge, pratiquée environ 10 heures par semaine, a un effet bénéfique et sur la masse osseuse et sur la géométrie de la partie du tiers moyen du tibia, zone purement corticale.

Cette nouvelle méthode d'investigation que nous avons proposée est suffisamment reproductible pour être utilisée par des personnes peu expertes, avec des temps d'examen et d'analyse courts, sur des appareils et des protocoles d'acquisition standard et pour de vastes populations. Le tibia offre l'avantage d'être un site osseux accessible, avec une faible quantité de tissu mou et peu d'artéfacts de mesures comme pour le rachis où l'arthrose, la scoliose et les calcifications aortiques peuvent interférer [Casez JP, 1994]. Enfin, notons que ces résultats sont validés pour une population caucasienne et que d'autres études seront nécessaires pour d'autres populations.

Original Article

Dual-Energy X-ray Absorptiometry Assessment of Tibial Mid-third Bone Mineral Density in Young Athletes

Sophie Bréban,* Claude-Laurent Benhamou, and Christine Chappard

INSERM Unit 658, Orleans Regional Hospital, Orleans, France

Abstract

We suggested a new reproducible method to measure densitometric values at mid-third part of the tibia by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA; Delphi, Hologic®, Waltham, MA) in a population of young adults. Our population was composed of 170 subjects aged 22.7 ± 4.0 yr: athlete men ($n = 67$) and women ($n = 40$); control men ($n = 33$) and women ($n = 30$). Athletes practiced collective sports, judo or weightlifting for 10.0 ± 3.6 h/wk. We measured bone area (cm^2), bone mineral content (BMC, g), and bone mineral density (BMD, g/cm^2) at the left total hip and the mid-third part of the tibia with DXA. For the tibia scan, we used the whole body mode. To ensure the reproducibility of the method, both legs were extended and the feet were maintained on a support in an internal rotation of 35° . The region of interest of the lumbar spine from the whole body scan was positioned around the mid-third part of the tibia. Area, BMC, and BMD values were significantly higher in athletes compared with those of controls. The intra- and interobserver variability of the image analysis were 0.38% and 1.01%, respectively. For BMD measurements, the short-term (4 scans/d) and mid-term (4 scans/mo) reproducibility were 1.33% and 1.94%, respectively. DXA is a suitable tool to evaluate densitometric measurements at the mid-third part of the tibia and the influence of physical activity on that bone site.

Key Words: BMD; DXA; Mid-third part of the tibia; Young adults.

Introduction

Bone mass development is conditioned by several parameters (1), such as genetic factors explaining 60–80% of bone mass (2,3), hormonal factors (growth hormone [GH], estrogen, and others), nutritional intakes (calcium, vitamin D, and others), and physical activity status (4). The dual-energy X-ray absorptiometry is the gold standard method to assess bone mineral status, in clinical practice and research (5). Low bone mineral density (BMD) is a well-established risk factor for fracture and is strongly linked with bone strength (6), which depends on location (axial or peripheral), trabecular, and cortical proportion. Several bone sites are currently investigated, such as femoral neck, lumbar spine, or forearm. These sites are the most frequently fractured in postmenopausal

osteoporosis. Moreover, the tibia is considered by a few authors as a reference bone site for its weight-bearing properties in physical activity (7,8), frequently attained in stress fracture (9) but is poorly investigated by densitometric measurements (10,11). The DXA offers an excellent precision in vivo, reasonable accuracy for bone mineral measurements, flexibility in application, short examination time, low radiation exposure and is largely used (12). DXA measurements of tibia have been already performed to measure the mineralization of callus in case of lengthening procedures using unilateral fixators (13). Changes in bone mass after tibia fracture were also analyzed with DXA (14), at the distal part of the bone and showed close results with peripheral quantitative computed tomography (pQCT).

The tibial shaft is usually measured in vivo by pQCT (8,15), magnetic resonance imaging (MRI) (16), or ultrasound technique (17). These methods are not currently used in routine. MRI or pQCT gives high resolution images with information on bone geometry, cortical thickness, trabecular bone micro-architecture, and volumetric BMD (vBMD), whereas DXA

Received 07/30/08; Revised 09/26/08; Accepted 10/31/08.

*Address correspondence to: Sophie Bréban, INSERM 658, CHR Orleans, 1 Rue Porte Madeleine, BP 2439, 45032 Orleans Cedex 1, France. E-mail: sophie.breban@chr-orleans.fr

provides 2-dimensional BMD measurements (aBMD). In vitro, tibia BMD was found to be strongly associated with mechanical properties and in particular with the failure load of the bone ($r^2 = 0.74$) (18).

It was underlined by few authors that measurements at the tibia on large population might be particularly interesting to show influence of specific mechanical stress on this weight-bearing bone (7,19). There is no standardized method to evaluate the densitometric values at the different parts of the tibial shaft in human. This study tested a new method to assess bone densitometric parameters from DXA images of the tibia in young adults. We have also tested the potential interest to discriminate trained young people who practiced weight-bearing physical activities comparatively to a control sedentary population.

Methods

Subjects

Our population was composed of 170 subjects divided into 4 groups: athlete men ($n = 67$), control men ($n = 33$), athlete women ($n = 40$), and control women ($n = 30$). All athletes practiced a weight-bearing sport at a national or international rank for 10.0 ± 3.6 h/wk and since 11.5 ± 4.4 yr. The different sports encountered were ball collective sports (football, rugby, handball, basketball, or volleyball), judo, and weightlifting. The control group included nonathletes and athletes exercising less than 3 h/wk. The details are shown in Table 1. All the population was Caucasian, healthy, and recruited in Orleans's Regional Hospital staff, the University of Orleans for controls and Sports Clubs of the region for athletes. The exclusion criteria were any past fracture or serious muscle and/or ligament lesion of the lower limbs, which lead to more than 1 mo cessation, as well as any medical disorder or treatment known to affect bone

metabolism (corticoids for example). Only those who were on oral contraception in women population were admitted. Informed written consent was obtained from each participant. The study was approved by the Ethics Committee of the Region of Tours, France. A subgroup of 28 adult subjects (7 persons of each group) was selected for the reproducibility study.

Anthropometric Measurements

Body weight (W , kg) was measured on a balance-beam scale (SECA 709, Hamburg, Germany). Body height (H , cm) was measured in the upright position to the nearest 1 mm with a standard laboratory stadiometer (Holtain, Ltd., Crymch, UK).

Absorptiometric Measurements

Densitometric measurements were assessed by DXA for the left total hip and the left mid-third part of the tibia. Measurements have been made following a standardized procedure derived from the whole body mode with a scan length reduced to 100 pixels. Each subject was lying on the back in the opposite side to the regular whole body analysis (upside down). Both legs were extended and the feet were maintained with Velcro straps on a specially built plastic support (Fig. 1). The distance between both legs was fixed for all measurements (5 cm). It was possible to change the distance by sliding the 2 screws on the rail of the device. The feet were strapped in an internal rotation of 35° with the aim to avoid overlapping of the fibula and tibia bones on the scan image. The total scanning time was 3 min 30 for both legs. The same investigator completed and analyzed all scans using standard analysis protocol.

Each image showed both legs from foot to knee and the analysis was performed on the left one, excluding the fibula. Tibia length was determined as previously described by Lorentzon et al (20) and was calculated in number of pixel lines

Table 1
Descriptive Characteristics of the Population of Young Athletes and Controls

	Women ($n = 70$)		Men ($n = 100$)	
	Athletes ($n = 40$)	Controls ($n = 30$)	Athletes ($n = 67$)	Controls ($n = 33$)
Age (yr)	22.6 ± 3.4	23.3 ± 3.1	22.8 ± 4.4	24.2 ± 4.4
Height (m)	1.66 ± 0.09	1.64 ± 0.06	1.79 ± 0.08^b	1.78 ± 0.07^b
Weight (kg)	63.6 ± 9.6^a	55.3 ± 6.5	$82.3 \pm 14.0^{a,b}$	70.2 ± 8.4^b
BMI	22.9 ± 2.2^a	20.5 ± 2.0	$25.5 \pm 3.5^{a,b}$	22.2 ± 1.7^b
Training (h/wk)	9.7 ± 3.6^a	1.4 ± 1.8	10.4 ± 3.7^a	2.4 ± 2.0
Total Hip BMD (g/cm^2)	1.109 ± 0.164^a	0.953 ± 0.131	$1.270 \pm 0.145^{a,b}$	1.096 ± 0.135^b
Mid-third tibia BMD (g/cm^2)	1.754 ± 0.250^a	1.529 ± 0.146	$1.927 \pm 0.233^{a,b}$	1.805 ± 0.233^b
Mid-third tibia BMC (g)	50.8 ± 15.2^a	39.7 ± 6.4	$67.8 \pm 13.5^{a,b}$	56.8 ± 10.2^b
Mid-third tibia area (cm^2)	28.5 ± 5.2^a	25.9 ± 3.0	$34.6 \pm 4.3^{a,b}$	31.6 ± 3.4^b

Abbr: BMI, body mass index; BMC, bone mineral content; BMD, bone mineral density.

BMI = weight (kg)/height² (m). Values are mean $\pm$ SD.

^aSignificantly different between athletes and controls ($p \leq 0.05$) of the same sex.

^bSignificantly different between men and women of the same athletic status ($p \leq 0.05$).



Fig. 1. Device for leg positioning.

(1 pixel line corresponds to 1 vertical displacement with keyboard pointer). For the analysis, the tibia was surrounded by the spine window (from the whole body DXA procedure), the up line was located on the medial malleolus, and the bottom line was positioned at the superior limit of joint corresponding to the medial condyle (Fig. 2A). Next, the window surrounding the tibia was divided into 3 equal parts, to analyze only the mid-part of the bone: the first line on the medial condyle was raised toward one-third of the length; the penultimate line was lowered to the same level and then raised toward the second third of the length (Fig. 2B).

Finally, the window of analysis was reduced around the tibia (Fig. 2C) with the aim to avoid fibulae in the region of interest (ROI). The results were expressed as bone area (cm^2), bone mineral content (BMC, g) and BMD (g/cm^2).

Data Analysis

All data were calculated from PCSM statistical software (Optima-Deltasoft, France). The Gaussian distribution for

parameters of the whole population was tested by the Kolmogorov-Smirnov test. The comparisons between groups of the anthropometric and absorptiometric parameters were performed using a parametric Student's *t*-test. The comparisons of absorptiometric measurements between groups after adjustment to total body weight were performed using a 1-way analysis of covariance.

We determined the intraobserver reproducibility: a single observer performed 3 sets of analyses on the DXA images of 28 subjects with a 1-d interval between each set. For the interobserver reproducibility, 3 sets of analyses were performed on DXA images of 28 subjects by 3 observers (1 skilled and 2 unskilled).

The short-term and mid-term reproducibility values were assessed on 4 repeated measurements in the same 9 subjects. All measurements were performed on the same day after repositioning for the short-term calculation and on a 1-wk interval for mid-term reproducibility.

The intraobserver, interobserver, short-term, and mid-term reproducibility values were estimated by calculating the coefficient of variation (CV), which is based on the calculation of the average root mean square (RMS) according to the following formula (21):

$$\text{RMSCV} (\%) = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{j=1}^n \frac{\text{SD}_j^2}{\bar{x}_i^2}} \times 100$$

We also tested the reproducibility of the values according to the distance between both the legs by calculating the RMSCV (%). The test was performed on a set of 3 different distance values (5, 10, and 15 cm) on the same 28 subjects.

We used Spearman correlation coefficient to assess relationships between age, length of the tibia, and short-term CV of BMD, BMC, and area.

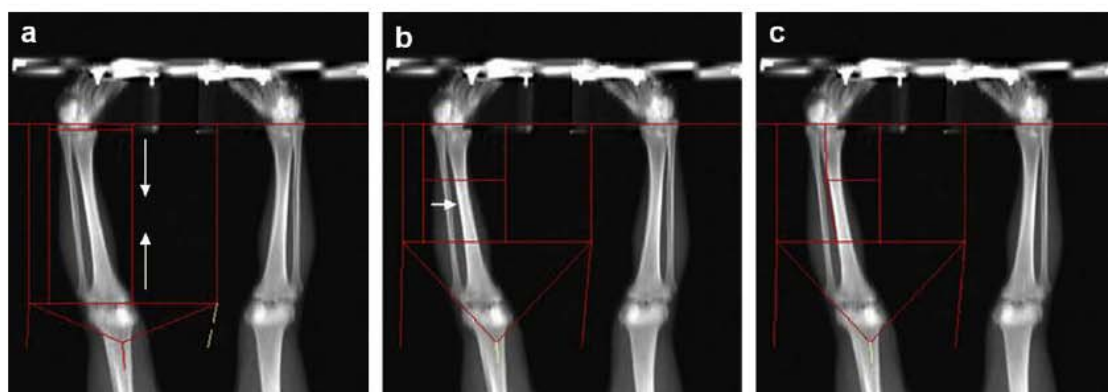


Fig. 2. Three different steps to assess bone mineral measurements at the mid-third part of the left tibia. (A) Positioning: the up line on the medial malleolus and the bottom line following the superior limit of joint corresponding to the medial condyle and measurement of the tibia length. (B) The bottom line was scrolled up and the penultimate line was scrolled down to the same level as the previous one and then scrolled up from the third of the length. (C) The window of analysis was reduced around the tibia.

Results

Densitometric characteristics of the whole population are summarized in Table 1. Athlete women had higher BMD values than controls at total hip and mid-third part of the tibia ($p < 0.001$). Athlete men had higher BMD values than controls at total hip and mid-third part of the tibia ($p < 0.001$). Athlete men had higher BMD values than athlete women at total hip and mid-third part of the tibia ($p < 0.001$); similar results were observed between control men and women. BMD differences between athletes and persisted after adjustment to weight ($p = 0.03$ for women; $p = 0.01$ for men). However, there were no differences between athletes and controls for BMC and area, in both sex-groups. Nevertheless, if the difference of BMC is proportionally greater than the difference in Area, the BMD would be significantly different between athletes and control groups.

The intra- and interobserver reproducibility results are reported in Table 2. Intraobserver reproducibility results were ranged between 0.37% and 1.07% in skilled and unskilled operators, and according to the considered bone measurement (area, BMC, or BMD). Interobserver reproducibility results were ranged between 1.01% and 2.98%. Short-term reproducibility results were ranged between 0.85% and 1.50% and mid-term reproducibility results were slightly higher with a range between 1.94% and 3.07%. Area, BMC, and BMD RMSCV values according to the distance between both legs (Table 2) were ranged between 1.84% and 3.10%.

Table 2

Intraobserver, Interobserver, Short-term, and Mid-term Reproducibility, and Influence of Distance Between Both Legs on the Device, For All Bone Measurements at the Mid-third Part of the Tibia, Expressed in RMSCV (%)

		RMSCV (%) Area	RMSCV (%) BMC	RMSCV (%) BMD
<i>Image analysis</i>				
Intraobserver reproducibility (n = 28)	Skilled	0.77	0.45	0.37
	Unskilled	1.07	0.66	0.38
Interobserver reproducibility (n = 28)		2.98	2.49	1.01
<i>Measurements</i>				
Short-term error (n = 9)		1.50	0.85	1.33
Mid-term error (n = 9)		3.07	3.90	1.94
Leg distance error (n = 28)		3.10	2.65	1.84

Abbr: RMSCV, root mean square $\times$ coefficient of variation; BMC, bone mineral content; BMD, bone mineral density.

There were no significant correlations between short-term CV values (for area, BMC, and BMD measurements) with age and with length of the tibial diaphysis (data not shown). The distribution of short-term and mid-term CV values appeared to be homogenous according to sex and physical activity status.

Discussion

The method of analysis presented in this study provides reproducible densitometry measurements at the mid-third part of the tibia which has been poorly studied by DXA until now. Moreover, with this method, we have shown significantly higher densitometric values in athletes compared with those in controls, and in men compared with those in women. The validation of this new method of investigation for densitometric measurements on mid-third part of the tibia was based on Glüer's recommendation (21). The image analysis reproducibility values were 0.38% and 0.37% for, respectively, skilled and unskilled observers, showing a very simple method of measurements, which is very easy to use for an unskilled observer. However, according to interobserver errors of measurements, slight differences of ROI positioning might exist. In previous studies, BMD measurements at the tibia were performed using commercial forearm software (14,22) or lumbar spine program (11,23). Authors concluded that DXA measurement at tibia is suitable to assess bone loss, distribution of bone mass in normal and pathologic cases, and in response to physical activity (11,14). However, several limitations of methods previously used can be noticed. The new method analyzing the mid-third part of the tibia that we suggest is reproducible for a large range of subjects and applicable on a standard DXA equipment.

First, we have performed several tests to determine the best internal rotation position as to avoid the superimposition between the fibula and the tibia and also to avert an uncomfortable position for the subject. The first test was performed with the Hologic hip support with a 25° angle; secondly, we tested a 20° internal rotation of the leg, as suggested by Casez et al (11) and Veitch et al (14). However, these angles were not sufficient enough to avoid the superimposition of fibula and tibia. The first angle measurement with no superimposition was 35°. To reduce the measurement errors induced by placement of the region of interest, we have chosen the tibia medial malleolus and the medial condyle as reference landmarks. In this manner, we were able to isolate the mid-third part of the tibia easily and reproducibly for each subject.

In addition, we scanned the leg from knee to foot using the whole body mode to ensure that the same method of analysis could be used on a large population including tall subjects. Moreover, the whole body mode can be used to scan all the body parts composed of more or less soft tissue. This mode is less specific than other modes built to scan specific part of the body. The spine mode, for example, is used to scan a body site composed of a large part of soft tissue. In their study, Casez et al (11) used the lumbar spine program of the QDR 1000 (DXA, Hologic QDR® 1000 with standard

spine software (version 4.47) CV in vitro = 0.32%) to analyze the tibia. Therefore, to ensure that the measurements are valid, the leg was slipped into an in-house silk bag containing semolina to simulate a homogenous 14- to 16-mm thick larger soft tissue equivalent. In the same way, Liu et al (15) analyzed bone densitometric status of cadaveric tibias with the lumbar spine protocol and placed rice bags under the specimens. As the tibias were longer than the DXA scan, they performed 2 contiguous scans per tibia. The first scan spanned the distal tibia to the 50% site and the second one spanned the 50% site to the proximal tibia. They reported BMD values on results from the merged scans. Our method, using the whole body mode, necessitates only 1 time scan and does not need the use of soft tissue compensation. Consequently, our method appears to be easily approachable with a short-time scan. However, Veitch et al (14) used the forearm software of the Hologic QDR 4500/A and analyzed 3 different subregions of the tibia, but only regions of interest corresponding to the distal third part of the tibia were scanned. On the contrary, with our method, we observed the whole leg with both joints: the mid-third part of the tibia can be analyzed (14). Moreover, the short-term error for BMD measurements at the most cortical area of the tibia in Veitch et al's (14) study is $CV_{\text{short-term}} = 3.6\%$ and is higher than our result ($CV_{\text{short-term}} = 1.33\%$).

In Casez's work (11), a fixed zone of 130 mm in height and 129 mm in width was determined whatever the size of tibia, leading to variations of the measurement area between subjects. In the present study, the region of interest of one-third of the total length of the tibia can grow in the same proportion of the tibia, leading to the possibility of analyzing the same region for all subjects.

When we compared the present results in athlete and control populations to those obtained with pQCT or MRI in other studies, we deduced close conclusions. In our work, we observed a difference of 10.2% in BMD, 9.9% in BMC, and 19.7% in area between athletes and controls, at the mid-third part of the tibia. We noticed that weight-bearing sports had a positive effect both on BMC and area which could probably be due to an increase of periosteal apposition, even if the DXA method is not able to measure cortical thickness increase. Sone et al (8) have analyzed the tibial diaphysis and distal metaphysis by pQCT in a male population, who practiced various sports (basketball, volleyball, soccer, baseball, rugby, and tennis) compared with a control group. They found significant higher tibial diaphysis vBMD (+9.7%), vBMC (+15.0%), and distal metaphysis vBMD (+5.7%) in athletes compared with controls. They explained their results by the fact that sports participations are expected to be associated with increased vBMD values at bone sites that experience greater load. They also have demonstrated a higher cortical width associated to a greater periosteal area in athletes compared with controls. Nikander et al (24) also found by pQCT, significantly higher tibial shaft vBMC and total bone cross sectional area (CSA), with a mean difference ranging from 12% to 26% according to the sport (volleyball, hurdling, racket, and soccer) compared with controls. In a previously described study (8), they have

found significantly higher tibial cortical thickness in athletes compared with controls. Most pQCT studies showed stronger values at the tibia in athletes compared with controls (8,15,24,25) and these findings corroborated the relevance of impact loading as an efficient means to improve bone resistance. Moreover, these works showed that tibia is a responsive bone site to impact loading and thus, demonstrated its interest in athlete populations. Greene et al (16) combined MRI with DXA measurements to measure noninvasively, in vivo tibial strength. In a group of female middle distance runners, a significantly higher DXA-derived BMC (percentage difference of 10.1%), MRI-derived cortical bone volume (21.9%), and calculated cortical vBMD (12.8%) compared with controls were showed at the distal tibia.

pQCT and MRI studies confirmed our findings that athletes exposed to high training and competitive loads seemed to display greater bone results at the tibia compared with controls. In the present study, we have chosen to analyze the mid-third part of the tibia, which is composed predominantly of cortical bone. The principal interest of pQCT is to dissociate trabecular and cortical tissue and to perform geometrical and volumetrically BMD measurements. However, regarding the results, we were able, with our DXA method, to obtain close ranges of variations between athletes and controls in comparison to pQCT and MRI studies. We have demonstrated that it is possible to use DXA for large population studies instead of pQCT or MRI, which are more restrictive tools. Our results suggested that weight-bearing physical activity about 10 h/wk had a positive impact on both BMC and bone geometry at the mid-third part of the tibia, a purely cortical area. In this study, we have validated the method in a Caucasian population and those results cannot be extended to a non-Caucasian population, for which a specific study should be performed.

This new method of investigation is reproducible enough to be potentially used to analyze the effects of various factors (environmental factors and anthropometric parameters) and especially exercise, on this weight-bearing bone. Our method has shown to be relevant in subjects of both sexes and various physical activity status. Moreover, the tibia is easily accessible, with a low quantity on soft tissue and less artifacts than other bone sites such as spine (osteoarthritis, scoliosis, or aortic calcification) (23). Based on the whole body mode, this method of analysis can be performed with standard DXA equipment by any operator, with a short scanning time.

References

1. McGuigan FE, Murray L, Gallagher A, et al. 2002 Genetic and environmental determinants of peak bone mass in young men and women. *J Bone Miner Res* 17:1273–1279.
2. Seeman E, Hopper JL, Bach LA, et al. 1989 Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis. *N Engl J Med* 320:554–558.
3. Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL, et al. 1987 Genetic determinants of bone mass in adults. A twin study. *J Clin Invest* 80:706–710.
4. Rizzoli R, Bonjour JP. 1999 Determinants of peak bone mass and mechanisms of bone loss. *Osteoporos Int* 9(Suppl 2):S17–S23.

5. Genant HK, Engelke K, Fuerst T, et al. 1996 Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res* 11:707–730.
6. Currey JD. 2001 Bone strength: what are we trying to measure? *Calcif Tissue Int* 68:205–210.
7. Burr DB, Milgrom C, Fyhrie D, et al. 1996 In vivo measurement of human tibial strains during vigorous activity. *Bone* 18: 405–410.
8. Sone T, Imai Y, Joo YI, et al. 2006 Side-to-side differences in cortical bone mineral density of tibiae in young male athletes. *Bone* 38:708–713.
9. Fredericson M, Jennings F, Beaulieu C, Matheson G. 2006 Stress fractures in athletes. *Top Magn Reson Imaging* 17: 309–325.
10. Margulies JY, Simkin A, Leichter I, et al. 1986 Effect of intense physical activity on the bone-mineral content in the lower limbs of young adults. *J Bone Joint Surg Am* 68:1090–1093.
11. Casez JP, Fischer S, Stussi E, et al. 1995 Bone mass at lumbar spine and tibia in young males - impact of physical fitness, exercise, and anthropometric parameters: a prospective study in a cohort of military recruits. *Bone* 17:211–219.
12. Sievänen H, Koskue V, Rauho A, et al. 1998 Peripheral quantitative computed tomography in human long bones: evaluation of in vitro and in vivo precision. *J Bone Miner Res* 13:871–882.
13. Reiter A, Sabo D, Pfeil J, Cotta H. 1997 Quantitative assessment of callus distraction using dual energy X-ray absorptiometry. *Intl Orthop* 21:35–40.
14. Veitch S, Findlay SC, Hamer AJ. 2006 Changes in bone mass and bone turnover following tibial shaft fracture. *Osteoporos Int* 17:364–372.
15. Liu L, Maruno R, Mashimo T, et al. 2003 Effects of physical training on cortical bone at midtibia assessed by peripheral QCT. *J Appl Phys* 95:219–224.
16. Greene DA, Naughton GA, Briody JN, et al. 2005 Bone strength index in adolescent girls: does physical activity make a difference? *Br J Sports Med* 39:622–677.
17. Falk B, Bronshtein Z, Zigel L, et al. 2004 Higher tibial quantitative ultrasound in young female swimmers. *Br J Sports Med* 38:461–465.
18. Liu D, Manske SL, Kontulainen SA, et al. 2007 Tibial geometry is associated with failure load ex vivo: a MRI, pQCT and DXA study. *Osteoporos Int* 18:991–997.
19. Milgrom C, Finestone A, Simkin A, et al. 2000 In-vivo strain measurements to evaluate the strengthening potential of exercises on the tibial bone. *J Bone Joint Surg Br* 82:591–594.
20. Lorentzon M, Mellstrom D, Ohlsson C. 2005 Age of attainment of peak bone mass is site specific in Swedish men—the GOOD study. *J Bone Miner Res* 20:1223–1227.
21. Glüer CC, Blake G, Lu Y, et al. 1995 Accurate assessment of precision errors: how to measure the reproducibility of bone densitometry techniques. *Osteoporos Int* 5:262–270.
22. Prince R, Dick I, Devine A, et al. 1993 Importance of bone resorption in the determination of bone density in women more than 10 years past the menopause. *J Bone Miner Res* 8: 1273–1279.
23. Casez JP, Troendle A, Lippuner K, Jaeger P. 1994 Bone mineral density at distal tibia using dual-energy X-ray absorptiometry in normal women and in patients with vertebral osteoporosis or primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 9:1851–1857.
24. Nikander R, Sievänen H, Uusi-Rasi K, et al. 2006 Loading modalities and bone structures at nonweight-bearing upper extremity and weight-bearing lower extremity: a pQCT study of adult female athletes. *Bone* 39:886–894.
25. Ward KA, Roberts SA, Adams JE, Mughal MZ. 2005 Bone geometry and density in the skeleton of pre-pubertal gymnasts and school children. *Bone* 36:1012–1018.

ETUDE ②*

Validation d'un nouvel appareil d'analyse ultrasonore au radius, pour une population de personnes saines, âgées de 20-51 ans, pratiquant ou non une activité physique.



* **S.Bréban**, F.Padilla, Y.Fujisawa, I.Mano, M. Matsukawa, C.L. Benhamou, T. Otani, P.Laugier, C.Chappard. Trabecular and cortical bone separately assessed at radius with a new ultrasound device, in a young adult population with various physical activities, accepté sous modifications à *Bone*, *Setmpbre* 2009.

INTRODUCTION

Les propriétés ultrasonores quantitatives ont été fréquemment évalué au niveau du calcanéum [Hans, et al., 1996] et des phalanges [Gnudi, et al., 2004]. Les valeurs de BUA et de SOS, ou une association linéaire des deux variables obtenues par transmission transverse au calcanéum sont associées au risque de fracture ostéoporotique [Frost, et al., 2002, Hans, et al., 2008]. Ces études montrent que les paramètres ultrasonores au calcanéum évaluent le risque de fracture aussi bien que la DMO déterminée par DXA. Il a ainsi été démontré que les mesures ultrasonores au calcanéum pouvait prédire le risque de fracture de la hanche chez les femmes âgées [Hans, et al., 1996]. De la même façon, les valeurs de SOS aux phalanges pourrait prédire la fracture vertébrale aussi bien que la DMO par DXA [Gnudi, et al., 2004].

De façon contraire, le radius a été très peu analysé par les méthodes ultrasonores malgré ces nombreux avantages. En effet, il a été montré que les valeurs de DMO évaluées par DXA au niveau de radius pouvait prédire les fractures ostéoporotiques et en particulier les fractures vertébrales [Miller, et al., 2002, Siris, 2006]. De plus, il existe au sein même du radius des proportions variables d'os cortical et d'os trabéculaire. La DMO au radius apparaît d'un intérêt exemplaire dans les cas d'hyperparathyroïdisme primaire [C. Chappard, et al., 2006]. Enfin, le radius est un site périphérique, entouré de peu de tissus mous et par voie de conséquence facilement accessible pour les mesures, et plus approprié pour la propagation ultrasonore [Le Floch, et al., 2008].

Plusieurs techniques de transmission ultrasonore (transverse et axiale) ont été proposées afin d'analyser le radius [Barkmann, et al., 2000, Nicholson, et al., 2002, Talmant, et al., 2009]. Les techniques par transmission axiale, développées spécifiquement pour analyser la partie corticale du tiers distal du radius, ont été décrites comme étant capables de séparer des patients présentant des fractures ostéoporotiques et des témoins appariés en âge, sans fractures [Barkmann, et al., 2000, Hans, et al., 1999, Knapp, et al., 2001, Talmant, et al., 2009, Weiss, et al., 2000]. En revanche, cela n'a été établi que dans des études transversales et son utilité clinique en suivi à long terme reste à prouver.

Une nouvelle technologie a été développée depuis quelques années afin d'analyser la partie ultra distale du radius par transmission transverse [Mano, et al., 2006]. Cette approche offre l'avantage d'analyser une site osseux hautement trabéculaire. En effet, la théorie de poro-élasticité de Biot prédit la transmission de deux ondes longitudinales distinctes (onde lente et onde rapide) [Fellah, et al., 2004, Hosokawa, et al., 1997]. L'onde rapide et l'onde lente ont été identifiées *in vitro* dans l'os trabéculaire et *in vivo* au niveau du radius ultradistal

[Yamamoto, et al., 2008]. Ils ont démontré une bonne concordance entre les données expérimentales et la théorie de Biot [Yamamoto, et al., 2008]. Un nouvel appareil, le LD-100 (Oyo Electric Co, Kyoto, Japan) a été développé avec pour objectif de séparer la vitesse de propagation et l'amplitude des deux ondes, au radius. L'allure des ondes est analysée dans le domaine temporel afin d'obtenir les amplitudes et les temps de propagation des deux ondes, qui sont ensuite utilisées pour estimer la densité osseuse et l'élasticité osseuse [Otani, 2005]. Une corrélation de 0.87 a été obtenue *in vivo* entre la densité osseuse dérivée des paramètres ultrasonores du LD-100 et celle obtenue par pQCT [Otani, 2005]. Ils ont démontré la capacité à discriminer des patients présentant des fractures vertébrales des contrôles [Yamamoto, et al., 2008], ce qui suggère un intérêt potentiel de cet appareil.

D'autre part, il est largement reconnu que l'activité physique en charge influence positivement les mesures de densité minérale osseuse ainsi que la géométrie osseuse, et en particulier aux sites soumis aux contraintes mécaniques [Forwood, et al., 2006]. Les études qui ont analysés l'influence de l'activité physique sur le squelette ont été majoritairement menées avec la DXA [Helge, 2002] en utilisant les résultats de DMO et de HSA [Kaptoge et al., 2003, Alwis, et al., 2008] afin de comparer sportifs et non sportifs. De plus, les mesures au niveau de sites périphériques tels que le tibia ou le radius ont été effectuées à partir d'images 3D en pQCT [Nikander et al., 2006; Ward et al., 2005; Liu et al., 2003; Heinonen et al., 2002] ou l'IRM [Greene et al., 2004; Duncan et al., 2002; Heinonen et al., 2001]. Seules quelques études ont montré la relation entre les mesures ultrasonores et la pratique physique pendant l'âge adulte. Il a alors été montré que les personnes qui pratiquaient du sport avaient des valeurs de SOS et de BUA au calcaneum significativement supérieures, comparés à un groupe de témoins non sportifs [Brahm, et al., 1997, Hoshino, et al., 1996]. En revanche, il existe à notre connaissance, une seule étude évaluant l'influence de l'activité physique et de la ration calcique sur les paramètres osseux ultrasonores au radius, et qui a été menée chez l'enfant et le jeune adolescent [Daly, et al., 1997].

OBJECTIFS

Le but de cette étude a été d'évaluer ce nouvel appareil, le LD-100, dans une population d'adultes des deux sexes, pratiquant ou non une activité physique en charge. Notre travail s'est précisément centré sur le calcul de la reproductibilité des mesures, et la comparaison des résultats de cet appareil avec les mesures de DMO réalisées en DXA et les mesures géométriques sur des radiographies haute résolution.

MATERIEL ET METHODES

Sujets

Notre population était composée de 93 personnes réparties en 2 groupes appariés en sexe et selon leur degré d'activité physique: 22 hommes sportifs, 19 hommes témoins, 21 femmes sportives et 31 femmes témoins.

Les mesures DXA

Des mesures DXA ont été réalisées au niveau du radius dominant selon le protocole habituel, avec des mesures au niveau du radius distal, du tiers radial, et du mi-radius. Nous avons également calculé les valeurs de DXA sur une région spécifique (R1), identique en taille et en position à celle évaluée par le LD-100, de 40x20 pixels en partie ultra distale (Figure 35):

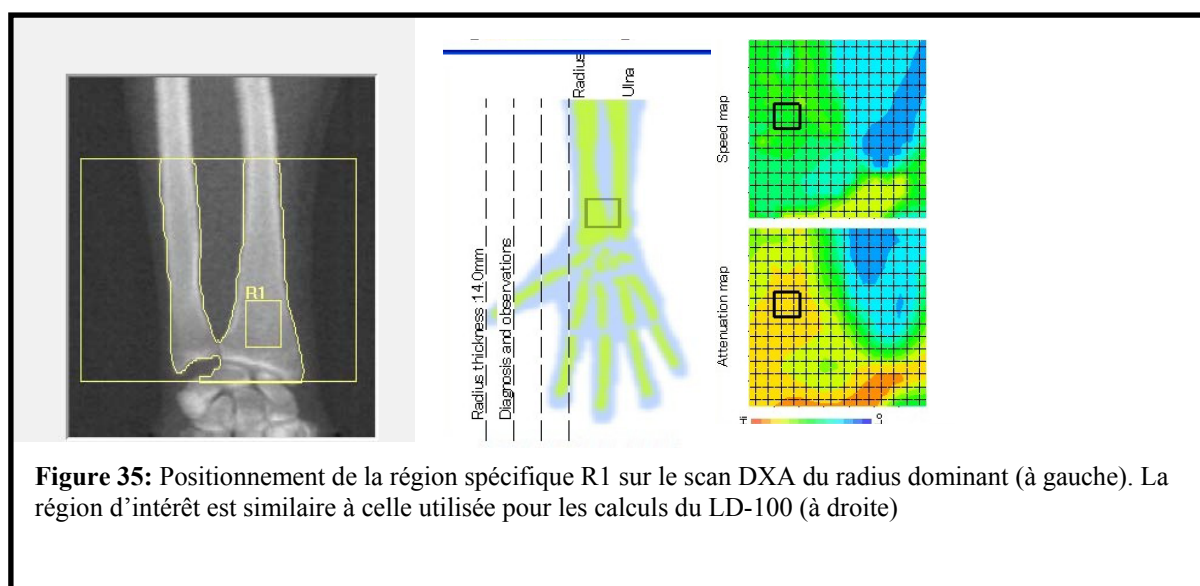


Figure 35: Positionnement de la région spécifique R1 sur le scan DXA du radius dominant (à gauche). La région d'intérêt est similaire à celle utilisée pour les calculs du LD-100 (à droite)

Les mesures ultrasonores LD-100

Les valeurs d'atténuation, d'épaisseur du radius, d'épaisseur corticale, de proportion trabéculaire et d'élasticité ont été évaluées par le LD-100, au niveau du radius dominant de chacun des sujets.

Les mesures sur radiographies

Nous avons effectué une radiographie du radius dominant chez chacun des sujets, avec l'appareil BMA™ (Orléans, France). A partir du logiciel ImageJ® (ImageJ®, 1.27j

version, Bethesda, USA), nous avons calculé les épaisseurs corticale (cm) et radiale (cm) au niveau de trois zones correspondant aux parties proximale, moyenne et distale de la zone de mesure du LD100, sur ces radiographies.

Les données statistiques

La normalité des données a été vérifiée par un test de Kolmogorov-Smirnov. La comparaison des données anthropométriques et densitométriques entre les groupes a été effectuée avec un test T de student. Les corrélations entre les paramètres densitométriques, radiographiques et ultrasonores ont été calculées avec le coefficient de Pearson lorsque la répartition était normale et avec le coefficient de Spearman lorsqu'elle ne l'était pas.

La reproductibilité

La reproductibilité intra-observateur à court terme a été calculée sur 3 mesures LD-100 chez 16 sujets des deux sexes (33.3 ± 7.0 ans), avec repositionnement, le même jour et par le même investigateur, d'après la formule du RMSCV.

RESULTATS

Caractéristiques descriptives

Il n'existait pas de différence significative pour l'âge entre les femmes et les hommes. En revanche, les hommes étaient plus grands, plus lourds et avaient un IMC plus élevé que les femmes (Tableau 9).

Chez les femmes, les sportives étaient significativement plus lourdes mais pas plus grandes et sans différence pour l'IMC par rapport aux témoins non sportives. Chez les hommes, les sportifs étaient significativement plus lourds et plus grands mais sans différence pour l'IMC, comparés aux témoins non sportifs (Tableau 9).

Les sportives ont débuté leur pratique à l'âge de 11.5 ± 4.6 ans et les sportifs à l'âge de 10.8 ± 5.1 ans.

La consommation calcique journalière était significativement supérieure chez les femmes sportives comparées aux femmes témoins. En revanche, il n'y avait aucune différence significative entre les hommes sportifs et témoins.

Caractéristiques Osseuses : LD100, DXA, Radiographies

Les résultats sont résumés dans le Tableau 10. Les hommes avaient des valeurs de DMO significativement supérieures à tous les sites du radius comparés aux femmes. Ils avaient également des valeurs de paramètres osseux calculés par le LD-100 ainsi que des épaisseurs corticales et radiales mesurées à partir des radiographies, significativement supérieures par rapport aux femmes.

Chez les femmes, il n'existait pas de différence significative entre sportives et témoins pour les valeurs de DMO, à tous les sites osseux mesurés. Les valeurs d'atténuation, d'épaisseur corticale et d'épaisseur du radius, mesurées par le LD-100, étaient significativement supérieures chez les sportives comparées aux non sportives. Enfin, il n'existait pas de différence significative entre sportives et témoins pour les épaisseurs mesurées sur les radiographies de l'avant bras.

Chez les hommes, les sportifs avaient des valeurs de DMO significativement plus élevées à tous les sites du radius mesures. Les hommes du groupe sportifs avaient également des valeurs d'atténuation, d'épaisseur du radius et d'épaisseur corticale mesurées par le LD-100 significativement plus élevées que les témoins. Enfin, les sportifs avaient une épaisseur de radius mesurée à partir des radiographies, significativement plus grande que les témoins, et une tendance à une valeur plus élevée a été observée également pour l'épaisseur corticale.

Corrélations

La matrice de corrélation compose des valeurs de DMO R1, des paramètres calculés par le LD-100 et des mesures sur radiographies sont représentées dans le Tableau 11. Pour ces corrélations, la population totale a été prise en considération, soit, 93 personnes, dont 41 hommes (22 sportifs et 19 témoins) et 52 femmes (21 sportifs et 31 témoins), âgés de 27.9 ± 7.2 ans et avec une valeur d'IMC à 23.1 ± 2.7 .

Nous avons observé des corrélations positives significatives entre la mesure de DMO R1 et tous les paramètres calculés par le LD-100, mais également entre la DMO R1 et les épaisseurs calculées sur radiographies. D'autre part, les épaisseurs calculées sur radiographies étaient significativement corrélées à toutes les mesures issues du LD-100, excepté la mesure d'élasticité. L'épaisseur corticale mesurée sur radiographie était significativement corrélée à celle évaluée par le LD-100 et également à la valeur d'atténuation.

Enfin, nous avons trouvé une corrélation négative significative entre l'âge et l'épaisseur corticale mesurée par le LD-100 chez les hommes ($p=0.004$, $r=-0.62$), et entre

l'âge et l'épaisseur du radius mesurée par le LD-100 chez les femmes ($p=0.024$, $r=-0.40$). En revanche, l'âge n'était pas corrélé avec les autres paramètres calculés par le LD-100.

Reproductibilité

Les valeurs de la reproductibilité intra-observateur sont répertoriées dans le Tableau 12. Les RMCV étaient compris entre 1.9 et 10.3% en fonction du paramètre considéré.

	Hommes (n= 41)			Femmes (n=52)		
	Sportifs (n=22)	Témoins (n=19)	p	Sportives (n=21)	Témoins (n=31)	p
Age (années)	24.2±4.3	27.4±4.8	0.05	25.0±2.8	27.8±4.4	0.05
Poids (kg)	76.1±9.4	70.8±7.6	0.003	63.3±11.2	58.7±5.4	0.04
Taille (m)	1.80±0.10	1.76±0.05	0.003	1.67±0.08	1.63±0.10	0.09
IMC	23.4±1.5	23.0±2.2	0.37	22.5±2.3	22.2±2.6	0.72
Heures de Pratique hebdomadaire	10.3±3.8	2.3±2.0	<0.0001	9.7±3.7	1.7±2.5	<0.0001
Nombre d'années de pratique	11.2±4.8	5.8±8.1	<0.0001	10.5±4.8	3.0±5.2	<0.0001
Consommation calcique (mg/jour)	949.1±324.5	932.2±294.1	NS	1042.2±421.1	749.7±263.6	0.02

Tableau 9: Caractéristiques descriptives de la population, en fonction du sexe et du degré d'activité physique.

IMC = Indice de Masse Corporelle
p≤0.05 est considéré comme significatif

	Hommes (n= 41)			Femmes (n=52)		
	Sportifs (n=22)	Témoins (n=19)	p	Sportives (n=21)	Témoins (n=31)	p
DMO Radius Ultra Distal (g/cm ²)	0.568±0.061	0.495±0.082	0.001	0.478±0.120	0.420±0.041	0.21
DMO Mi Radius (g/cm ²)	0.713±0.052	0.642±0.041	0.001	0.593±0.032	0.584±0.030	0.44
DMO 1/3 Radius (g/cm ²)	0.839±0.058	0.754±0.077	0.002	0.674±0.121	0.706±0.042 ^a	0.98
DMO Radius Total (g/cm ²)	0.701±0.047	0.624±0.039	0.001	0.572±0.031	0.606±0.201	0.42
DMO R1 (g/cm ²)	0.523±0.069	0.532±0.045	0.004	0.477±0.047	0.483±0.055	0.68
Atténuation au radius (dB)	47.52±4.71	38.73±3.23	0.004	40.35±3.53	38.74±3.53	0.04
Epaisseur Corticale au radius (mm)	6.96±0.79	4.23±0.69	0.002	4.92±0.74	4.17±0.60	0.0001
Epaisseur du Radius (mm)	14.02±1.84	13.04±1.16	0.03	12.77±1.145	11.99±1.04	0.01
Densité de l'os trabéculaire (mg/cm ³)	0.27±0.07	0.25±0.08	0.41	0.20±0.05	0.18±0.05	0.18
Elasticité de l'os trabéculaire (GPa)	6.56±2.86	4.93±1.73	0.13	4.08±0.83	4.03±1.74	0.21
Epaisseur du Radius sur Radiographie (mm)	31.00±2.00	29.43±2.12	0.04	27.80±1.45	25.48±2.95	0.10
Epaisseur Corticale sur Radiographie (mm)	2.75±0.68	2.18±0.50	0.08	1.82±0.40	1.95±0.52	0.77

Tableau 10 : Caractéristiques Osseuses de la population en fonction du sexe et du degré d'activité physique.

DMO = Densité Minérale Osseuse; R1 = Région d'intérêt spécifique sur le radius
p≤0.05 est considéré comme significatif

	DMO R1	Atténuation LD-100	Epaisseur Radius LD-100	Epaisseur Corticale LD-100	Prop Trab LD-100	Elasticité LD-100	Epaisseur Radius Radio	Epaisseur Corticale Radio
DMO R1	1,000							
Atténuation LD-100	0,533 ^{***}	1,000						
Epaisseur Radius LD-100	0,453 ^{***}	0,464 ^{***}	1,000					
Epaisseur Corticale LD-100	0,656 ^{***}	0,778 ^{****}	0,491 ^{***}	1,000				
Prop Trab LD-100	0,356 [*]	0,779 ^{****}	-0,037	0,621 ^{****}	1,000			
Elasticité LD-100	0,269 ^{**}	0,649 ^{****}	0,018	0,529 ^{****}	0,766 ^{****}	1,000		
Epaisseur Radius Radio	0,346 ^{**}	0,451 ^{***}	0,454 ^{***}	0,455 ^{***}	0,301 [*]	0,249	1,000	
Epaisseur Corticale Radio	0,448 ^{***}	0,281 [*]	0,180	0,380 ^{**}	0,073	0,000	0,073	1,000

Tableau 11 : Matrice de corrélation avec les mesures DXA, LD-100 et de radiographie pour la population totale

En police italique: coefficient de corrélation de Spearman; En police normale: coefficient de corrélation de Pearson.

Les résultats sont exprimés en valeur de r et en **gras** lorsque la corrélation est significative ($p < 0.05$) * : $0.01 < p < 0.05$, ** : $0.001 < p < 0.009$, *** : $0.0001 < p < 0.0009$, **** : $p < 0.0001$

Prop Trab LD-100: Densité Trabéculaire issue du LD-100

	RMSCV (%) Atténuation	RMSCV (%) Epaisseur Radius	RMSCV (%) Epaisseur Corticale	RMSCV (%) Proportion trabéculaire	RMSCV (%) Elasticité
<i>Mesures</i>					
Erreur à Court Terme (n=16)	1.9	2.1	3.5	4.8	10.3

Tableau 12 : Reproductibilité intra observateur à court terme des paramètres ultrasonores calculés par le LD-100, exprimés en RMSCV (%).

DISCUSSION

Il s'agissait de la première fois qu'un appareil à ultrasons utilisant une image paramétrique du radius était exploité dans un groupe de jeunes adultes. Cette étude transversale a suggéré que le LD-100 était un outil pertinent dans l'analyse du statut osseux chez de jeunes adultes des deux sexes et également capable de distinguer des sportifs et des personnes sédentaires.

Dans ce travail, les sportifs des deux sexes avaient des valeurs d'atténuation significativement plus élevées que les témoins non sportifs. Nous avons également observé de fortes corrélations entre l'atténuation, l'élasticité, la proportion trabéculaire du radius évalué par le LD-100 et la DMO au site osseux correspondant. Nous avons ainsi confirmé que le LD-100 dispensait un bon reflet de la densité minérale osseuse pour ce site squelettique. De plus, nous avons montré que les sportifs des deux sexes avaient des épaisseurs radiale et corticale significativement supérieures aux témoins. Les épaisseurs évaluées par le LD-100 étaient de plus, très fortement corrélées aux mesures directes effectuées sur radiographies haute résolution.

Cet appareil avait d'ores et déjà été validé pour une population d'adultes d'âge mûr [Yamamoto, et al., 2006], et les patients présentant une fracture vertébrale avaient été aussi bien distingué des témoins sains avec le LD-100 qu'après analyse de la DMO trabéculaire par pQCT. Notre étude démontre, de façon additionnelle, que cet appareil peut être utilisé chez des populations de jeunes adultes pratiquant différentes activités physiques et à différents niveaux.

La majorité des travaux ayant analysé l'influence potentielle de l'exercice physique sur le statut osseux a utilisé la DXA. Les mesures ultrasonores ont été décrites comme étant très corrélées aux mesures obtenues avec la DXA, tout au long de la vie et en particulier chez les jeunes adultes [Lehtonen-Veromaa, et al., 2000, Lum, et al., 1999, Tromp, et al., 1999]. En revanche, la DMO est connue comme ne décrivant pas tous les paramètres de la résistance osseuse comme par exemple l'élasticité, l'architecture interne ou encore la géométrie de l'os [Schonau, et al., 1993].

Il existe peu d'études évaluant le statut osseux par les mesures ultrasonores et spécialement chez les populations de sportifs. [Daly, et al., 1997] démontrent une augmentation significative de la SOS au radius distal chez des gymnastes garçons comparés à des témoins moins actifs. Dans une autre étude, les mesures ultrasonores au radius ont été comparées en fonction de l'apport calcique et le degré d'activité physique, pour une

population âgées de 6 à 17 ans [Prais, et al., 2008]. Ils ont utilisé une technologie ultrasonore différente (Sunlight Omnisense®) qui mesure la SOS transmise axialement le long de la diaphyse. Ils ont alors démontré que les sujets qui avaient le niveau le plus élevé d'activité physique présentaient les valeurs de SOS au radius les plus importantes. Il a également été démontré chez des populations d'adultes, que les sportifs impliqués dans différents sports avaient des valeurs de SOS et de BUA significativement plus élevées que des non sportifs [Brahm, et al., 1997, Daly, et al., 1997, Hoshino, et al., 1996]. Dans une étude menée chez 87 sportifs et 87 témoins de plus de 65 ans, il a été mis en évidence un *Stiffness Index* (combinaison linéaire de la BUA et de la SOS) mesuré par le Lunar Achilles® significativement plus élevé chez des coureurs comparés à des nageurs et à des témoins non sportifs [Velez, et al., 2008].

Notons que la grande majorité des études qui ont analysé l'influence de l'activité physique sur le tissu osseux par des méthodes ultrasonores ont été effectuées au niveau du calcaneum [Brahm, et al., 1997, Daly, et al., 1997, Hoshino, et al., 1996, Sasaki, et al., 2000, Velez, et al., 2008].

Le principal avantage du LD-100 réside dans le fait qu'il soit capable d'évaluer séparément l'os trabéculaire et l'os cortical. Il a été démontré dans une étude *in vitro*, que les paramètres de géométrie de l'os cortical tels que l'épaisseur ou la surface de coupe pouvait être estimés par des mesures ultrasonores à transmission transverse au radius [Le Floch, et al., 2008]

Il est désormais largement connu que la résistance osseuse est reliée au tissu cortical avec un équilibre de la résorption osseuse plus ou moins contrebalancée par l'apposition périostée [Seeman, 2002]. *In vitro*, le meilleur déterminant de la force à la rupture du radius était la masse osseuse corticale ou la géométrie corticale, évalués par pQCT [Muller, et al., 2003]. Les paramètres de géométrie osseuse au radius obtenus dans notre étude viennent confirmer ce qui avait été démontré dans des études avec le pQCT [Nilsson M., et al., 2009, Ward, et al., 2005]. Ward, et al., (2005) ont comparé la densité trabéculaire et la géométrie osseuse au radius de gymnastes pré-pubères et de témoins, et cela pour les des deux sexes. Nilsson M., et al.,(2009) ont très récemment évalué l'influence de l'activité sportive pendant la croissance sur les paramètres osseux. Ces deux derniers travaux mettent en évidence que l'activité physique engendre un effet positif prédominant sur la géométrie de l'os cortical.

De plus, l'âge de début de pratique semble devoir être avant 13 ans afin que les effets sur la géométrie osseuse soient optimaux [Lorentzon, et al., 2005b]. Dans notre étude, notre

population totale de sportifs avait débuté leur activité physique à l'âge moyen de 11.0 ± 5.0 ans ce qui explique les résultats significativement supérieurs que nous avons observé pour les mesures corticales.

Dans notre étude, l'influence de l'activité physique sur les paramètres de l'os cortical apparaissait comme plus nette chez les hommes par rapport aux femmes. Comme tous les sportifs des deux sexes pratiquaient le même type de sport, depuis autant d'années et autant d'heures par semaine nous pouvons confirmer que les différences que nous avons observé étaient sexe-spécifiques.

Pour conclure, notre étude a validé l'utilisation du LD-100 chez des populations de jeunes adultes et a également été capable de distinguer sportifs et non sportifs des deux sexes.

Nos résultats indiquent en outre, que l'activité physique a une influence bénéfique à la fois sur les mesures DXA et ultrasonores au niveau du radius de jeunes adultes. En revanche, ces différences étaient sexe-spécifiques, avec des effets moins prononcés chez les femmes comparées aux hommes.

Enfin, nos résultats confortent la théorie qui tend à démontrer que l'activité physique pendant l'enfance et l'adolescence favorise le développement cortical via une apposition périostée et un élargissement de l'épaisseur de l'os.

ETUDES ORIGINALES

ETUDE ③*

**Influence de différents sports en charge sur le tissu osseux
et le métabolisme des adipokines, chez une population de
jeunes adultes.**



***Sophie Bréban**, Christine Chappard, Christelle Jaffré, Claude-Laurent Benhamou. **Influence of various weight-bearing sports on bone status and adipokines metabolism in young adults.** Accepté sous modifications dans *European Journal of Applied Physiology*, Septembre 2009

INTRODUCTION

L'optimisation du statut osseux des jeunes adultes représente une approche logique pour la prévention à long terme du risque d'ostéoporose. L'activité physique a été décrite comme ayant un effet bénéfique au niveau des sites osseux soumis aux contraintes mécaniques, en particulier en stimulant la formation et la minéralisation osseuse. Plusieurs études ont alors mis en évidence une augmentation de la DMO chez des enfants ou des adolescents qui pratiquaient en moyenne plus d'activité physique que les autres [Bailey DA, 1996, Courteix D, 1999]. En revanche, très peu de travaux ont démontré l'influence sur le statut osseux, de l'exercice physique régulier et intense, chez des populations de jeunes adultes [Gustavsson, et al., 2003, Pettersson, et al., 1999].

Il a été observé que des joueurs de hockey sur glace âgés de 16.7 ± 0.6 ans et suivis durant 6 années, gagnaient une quantité plus importante de contenu minéral osseux que des témoins non sportifs, et de façon privilégiée au niveau des membres [Nordstrom A, 2005]. Cette étude a ainsi suggéré que la pratique régulière d'une activité physique en charge avait une influence significative et positive sur la DMO, même après la puberté [Nordstrom A, 2005].

Les bénéfices d'une activité physique en charge sur le tissu osseux va dépendre du type d'activité, de la durée de pratique, de sa fréquence, de la magnitude et l'orientation des charges mécaniques [Egan, et al., 2006], cela menant à diverses réponses dans le processus ostéogénique. Les effets de l'activité physique sur la minéralisation osseuse dépendra donc du type de sport et du type de charges mises en jeu [Fehling, et al., 1995, Heinonen, et al., 1993].

La mesure et l'analyse de la DMO offre une approche « statique » du squelette et il apparaît fondamental d'associer ces mesures à celles évaluant le remodelage osseux, afin de comprendre au mieux le métabolisme osseux [Creighton, et al., 2001a]. Le remodelage osseux est très généralement évalué de façon non invasive par le dosage de marqueurs biochimiques qui reflètent les taux de formation et de résorption osseuse. Seulement quelques études ont été menées chez des populations de sportifs adultes en combinant des mesures de DMO et de marqueurs biochimiques osseux [Creighton, et al., 2001a, Maimoun, et al., 2004, Matsumoto, et al., 1997]. De plus, les résultats obtenus concernant l'influence de la pratique sportive sur le remodelage osseux ont été très contradictoires [Creighton, et al., 2001a, Maimoun, et al., 2004, Matsumoto, et al., 1997]. L'ensemble de ces études ont été menées pour des sports différents tels que le judo [Creighton, et al., 2001a, Maimoun, et al., 2004, Matsumoto, et al., 1997], la natation [DL. Creighton, et al., 2001], la course à pied

[DL. Creighton, et al., 2001], des sports collectifs [DL. Creighton, et al., 2001] ou encore du décathlon [Maimoun, et al., 2004]. De façon surprenante, la DMO du corps entier et les valeurs de marqueurs de résorption étaient significativement plus élevés chez les judokas comparés aux coureurs, aux nageurs, et sans différence pour les taux de marqueurs de formation [Matsumoto, et al., 1997]. Cette observation démontre que les contraintes mécaniques inhérentes à chacun des sports sont spécifiques dans leur action sur le tissu osseux.

D'autre part, les caractéristiques de composition corporelle de ces sportifs apparaissent également comme un déterminant important de leur statut osseux. Il a été décrit que les sportifs avaient des valeurs de masse maigre significativement supérieures à celles de non sportifs [Baxter-Jones, et al., 2008a, Ellenbecker, et al., 2006] associée à une masse grasse similaire [Dencker, et al., 2006] ou significativement plus faible [Morris, et al., 1997]. Le tissu adipeux est un organe endocrine qui libère de nombreuses adipokines telles que la leptine ou l'adiponectine [Pottier, et al., 2006]. Ces hormones ont tout d'abord été étudiées dans des cas pathologiques liés à la masse grasse : l'anorexie [Matejek, et al., 1999, Müller, et al., 2009] ou l'obésité [Considine, et al., 1996, Nishimura, et al., 2007]. Il a également été observé une modification des taux d'adipokines en réponse à la pratique d'une activité physique chronique [Jürimäe, et al., 2006, Maïmoun, et al., 2008]. En revanche, ce type de réponse hormonale n'a été étudié que chez des sportifs à faible taux de masse grasse comme les coureurs de marathon [Leal-Cerro, et al., 1998, Maïmoun, et al., 2008] ou des gymnastes [D. Courteix, et al., 2007] par exemple. Il a alors été montré des taux de leptine significativement plus faibles chez ces sportifs ce qui a été expliqué par leur faible pourcentage de masse grasse. Il apparaît nécessaire de préciser le rôle de la leptine dans d'autres types de sports et d'autres valeurs de composition corporelle. L'insuline a été décrite comme étant fortement liée à l'activité physique et apparaît également fondamentale dans l'explication des taux d'adipocytokines de part leur implication commune dans la même boucle de régulation hormonale [Essig, et al., 2000, Franks, et al., 2007].

OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif de cette étude transversale a été, dans un premier temps, d'évaluer le statut osseux de jeunes adultes sportifs des deux sexes, pratiquant des sports à impacts élevés et à intensité différente (intensité élevée vs intensité modérée), et de les comparer à des témoins sédentaires, tant d'un point de vue densitométrique que métabolique (marqueurs du remodelage osseux). Et dans un second temps d'analyser le profil hormonal des

adipocytokines de cette population, en relation étroite avec leur métabolisme osseux. Notons que l'originalité de ce travail a été de répartir la population en fonction de leur score en MET et ainsi d'avoir comme objectif l'évaluation de l'intensité minimum efficace.

MATERIEL ET METHODES

Sujets

Cent soixante douze sujets âgés de 16 à 28 ans ont participé à cette étude et ont été répartis en 4 groupes principaux: hommes sportifs (n=68), hommes témoins (n=34), femmes sportives (n=40) et femmes témoins (n=30). Puis, ces groupes ont été divisés en fonction du type de sports pratiqué et de leur intensité mesurée en score MET [Ainsworth, et al., 2000]. Ainsi, les pratiquants de sports collectifs intérieurs et de sports en salle de sport ont été classés en **groupe à intensité modérée** (*Mod*, MET score= 8.0) et les pratiquants de sports collectifs extérieurs et judo en **groupe à intensité élevée** (*Elev*, MET score= 10.0). Les sujets du **groupe témoin** étaient des sédentaires ou bien des personnes pratiquant moins de 3 heures de sport par semaine (*Témoins*, MET score<3.0).

Les mesures DXA

Des mesures DXA ont été réalisées en plusieurs sites osseux: corps entier, rachis lombaire (L1-L4), hanche totale et col du fémur, tiers moyen du tibia. La DMO des membres inférieurs et supérieurs a été calculé en utilisant les formules de [Hangartner, et al., 2000].

Apports calciques

La mesure de la consommation calcique journalière a été effectuée par l'intermédiaire d'un questionnaire validé [Fardellone P, 1991].

Dosages biologiques

Nous avons effectué des dosages par ELISA des biomarqueurs osseux (ostéocalcine et Ctx), des adipocytokines (leptine et adiponectine) et de l'insuline.

L'Index de Découplage dérivé du travail de [Eastell R, 1993] a été calculé afin d'évaluer la balance entre formation et résorption. Un index positif indique une balance en faveur de la formation osseuse alors qu'un index négatif indique une balance en faveur de la résorption osseuse.

Statistiques

Les différences entre les groupes ont été évaluées par un test-T de Student, après avoir vérifié la normalité. Une analyse de la variance à une voie (ANOVA) et un test post-hoc de Newman-Keuls ont été utilisés afin d'étudier les différences entre les groupes. Nous avons vérifié les corrélations entre différents paramètres grâce à un test de corrélation de Pearson.

RESULTATS

Caractéristiques descriptives de la population.

Les caractéristiques descriptives de la population ainsi que les caractéristiques de leur pratique sportive sont répertoriées dans le Tableau 13. Chez les femmes, l'IMC était significativement plus élevé chez les sportives des deux groupes d'intensités (*Mod* et *Elev*) par rapport aux *Témoins*. Chez les hommes, l'IMC étaient significativement plus élevé chez les sportifs des deux groupes d'intensités (*Mod* et *Elev*) par rapport aux *Témoins* et chez les *Elev* par rapport aux *Mod*.

Chez les femmes, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes pour la masse grasse au corps entier et le pourcentage de masse grasse. En revanche, la masse maigre au corps entier était significativement plus élevée chez les *Mod* comparés aux *Elev* et aux *Témoins*. Chez les hommes, la masse maigre et la masse grasse au corps entier étaient significativement plus élevées chez les *Elev* comparés aux groupes *Mod* et *Témoins*. Le groupe *Mod* avait une masse maigre significativement plus élevée que les *Témoins*. Enfin le pourcentage de masse grasse était uniquement significativement plus élevé chez les *Témoins* comparés aux *Mod*.

Les apports calciques journaliers, étaient significativement plus élevés chez les sportifs des deux groupes d'intensités (*Mod* et *Elev*) par rapport aux *Témoins*, pour les deux sexes.

	Femmes (n=70)			Hommes (n=102)		
	Groupe Intensité Elevée (n=10)	Groupe Intensité Modérée (n=30)	Témoins (n=30)	Groupe Intensité Elevée (n=39)	Groupe Intensité Modérée (n=29)	Témoins (n=34)
Age (années)	22.3±3.0	22.9 ±3.5	23.1±3.1	21.7±4.3	22.2±4.9	24.4±4.2
Taille (cm)	162.3±8.2	168.3±9.3	164.4±6.1 ^c	181.1±9.4	178.4±7.4	177.6±7.2
Poids (kg)	60.4±8.5	64.9±10.1 ^a	55.8±6.9	87.7±15.4	74.9±6.7 ^a	70.0±8.4 ^b
IMC	23.0±2.6	22.8±2.0	20.7±2.2 ^{b,c}	26.6±3.9	23.8±1.9 ^a	22.2±1.8 ^{b,c}
Nombre d'heures de pratique/semaine	9.2±3.2	10.0±3.8	1.7±2.5 ^{b,c}	11.4±3.6	8.8±3.4 ^a	2.3±2.0 ^{b,c}
Nombre d'années de pratique	12.4±4.8	9.5±4.6	3.0±5.2 ^{b,c}	12.3±4.5	9.5±4.8 ^a	5.8±8.1 ^b
Masse Musculaire Corps Entier (kg)	42.9±5.1	47.3±7.9 ^a	39.5±4.0 ^c	70.4±10.5	61.8±5.8 ^a	55.9±6.2 ^{b,c}
Masse Grasse Corps Entier (kg)	15.1±5.2	14.9±3.6	14.1±4.3	13.8±6.2	10.1±2.9 ^a	11.4±3.2 ^b
Pourcentage de Masse Grasse Corps Entier	24.6±5.6	23.0±4.7	24.9±5.5	15.2±4.8	13.4±3.4	16.2±3.7 ^c
Apports Calciques (mg/jour)	970.3±545.5	1010.4±303.3	722.9±255.0 ^{b,c}	1207.2±561.8	1185.5±527.8 ^a	914.0±290.3 ^b

Tableau 13 : Caractéristiques descriptives, de composition corporelle et de consommation calcique journalière pour la population de sportifs à impacts modérés (*Mod*) et élevés (*Elev*) et de témoins non sportifs (*Témoins*).

IMC = Indice de Masse Corporelle

^a Significativement différent entre le Groupe à Intensité Elevée et le Groupe à Intensité Modérée ($p \leq 0.05$), du même sexe.

^b Significativement différent entre le Groupe à Intensité Elevée et le Groupe Témoins ($p \leq 0.05$), du même sexe.

^c Significativement différent entre le Groupe à Intensité Modérée et le Groupe Témoins ($p \leq 0.05$), du même sexe.

Résultats densitométriques

Les résultats des valeurs de DXA sont illustrés par la Figure 36 et la Figure 37.

Chez les femmes, les valeurs de DMO à tous les sites osseux analysés étaient significativement supérieures pour le groupe *Mod* comparé au groupe *Témoins*. Le groupe *Mod* avait également des valeurs significativement plus élevées que le groupe *Elev* à tous les sites osseux excepté le rachis lombaire et les membres supérieurs. Enfin, le groupe *Elev* avaient des DMO significativement plus élevées au niveau du rachis lombaire, du col fémoral et des membres inférieurs et supérieurs comparé au groupe *Témoins*.

Chez les hommes, les DMO des deux groupes de sportifs avaient des valeurs significativement plus élevées que le groupe *Témoins*, excepté au niveau des membres supérieurs pour le groupe *Mod*. Les valeurs de DMO du groupe *Elev* étaient significativement supérieures par rapport à celles du groupe *Mod* et ce, à tous les sites osseux.

Toutes ces différences observées en terme de DMO étaient maintenues après ajustements à l'IMC, la taille ou la masse maigre et la masse grasse au corps entier.

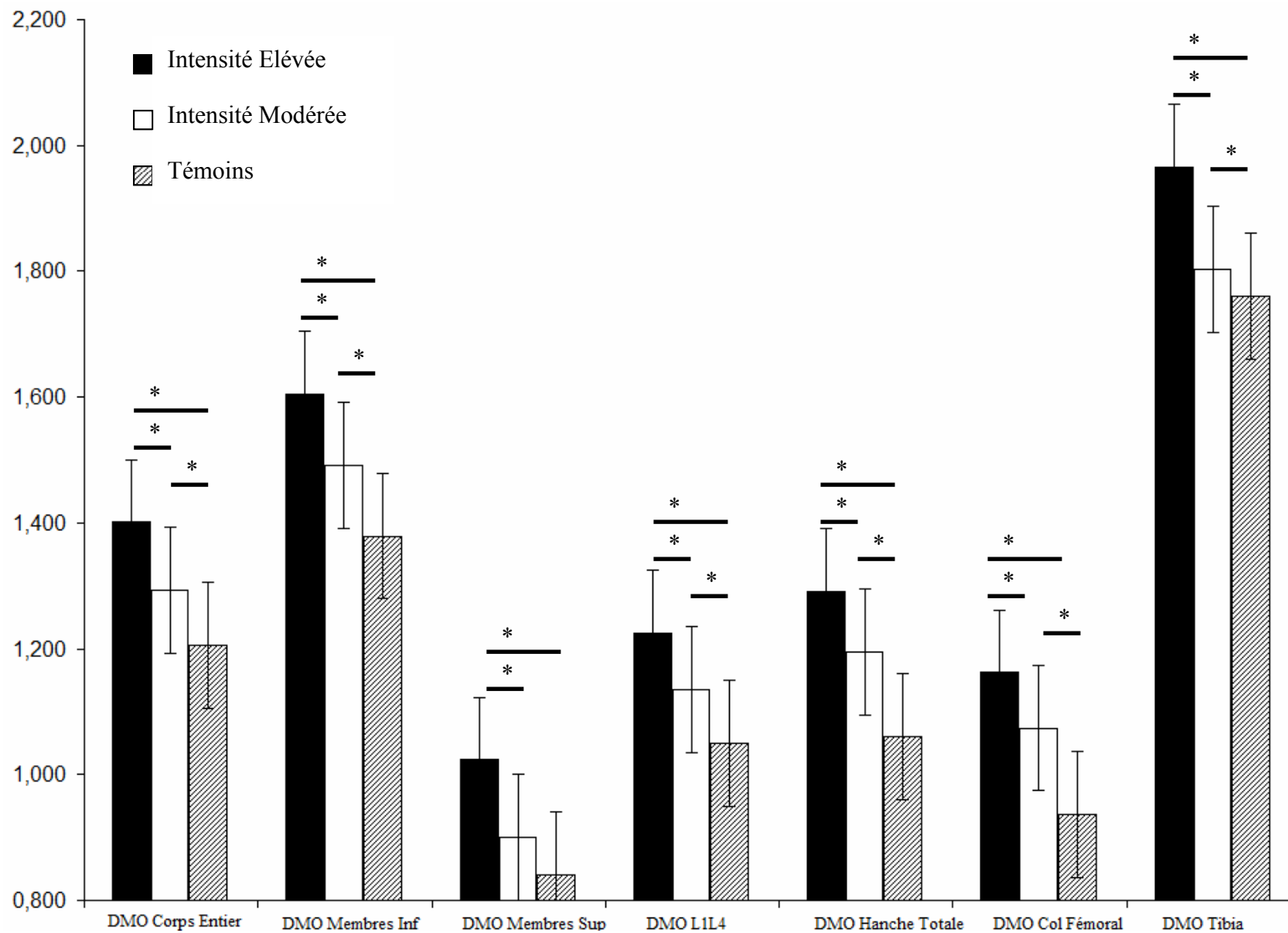


Figure 36: Valeurs Densitométriques pour tous les sites osseux, chez les hommes des trois groupes (*Elev*, *Mod* et *Témoins*)

DMO= Densité Minérale Osseuse (g/cm²) ; Inf = Inférieurs ; Sup = Supérieurs ; L1L4= rachis lombaire

* = $p \leq 0.05$

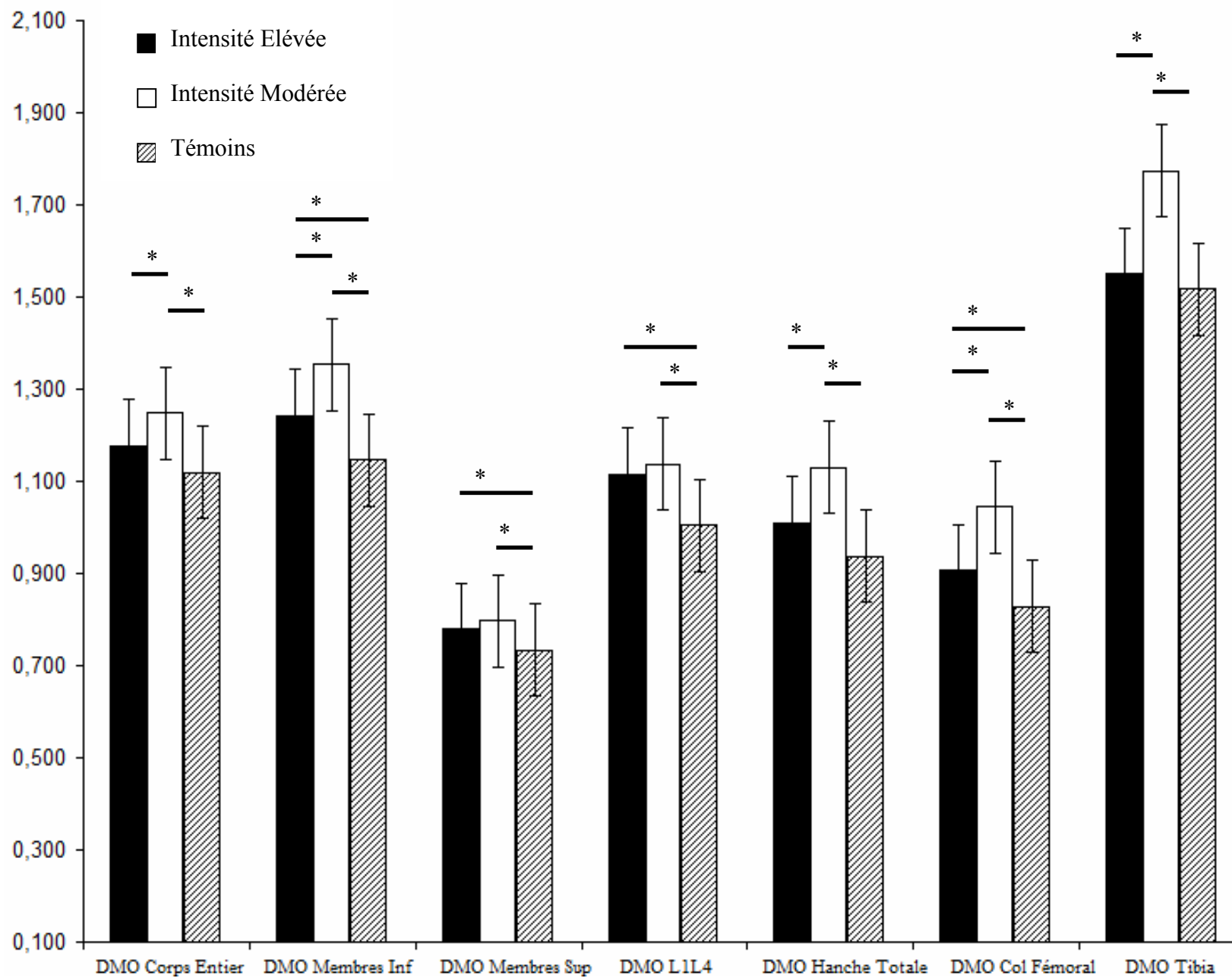


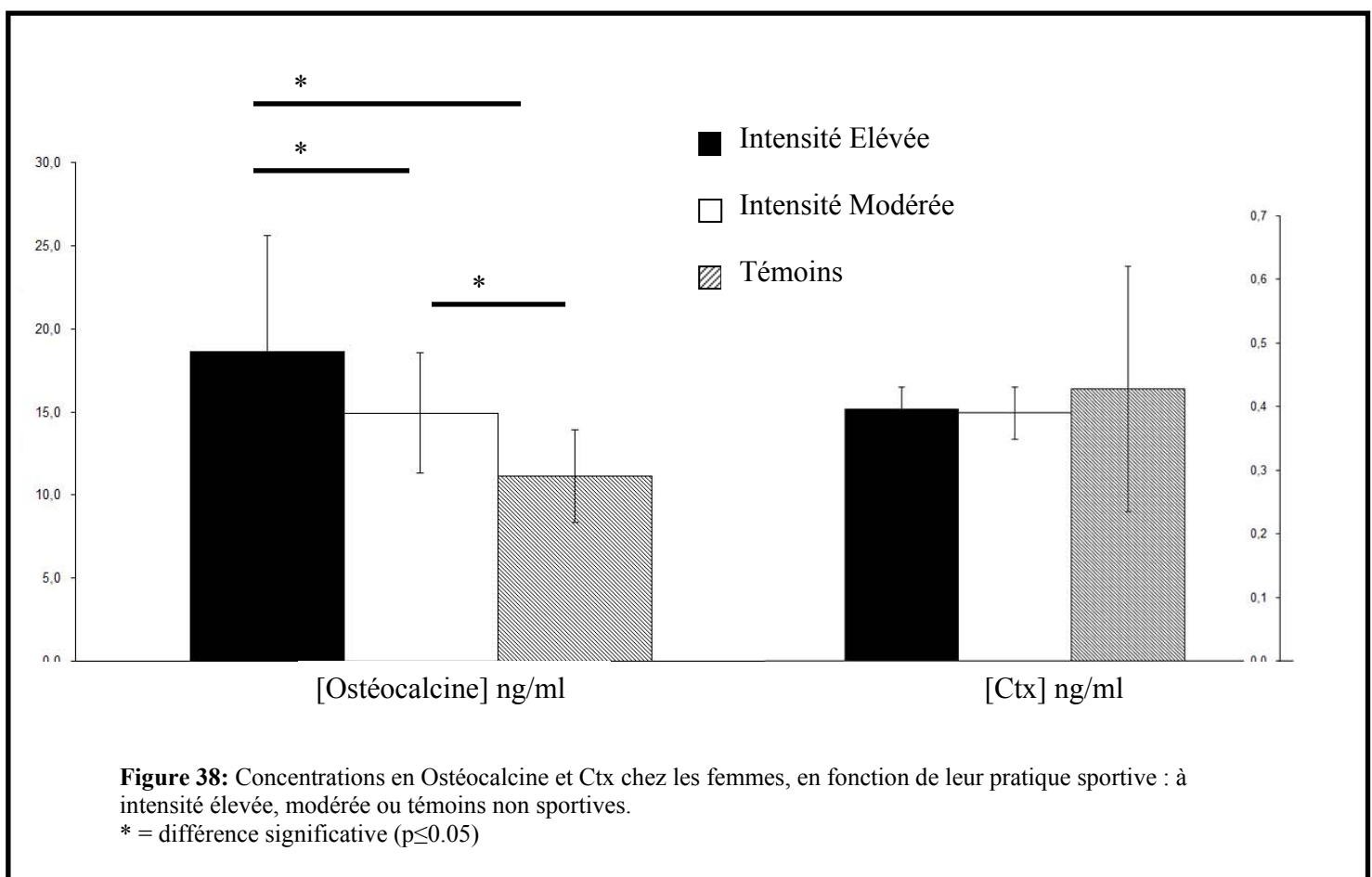
Figure 37: Valeurs Densitométriques pour tous les sites osseux, chez les femmes des trois groupes (*Elev*, *Mod* et *Témoins*)

DMO= Densité Minérale Osseuse (g/cm²) ; Inf = Inférieurs ; Sup = Supérieurs ; L1L4= rachis lombaire * = $p \leq 0.05$

Résultats des dosages biologiques

Les résultats des dosages biologiques sont représentés sur les Figure 38, Figure 39, Figure 40, Figure 41.

Il n'y avait aucune différence significative entre les groupes concernant les taux de Ctx, quel que soit le sexe. Les taux d'ostéocalcine et la valeur de l'Index de Découplage étaient significativement plus élevés dans le groupe *Elev* et le groupe *Mod* comparés au groupe *Témoins* et dans le groupe *Elev* par rapport au groupe *Mod*.



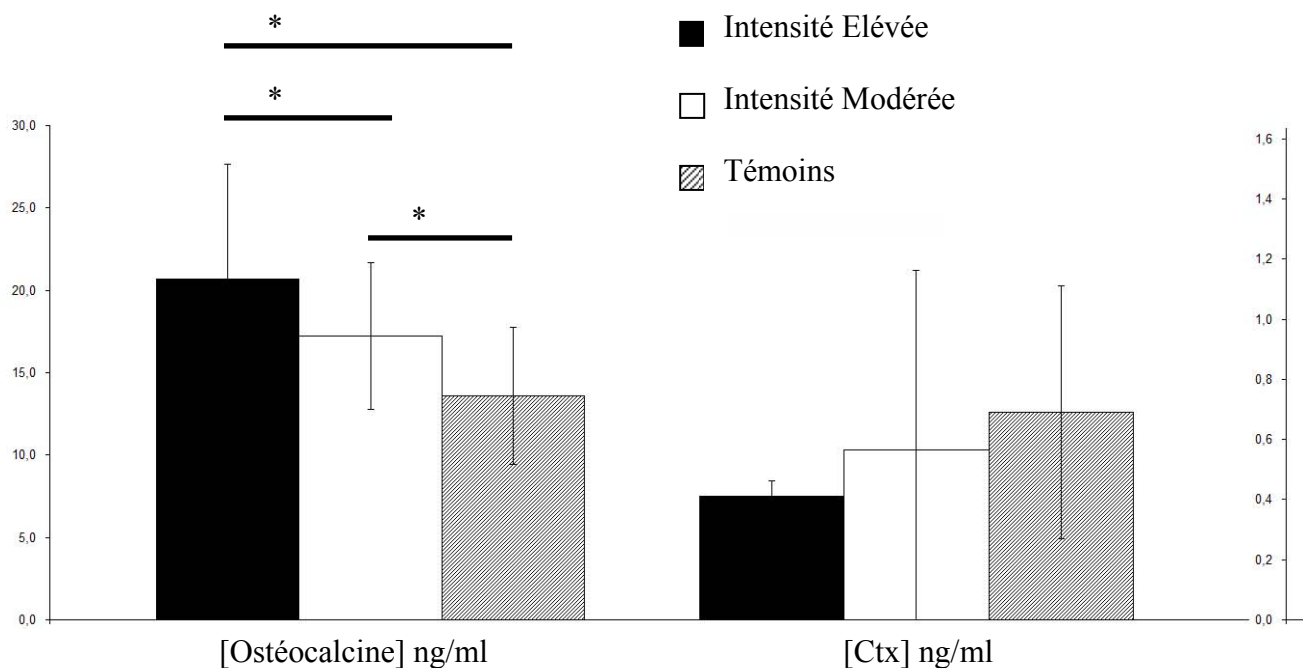


Figure 39: Concentrations en Ostéocalcine et Ctx chez les hommes, en fonction de leur pratique sportive : à intensité élevée, modérée ou témoins non sportifs.

* = différence significative ($p \leq 0.05$)

Chez les femmes, les concentrations d'adiponectine, de leptine, d'insuline ainsi que le ratio leptine/masse grasse au corps entier, étaient significativement inférieures dans le groupe *Elev* comparé au groupe *Témoins* et au groupe *Mod*.

Chez les hommes, il n'y avait aucune différence significative entre les groupes pour les concentrations d'adiponectine. En revanche, les taux de leptine et le ratio leptine/masse grasse au corps entier étaient significativement plus bas pour le groupe *Elev* comparé aux groupes *Témoins* et *Mod*. De plus, les concentrations en insuline étaient significativement plus basses chez le groupe *Elev* et *Mod* comparés au groupe *Témoins*, et chez le groupe *Elev* comparé au groupe *Mod*.

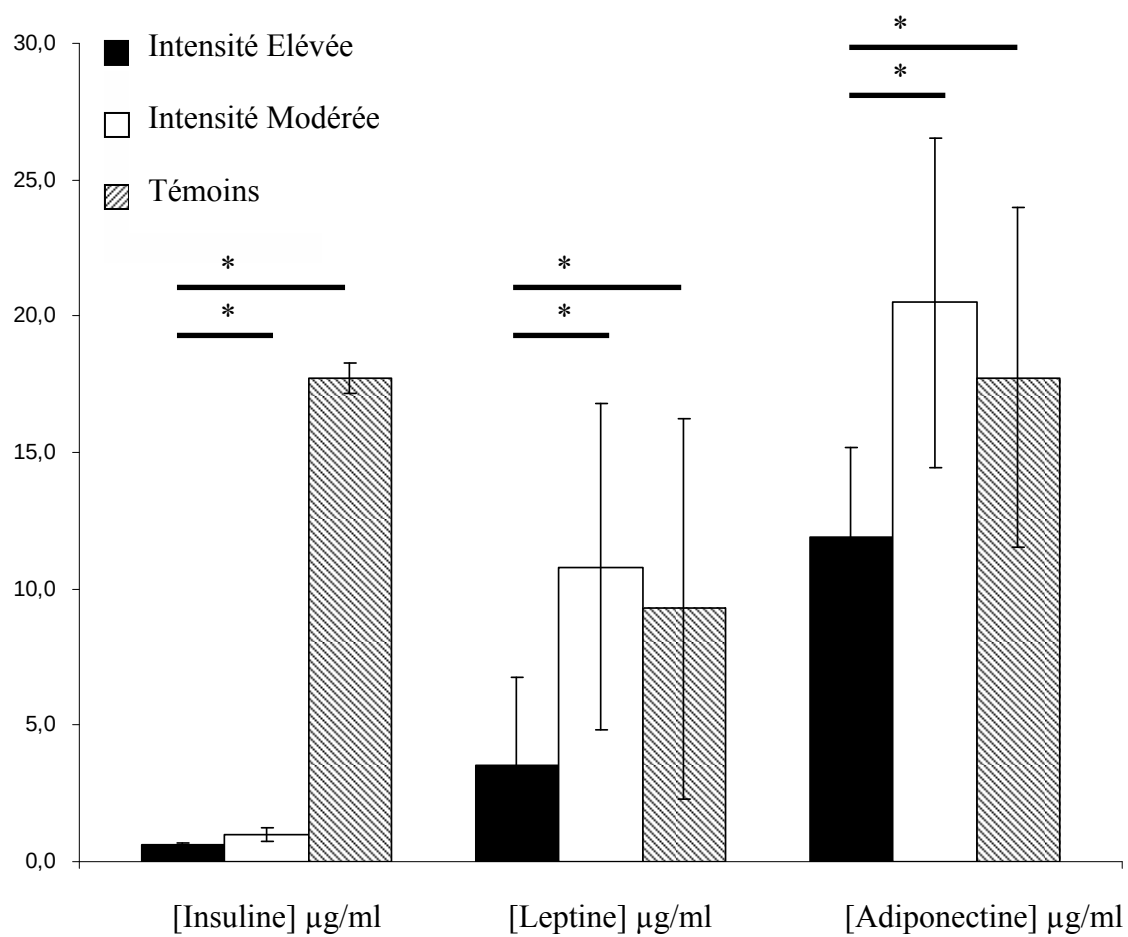


Figure 40: Concentrations plasmatiques d'Insuline, Leptine et Adiponectine chez les femmes, en fonction de leur pratique sportive : à intensité élevée, modérée ou témoins non sportives.

* = différence significative ($p \leq 0.05$)

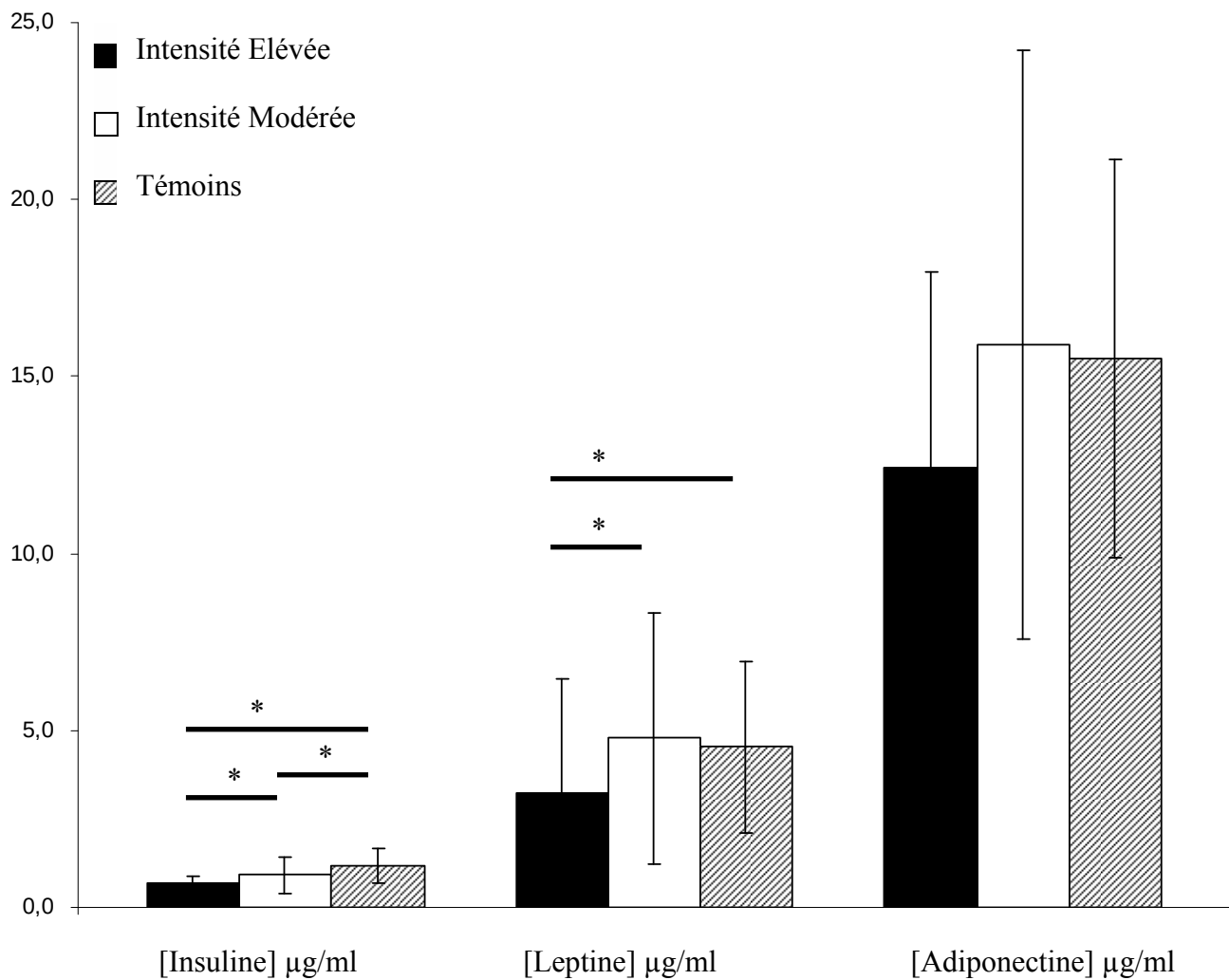


Figure 41: Concentrations plasmatiques d'Insuline, Leptine et Adiponectine chez les hommes, en fonction de leur pratique sportive : à intensité élevée, modérée ou témoins non sportifs.

* = différence significative ($p \leq 0.05$)

Corrélations

Les corrélations ont été effectuées sur la population initiale de 70 femmes et 102 hommes, sans distinction de statut sportif.

Les concentrations d'insuline étaient significativement positivement corrélées à celles de leptine chez les sportifs des deux sexes ($r=0.44$ ($p=0.02$) pour les femmes et $r=0.39$ ($p=0.007$) pour les hommes) mais pas chez les témoins. Des résultats similaires sont obtenus après ajustement au pourcentage de masse grasse au corps entier ($r=0.51$ ($p=0.01$) pour les femmes et $r=0.41$ ($p=0.005$) pour les hommes).

Les concentrations d'insuline étaient également significativement corrélées aux concentrations d'adiponectine, mais uniquement chez les hommes sportifs et lorsque les résultats étaient ajustés au pourcentage de masse grasse ($r=0.43$ ($p=0.001$)).

DISCUSSION

Dans la plupart des études, l'influence de l'activité physique sur le tissu osseux a été analysé dans le cadre d'un seul sport tel que le hockey sur glace, le badminton ou le volley-ball par exemple [Gustavsson, et al., 2003, Nordstrom, et al., 2005, Pettersson, et al., 1999]. De plus, ces travaux ont généralement été menés soit chez l'homme soit chez la femme, mais rarement chez les deux sexes. L'originalité de notre travail a été de décrire l'influence de plusieurs sports, mettant en jeu des impacts élevés et à différentes intensités (élevée, ou modérée), sur les valeurs osseuses, chez l'adulte des deux sexes.

Le type, l'intensité et la durée de la pratique physique a été décrite comme affectant les valeurs de DMO [Bemben, et al., 2004], plus spécialement chez les sportifs pratiquant des sports mettant en jeu de fortes contraintes mécaniques, de magnitude élevée et avec un temps d'application court. Les exemples les plus probants sont l'haltérophilie ou la gymnastique [Bemben, et al., 2004, Fehling, et al., 1995, Heinonen, et al., 1995]. D'autre part, il a été décrit que des programmes d'exercice physique à intensité modérée n'engendreraient pas d'augmentation de la DMO en période post-pubertaire [KJ. MacKelvie, et al., 2004].

Selon nos résultats, des DMO plus élevées ont été observées chez les sportifs comparés aux témoins non sportifs, ce qui va dans le sens de la littérature [A. Andreoli, et al., 2001, Gustavsson, et al., 2003, Magnusson, et al., 2001a, Nordstrom, et al., 2005, Pettersson, et al., 1999]. Nous avons également observé que la réponse osseuse aux contraintes mécaniques liées au sport était sexe spécifique. En effet, chez les hommes, nous avons noté des valeurs significativement supérieures pour le groupe à intensité élevée

comparé au groupe à intensité modérée. De façon surprenante, nous avons observé l'inverse chez les femmes, avec des valeurs plus élevées pour le groupe à intensité modérée. Cela peut être expliqué par l'hétérogénéité des pratiquants au sein d'un même groupe, en fonction du sexe : chez les hommes, le groupe *Elev* était majoritairement composé de joueurs de rugby alors que chez les femmes, il était majoritairement composé de judokates. L'hypothèse serait que les variations de poids importants auxquelles sont soumises les judokates au cours de la saison serait délétère à long terme pour la DMO. Ceci avait été d'ores et déjà démontré pour des populations sédentaires [Pritchard, et al., 1996].

Peu d'études ont analysé les effets de différents types d'activité physiques sur le remodelage osseux [D. Courteix, et al., 2007a, Creighton, et al., 2001a, Lima, et al., 2001] combiné à la DMO de jeunes adultes [D. Courteix, et al., 2007a, Creighton, et al., 2001a]. Dans notre travail, nous avons noté un remodelage osseux en faveur d'une formation ostéoblastique chez les sportifs comparés aux témoins, ce qui avait déjà été observé dans la littérature [Creighton, et al., 2001a, Maimoun, et al., 2004, Prouteau, et al., 2006]. D'autre part, ce remodelage osseux spécifique était encore plus significatif chez le groupe *Ele* comparé au groupe *Mod*. De la même façon, [Creighton, et al., 2001] avaient observé que les sportives impliquées dans les sports à intensités les plus élevées présentaient des taux de marqueurs de la formation les plus importants, tout en étant également associés aux DMO les plus élevées. De façon contradictoire, Matsumoto et al. (1997) ont observé chez des judokas des taux de marqueurs de resorption plus faibles et des taux de marqueurs de formation similaires, comparés à ceux de coureurs et/ou des nageurs. Enfin, Courteix et al. (2007) mettent en évidence des concentrations de Ctx et d'ostéocalcine significativement plus élevées chez des filles gymnastes comparées à des témoins non sportives. Notons que ces résultats sont très différents et peuvent être expliqués par plusieurs facteurs : la différence dans le type de marqueurs dosés, dans le type de prélèvement (sanguin ou urinaire), ou encore dans le type de sport étudié. De plus, il a été décrit dans la littérature que les taux de biomarqueurs osseux étaient en constante interaction avec l'âge, le sexe, le statut nutritionnel, la saison ou encore le temps écoulé depuis la fin d'un entraînement [Malm, et al., 1993, Woitge, et al., 1998]

Le remodelage osseux en faveur d'une formation ostéoblastique a également été illustrée dans notre travail par une valeur d'Index de Découplage significativement plus élevée et positive chez les sportifs comparés aux témoins, ce qui avait d'ores et déjà été décrit dans la littérature [Creighton, et al., 2001a, Prouteau, et al., 2006].

Notons que chez les femmes, du groupe *Elev*, nous avons donc observé des taux d'ostéocalcine significativement plus élevés comparé aux autres groupes, mais ils étaient de façon surprenante associés à des valeurs de DMO plus faibles. Ces résultats suggèrent qu'il y aurait un phénomène de découplage entre l'état osseux (représentée par les mesures de DMO) et la différenciation ostéoblastique (correspondant à l'expression de l'ostéocalcine) chez notre groupe de sportives à intensités élevées. Nous pouvons préciser que ces résultats peuvent être conditionnés par le faible nombre de sujets dans le groupe *Elev*. Une étude avec une population plus vaste serait à envisager pour confirmer ces résultats.

Il a été décrit que les taux de leptine et d'insuline étaient significativement liés à la dépense énergétique et par voie de conséquence à la pratique sportive [Margetic, et al., 2002]. Dans notre étude, les taux de leptine étaient plus sensibles à la pratique sportive dans les groupes *Elev* comparés aux autres, en présentant des valeurs significativement plus basses. Ces résultats vont spécifiquement dans le sens de ceux exprimés par Franks et collaborateurs [Franks, et al., 2007] pour qui l'activité physique et la dépense énergétique associée étaient inversement corrélées aux taux de leptine plasmatiques, indépendamment de la composition corporelle.

Ces faibles taux de leptine pourraient directement être liés à l'activité physique qui régulerait le signal de production via différents mécanismes possibles. Les hypothèses sont : des modifications de la sensibilité de l'insuline aux concentrations en acides gras, des variations dans l'activité sympatho-adrénergique ou encore, une moindre fixation sur les récepteurs à la leptine dans le muscle squelettique [Guerra, et al., 2007, Margetic, et al., 2002].

Enfin, comme attendu, nos résultats ont confirmé un effet de l'activité physique sur les taux d'insuline qui était significatif chez les hommes et en tendance chez les femmes [Essig, et al., 2000]. Le lien entre le métabolisme de l'insuline et celui de la leptine a été largement démontré [Franks, et al., 2007] : l'insulinémie physiologique stimule la sécrétion de leptine plasmatique [Koutsari, et al., 2003, Romon, et al., 2004, Saad, et al., 1998] et augmente l'expression de l'ARNm de la leptine [Cusin, et al., 1995]. Nos résultats ont donc montré que l'activité physique agissait sur le métabolisme des adipocytokines et en particulier de la leptine probablement en relation avec le métabolisme de l'insuline, à la condition de pratiquer un sport à intensité élevée.

Cette étude met ainsi en évidence une réponse osseuse aux contraintes mécaniques qui est sexe, site et « intensités » spécifique.

Chez les hommes, il existait un incrément des valeurs de DMO et des taux de formation osseuse en fonction de l'intensité de pratique. Chez les femmes, les résultats étaient très légèrement différents, avec des DMO significativement plus élevées pour le groupe *Mod* et des taux de marqueurs osseux pourtant plus faibles que le groupe *Elev*. Cela semble dû à la composition du groupe *Elev*, majoritairement de judokates, qui subissent de grandes variations de poids corporel au cours d'une saison sportive, ce qui a été démontré comme néfaste pour les valeurs de DMO. Nous avons également décrit pour la première fois un phénomène de découplage entre la minéralisation osseuse et la différenciation ostéoblastique chez les sportives du groupe à impacts élevés.

Enfin, nous avons mis en évidence un effet notoire du degré d'activité physique sur les taux de leptine et d'insuline, indépendamment de la masse grasse.

ETUDE ④*

Influence de différents sports en charge sur le tissu osseux chez une population de jeunes adultes : analyse longitudinale.

Influence du poids et de la taille de naissance sur les valeurs osseuses à l'âge adulte.



***Sophie Bréban**, Christine Chappard, Karine Briot, Christelle Jaffré, Claude-Laurent Benhamou. Anthropometry at birth is a determinant factor of adult bone mass and geometry, and physical activity aptitudes.

***Sophie Bréban**, Christine Chappard, Karine Briot, Farida Khacef, Gael Rochefort, Claude-Laurent Benhamou. Positive influence of intense weight-bearing physical activity on hip structure of young adults.

INTRODUCTION

Depuis quelques années, des travaux ont tenté de montrer une influence potentielle de la vie intra-utérine sur la masse osseuse acquise à l'âge adulte [Cooper, et al., 1995, Cooper, et al., 1997, Dennison, et al., 2005]. Une étude épidémiologique a mis en évidence une relation significative entre le poids de naissance, le poids à l'âge de 1 an et la masse osseuse à l'âge adulte, déterminée par DXA [Cooper, et al., 1995]. Cette assertion a été par la suite confirmée par d'autres études [Cooper, et al., 1997, Dennison, et al., 2005] qui ont souligné que la croissance osseuse pouvait être programmée *in utero*. Malgré tout, d'autres travaux n'ont trouvé aucune influence significative du poids de naissance sur les valeurs pQCT de CMO cortical et de taille osseuse au radius, tibia et ulna, chez des femmes non ménopausées [Laskey, et al., 2007].

La DMO a été largement décrite comme étant un déterminant du risque de fracture pouvant survenir plus tard dans la vie [Johnell, et al., 2005]. La répartition du minéral osseux au sein du fémur proximal [Beck, et al., 1990, Javaid, et al., 2006] ainsi que la longueur de l'axe du col du fémur [Faulkner, et al., 1993] et la largeur du fémur [Alonso, et al., 2000] sont également des déterminants de la résistance osseuse de l'os. Il a été mis en évidence que les différences de croissance *in utero* et pendant la première année de la vie menaient plus tard à des différences significatives en terme de géométrie du fémur proximal (CSMI) [Javaid, et al., 2006].

D'autre part, il a été très largement mis en évidence que l'activité physique en charge influait positivement sur le squelette en augmentant la DMO, particulièrement aux sites osseux soumis aux contraintes mécaniques [Bailey DA, 1996, Courteix, et al., 1999]. De plus, les caractéristiques physiques génétiquement prédéterminées et qui contribuent à la prédisposition individuelle de chacun à s'orienter vers un type précis de sport (taille, poids, corpulence, composition corporelle...) semblent également corrélées aux données anthropométriques à la naissance [Egan, et al., 2006]. En effet, cela a déjà été démontré qu'il était possible de distinguer des sportifs et des non sportifs ayant eu une fracture de fatigue, à partir de leur indice de masse corporelle de naissance [Prouteau, et al., 2004]. Enfin, il a été montré que les individus ayant eu un faible poids de naissance pourraient avoir un risque accru d'ostéoporose plus tard dans la vie [Antoniades, et al., 2003, Cooper, et al., 1995, Cooper, et al., 1997, Gale, et al., 2001, Moinuddin, et al., 2008, Yarbrough, et al., 2000].

OBJECTIFS

Dans un premier temps nous allons évaluer l'influence de la pratique ou non d'un sport en charge sur la masse et la géométrie osseuse au cours d'un suivi longitudinal de 2 années.

Dans un second temps, nous déterminerons si le poids et/ou la taille de naissance auraient une influence significative sur le statut osseux à l'âge adulte, et s'il existe des différences selon le degré de pratique sportive.

MATERIEL ET METHODES

Sujets

A la première visite, cent soixante douze sujets âgés de 16 à 28 ans étaient engagés et ont été répartis en 4 groupes principaux: hommes sportifs (n=68), hommes témoins (n=34), femmes sportives (n=40) et femmes témoins (n=30). Après deux années de suivi, la population était répartie en 22 femmes sportives, 18 femmes témoins, 33 hommes sportifs et 17 hommes témoins. Deux sujets ont été exclus de l'étude car ils étaient nés avant le terme.

Les données anthropométriques de naissance

Le poids (kg) et la taille (cm) de naissance ont été relevés dans le carnet de santé de chacun des sujets.

Les mesures DXA

Des mesures DXA ont été réalisées en plusieurs sites osseux: corps entier, rachis lombaire (L1-L4), hanche totale et col du fémur, tiers moyen du tibia. La DMO des membres inférieurs et supérieurs a été calculé en utilisant les formules de [Hangartner, et al., 2000].

Le logiciel HSA [Beck, et al., 1990] a été appliqué sur les scans de hanche de chacun des sujets.

Statistiques

Les différences entre les groupes ont été évaluées par un test-T de Student, après avoir vérifié la normalité. Une analyse de la variance à une voie (ANOVA) et un test post-hoc de Newman-Keuls ont été utilisés afin d'étudier les différences entre les groupes. Nous avons vérifié les corrélations entre différents paramètres grâce à un test de corrélation de Pearson. Après 2 ans, nous avons testé la différence de la moyenne des écarts pour les deux groupes de sportives et de témoins, pour les paramètres densitométriques et de HSA, avec un test de student. Enfin, un test de Pearson a été appliqué entre les valeurs osseuses maximales obtenues au cours des 3 visites et les données anthropométriques de naissance.

RESULTATS

Caractéristiques descriptives et de pratique sportive à la première visite

Les caractéristiques descriptives de la population ainsi que les caractéristiques de leur pratique sportive sont répertoriées dans le Tableau 16 . Pour les deux sexes, il n’existait pas de différence significative pour l’âge et la taille entre sportifs et non sportifs ; en revanche, les sportifs avaient un poids et une valeur d’IMC significativement supérieurs aux non sportifs. La taille et le poids de naissance étaient significativement supérieurs chez les femmes sportives comparées aux témoins, alors que nous n’avons observé aucune différence chez les hommes.

Les valeurs de masse maigre au corps entier étaient significativement supérieures chez les sportifs comparés aux témoins, pour les deux sexes mais aucune différence significative n’a été observée pour la masse grasse au corps entier. En revanche, le pourcentage de masse grasse au corps entier était significativement inférieur chez les sportifs comparés aux témoins, pour les deux sexes.

Caractéristiques osseuses DXA et HSA

Les valeurs de DMO à tous les sites osseux étaient significativement supérieures chez les sportifs comparés aux non sportifs, pour les deux sexes (Tableau 17). De la même façon, les paramètres HSA calculés au fémur proximal non dominant en 3 régions (col fémoral, région intertrochantérienne et diaphyse fémorale) étaient significativement supérieurs chez les sportifs comparés aux témoins, pour les deux sexes (Tableau 18), avec une différence plus nette pour les hommes.

Il n’existait pas de modification significative pour les valeurs de DMO et de HSA entre la visite initiale et la visite 2 ans après, pour les groupes de femmes sportives et témoins. Cependant, il existait une tendance générale vers un gain plus important chez les sportives comparées aux témoins. Il n’existait pas de modification significative pour les valeurs de DMO et de HSA entre la visite initiale et la visite 2 ans après chez les hommes exceptés que les pourcentages de variation de la CSA et de l’épaisseur corticale de la diaphyse fémorale étaient significativement plus élevés chez les sportifs comparés aux témoins (Tableau 17 et Tableau 18).

Corrélations entre les données anthropométriques de naissance et les mesures osseuses maximales à l'âge adulte.

Pour le groupe de femmes, il existait une corrélation positive significative entre la taille à la naissance et les valeurs maximales observées de DMO au col fémoral, à la hanche totale et d'épaisseur corticale au col fémoral. Il existait également une corrélation positive significative entre le poids de naissance et toutes les valeurs de DMO (excepté aux membres supérieurs) et le CSMI au col fémoral. Les résultats des corrélations étaient similaires pour le groupe de femmes sportives seul, celui des femmes témoins seul ou le groupe de femmes total (Tableau 14).

Pour le groupe d'hommes, il n'existait aucune corrélation significative entre les données anthropométriques de naissance et les mesures de DMO et de HSA. Les résultats des corrélations étaient similaires pour le groupe d'hommes sportifs seul, celui des hommes témoins seul ou le groupe d'hommes total (Tableau 15).

	MAX DMO CE	MAX DMO MS	MAX DMO MI	MAX DMO L1L4	MAX DMO CF	MAX DMO HT	MAX CSA NN	MAX CSMI NN	MAX Z NN	MAX EC NN	Taille Naissance	Poids Naissance
MAX DMO CE	1,00											
MAX DMO MS	0,81	1,00										
MAX DMO MI	0,89	0,72	1,00									
MAX DMO L1L4	0,88	0,69	0,74	1,00								
MAX DMO CF	0,83	0,71	0,80	0,72	1,00							
MAX DMO HT	0,83	0,67	0,76	0,74	0,94	1,00						
MAX CSA NN	0,86	0,72	0,83	0,80	0,92	0,88	1,00					
MAX CSMI NN	0,68	0,57	0,64	0,70	0,63	0,59	0,86	1,00				
MAX Z NN	0,77	0,67	0,75	0,76	0,78	0,74	0,94	0,97	1,00			
MAX EC NN	0,80	0,70	0,79	0,71	0,97	0,94	0,89	0,56	0,73	1,00		
Taille Naissance	0,26	0,26	0,30	0,17	0,39	0,32	0,28	0,18	0,21	0,31	1,00	
Poids Naissance	0,33	0,30	0,41	0,31	0,46	0,46	0,38	0,25	0,32	0,46	0,44	1,00

Tableau 14 : Matrice de corrélation des paramètres osseux et anthropométriques de naissance pour le groupe de femmes « poolé »

CE= Corps Entier ; MS = Membres Supérieurs ; MI= Membres Inférieurs ; L1L4= Rachis Lombaire ; CF= Col Fémoral ; HT = Hanche Totale ;
Les résultats en gras sont significatifs ($p \leq 0.05$)

	MAX DMO CE	MAX DMO MS	MAX DMO MI	MAX DMO L1L4	MAX DMO CF	MAX DMO HT	MAX CSA NN	MAX CSMI NN	MAX Z NN	MAX EC NN	Taille Naissance	Poids Naissance
MAX DMO CE	1,00											
MAX DMO MS	0.84	1,00										
MAX DMO MI	0.89	0.68	1,00									
MAX DMO L1L4	0.83	0.76	0.70	1,00								
MAX DMO CF	0.58	0.45	0.59	0.51	1,00							
MAX DMO HT	0.68	0.50	0.72	0.60	0.90	1,00						
MAX CSA NN	0.70	0.52	0.65	0.60	0.85	0.80	1,00					
MAX CSMI NN	0.65	0.43	0.61	0.50	0.63	0.59	0.89	1,00				
MAX Z NN	0.71	0.47	0.68	0.58	0.75	0.72	0.96	0.95	1,00			
MAX EC NN	0.60	0.46	0.56	0.54	0.90	0.84	0.89	0.60	0.79	1,00		
Taille Naissance	-0.12	-0.10	0.02	-0.11	-0.12	0.008	-0.27	-0.32	-0.26	-0.15	1,00	
Poids Naissance	-0.14	-0.05	-0.06	-0.10	0.10	0.14	-0.08	-0.11	-0.11	-0.05	0.71	1,00

Tableau 15 : Matrice de corrélation des paramètres osseux et anthropométriques de naissance pour le groupe d'hommes « poolé »

CE= Corps Entier ; MS = Membres Supérieurs ; MI= Membres Inférieurs ; L1L4= Rachis Lombaire ; CF= Col Fémoral ; HT = Hanche Totale ;
Les résultats **en gras** sont significatifs ($p \leq 0.05$)

	Femmes V1 (n=70)			Hommes V1 (n=100)		
	Sportives (n=40)	Témoins (n=30)	p	Sportifs (n=68)	Témoins (n=33)	p
Age (années)	22.7±3.3	23.1 ±3.2	0.68	22.8±4.4	24.2±4.4	0.24
Taille (cm)	166.2±9.4	164.2±5.8	0.40	179.6±0.08	177.2±0.07	0.19
Poids (kg)	63.4±9.7	55.8±7.0	0.001	82.3±14.0	70.2±8.4	<0.0001
IMC	22.9±2.2	20.7±2.2	0.0001	25.5±3.5	22.2±1.7	<0.0001
Taille à la naissance (cm)	50.3±3.1	49.2±2.6	0.02	50.8±3.0	50.9±1.6	0.91
Poids à la naissance (kg)	3.4±0.6	2.9±0.5	0.002	3.5±0.6	3.4±0.3	0.43
Nombre d'heures de pratique/semaine	9.7±3.7	1.7±2.5	<0.0001	10.4±3.7	2.4±2.0	<0.0001
Nombre d'années de pratique	10.5±4.8	3.2±5.2	<0.0001	11.2±4.8	5.8±8.0	<0.0001
Masse Maigre au Corps Entier (kg)	45.9±7.4	39.5±4.0	0.0002	66.7±9.8	55.9±6.2	<0.0001
Masse Grasse au Corps Entier (kg)	14.9±4.1	14.1±4.3	0.40	12.2±5.4	11.4±3.2	0.99
% Masse Grasse au Corps Entier	23.5±5.0	24.9±5.5	0.22	14.5±4.3	16.2±3.7	<0.0001

Tableau 16 : Caractéristiques descriptives et de pratique sportive, pour la première visite (V1), chez les femmes et les hommes, sportifs ou non.

IMC= Indice de Masse Corporelle

	Femmes (n=70)						Hommes (n=100)					
	Visite Initiale			% de variation après 2 ans			Visite Initiale			% de variation après 2 ans		
	Sportives (n=40)	Témoins (n=30)	p	Sportives (n=22)	Témoins (n=18)	p	Sportifs (n=68)	Témoins (n=34)	p	Sportifs (n=33)	Témoins (n=17)	p
DMO CE (g/cm ²)	1.225±0.122	1.120±0.080	< 0,0001	1.4±2.3	0.9±2.2	NS	1.355±0.142	1.205±0.102	< 0,0001	2.1±3.0	1.6±3.0	NS
DMO MS (g/cm ²)	0.792±0.072	0.734 ±0.048	0.0002	1.7±3.1	0.3±2.9	NS	0.970±0.150	0.840±0.073	< 0,0001	2.3±4.3	1.7±4.1	NS
DMO MI (g/cm ²)	1.317±0.182	1.146±0.085	< 0,0001	2.0±3.6	1.0±3.2	NS	1.557±0.166	1.379±0.138	< 0,0001	2.9±9.1	0.9±3.9	0.10
DMO L1L4 (g/cm ²)	1.131±0.133	1.005±0.132	0.0001	0.7±2.0	-0.2±2.7	NS	1.187±0.153	1.050±0.133	< 0,0001	1.7±4.3	0.9±3.6	NS
DMO HT (g/cm ²)	1.111±0.165	0.955 ±0.129	< 0,0001	0.9±4.5	0.7±2.7	NS	1.249±0.140	1.060 ±0.125	< 0,0001	0.6±3.4	1.2±3.5	NS
DMO CF (g/cm ²)	1.024±0.167	0.845 ±0.109	< 0,0001	-0.9±4.0	-1.6±2.6	NS	1.124±0.134	0.937 ±0.106	< 0,0001	-1.2±3.9	-0.8±3.5	NS
DMO Tibia (g/cm ²)	1.697±0.230	1.517 ±0.169	0.004	-2.4±6.8	0.8±5.2	0.18	1.898±0.243	1.760 ±0.225	0.013	0.3±4.8	0.7±5.2	NS

Tableau 17 : Caractéristiques osseuses déterminées par DXA, pour la visite initiale (V1) et après 2 années de suivi, chez les femmes et les hommes, sportifs ou non.

CE = Corps Entier ; MS = Membres supérieurs ; MI = Membres Inférieurs ; L1L4 = Rachis Lombaire ; HT = Hanche Totale ; CF = Col Fémoral.

	Femmes (n=70)						Hommes (n=100)					
	Visite Initiale			% de variation après 2 ans			Visite Initiale			% de variation après 2 ans		
	Sportives (n=40)	Témoins (n=30)	p	Sportives (n=22)	Témoins (n=18)	p	Sportifs (n=68)	Témoins (n=34)	p	Sportifs (n=33)	Témoins (n=17)	p
CSA NN (cm ²)	3.77±0.77	3.12±0.54	0.0001	0.3±4.8	-0.8±3.7	0.64	4.75±0.70	3.96±0.56	< 0,0001	-0.2±5.3	-1.9±4.2	0.13
CSMI NN (cm ⁴)	3.27±1.01	2.73±0.78	0.023	6.0±14.8	1.9±8.6	0.55	5.50 ±1.23	4.49±1.01	0.0002	1.5±12.6	-1.2±7.5	0.31
Z NN (cm ³)	1.95±0.50	1.61±0.35	0.002	3.6±10.3	0.7±6.3	0.55	2.78±0.62	2.311±0.42	< 0,0001	0.8±8.9	-1.2±6.6	0.32
EC NN (cm)	0.25±0.05	0.20±0.03	< 0,0001	-0.8±5.8	-0.9±4.1	1.00	0.26±0.04	0.22±0.03	< 0,0001	-1.1±6.0	-1.1±5.1	0.50
CSA IT (cm ²)	5.91±1.40	4.82±0.78	0.0003	-1.6±6.3	-3.0±5.0	0.76	7.30±1.10	6.02±0.91	< 0,0001	-1.5±6.2	-1.8±6.3	0.61
CSMI IT (cm ⁴)	13.20±4.33	10.70±2.21	0.005	-2.4±14.9	-5.02±13.3	0.66	19.39±5.04	14.70±2.60	< 0,0001	-3.2±14.5	0.4±16.2	0.69
Z IT (cm ³)	4.45±1.22	3.75±0.71	0.002	-0.8±11.6	-2.9±10.3	0.85	6.12±1.23	4.72±0.79	< 0,0001	-2.1±9.4	-0.3±11.3	0.80
EC IT (cm)	0.50±0.10	0.41±0.06	0.0001	-0.7±8.1	-2.4±4.4	0.57	0.57±0.09	0.47±0.07	< 0,0001	-0.3±6.5	-1.4±6.7	0.21
CSA FS (cm ²)	4.80±0.82	4.17±0.61	0.002	1.9±3.2	0.7±2.5	0.39	6.19±0.83	5.34±0.69	< 0,0001	0.9±4.2	-0.3±3.4	0.05
CSMI FS (cm ³)	4.02±1.31	3.25±0.79	0.013	-1.6±7.7	0.1±7.0	0.27	5.90±1.56	4.95±1.07	0.002	-1.7±8.4	-2.1±5.0	0.53
Z FS (cm ⁴)	2.64±0.73	2.18±0.40	0.005	-2.5±10.5	0.5±4.4	0.33	3.52±0.65	3.03±0.50	0.0002	-0.5±6.0	-1.5±3.7	0.15
EC FS (cm)	0.68±0.10	0.60±0.12	0.005	5.6±10.3	1.3±0.6	0.11	0.85±0.17	0.72±0.12	< 0,0001	5.7±7.0	0.9±7.7	0.01

Tableau 18 : Caractéristiques de géométrie osseuse au fémur proximal déterminées par HSA, pour la visite initiale (V1) et après 2 années de suivi, chez les femmes et les hommes, sportifs ou non.

DISCUSSION

Nous avons tout d'abord mis en évidence dans cette étude que les sportifs avaient des valeurs de DMO et de paramètres HSA significativement plus élevés que les témoins à la visite initiale, et que cette différence était maintenue après 2 ans. En revanche, aucune modification significative des valeurs n'a été observée pendant le suivi longitudinal de cette population, quel que soit le groupe considéré. Il est désormais largement connu que les sportifs ont des valeurs de masse et de géométrie osseuse significativement plus élevées que des sédentaires même à l'âge adulte [Gustavsson, et al., 2003, Nurmi-Lawton JA, 2004]. De plus, nos résultats suggèrent que le pic de masse osseuse, défini comme la valeur maximale de masse osseuse acquise au cours de la vie [Bonjour, et al., 1994], serait déjà atteint dans notre population. L'âge d'atteinte du pic de masse osseuse est sujet à controverse depuis plusieurs années, aucune étude n'ayant attribué un âge précis à sa survenue. En effet, les résultats dépendent du type d'étude mis en œuvre (longitudinal ou transversal), du type de population étudié, ou encore de la méthodologie d'évaluation utilisée [Sabatier, et al., 1999]. Il a ainsi été observé des âges de pic de masse osseuse s'étalant de la fin de l'adolescence [Parsons, et al., 1996, Theintz, et al., 1992], à la fin de la deuxième décennie [Matkovic, et al., 1994, Parsons, et al., 1996, Teegarden, et al., 1995, Theintz, et al., 1992] et même jusqu'après la quatrième décennie [Johnston, et al., 1993, Recker, et al., 1992]. L'âge d'atteinte du pic de masse osseuse serait également site [Haapasalo, et al., 1996, Lorentzon, et al., 2005a, Theintz, et al., 1992] et sexe spécifique [Henry, et al., 2004]. C'est ainsi que nos résultats sont plutôt en accord avec certaines études comme celle de Theintz, et al., (1992) ou de Parsons, et al., (1996), mais reste en opposition avec d'autres montrant l'atteinte de la valeur pic dans la même tranche d'âge que notre population [Haapasalo, et al., 1996, Southard RN, 1991].

Même si le pic de masse osseuse serait d'ores et déjà atteint dans le cas de notre population, il semblerait que la valeur de pic de masse osseuse serait plus élevée chez les sportifs des deux sexes comparés aux témoins. La période d'étude correspondrait à une stabilisation des valeurs de masse et de géométrie osseuse. Nos résultats viennent donc confirmer les résultats précédents de la littérature qui ont montré une meilleure accumulation du minéral osseux à l'approche du pic de masse osseuse chez les sportifs comparés à des témoins sédentaires [Bailey, et al. 1999, Nurmi-Lawton JA, 2004]. Dans notre étude, si la période d'observation avait été plus longue, des différences significatives auraient pu être perceptibles entre sportifs et non sportifs. De plus, l'utilisation de la DXA est critiquable dans le cas de notre protocole de part le peu de temps écoulé entre les différentes visites. En

effet, il a été démontré qu'un intervalle de temps devait être respecté entre deux examens DXA afin d'obtenir une validité clinique. Cet intervalle de temps est calculé en fonction du taux de modification de la DMO reflétant un réel changement biologique et le taux de modification annuel attendu [Bonnick, et al., 2001].

De nombreuses études ont démontré que la variance du pic de masse osseuse pour une population générale ne pouvait pas simplement être expliquée par les facteurs génétiques [Ralston, 1998], ou les facteurs environnementaux comme les apports nutritionnels [Cadogan, et al., 1997] ou l'activité physique [Friedlander, et al., 1995]. De récentes études épidémiologiques ont suggéré que le reste de cette variance pouvait être expliqué par les modèle de croissance pendant la vie intra-utérine et la jeune enfance (Cooper, et al., 1997, Gale, et al., 2001). Dans notre étude nous avons trouvé des relations indépendantes entre le poids, la taille de naissance et la DMO en différents sites osseux à l'âge adulte. Comme cela avait été décrit dans d'autres études [Dennison, et al., 2005, Yarbrough, et al., 2000] les données anthropométriques de naissance semblent directement influencer le risque de fracture survenant plus tard dans la vie. Ainsi, plus le poids de naissance était bas plus le risque de fractures ostéoporotique serait élevé [Cooper, et al., 1997, Duppe, et al., 1997, Jones, et al., 1999].

D'autre part, nous avons observé que les femmes sportives avaient une taille et un poids de naissance significativement plus élevé que celui des témoins sédentaires. Ainsi, ces résultats suggèrent qu'il y aurait une prédisposition congénitale et/ou génétique à la pratique sportive intensive. Il avait déjà été suggéré que les caractéristiques anthropométriques spécifiques propres à chacun jouaient certainement un rôle prépondérant dans le choix d'un sport [Egan, et al., 2006]: une personne de grande taille se dirigerait alors préférentiellement vers des sports comme le basket-ball alors qu'une personne plutôt trapu vers des sports comme le rugby ou le judo par exemple. Le choix du sport selon les critères anthropométriques apparaît plus marqué chez les femmes par rapport aux hommes, pour le cas de notre étude.

Enfin, nous avons observé une influence positive de la pratique sportive sur les paramètres géométriques au fémur proximal, chez les deux sexes. Plusieurs études ont suspecté un rôle positif de l'activité physique sur les paramètres de résistance osseuse de sites osseux périphériques (tibia, radius) mais la majorité d'entre elle a utilisé des méthodes 3D telles que le pQCT [Duncan, et al., 2002, Heinonen, et al., 2002, Nikander, et al., 2006] ou

l'IRM [Duncan, et al., 2002, Greene DA, 2005, Heinonen, et al., 2001]. Le logiciel HSA est désormais de plus en plus utilisé afin de déterminer la géométrie du fémur proximal par la DXA, moins irradiante et plus accessible. Après avoir été validé chez les personnes âgées [Bonnick, et al., 2009, Kaptoge, et al., 2008, Yates, et al., 2007], il l'a été pour des enfants et adolescents en croissance [Burnham, et al., 2007, Forwood, et al., 2004, Petit, et al., 2002], en revanche, il reste peu utilisé dans le cadre d'études de cohortes de sportifs. De plus, la majorité des études sont de type interventionnel [Alwis, et al., 2008, Janz, et al., 2007, K. J. MacKelvie, et al., 2004, Petit, et al., 2004] c'est-à-dire qu'elles sont menées chez des non sportifs à qui l'ont fait suivre un programme d'exercice physique. De plus, les résultats sont contradictoires : certains ne mettent en évidence aucun effet de la pratique [Alwis, et al., 2008] sur la structure géométrique du fémur proximal alors que d'autres montrent une influence positive [Alwis, et al., 2008, Janz, et al., 2007, K. J. MacKelvie, et al., 2004, Petit, et al., 2004].

Cette méthode n'a été que très peu utilisée pour le suivi à long terme d'une pratique sportive intensive [Faulkner, et al., 2003, Kaptoge, et al., 2003, Nikander, et al., 2005] ce qui rend notre étude originale. A notre connaissance, seules deux études comparables à la notre ont été menées, mais pour des sports et des âges différents [Kaptoge, et al., 2003, Faulkner, et al., 2003]. En effet, Faulkner, et al., (2003) étudient l'influence de la pratique de haut niveau de gymnastique chez des jeunes filles pré-pubères et Kaptoge, et al., (2003) mènent leur étude chez des personnes âgées pratiquant du sport de loisir de façon régulière. Ces études en viennent à la même conclusion que la notre, soit, une influence positive de la pratique sportive sur la structure de col fémoral.

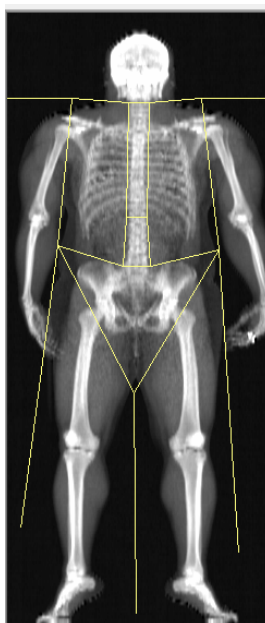
Pour conclure, nous avons démontré une influence positive de l'activité physique en charge sur la masse osseuse et sur la macro architecture du fémur proximal, pour une population de jeunes adultes des deux sexes. Nous avons également montré qu'il n'y avait plus d'évolution significative des paramètres osseux pour cette tranche d'âge (16-28 ans), aussi bien chez les sportifs que les témoins, et pour les deux sexes. Cela suggère que les pics de masse et de géométrie osseuse ont été atteint avant, avec une acquisition optimale pendant la puberté.

Enfin, nous avons mis en évidence, mais uniquement chez les jeunes femmes, que les données anthropométriques de naissance seraient des facteurs prédictifs du statut squelettique à l'âge adulte. De plus, le poids et la taille de naissance significativement

plus élevés chez les sportives, illustrent la notion de prédisposition congénitale et/ou génétique à la pratique sportive.

ETUDE ⑤*

Hypoleptinémie du sportif dans le cas de masse grasse conservée : exemple du rugby.



BMD (g/cm ²)	Fat (g)	Lean+BMC (g)	Total (g)	%Fat (%)
1.804	26495.2	91865.7	118360.9	22.4

* **Sophie Bréban**, Christine Chappard, Christelle Jaffré, Claude-Laurent Benhamou. Hypoleptinaemia in extreme body mass models: the case of international rugby players. J Sci Med Sport, (2009), sous presse.

INTRODUCTION

Le rugby est un sport collectif à impacts mécaniques très intenses, mettant en jeu des forces impressionnantes de compression sur les membres supérieurs et inférieurs [Egan, et al., 2006]. Il s'agit d'un sport nécessitant des compétences spécifiques en terme de course, de jeu au pied, de sauts, de puissance et de contrôle dans la mêlée, lors du maule ou de phases de plaquage [Bell W, 2000]. Le rugby moderne offre la possibilité d'étudier un modèle de masse corporelle « hors norme », adapté aux sollicitations spécifiques de ce sport.

Il a largement été démontré depuis maintenant plusieurs années, les effets positifs de l'activité physique sur le squelette, tant au niveau de la masse osseuse [Bailey DA, 1996, Morel, et al., 2001] qu'au niveau du métabolisme (remodelage osseux, hormones, phosphocalcique) [Creighton, et al., 2001a, Maïmoun L, 2008] et en particulier au niveau des sites soumis aux contraintes mécaniques. En revanche, seul un petit nombre d'études a analysé les effets de la pratique du rugby sur le tissu osseux et il a été unanimement démontré des valeurs de DMO significativement supérieures par rapport à des contrôles non sportifs [Egan, et al., 2006, Elloumi M, 2006], en rapport avec les impacts mécaniques intenses liés à cette pratique [Egan, et al., 2006, Elloumi M, 2006].

L'influence de la pratique sportive sur le métabolisme osseux n'a été que très peu étudié [Bennell KL, 1997 , Creighton, et al., 2001a, Karlsson, et al., 2003], et les résultats sont contradictoires. En effet, la balance entre les taux de formation et de résorption osseuse a été décrite comme étant similaire [Bennell KL, 1997], positive au bénéfice de la formation [Karlsson, et al., 2003] et/ou négative au bénéfice de la résorption [Brahm, et al., 1997], chez les sportifs comparés à des témoins sédentaires.

Enfin, les adipocytokines ont été décrites comme pouvant être des facteurs déterminants dans la régulation du métabolisme osseux et la composition corporelle [Bonnet N, 2005]. De ce fait, il apparaît intéressant d'étudier leur comportement chez des sportifs de haut niveau. A ce jour, ce type d'hormones n'a été étudié que chez des sportifs présentant de très faibles masse grasse comme les gymnastes, les danseuses ou les triathlètes [D. Courteix, et al., 2007b, Maïmoun L, 2004]. Leurs faibles taux de leptine [Maïmoun, et al., 2008, Maïmoun L, 2004] étaient alors expliquées par leur faibles taux de masse grasse. Une seule étude a traité de l'influence de la pratique du rugby sur les taux d'une unique adipokine, la leptine [Haluzík M, 1998] : il a été mis en évidence des valeurs significativement inférieurs chez les joueurs de rugby comparés à des témoins non sportifs. Les auteurs ont suggéré une adaptation du complexe neurohormonal sympathique à la pratique sportive à long terme.

OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif de cette étude transversale a été d'évaluer pour la première fois dans la littérature les effets combinés de la pratique du rugby de haut niveau sur les valeurs minérales osseuses (CMO, DMO), les marqueurs biologiques osseux (Ctx, ostéocalcine), ainsi que les taux d'adipocytokines (leptine, adiponectine), et l'insuline.

MATERIEL ET METHODES

Sujets

Cinquante jeunes hommes adultes âgés de 16 à 28 ans ont participé à cette étude. La population a été divisée en 2 groupes : joueurs de rugby (n=24) et groupe de témoins appariés en âge et en sexe (n=26). Les joueurs de rugby ont été recrutés au sein de l'équipe senior du Rugby Club Orléanais et du pôle d'entraînement des juniors (16-18 ans). Ils pratiquaient à un niveau national et/ou international à raison de plus de 10 heures par semaine (12.0 ± 2.9 heures/semaine) depuis 11.7 ± 4.4 ans.

Les mesures DXA

Des mesures DXA ont été réalisées en plusieurs sites osseux : corps entier, rachis lombaire (L1-L4), hanche totale et col du fémur, tiers moyen du tibia. La DMO des membres inférieurs et supérieurs a été calculé en utilisant les formules de [Hangartner, et al., 2000].

Apports calciques

La mesure de la consommation calcique journalière a été effectuée par l'intermédiaire d'un questionnaire validé [Fardellone P, 1991].

Dosages biologiques

Nous avons effectué des dosages par ELISA afin de déterminer les concentrations en biomarqueurs osseux (Ostéocalcine et Ctx), en adipocytokines (leptine et adiponectine) et en insuline.

Statistiques

Nos populations de sportifs et de témoins ayant une distribution normale, les corrélations ont été calculées par un test de Pearson. Les différences entre les groupes ont été évaluées par un test-T de Student. Une analyse de covariance (ANCOVA) a été utilisée afin d'étudier les différences entre les deux groupes après ajustement à l'IMC ou à la masse grasse.

RESULTATS

Caractéristiques descriptives de la population.

Les caractéristiques descriptives de la population ainsi que les caractéristiques de leur pratique sportive sont répertoriées dans le Tableau 19. Il n'existait pas de différence significative en âge et en taille entre les joueurs de rugby et les témoins non sportifs. En revanche, le poids et l'IMC étaient significativement plus élevés chez les joueurs de rugby par rapport aux témoins.

Les données de composition corporelle sont également décrites dans le Tableau 19 : les joueurs de rugby avaient des valeurs de masse grasse et de masse maigre au corps entier significativement supérieures à celles des témoins. En revanche, aucune différence significative n'a été observée en terme de pourcentage de masse grasse au corps entier.

Enfin, les apports calciques journaliers étaient significativement plus élevés chez les joueurs de rugby comparés aux témoins.

Résultats densitométriques

Les résultats des valeurs de DXA sont résumés dans le Tableau 20. Les joueurs de rugby présentaient des valeurs de CMO et de DMO significativement supérieures par rapport aux témoins, et ce, à tous les sites osseux étudiés.

Les différences de DMO entre les deux groupes persistaient à tous les sites osseux après ajustement des valeurs à l'IMC, la taille, la masse grasse au corps entier ou les apports calciques.

Résultats des dosages biologiques

Les résultats des dosages biologiques sont donnés dans le Tableau 21.

Nous observons des taux sériques d'ostéocalcine ainsi qu'une valeur d'Index de Découplage significativement plus élevés chez les joueurs de rugby par rapport aux témoins. D'autre part, des valeurs de Ctx sérique significativement plus faibles ont été observées chez les joueurs de rugby comparés aux témoins.

Les taux de leptine et d'insuline étaient significativement plus faibles chez les joueurs de rugby comparés aux témoins. En revanche, pour les taux sériques d'adiponectine, aucune différence significative n'a été remarquée entre les deux groupes. Le rapport entre la concentration sérique en leptine et la masse grasse au corps entier était également significativement inférieur chez les joueurs de rugby par rapport aux témoins.

Résultats des corrélations adipocytokines/os

Il n'existait pas de corrélation significative entre les taux d'adipocytokines (leptine et adiponectine) et les valeurs de DMO, à tous les sites osseux et pour les deux groupes.

Il n'existait pas de corrélation significative entre les taux d'adipocytokines (leptine et adiponectine) et les taux de marqueurs osseux (ostéocalcine et Ctx), pour les deux groupes.

Résultats des corrélations adipocytokines/insuline

Aucun des deux groupes ne présentait de corrélation significative entre les taux de leptine et ceux d'insuline. En revanche, il a été mis en évidence une corrélation significative entre les taux d'insuline et les taux d'adiponectine chez les témoins ($r=0.49$, $p=0.02$), qui n'est pas présente chez les joueurs de rugby ($r=0.06$, $p=0.33$).

Résultats des corrélations adipocytokines/composition corporelle

Chez les joueurs de rugby il existait une corrélation positive significative entre les taux de leptine et le pourcentage de masse grasse au corps entier ($r=0.78$, $p=0.0002$) ; les taux de leptine et l'IMC ($r=0.67$, $p=0.003$) ; les taux de leptine et la quantité de masse grasse au corps entier ($r=0.72$, $p=0.001$). Cependant, il n'existait pas de corrélation significative entre les taux de leptine et la valeur de masse maigre au corps entier ($r=0.24$, $p=0.341$). Chez les témoins, seule une corrélation positive significative entre les taux de leptine et pourcentage de masse grasse au corps entier a été observée ($r=0.48$, $p=0.021$) (Figure 42).

D'autre part, il n'existait pas de corrélation entre les taux d'adiponectine et le pourcentage de masse grasse au corps entier ($r=0.30$, $p=0.28$ chez les joueurs de rugby et $r=0.13$, $p=0.56$ chez les témoins) ; les taux d'adiponectine et la masse grasse au corps entier ($r=0.17$, $p=0.55$ chez les joueurs de rugby et $r=0.09$, $p=0.67$ chez les témoins) ; les taux d'adiponectine et la masse maigre au corps entier ($r=0.09$, $p=0.67$ chez les joueurs de rugby et $r=0.08$, $p=0.71$ chez les témoins) ; les taux d'adiponectine et l'IMC ($r=0.27$, $p=0.33$ chez les joueurs de rugby et $r=0.19$, $p=0.39$ chez les témoins).

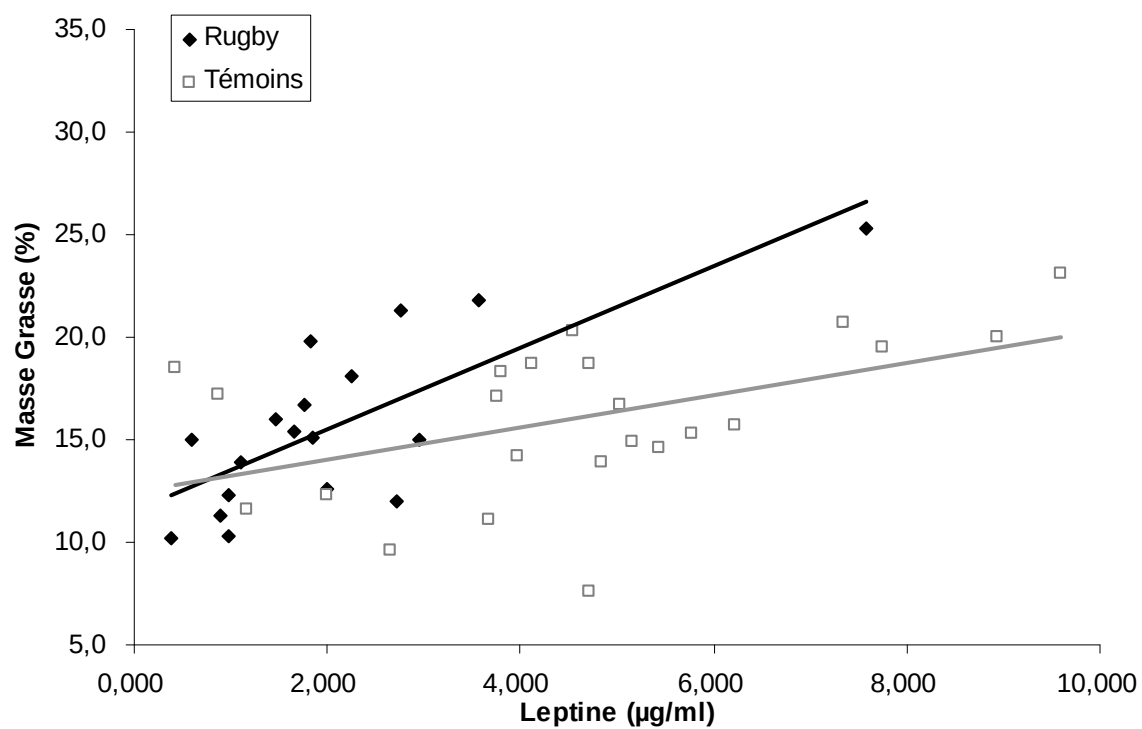


Figure 42: Corrélation entre les taux de leptine et le pourcentage de masse grasse au corps entier pour le groupe de joueurs de rugby et le groupe de témoins.

	Joueurs de Rugby (n=24)	Témoins (n=26)	p
Age (années)	21.5±4.7	22.3±3.1	NS
Taille (m)	1.81±0.09	1.77±0.07	NS
Poids (kg)	91.3±14.8 ^a	70.2±8.1	<0.0001
IMC	28.0±4.0 ^a	22.3±1.7	<0.0001
Nombre d'heures de pratique par semaine (entraînement+compétition)	12.0±2.9 ^a	1.9±1.4	<0.0001
Nombre d'années de pratique	11.7±4.4 ^a	6.1±7.8	<0.0001
Masse Musculaire Corps Entier (kg)	72.6±9.3 ^a	52.3±6.1	<0.0001
Masse Grasse Corps Entier (kg)	15.0±6.5 ^a	11.2±3.3	0.015
% Masse Grasse Corps Entier	15.9±4.7	16.1±3.8	NS
Apports Calciques (mg/jour)	1269.3±581.9 ^a	898.3±289.8	0.005

Tableau 19: Caractéristiques descriptives, de composition corporelle et de consommation calcique journalière pour la population de joueurs de rugby comparée à celle de témoins non sportifs.

IMC = Indice de Masse Corporelle

^a = significativement différent entre joueurs de rugby et témoins ($p \leq 0.05$) ; NS = Non Significatif

	Joueurs de Rugby (n=24)	Témoins (n=26)	p
CMO Corps Entier (g)	3592.3±652.3 ^a	2783.6±394.7	<0.0001
DMO Corps Entier (g/cm ²)	1.425±0.150 ^a	1.202±0.118	<0.0001
CMO Membres Supérieurs (g)	514.1±106.3 ^a	379.6±58.6	<0.0001
DMO Membres Supérieurs (g/cm ²)	1.047±0.183 ^a	0.846±0.075	<0.0001
CMO Membres Inférieurs (g)	1437.3±253.7 ^a	1087.1±179.1	<0.0001
DMO Membres Inférieurs (g/cm ²)	1.633±0.169 ^a	1.384±0.137	<0.0001
CMO L1-L4 (g)	94.2±16.7 ^a	75.1±14.9	<0.0001
DMO L1-L4 (g/cm ²)	1.250±0.172 ^a	1.059±0.132	<0.0001
CMO Fémur Total (g)	62.0±10.6 ^a	46.7±9.1	<0.0001
DMO Fémur Total (g/cm ²)	1.344±0.130 ^a	1.088±0.136	<0.0001
CMO CF (g)	7.0±1.1 ^a	5.5±0.9	<0.0001
DMO CF (g/cm ²)	1.200±0.125 ^a	0.963±0.136	<0.0001

Tableau 20 : Caractéristiques densitométriques pour la population de joueurs de rugby comparée à celle de témoins non sportifs.

DMO = Densité Minérale Osseuse ; CMO = Contenu Minéral Osseux ; L1-L4 = Rachis Lombaire ; CF = Col Fémoral

^a = significativement différent entre joueurs de rugby et témoins (p≤0.05)

	Joueurs de Rugby (n=24)	Témoins (n=26)	p
Ostéocalcine (ng.ml ⁻¹)	22.08±6.90 ^a	13.39±4.53	<0.0001
CTx (ng.ml ⁻¹)	0.42±0.06 ^a	0.84±0.67	0.007
Index de Découplage	2.67±1.53 ^a	-0.20±1.18	<0.0001
Adiponectine (ng.ml ⁻¹)	12.86±5.55	15.39±5.63	NS
Leptine (ng.ml ⁻¹)	2.59±2.75 ^a	4.63±2.36	0.038
Ratio Leptine/MG Corps Entier	0.15±0.09 ^a	0.43±0.20	<0.0001
Insuline (ng.ml ⁻¹)	0.67±0.22 ^a	1.16±0.48	0.004

Tableau 21 : Caractéristiques hormonales et métaboliques pour la population de joueurs de rugby comparée à celle de témoins non sportifs.

^a = significativement différent entre joueurs de rugby et témoins (p≤0.05)

DISCUSSION

Dans notre travail, les valeurs de DMO des joueurs de rugby étaient très significativement supérieures à celles du groupe témoin avec des différences intergroupes de 15.3 à 19.7% selon le site osseux considéré, confirmant alors une influence positive de cette pratique sportive sur le statut osseux. L'originalité du rugby est que sa pratique implique la mise en jeu de contraintes mécaniques pouvant aussi bien stimuler le squelette axial (rachis lombaire) qu'appendiculaire (membres supérieurs et inférieurs), comme le suggèrent nos résultats.

Il a été très largement démontré que l'activité physique en charge stimulait la formation osseuse aux sites soumis aux contraintes mécaniques [Egan, et al., 2006, Elloumi M, 2006]. Ceci a été démontré dans de multiples sports tels que la gymnastique [Courteix, et al., 1999], le football ou encore le tennis [Haapasalo, et al., 1996] mais très peu d'études se sont intéressées à l'effet de la pratique du rugby sur le statut squelettique [Bell W, 2000, Elloumi M, 2006 , Haluzík M, 1998]. Pourtant, ce sport offre la possibilité d'analyser un modèle de masse corporelle extrême. Parmi les quelques études de la littérature, la majorité s'est intéressée à comparer de la pratique du rugby par rapport à d'autres sports [Morel, et al., 2001], les valeurs de DMO étaient alors plus élevées chez les joueurs de rugby.

Même si les effets positifs des contraintes mécaniques sur l'os ont été très largement étudiés, les mécanismes spécifiques de contrôle cellulaire ne sont pas encore clairement définis [Prouteau, et al., 2006]. Le chargement mécanique est connu comme stimulant la prolifération, la différenciation et la maturation des cellules précurseurs des ostéoblastes et comme augmentant le nombre d'ostéoblastes matures dans l'os [Chow JW, 1993]. Le métabolisme ainsi que la prolifération cellulaire sont proportionnellement augmenté en fonction de la charge appliquée à l'os [Turner CH, 1994]. Dans notre étude, les joueurs de rugby avaient des taux d'ostéocalcine significativement plus élevés que les témoins, associés à une valeur d'Index de Découplage également significativement plus élevée. Nos résultats attestent donc d'un effet ostéogénique de la pratique du rugby avec une augmentation de l'activité ostéoblastique. D'autre part, nous avons noté que les joueurs de rugby avaient des taux de Ctx significativement plus bas que les témoins, ce qui avait déjà été observé dans d'autres sports [Woitge, et al., 1998].

Pourtant, l'influence de l'activité physique sur le remodelage osseux reste controversée et non consensuelle [Maïmoun, et al., 2008, Maimoun, et al., 2004]. Notons que seules les études menées spécifiquement chez les hommes peuvent être envisagés car le

facteur hormonal est extrêmement confondant chez les femmes (ex : triade de l'athlète). Ainsi, certaines études ne montrent aucune différence entre athlètes et témoins [Bennell KL, 1997 , Eliakim A, 1997] pour les taux de marqueurs osseux ; d'autres mettent en évidence des taux de formation et de résorption significativement plus élevés chez des sportifs comparés à des témoins sédentaires [Karlsson, et al., 2003]; d'autres travaux décrivent des taux de formation significativement plus élevés chez les sportifs et aucune différence pour les taux de résorption [Maimoun, et al., 2004] ; enfin des études ont observé des taux de formation osseuse similaires et des valeurs de taux de résorption diminués chez les sportifs comparés à des témoins [Brahm, et al., 1997, Maimoun, et al., 2004, Matsumoto, et al., 1997]. Ces différences de résultats sont dépendantes de plusieurs facteurs tels que l'âge, le sport pris en considération, le type de marqueurs dosés (urinaire ou sanguin) ou encore l'intensité de pratique.

Dans notre étude, nous avons observé une hypoleptinémie significative chez les joueurs de rugby. La plupart des études ayant analysés les taux de leptine en association à une pratique sportive a été menée chez des sportifs à faible masse grasse (gymnastique, danse, triathlon...) et/ou touchés par le syndrome de la triade de l'athlète [Loucks AB, 2005 , Maïmoun, et al., 2008, Nattiv AR, 1994, Raymond-Barker P, 2007]. Il a alors été décrit une hypoleptinémie associée [D. Courteix, et al., 2007b, Muñoz MT, 2004] chez ces sportifs. Dans ce cas particulier, les faibles taux de leptine étaient naturellement liés à la faible masse grasse au corps entier : il y avait alors moins d'adipocytes et donc par voie de conséquence moins de leptine sécrétée par ces derniers.

En revanche, dans notre étude, l'hypoleptinémie de nos joueurs de rugby était associée à un pourcentage de masse grasse similaire à celui des témoins. Cela avait d'ores et déjà été décrit par [Haluzík M, 1998] mais l'interprétation des résultats était restée très vague. En effet, seul un « mécanisme indépendant non relié aux variations de tissu adipeux » expliquait les faibles concentrations de leptine retrouvées chez les joueurs de rugby. Notre étude suggère que la pratique du rugby à haut niveau induit une diminution de la production de leptine par les adipocytes et/ou une augmentation de son métabolisme.

Une hypothèse d'explication est alors envisageable ; il a été largement décrit que les taux de leptine sont directement liés à la masse grasse (Bonnet, et al., 2005). Chez les joueurs de rugby, les taux de leptine sont corrélés de façon beaucoup plus nette que chez les sédentaires, ce qui tend à prouver que le « profil métabolique idéal » serait celui du sportif plutôt que du sédentaire. En effet, nous pouvons considérer que les sportifs de notre étude ont

une alimentation adaptée à leur niveau d'activité physique. Les sédentaires quant à eux auraient une « désadaptation », à savoir que leur quantité de masse grasse ne serait pas directement sous la dépendance de la leptine comme cela peut être le cas pour nos sportifs. Le sport aurait ainsi une action bénéfique potentielle sur la régulation de la prise alimentaire, en diminuant par exemple les pulsions.

Nos résultats confirment également qu'il y aurait un effet prononcé de la pratique sportive sur les taux d'insuline [Essig, et al., 2000] : les concentrations étaient plus faibles chez les joueurs de rugby comparés aux témoins non sportifs.

De plus, la littérature a montré que la leptine et l'insuline seraient impliquées dans la même boucle complexe de rétroaction, où la leptine jouerait un rôle pivot dans l'homéostasie du glucose [Essig, et al., 2000, Franks PW, 2007]. La leptine à des concentrations faibles ou normales aurait une action de sensibilisation à l'insuline [Franks PW, 2007]. Des résultats précédents ont indiqués que l'activité physique jouerait le rôle de médiateur dans la relation entre la leptine et l'insulino-résistance [Franks PW, 2007]. Ainsi, les faibles taux de leptine que nous avons trouvé pourraient en partie être expliqués par les faibles taux d'insuline chez les joueurs de rugby comparés aux témoins non sportifs, plus que par la quantité de masse grasse.

L'originalité de cette étude ④ a été d'être la première à étudier de façon singulière l'influence de la pratique du rugby sur le statut squelettique tant d'un point de vue « statique » que « dynamique » et d'y combiner une évaluation du profil des adipocytokines.

Cette étude ② a permis de mettre en évidence que les bénéfices osseux liés à la pratique du rugby étaient visibles à la fois sur l'os trabéculaire et sur l'os cortical. Nous avons également montré un remodelage osseux spécifique pour cette population de joueurs de rugby, avec une activité de formation osseuse significativement plus élevée que les témoins non sportifs et une activité de résorption légèrement diminuée.

Cette étude ④ a également décrit une hypoleptinémie chez les joueurs de rugby alors qu'ils avaient une masse grasse au corps entier identique à celle des témoins. Il a été démontré à l'échelle cellulaire que les muscles squelettiques possédaient des récepteurs à la leptine [Franks PW, 2007, Guerra, et al., 2007]. Ainsi, elle aurait un rôle sur l'activité musculaire par lequel l'activité physique engendrerait une diminution des taux de leptine. L'existence d'une double voie potentielle de contrôle de la leptinémie via

l'activité physique semble être une hypothèse vraisemblable d'explication des résultats de cette étude (Figure 43).

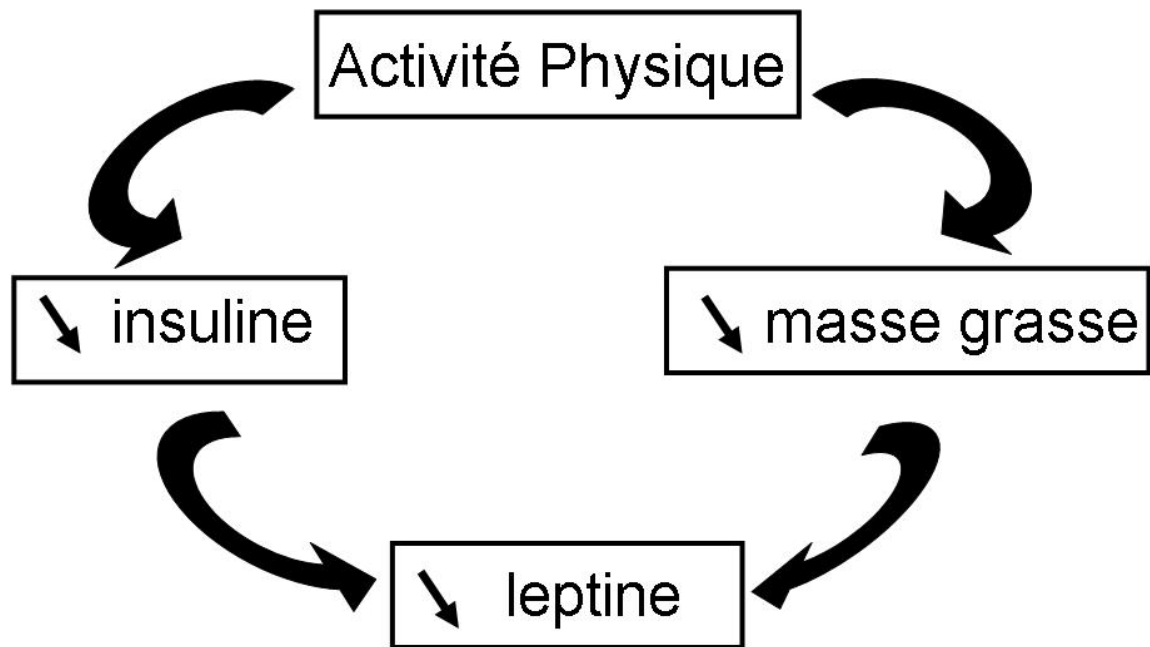


Figure 43: Double voie potentielle de contrôle de la leptinémie via la pratique d'une activité physique de haut niveau.

CONCLUSION GENERALE & PERSPECTIVES

Dans un premier temps, nous avons évalué les paramètres densitométriques au niveau du tibia, ce qui n'avait jamais été fait par DXA avec la méthode que nous proposons. En analysant la partie spécifique du tiers moyen du tibia nous avons pu mettre en évidence la spécificité de la réponse du tissu osseux cortical aux contraintes mécaniques liées à la pratique sportive. Ainsi, les sportifs avaient des valeurs de DMO et de CMO significativement supérieures à celles des sédentaires, ce qui montre que l'os cortical répond positivement à la contrainte mécanique certainement via une augmentation de la surface périostée.

Dans un second temps, nous avons mis en évidence une réponse osseuse sexe et site spécifique mais également dépendante du type d'impacts mécaniques mis en jeu, chez des jeunes adultes. Chez les hommes, la réponse osseuse était positivement proportionnelle à l'intensité de pratique. Chez les femmes sportives la tendance était inverse : nous avons mis en évidence que cela était lié à la présence majoritaire de judokates dans le groupe à intensités les plus élevées. En effet, ces dernières sont sujettes à de larges variations de leur poids corporel, ce qui engendre une diminution du pouvoir ostéogénique de l'activité.

Nous avons également mis en exergue un remodelage osseux spécifique pour l'ensemble des sportifs comparés aux sédentaires, avec une balance nettement en faveur de la formation osseuse.

Enfin, nous avons confirmé l'implication de la leptine et de l'insuline dans le métabolisme lié à l'activité physique, avec des taux qui diminuaient en fonction de l'intensité de pratique.

Le suivi de l'ensemble de cette cohorte sur deux années nous a également donné des informations précises en ce qui concerne l'influence de la pratique sportive sur l'évolution de la masse osseuse entre 16 et 28 ans. En effet, même si les différences de masse et de structure osseuse persistaient chez les sportifs par rapport aux témoins, aucune modification significative des paramètres n'a été mise en évidence après la période d'étude. Nous avons ainsi suggéré que le pic de masse osseuse était atteint à tous les sites avant l'âge moyen de notre cohorte et que les individus se situaient dans une phase de stabilisation de leur capital osseux. Nous avons décrit les valeurs de pic de masse osseuse et de pic de géométrie comme étant significativement supérieurs chez les jeunes adultes pratiquant un sport en charge comparés à des témoins non sportifs. Nous pouvons ainsi confirmer le postulat que la pratique sportive pourrait préserver d'un risque potentiel de fracture plus tard dans la vie.

La question qui a largement été soulevée était de savoir si finalement les sportifs de haut niveau n'étaient pas « prédestinés » à l'être depuis leur conception intra-utérine ?

Il a été clairement établi que les caractéristiques personnelles prédéterminées génétiquement, comme la taille, le poids, l'apparence physique ou encore la composition corporelle, jouent un rôle prépondérant dans les prédispositions d'un individu à pratiquer un sport. Cette prédisposition pourrait s'avérer notoire dans l'explication des variations sport-spécifiques de DMO.

C'est ainsi que nous avons décidé d'évaluer la part d'implication des mesures anthropométriques de naissance dans la variance de la masse osseuse à l'âge adulte. Nous avons alors mis en exergue que le poids et la taille de naissance était un facteur déterminant de la masse osseuse à l'âge adulte mais uniquement chez les femmes. Plus le poids et la taille à la naissance étaient élevés, plus les valeurs de DMO à l'âge adulte l'étaient également. De plus, pour la première fois dans la littérature, nous avons démontré que les femmes sportives présentaient des mesures anthropométriques de naissance significativement plus élevées que les témoins non sportives. Ces résultats abondent dans le sens d'une prédisposition génétique à la pratique sportive chez ces jeunes femmes, mais pas précisément chez les hommes.

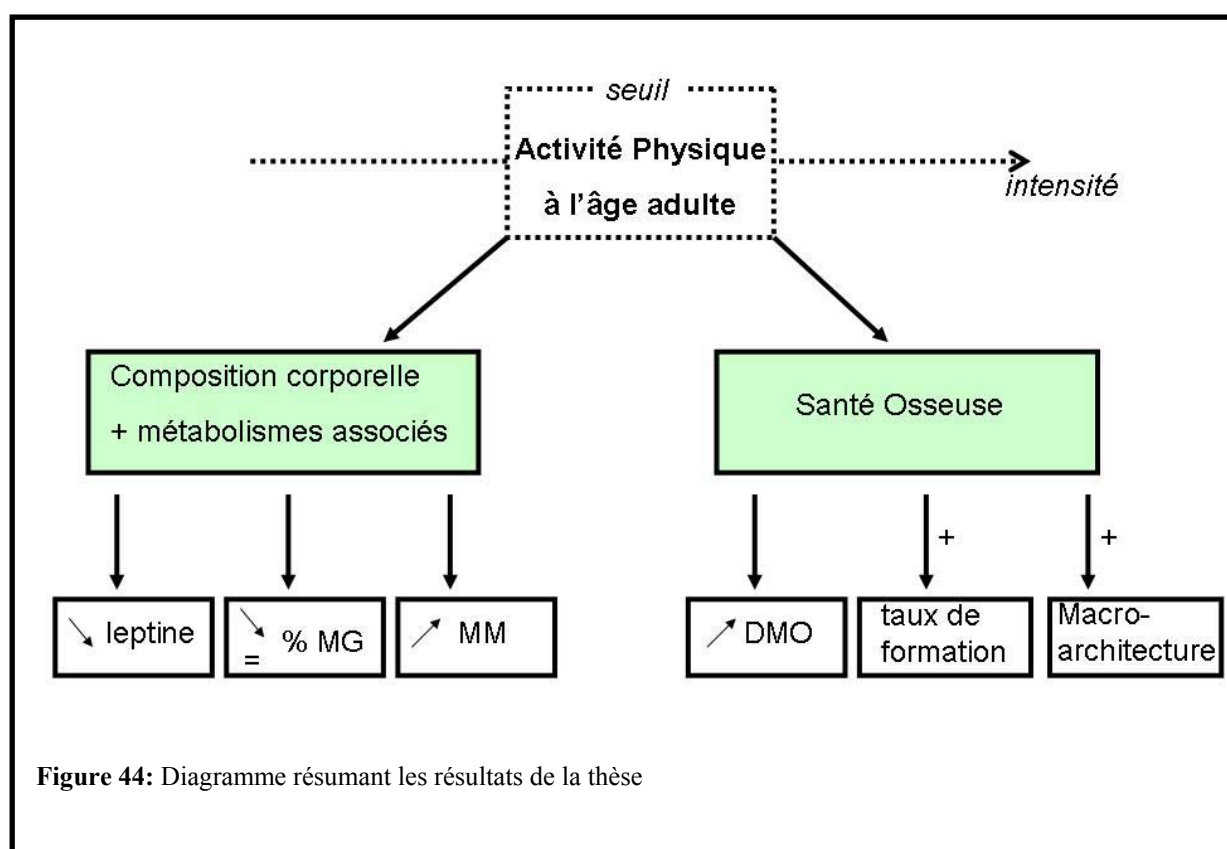
Enfin, nous avons analysé spécifiquement un modèle de masse osseuse et corporelle extrême au travers des joueurs de rugby. Nous avons mis en évidence un statut osseux hors norme par rapport à la population générale, qui était maintenu après ajustements au poids, à l'IMC ou aux apports alimentaires en calcium. Nous avons également mis en évidence un remodelage osseux spécifique à la pratique avec une formation ostéoblastique surélevée et une résorption similaire à des sédentaires.

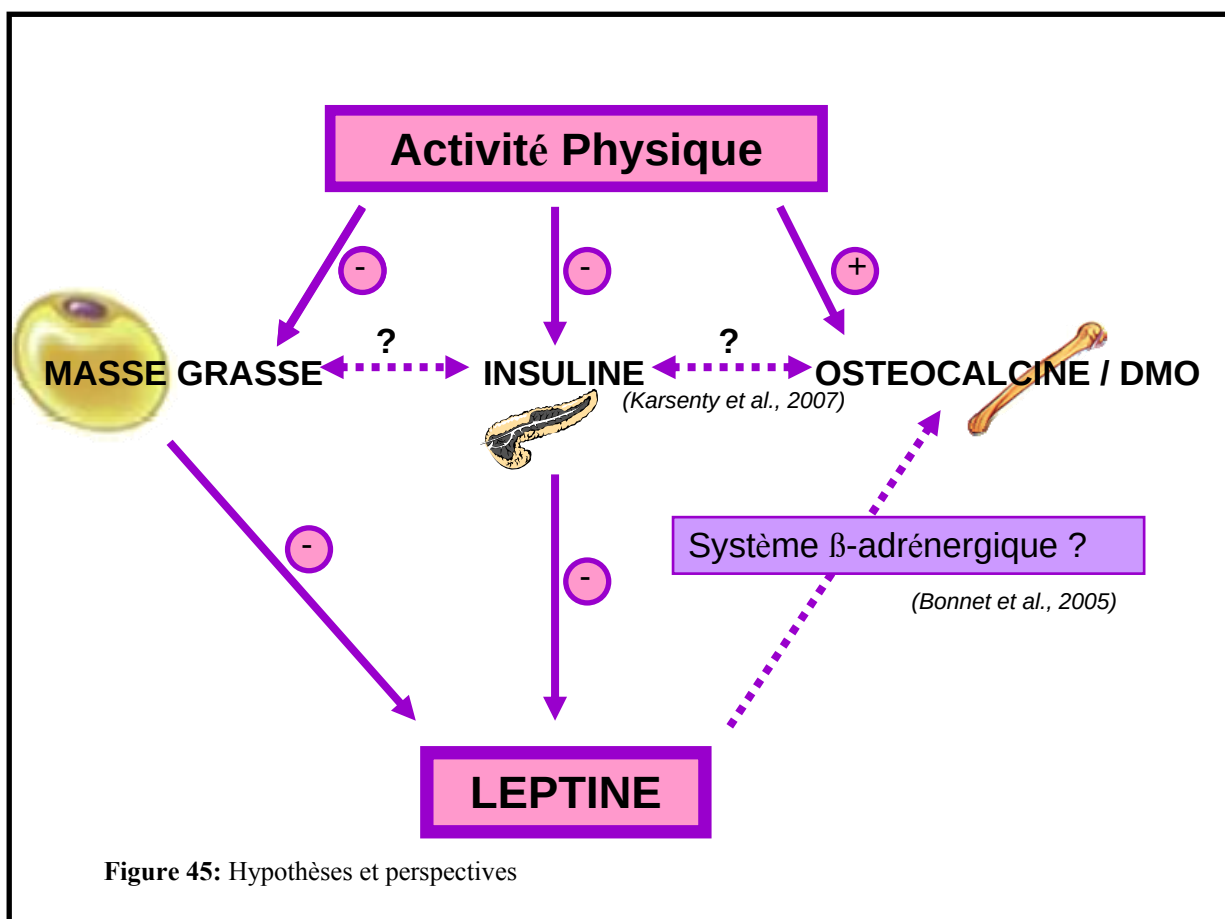
L'originalité de cette étude a également été de démontrer une hypoleptinémie chez ces joueurs de rugby alors qu'ils avaient un pourcentage de masse grasse similaire à celui de témoins non sportifs. Nous avons ainsi mis en évidence une action dépressive de la pratique d'un sport « extrême » comme le rugby sur le métabolisme de la leptine : l'énergie physique dépensée au cours de la pratique puiserait en partie sa source dans le métabolisme énergétique de la leptine.

C'est ainsi que l'ensemble de ce travail a démontré que la pratique régulière d'une activité physique en charge avait un effet positif sur le tissu osseux, même après l'atteinte du Pic de Masse Osseuse. Il semble ainsi important de maintenir une activité sportive à l'âge adulte ainsi que tout au long de sa vie. Cela permettra en effet de préserver au maximum son

capital osseux mais également d'assurer son bien-être psychologique, de développer et maintenir ses fonctions cardio-respiratoires et sa force musculaire ou encore de limiter l'augmentation de sa masse grasse.

Nous avons également mis en évidence un effet seuil de la pratique sportive pour notre population. Ainsi, les effets bénéfiques ne seraient visibles qu'à partir d'un certain quota hebdomadaire de pratique et seraient optimaux pour une intensité de 10 MET's.





REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

1. Adiyaman P, Ocal G, Berberoglu M, Evliyaoglu O, Aycan Z, Cetinkaya E, Bulca Y, Ersoz G and Akar N. (2004) Alterations in serum growth hormone (GH)/GH dependent ternary complex components (IGF-I, IGFBP-3, ALS, IGF-I/IGFBP-3 molar ratio) and the influence of these alterations on growth pattern in female rhythmic gymnasts. *J Pediatr Endocrinol Metab*; 17: 895-903.
2. Agnusdei D. (1998) Selective estrogen receptor modulators and postmenopausal women's health: the promise for the next millennium. *Aging (Milano)*; 10: 269-72.
3. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, O'Brien WL, Bassett DR, Jr., Schmitz KH, Emplaincourt PO, Jacobs DR, Jr. and Leon AS. (2000) Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc*; 32: S498-504.
4. Alfredson H, Nordstrom P and Lorentzon R. (1997) Bone mass in female volleyball players: a comparison of total and regional bone mass in female volleyball players and nonactive females. *Calcif Tissue Int*; 60: 338-42.
5. Alfredson H, Nordstrom P and Lorentzon R. (1996) Total and regional bone mass in female soccer players. *Calcif Tissue Int*; 59: 438-42.
6. Alonso CG, Curiel MD, Carranza FH, Cano RP and Perez AD. (2000) Femoral bone mineral density, neck-shaft angle and mean femoral neck width as predictors of hip fracture in men and women. Multicenter Project for Research in Osteoporosis. *Osteoporos Int*; 11: 714-20.
7. Alwis G, Linden C, Stenevi-Lundgren S, Ahlborg HG, Besjakov J, Gardsell P and Karlsson MK. (2008) A one-year exercise intervention program in pre-pubertal girls does not influence hip structure. *BMC Musculoskelet Disord*; 9: 9.
8. Andreoli A, Monteleone M, Van Loan M, Promenzio L, Tarantino U and De Lorenzo A. (2001) Effects of different sports on bone density and muscle mass in highly trained athletes. *Med Sci Sports Exerc*; 33: 507-11.
9. Andreoli A, Monteleone M, Van Loan M, Promenzio L, Tarantino U and De Lorenzo A. (2001) Effects of different sports on bone density and muscle mass in highly trained athletes. *Med Sci Sports Exerc*; 33: 507-511.
10. Antoniadou L, MacGregor AJ, Andrew T and Spector TD. (2003) Association of birth weight with osteoporosis and osteoarthritis in adult twins. *Rheumatology (Oxford)*; 42: 791-6.

11. Aoe S, Toba Y, Yamamura J, Kawakami H, Yahiro M, Kumegawa M, Itabashi A and Takada Y. (2001) Controlled trial of the effects of milk basic protein (MBP) supplementation on bone metabolism in healthy adult women. *Biosci Biotechnol Biochem*; 65: 913-8.
12. Arden NK and Spector TD. (1997) Genetic influences on muscle strength, lean body mass, and bone mineral density: a twin study. *J Bone Miner Res*; 12: 2076-81.
13. Arena S, Rappa C, Del Frate E, Cenci S and Villani C. (2002) [A natural alternative to menopausal hormone replacement therapy. Phytoestrogens]. *Minerva Ginecol*; 54: 53-7.
14. Bailey DA FR, McKay HA. . (1996) Growth, physical activity, and bone mineral acquisition. *Exerc Sport Sci Rev*; 24: 233-266.
15. Bailey DA MH, Mirwald RL, Crocker PR, Faulkner RA. (1999) A six-year longitudinal study of the relationship of physical activity to bone mineral accrual in growing children: the university of Saskatchewan bone mineral accrual study. . *J Bone Miner Res*; 14: 1672-1679.
16. Baldock PA, Thomas GP, Hodge JM, Baker SU, Dressel U, O'Loughlin PD, Nicholson GC, Briffa KH, Eisman JA and Gardiner EM. (2006) Vitamin D action and regulation of bone remodeling: suppression of osteoclastogenesis by the mature osteoblast. *J Bone Miner Res*; 21: 1618-26.
17. Barkmann R, Kantorovich E, Singal C, Hans D, Genant HK, Heller M and Gluer CC. (2000) A new method for quantitative ultrasound measurements at multiple skeletal sites: first results of precision and fracture discrimination. *J Clin Densitom*; 3: 1-7.
18. Baron R. (2003) General Principles of Bone Biology. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*; Fifth Edition: 1-8.
19. Bass S, Delmas PD, Pearce G, Hendrich E, Tabensky A and Seeman E. (1999) The differing tempo of growth in bone size, mass, and density in girls is region-specific. *J Clin Invest*; 104: 795-804.
20. Bass S, Pearce G, Bradney M, Hendrich E, Delmas P, Harding A and Seeman E. (1998) Exercise before puberty may confer residual benefits in bone density in adulthood: studies in active prepubertal and retired female gymnasts. *J Bone Miner Res*; 13: 500-507.
21. Bass SL. (2000) The prepubertal years: a uniquely opportune stage of growth when the skeleton is most responsive to exercise? *Sports Med*; 30: 73-8.
22. Bass SL, Naughton G, Saxon L, Iuliano-Burns S, Daly R, Briganti EM, Hume C and Nowson C. (2007) Exercise and calcium combined results in a greater osteogenic effect than either factor alone: a blinded randomized placebo-controlled trial in boys. *J Bone Miner Res*; 22: 458-64.

23. Bass SL, Saxon L, Daly RM, Turner CH, Robling AG, Seeman E and Stuckey S. (2002) The effect of mechanical loading on the size and shape of bone in pre-, peri-, and postpubertal girls: a study in tennis players. *J Bone Miner Res*; 17: 2274-80.
24. Bassett JH and Williams GR. (2003) The molecular actions of thyroid hormone in bone. *Trends Endocrinol Metab*; 14: 356-64.
25. Bastard JP JC, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, Vidal H, Hainque B. (2000) Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.*; 85: 3338-42.
26. Baumann H, Morella KK, White DW, Dembski M, Bailon PS, Kim H, Lai CF and Tartaglia LA. (1996) The full-length leptin receptor has signaling capabilities of interleukin 6-type cytokine receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 93: 8374-8.
27. Baxter-Jones AD, Eisenmann JC, Mirwald RL, Faulkner RA and Bailey DA. (2008a) The influence of physical activity on lean mass accrual during adolescence: a longitudinal analysis. *J Appl Physiol*; 105: 734-41.
28. Baxter-Jones AD, Kontulainen SA, Faulkner RA and Bailey DA. (2008b) A longitudinal study of the relationship of physical activity to bone mineral accrual from adolescence to young adulthood. *Bone*; 43: 1101-7.
29. Beck TJ, Looker AC, Ruff CB, Sievanen H and Wahner HW. (2000) Structural trends in the aging femoral neck and proximal shaft: analysis of the Third National Health and Nutrition Examination Survey dual-energy X-ray absorptiometry data. *J Bone Miner Res*; 15: 2297-304.
30. Beck TJ, Ruff CB, Warden KE, Scott WW, Jr. and Rao GU. (1990) Predicting femoral neck strength from bone mineral data. A structural approach. *Invest Radiol*; 25: 6-18.
31. Beksinska ME, Smit JA, Kleinschmidt I, Farley TM and Mbatha F. (2005) Bone mineral density in women aged 40-49 years using depot-medroxyprogesterone acetate, norethisterone enanthate or combined oral contraceptives for contraception. *Contraception*; 71: 170-5.
32. Bell W CD, Evans WD. (2000) Prediction and validation of fat-free mass in the lower limbs of young adult male Rugby Union players using dual-energy X-ray absorptiometry as the criterion measure. *Ergonomics*; 43: 1708-1717.
33. Bellido T, Jilka RL, Boyce BF, Girasole G, Broxmeyer H, Dalrymple SA, Murray R and Manolagas SC. (1995) Regulation of interleukin-6, osteoclastogenesis, and bone mass by androgens. The role of the androgen receptor. *J Clin Invest*; 95: 2886-95.

34. Bemben DA, Buchanan TD, Bemben MG and Knehans AW. (2004) Influence of type of mechanical loading, menstrual status, and training season on bone density in young women athletes. *J Strength Cond Res*; 18: 220-6.
35. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro-o M, Mohammadi M, Sirkis R, Naveh-Manly T and Silver J. (2007) The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest*; 117: 4003-8.
36. Benhamou CL, Lespessailles E, Jacquet G, Harba R, Jennane R, Loussot T, Tourliere D and Ohley W. (1994) Fractal organization of trabecular bone images on calcaneus radiographs. *J Bone Miner Res*; 9: 1909-18.
37. Benhamou CL, Lespessailles E and Royant V. (1996) [Bone structure and mechanical resistance of the bone tissue]. *Presse Med*; 25: 249-54.
38. Benhamou CL, Poupon S, Lespessailles E, Loiseau S, Jennane R, Siroux V, Ohley W and Pothuau L. (2001) Fractal analysis of radiographic trabecular bone texture and bone mineral density: two complementary parameters related to osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res*; 16: 697-704.
39. Bennell KL MS, Khan KM, Thomas SA, Reid SJ, Brukner PD, Ebeling PR, Wark JD. (1997) Bone mass and bone turnover in power athletes, endurance athletes, and controls: a 12-month longitudinal study. *Bone*; 20: 477-484.
40. Berg AH SP. (2005) Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res.* ; 96: 939-49.
41. Bertolini DR, Nedwin GE, Bringman TS, Smith DD and Mundy GR. (1986) Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumour necrosis factors. *Nature*; 319: 516-8.
42. Blake GM WH, Fogelman I.(1999) The evaluation of osteoporosis: dual energy X-ray absorptiometry and ultrasound in clinical practice. In: edition, s,Londres, 52-55.
43. Blanchet C, Giguere Y, Prud'homme D, Turcot-Lemay L, Dumont M, Leduc G, Cote S, Laflamme N, Rousseau F and Dodin S. (2003) Leisure physical activity is associated with quantitative ultrasound measurements independently of bone mineral density in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int*; 73: 339-49.
44. Blimkie CJR and Högler W. (2003) Muscle-bone mutualism, mechanical loading and the mechanostat theory: a pediatric perspective. . *Revista Portuguesa de Ciencias do Desporto*; 3: 22-25.
45. Bluher M, Bullen JW, Jr., Lee JH, Kralisch S, Fasshauer M, Klöting N, Niebauer J, Schon MR, Williams CJ and Mantzoros CS. (2006) Circulating adiponectin and expression of

- adiponectin receptors in human skeletal muscle: associations with metabolic parameters and insulin resistance and regulation by physical training. *J Clin Endocrinol Metab*; 91: 2310-6.
46. Blum WF. (1997) Leptin: the voice of the adipose tissue. *Horm Res*; 48 Suppl 4: 2-8.
 47. Bonde M, Garnero P, Fledelius C, Qvist P, Delmas PD and Christiansen C. (1997) Measurement of bone degradation products in serum using antibodies reactive with an isomerized form of an 8 amino acid sequence of the C-telopeptide of type I collagen. *J Bone Miner Res*; 12: 1028-34.
 48. Bonjour JP, Carrie AL, Ferrari S, Clavien H, Slosman D, Theintz G and Rizzoli R. (1997) Calcium-enriched foods and bone mass growth in prepubertal girls: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Invest*; 99: 1287-94.
 49. Bonjour JP, Chevalley T, Ferrari S and Rizzoli R. (2009) The importance and relevance of peak bone mass in the prevalence of osteoporosis. *Salud Publica Mex*; 51 Suppl 1: S5-17.
 50. Bonjour JP TG, Buchs B, Slosman D, Rizzoli R. . (1991) Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab*; 73: 555-563.
 51. Bonjour JP, Theintz G, Law F, Slosman D and Rizzoli R. (1994) Peak bone mass. *Osteoporos Int*; 4 Suppl 1: 7-13.
 52. Bonnet N CD, Benhamou CL. (2005) Leptin, central nervous system, and bone: influence of physical activity. *Joint Bone Spine*.; 72: 477-480.
 53. Bonnicks SL. (2007) HSA: beyond BMD with DXA. *Bone*; 41: S9-12.
 54. Bonnicks SL, Beck TJ, Cosman F, Hochberg MC, Wang H and de Papp AE. (2009) DXA-based hip structural analysis of once-weekly bisphosphonate-treated postmenopausal women with low bone mass. *Osteoporos Int*; 20: 911-21.
 55. Bonnicks SL, Johnston CC, Jr., Kleerekoper M, Lindsay R, Miller P, Sherwood L and Siris E. (2001) Importance of precision in bone density measurements. *J Clin Densitom*; 4: 105-10.
 56. Bourrin S, Palle S, Pupier R, Vico L and Alexandre C. (1995) Effect of physical training on bone adaptation in three zones of the rat tibia. *J Bone Miner Res*; 10: 1745-52.
 57. Brahm H, Strom H, Piehl-Aulin K, Mallmin H and Ljunghall S. (1997) Bone metabolism in endurance trained athletes: a comparison to population-based controls based on DXA, SXA, quantitative ultrasound, and biochemical markers. *Calcif Tissue Int*; 61: 448-54.
 58. Breban S, Benhamou CL and Chappard C. (2009) Dual-energy X-ray absorptiometry assessment of tibial mid-third bone mineral density in young athletes. *J Clin Densitom*; 12: 22-7.

59. Brekken RA and Sage EH. (2001) SPARC, a matricellular protein: at the crossroads of cell-matrix communication. *Matrix Biol*; 19: 816-27.
60. Brown EM, Katz C, Butters R and Kifor O. (1991) Polyarginine, polylysine, and protamine mimic the effects of high extracellular calcium concentrations on dispersed bovine parathyroid cells. *J Bone Miner Res*; 6: 1217-25.
61. Buckwalter JA GM, Cooper RP, Recker R.(1995) Bone Biology. Part I, Structure, blood supply, cells, matrix and mineralization. In: *J Bone Joint Surg*, 77A, 1256-1275.
62. Burnham JM, Shults J, Petit MA, Semeao E, Beck TJ, Zemel BS and Leonard MB. (2007) Alterations in proximal femur geometry in children treated with glucocorticoids for Crohn disease or nephrotic syndrome: impact of the underlying disease. *J Bone Miner Res*; 22: 551-9.
63. Burr DB MC, Fyhrie D, Forwood M, Nyska M, Finestone A, Hoshaw S, Saiag E, Simkin A. 1996. Bone. 1 (1996) In vivo measurement of human tibial strains during vigorous activity. *. Bone*; 18: 405-410.
64. Burr DB, Robling AG and Turner CH. (2002) Effects of biomechanical stress on bones in animals. *Bone*; 30: 781-6.
65. Burrows Argote RL LBL, Lillo Ganter R, Pumarino Carte H, Maya Castillo L, Muzzo Benavides S. (1996) Influence of physical activity upon mineralization of school age children of both sexes. *Arch Latinoam Nutr* 46: 11-15.
66. Cadogan J, Eastell R, Jones N and Barker ME. (1997) Milk intake and bone mineral acquisition in adolescent girls: randomised, controlled intervention trial. *Bmj*; 315: 1255-60.
67. Caligiuri P, Giger ML and Favus M. (1994) Multifractal radiographic analysis of osteoporosis. *Med Phys*; 21: 503-8.
68. Cameron MA, Paton LM, Nowson CA, Margerison C, Frame M and Wark JD. (2004) The effect of calcium supplementation on bone density in premenarcheal females: a co-twin approach. *J Clin Endocrinol Metab*; 89: 4916-22.
69. Canalis E. (1987) Effects of tumor necrosis factor on bone formation in vitro. *Endocrinology*; 121: 1596-604.
70. Canalis E. (1986) Interleukin-1 has independent effects on deoxyribonucleic acid and collagen synthesis in cultures of rat calvariae. *Endocrinology*; 118: 74-81.
71. Canalis E and Agnusdei D. (1996) Insulin-like growth factors and their role in osteoporosis. *Calcif Tissue Int*; 58: 133-4.
72. Cancedda R, Descalzi Cancedda F and Castagnola P. (1995) Chondrocyte differentiation. *Int Rev Cytol*; 159: 265-358.

73. Carter DR, Bouxsein ML and Marcus R. (1992) New approaches for interpreting projected bone densitometry data. *J Bone Miner Res*; 7: 137-45.
74. Carter DR, Van Der Meulen MC and Beaupre GS. (1996) Mechanical factors in bone growth and development. *Bone*; 18: 5S-10S.
75. Casez JP FS, Stussi E, Stalder H, Gerber A, Delmas PD, Colombo JP, Jaeger P. (1995) Bone mass at lumbar spine and tibia in young males - impact of physical fitness, exercise, and anthropometric parameters: a prospective study in a cohort of military recruits. . *Bone*; 17: 211-219.
76. Casez JP TA, Lippuner K, Jaeger P. . (1994) Bone mineral density at distal tibia using dual-energy X-ray absorptiometry in normal women and in patients with vertebral osteoporosis or primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner. Res.*; 9: 1851-1857.
77. Chaffai S, Peyrin F, Nuzzo S, Porcher R, Berger G and Laugier P. (2002) Ultrasonic characterization of human cancellous bone using transmission and backscatter measurements: relationships to density and microstructure. *Bone*; 30: 229-37.
78. Chappard C. (2002) Micro-architecture et remodelage osseux. *Synoviale*; 118: 9-21.
79. Chappard C, Brunet-Imbault B, Lemineur G, Giraudeau B, Basillais A, Harba R and Benhamou CL. (2005) Anisotropy changes in post-menopausal osteoporosis: characterization by a new index applied to trabecular bone radiographic images. *Osteoporos Int*; 16: 1193-202.
80. Chappard C, Laugier P, Fournier B, Roux C and Berger G. (1997) Assessment of the relationship between broadband ultrasound attenuation and bone mineral density at the calcaneus using BUA imaging and DXA. *Osteoporos Int*; 7: 316-22.
81. Chappard C, Roux C, Laugier P, Paillard M and Houillier P. (2006) Bone status in primary hyperparathyroidism assessed by regional bone mineral density from the whole body scan and QUS imaging at calcaneus. *Joint Bone Spine*; 73: 86-94.
82. Chappard D, Pascaretti-Grizon F, Gallois Y, Mercier P, Basle MF and Audran M. (2006) Medullar fat influences texture analysis of trabecular microarchitecture on X-ray radiographs. *Eur J Radiol*; 58: 404-10.
83. Chen JK, Shapiro HS, Wrana JL, Reimers S, Heersche JN and Sodek J. (1991) Localization of bone sialoprotein (BSP) expression to sites of mineralized tissue formation in fetal rat tissues by in situ hybridization. *Matrix*; 11: 133-43.
84. Chen Q, Kaji H, Sugimoto T and Chihara K. (2001) Testosterone inhibits osteoclast formation stimulated by parathyroid hormone through androgen receptor. *FEBS Lett*; 491: 91-3.

85. Chevalley T, Bonjour JP, Ferrari S, Hans D and Rizzoli R. (2005) Skeletal site selectivity in the effects of calcium supplementation on areal bone mineral density gain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in prepubertal boys. *J Clin Endocrinol Metab*; 90: 3342-9.
86. Chevalley T and Rizzoli R. (1999) [Bone and hormones. Effects of parathyroid hormone on the bone]. *Presse Med*; 28: 547-53.
87. Chilibeck PD, Sale DG and Webber CE. (1995) Exercise and bone mineral density. *Sports Med*; 19: 103-22.
88. Chow JW JC, Chambers TJ. (1993) Characterization of osteogenic response to mechanical stimulation in cancellous bone of rat caudal vertebrae. *Am J Physiol.*; 265: E340-7.
89. Cohen SL, Halaas JL, Friedman JM, Chait BT, Bennett L, Chang D, Hecht R and Collins F. (1996) Human leptin characterization. *Nature*; 382: 589.
90. Combs TP BA, Rajala MW, Klebanov S, Iyengar P, Jimenez-Chillaron JC, Patti ME, Klein SL, Weinstein RS, Scherer PE. (2003) Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin. *Diabetes*; 52: 268-76.
91. Comuzzie A.G. FT, Sonnenberg G., Martin L.J., Jacob H.J., Black A.E., Maas D., Takahashi M., Kihara S., Tanaka S., Matsuzawa Y., Blangero J., Cohen D., Kissebah A. (2001) The genetic basis of plasma variation in adiponectin, a global endophenotype for obesity and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*; 86: 4321-4325.
92. Considine R, Sinha M, Heiman M, Kriauciunas A, Stephens T, Nyce M, Ohannesian J, Marco C, McKee L, Bauer T and Caro J. (1996) Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med.*; 334: 292-295.
93. Considine RV CJ. (1996) Leptin in humans: current progress and future directions. *Clin Chem.*; 42: 843-844.
94. Cooper C, Cawley M, Bhalla A, Egger P, Ring F, Morton L and Barker D. (1995) Childhood growth, physical activity, and peak bone mass in women. *J Bone Miner Res*; 10: 940-7.
95. Cooper C, Fall C, Egger P, Hobbs R, Eastell R and Barker D. (1997) Growth in infancy and bone mass in later life. *Ann Rheum Dis*; 56: 17-21.
96. Cooper C, Hannaford P, Croft P and Kay CR. (1993) Oral contraceptive pill use and fractures in women: a prospective study. *Bone*; 14: 41-5.

97. Cooper C, Westlake S, Harvey N, Javaid K, Dennison E and Hanson M. (2006) Review: developmental origins of osteoporotic fracture. *Osteoporos Int*; 17: 337-47.
98. Cortet B, Colin D, Dubois P, Delcambre B and Marchandise X. (1995) Methods for quantitative analysis of trabecular bone structure. *Rev Rhum Engl Ed*; 62: 781-93.
99. Courteix D, Jaffre C, Lespessailles E and Benhamou L. (2005) Cumulative effects of calcium supplementation and physical activity on bone accretion in premenarchal children: a double-blind randomised placebo-controlled trial. *Int J Sports Med*; 26: 332-8.
100. Courteix D, Jaffre C, Obert P, Benhamou CL. (1999) Bone material acquisition and somatic development in highly trained girl gymnasts. *Acta Paediatr*; 88: 803-808.
101. Courteix D, Lespessailles E, Obert P and Benhamou CL. (1999) Skull bone mass deficit in prepubertal highly-trained gymnast girls. *Int J Sports Med*; 20: 328-33.
102. Courteix D, Rieth N, Thomas T, Van Praagh E, Benhamou C, Collomp K, Lespessailles E and Jaffré C. (2007a) Preserved bone health in adolescent elite rhythmic gymnasts despite hypoleptinemia. *Horm Res.* ; 68: 20-7.
103. Courteix D, Rieth N, Thomas T, Van Praagh E, Benhamou C, Collomp K, Lespessailles E and Jaffré C. (2007b) Preserved bone health in adolescent elite rhythmic gymnasts despite hypoleptinemia. *Horm Res.*; 68: 20-7.
104. Courteix D, Rieth N, Thomas T, Van Praagh E, Benhamou CL, Collomp K, Lespessailles E and Jaffre C. (2007) Preserved bone health in adolescent elite rhythmic gymnasts despite hypoleptinemia. *Horm Res*; 68: 20-7.
105. Creighton D, AL. M, Boardley D and Brolinson P. (2001a) Weight-bearing exercise and markers of bone turnover in female athletes. *J Appl Physiol.*; 90: 565-570.
106. Creighton D, Morgan A, Boardley D and Brolinson P. (2001b) Weight-bearing exercise and markers of bone turnover in female athletes. *J Appl Physiol*; 90: 565-70.
107. Cromer BA, Stager M, Bonny A, Lazebnik R, Rome E, Ziegler J and Debanne SM. (2004) Depot medroxyprogesterone acetate, oral contraceptives and bone mineral density in a cohort of adolescent girls. *J Adolesc Health*; 35: 434-41.
108. Currey J. (2001) Bone strength:What are we trying to measure? *Calcif Tissue Int*; 68: 205-210.
109. Cusin I, Sainsbury A, Doyle P, Rohner-Jeanrenaud F and Jeanrenaud B. (1995) The ob gene and insulin. A relationship leading to clues to the understanding of obesity. *Diabetes*; 44: 1467-70.
110. Dagogo-Jack S, Fanelli C, Paramore D, Brothers J and Landt M. (1996) Plasma leptin and insulin relationships in obese and nonobese humans. *Diabetes*; 45: 695-8.

111. Dalen N and Olsson KE. (1974) Bone mineral content and physical activity. *Acta Orthop Scand*; 45: 170-4.
112. Daly RM, Rich PA and Klein R. (1997) Influence of high impact loading on ultrasound bone measurements in children: a cross-sectional report. *Calcif Tissue Int*; 60: 401-4.
113. de Castro JM. (1993a) Genetic influences on daily intake and meal patterns of humans. *Physiol Behav*; 53: 777-82.
114. de Castro JM. (1993b) A twin study of genetic and environmental influences on the intake of fluids and beverages. *Physiol Behav*; 54: 677-87.
115. De Souza MJ, Luciano AA, Arce JC, Demers LM and Loucks AB. (1994) Clinical tests explain blunted cortisol responsiveness but not mild hypercortisolism in amenorrheic runners. *J Appl Physiol*; 76: 1302-9.
116. De Vos P, Saladin R, Auwerx J and Staels B. (1995) Induction of ob gene expression by corticosteroids is accompanied by body weight loss and reduced food intake. *J Biol Chem*; 270: 15958-61.
117. Delany AM, Amling M, Priemel M, Howe C, Baron R and Canalis E. (2000) Osteopenia and decreased bone formation in osteonectin-deficient mice. *J Clin Invest*; 105: 1325.
118. Delmas PD, Hardy P, Garnero P and Dain M. (2000) Monitoring individual response to hormone replacement therapy with bone markers. *Bone*; 26: 553-60.
119. Dencker M, Thorsson O, Karlsson M, Lindén C, Eiberg S, Wollmer P and Andersen L. (2006) Daily physical activity related to body fat in children aged 8-11 years. *J Pediatr*; 149: 38-42.
120. Dennison EM, Syddall HE, Sayer AA, Gilbody HJ and Cooper C. (2005) Birth weight and weight at 1 year are independent determinants of bone mass in the seventh decade: the Hertfordshire cohort study. *Pediatr Res*; 57: 582-6.
121. Dequeker J, Nijs J, Verstraeten A, Geusens P and Gevers G. (1987) Genetic determinants of bone mineral content at the spine and radius: a twin study. *Bone*; 8: 207-9.
122. Ducher G, Courteix D, Meme S, Magni C, Viala JF and Benhamou CL. (2005) Bone geometry in response to long-term tennis playing and its relationship with muscle volume: a quantitative magnetic resonance imaging study in tennis players. *Bone*; 37: 457-66.
123. Ducy P, Amling M, Takeda S, Priemel M, Schilling AF, Beil FT, Shen J, Vinson C, Rueger JM and Karsenty G. (2000) Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell*; 100: 197-207.

124. Duncan CS, Blimkie CJ, Cowell CT, Burke ST, Briody JN and Howman-Giles R. (2002) Bone mineral density in adolescent female athletes: relationship to exercise type and muscle strength. *Med Sci Sports Exerc*; 34: 286-94.
125. Duppe H, Gardsell P, Nilsson B and Johnell O. (1997) A single bone density measurement can predict fractures over 25 years. *Calcif Tissue Int*; 60: 171-4.
126. Eastell R RS, Colwell T, Assiri AM, Riggs BL, Russell RG. (1993) Evaluation of bone turnover in type I osteoporosis using biochemical markers specific for both bone formation and bone resorption. *Osteoporos Int.*; 3: 255-260.
127. Egan E, Reilly T, Giacomoni M, Redmond L and Turner C. (2006) Bone mineral density among female sports participants. *Bone*; 38: 227-33.
128. Ehrlich PJ and Lanyon LE. (2002) Mechanical strain and bone cell function: a review. *Osteoporos Int*; 13: 688-700.
129. Eliakim A and Beyth Y. (2003) Exercise training, menstrual irregularities and bone development in children and adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol*; 16: 201-6.
130. Eliakim A RL, Brasel JA, Cooper DM. (1997) Evidence for increased bone formation following a brief endurance-type training intervention in adolescent males. *J Bone Miner Res.*; 12: 1708-1713.
131. Ellenbecker TS, Roetert EP and Riewald S. (2006) Isokinetic profile of wrist and forearm strength in elite female junior tennis players. *Br J Sports Med*; 40: 411-4.
132. Elloumi M CD, Sellami S, Tabka Z, Lac G. (2006) Bone mineral content and density of Tunisian male rugby players: differences between forwards and backs. *Int J Sports Med.*; 27: 351-358.
133. Eriksen EF and Langdahl B. (1995) Bone changes in metabolic bone disease. *Acta Orthop Scand Suppl*; 266: 195-201.
134. Essig D, Alderson N, Ferguson M, Bartoli W and Durstine J. (2000) Delayed effects of exercise on the plasma leptin concentration. *Metabolism*; 49: 395-9.
135. Eyre DR, Koob TJ and Van Ness KP. (1984) Quantitation of hydroxypyridinium crosslinks in collagen by high-performance liquid chromatography. *Anal Biochem*; 137: 380-8.
136. Falahati-Nini A, Riggs BL, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Eastell R and Khosla S. (2000) Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invest*; 106: 1553-60.
137. Falk B BZ, Zigel L, Constantini N, Eliakim A. . (2004) Higher tibial quantitative ultrasound in young female swimmers. . *Br J Sports Med.*; 38: 461.465. .

138. Fardellone P SJ, Bouraya M, Bonidan O, Leclercq G, Doutrelot C, Bellony R, Dubreuil A. (1991) Evaluation of the calcium content of diet by frequential self-questionnaire. *Rev Rhum Mal Osteoartic.*; 58: 99-103.
139. Fasshauer M KJ, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. (2002) Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* ; 290: 1084-89.
140. Faulkner KG, Cummings SR, Black D, Palermo L, Gluer CC and Genant HK. (1993) Simple measurement of femoral geometry predicts hip fracture: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res*; 8: 1211-7.
141. Faulkner RA, Forwood MR, Beck TJ, Mafukidze JC, Russell K and Wallace W. (2003) Strength indices of the proximal femur and shaft in prepubertal female gymnasts. *Med Sci Sports Exerc*; 35: 513-8.
142. Fehling PC, Alekel L, Clasey J, Rector A and Stillman RJ. (1995) A comparison of bone mineral densities among female athletes in impact loading and active loading sports. *Bone*; 17: 205-10.
143. Fellah ZE, Chapelon JY, Berger S, Lauriks W and Depollier C. (2004) Ultrasonic wave propagation in human cancellous bone: application of Biot theory. *J Acoust Soc Am*; 116: 61-73.
144. Felsenberg D and Gowin W. (1998) Bone densitometry: applications in sports-medicine. *Eur J Radiol*; 28: 150-4.
145. Felsing NE, Brasel JA and Cooper DM. (1992) Effect of low and high intensity exercise on circulating growth hormone in men. *J Clin Endocrinol Metab*; 75: 157-62.
146. Ferguson MA WL, McCoy S, Kim HW, Petty T, Wilsey J. (2004) Plasma adiponectin response to acute exercise in healthy subjects. *Eur J Appl Physiol.*; 91: 324-9.
147. Ferret J, Mathian B, Dupuis J, Martin G, De Peretti E and David M. (2004) Variations of androgens and cortisol levels over six seasons in professional football players. *Science & sports*; 19: 19-27.
148. Flicker L, Hopper JL, Rodgers L, Kaymakci B, Green RM and Wark JD. (1995) Bone density determinants in elderly women: a twin study. *J Bone Miner Res*; 10: 1607-13.
149. Forwood MR, Bailey DA, Beck TJ, Mirwald RL, Baxter-Jones AD and Uusi-Rasi K. (2004) Sexual dimorphism of the femoral neck during the adolescent growth spurt: a structural analysis. *Bone*; 35: 973-81.

150. Forwood MR, Baxter-Jones AD, Beck TJ, Mirwald RL, Howard A and Bailey DA. (2006) Physical activity and strength of the femoral neck during the adolescent growth spurt: a longitudinal analysis. *Bone*; 38: 576-83.
151. Forwood MR and Turner CH. (1995) Skeletal adaptations to mechanical usage: results from tibial loading studies in rats. *Bone*; 17: 197S-205S.
152. Francois S, Benmalek A, Guaydier-Souquieres G, Sabatier JP and Marcelli C. (1999) Heritability of bone mineral density. *Rev Rhum Engl Ed*; 66: 146-51.
153. Franks P, Loos R, Brage S, O'Rahilly S, Wareham N and Ekelund U. (2007) Physical activity energy expenditure may mediate the relationship between plasma leptin levels and worsening insulin resistance independently of adiposity. *J Appl Physiol.*; 102: 1921-6.
154. Franks PW LR, Brage S, O'Rahilly S, Wareham NJ, Ekelund U. (2007) Physical activity energy expenditure may mediate the relationship between plasma leptin levels and worsening insulin resistance independently of adiposity. *J Appl Physiol.*; 102: 1921-6.
155. Fredericson M JF, Beaulieu C, Matheson G. . (2006) Stress fractures in athletes. *Top Magn Reson Imaging.* ; 17: 309.325.
156. Friedlander AL, Genant HK, Sadowsky S, Byl NN and Gluer CC. (1995) A two-year program of aerobics and weight training enhances bone mineral density of young women. *J Bone Miner Res*; 10: 574-85.
157. Frost H.M. SE. (2000) The "muscle-bone unit" in children and adolescents: a 2000 overview. . *J Pediatr Endocrinol Metab*; 13: 571-90.
158. Frost HM. (1983) A determinant of bone architecture. The minimum effective strain. *Clin Orthop Relat Res*; 286-92.
159. Frost HM. (1987) The mechanostat: a proposed pathogenic mechanism of osteoporoses and the bone mass effects of mechanical and nonmechanical agents. *Bone Miner*; 2: 73-85.
160. Frost ML, Blake GM and Fogelman I. (2002) A comparison of fracture discrimination using calcaneal quantitative ultrasound and dual X-ray absorptiometry in women with a history of fracture at sites other than the spine and hip. *Calcif Tissue Int*; 71: 207-11.
161. Fruebis J TT, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, Bihain BE, Lodish HF. (2001) Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.*; 98: 2005-10.

162. Fujimoto D, Suzuki M, Uchiyama A, Miyamoto S and Inoue T. (1983) Analysis of pyridinoline, a cross-linking compound of collagen fibers, in human urine. *J Biochem*; 94: 1133-6.
163. Fujisawa R, Nodasaka Y and Kuboki Y. (1995) Further characterization of interaction between bone sialoprotein (BSP) and collagen. *Calcif Tissue Int*; 56: 140-4.
164. Gale CR, Martyn CN, Kellingray S, Eastell R and Cooper C. (2001) Intrauterine programming of adult body composition. *J Clin Endocrinol Metab*; 86: 267-72.
165. Garabedian M. (1995) Genetic aspects of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol*; 7: 237-9.
166. Garnero P and Delmas PD. (1998) Biochemical markers of bone turnover. Applications for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*; 27: 303-23.
167. Garnero P, Sornay-Rendu E and Delmas PD. (2000) Low serum IGF-1 and occurrence of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Lancet*; 355: 898-9.
168. Gavrilu A CJ, Yiannakouris N, Kontogianni M, Miller LC, Orlova C, Mantzoros CS. (2003) Serum adiponectin levels are inversely associated with overall and central fat distribution but are not directly regulated by acute fasting or leptin administration in humans: cross-sectional and interventional studies. *J Clin Endocrinol Metab*; 88: 4823-31.
169. Genant HK, Engelke K, Fuerst T, Gluer CC, Grampp S, Harris ST, Jergas M, Lang T, Lu Y, Majumdar S, Mathur A and Takada M. (1996) Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res*; 11: 707-30.
170. Gilsanz V, Boechat MI, Roe TF, Loro ML, Sayre JW and Goodman WG. (1994) Gender differences in vertebral body sizes in children and adolescents. *Radiology*; 190: 673-7.
171. Gilsanz V, Gibbens DT, Roe TF, Carlson M, Senac MO, Boechat MI, Huang HK, Schulz EE, Libanati CR and Cann CC. (1988) Vertebral bone density in children: effect of puberty. *Radiology*; 166: 847-50.
172. Gilsanz V, Roe TF, Mora S, Costin G and Goodman WG. (1991) Changes in vertebral bone density in black girls and white girls during childhood and puberty. *N Engl J Med*; 325: 1597-600.
173. Gluer CC BG, Lu Y, Blunt BA, Jergas M, Genant HK. . . (1995) Accurate assessment of precision errors: how to measure the reproducibility of bone densitometry techniques. . *Osteoporos Int*; 5: 262-270. .
174. Gluer CC, Jergas M and Hans D. (1997) Peripheral measurement techniques for the assessment of osteoporosis. *Semin Nucl Med*; 27: 229-47.

175. Gnudi S and Ripamonti C. (2004) Quantitative ultrasound at the phalanges discriminates osteoporotic women with vertebral but not with hip fracture. *Ultrasound Med Biol*; 30: 357-61.
176. Granner D, Murray R, Mayes P and Rodwell V.(2003) *Biochimie de Harper*. In: 2, Edition, è,952.
177. Greene DA NG, Briody JN, Kemp A, Woodhead H, Corrigan L. . (2005) Bone strength index in adolescent girls: does physical activity make a difference? . *Br J Sports Med.*; 39: 622.677. .
178. Greene HL, Herman RH and Zakim D. (1970) The effect of clofibrate on rat tissue adenyl cyclase. *Proc Soc Exp Biol Med*; 134: 1035-8.
179. Guadalupe-Grau A, Perez-Gomez J, Olmedillas H, Chavarren J, Dorado C, Santana A, Serrano-Sanchez JA and Calbet JA. (2009) Strength training combined with plyometric jumps in adults: sex differences in fat-bone axis adaptations. *J Appl Physiol*; 106: 1100-11.
180. Guerra B, Santana A, Fuentes T, Delgado-Guerra S, Cabrera-Socorro A, Dorado C and Calbet JA. (2007) Leptin receptors in human skeletal muscle. *J Appl Physiol*; 102: 1786-92.
181. Guezennec CY, Chalabi H, Bernard J, Fardellone P, Krentowski R, Zerath E and Meunier PJ. (1998) Is there a relationship between physical activity and dietary calcium intake? A survey in 10,373 young French subjects. *Med Sci Sports Exerc*; 30: 732-9.
182. Gustavsson A, Thorsen K and Nordstrom P. (2003) A 3-year longitudinal study of the effect of physical activity on the accrual of bone mineral density in healthy adolescent males. . *Calcif Tissue Int*; 73: 108-114.
183. Gustavsson A TK, Nordstrom P. (2003) A 3-year longitudinal study of the effect of physical activity on the accrual of bone mineral density in healthy adolescent males. . *Calcif Tissue Int*; 73: 108-114.
184. Haapasalo H, Kannus P, Sievanen H, Pasanen M, Uusi-Rasi K, Heinonen A, Oja P and Vuori I. (1996) Development of mass, density, and estimated mechanical characteristics of bones in Caucasian females. *J Bone Miner Res*; 11: 1751-60.
185. Haapasalo H, Kannus P, Sievanen H, Pasanen M, Uusi-Rasi K, Heinonen A, Oja P and Vuori I. (1998) Effect of long-term unilateral activity on bone mineral density of female junior tennis players. *J Bone Miner Res*; 13: 310-9.
186. Haapasalo H, Kontulainen S, Sievanen H, Kannus P, Jarvinen M and Vuori I. (2000) Exercise-induced bone gain is due to enlargement in bone size without a change in volumetric

bone density: a peripheral quantitative computed tomography study of the upper arms of male tennis players. *Bone*; 27: 351-7.

187. Haffner SM and Bauer RL. (1993) The association of obesity and glucose and insulin concentrations with bone density in premenopausal and postmenopausal women. *Metabolism*; 42: 735-8.

188. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK and Friedman JM. (1995) Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science*; 269: 543-6.

189. Halleen JM, Karp M, Viloma S, Laaksonen P, Hellman J, Kakonen SM, Stepan JJ, Holmes S, Vaananen H and Pettersson K. (1999) Two-site immunoassays for osteoclastic tartrate-resistant acid phosphatase based on characterization of six monoclonal antibodies. *J Bone Miner Res*; 14: 464-9.

190. Haluzik M BL, Nedvídková J, Haluzíková D, Barácková M, Brandejský P, Vilikus Z. (1998) Lower serum leptin concentrations in rugby players in comparison with healthy non-sporting subjects--relationships to anthropometric and biochemical parameters. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*; 79: 58-61.

191. Hamrick MW. (2004) Leptin, bone mass, and the thrifty phenotype. *J Bone Miner Res*; 19: 1607-11.

192. Hamrick MW and Ferrari SL. (2008) Leptin and the sympathetic connection of fat to bone. *Osteoporos Int*; 19: 905-12.

193. Hangartner TN, Skugor M, Landoll JD and Matkovic V. (2000) Comparison of absorptiometric evaluations from total-body and local-regional skeletal scans. *J Clin Densitom*; 3: 215-25.

194. Hannan MT, Felson DT, Dawson-Hughes B, Tucker KL, Cupples LA, Wilson PW and Kiel DP. (2000) Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res*; 15: 710-20.

195. Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, Sebert JL, Cormier C, Kotzki PO, Delmas PD, Pouilles JM, Breart G and Meunier PJ. (1996) Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Lancet*; 348: 511-4.

196. Hans D, Srivastav SK, Singal C, Barkmann R, Njeh CF, Kantorovich E, Gluer CC and Genant HK. (1999) Does combining the results from multiple bone sites measured by a new quantitative ultrasound device improve discrimination of hip fracture? *J Bone Miner Res*; 14: 644-51.

197. Hans DB, Shepherd JA, Schwartz EN, Reid DM, Blake GM, Fordham JN, Fuerst T, Hadji P, Itabashi A, Krieg MA and Lewiecki EM. (2008) Peripheral dual-energy X-ray absorptiometry in the management of osteoporosis: the 2007 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom*; 11: 188-206.
198. Haralick R.(1986) Statistical image texture analysis. In: *Handbook of Pattern Recognition*, Fu, TSYaKS,
199. Hardie L, Trayhurn P, Abramovich D and Fowler P. (1997) Circulating leptin in women: a longitudinal study in the menstrual cycle and during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 47: 101-6.
200. Harris M, Nguyen TV, Howard GM, Kelly PJ and Eisman JA. (1998) Genetic and environmental correlations between bone formation and bone mineral density: a twin study. *Bone*; 22: 141-5.
201. Heaney RP, Abrams S, Dawson-Hughes B, Looker A, Marcus R, Matkovic V and Weaver C. (2000) Peak bone mass. *Osteoporos Int*; 11: 985-1009.
202. Heinonen A, McKay HA, Whittall KP, Forster BB and Khan KM. (2001) Muscle cross-sectional area is associated with specific site of bone in prepubertal girls: a quantitative magnetic resonance imaging study. *Bone*; 29: 388-92.
203. Heinonen A, Oja P, Kannus P, Sievanen H, Haapasalo H, Manttari A and Vuori I. (1995) Bone mineral density in female athletes representing sports with different loading characteristics of the skeleton. *Bone*; 17: 197-203.
204. Heinonen A, Oja P, Kannus P, Sievanen H, Manttari A and Vuori I. (1993) Bone mineral density of female athletes in different sports. *Bone Miner*; 23: 1-14.
205. Heinonen A, Sievanen H, Kannus P, Oja P and Vuori I. (2002) Site-specific skeletal response to long-term weight training seems to be attributable to principal loading modality: a pQCT study of female weightlifters. *Calcif Tissue Int*; 70: 469-74.
206. Helge JW. (2002) Prolonged adaptation to fat-rich diet and training; effects on body fat stores and insulin resistance in man. *Int J Obes Relat Metab Disord*; 26: 1118-24.
207. Henry Y, Fatayerji D and Eastell R. (2004) Attainment of peak bone mass at the lumbar spine, femoral neck and radius in men and women: relative contributions of bone size and volumetric bone mineral density. *Osteoporos Int*; 15: 263-273.
208. Hickey MS, Considine RV, Israel RG, Mahar TL, McCammon MR, Tyndall GL, Houmard JA and Caro JF. (1996) Leptin is related to body fat content in male distance runners. *Am J Physiol*; 271: E938-40.

209. Horton R. (1992) Dihydrotestosterone is a peripheral paracrine hormone. *J Androl*; 13: 23-7.
210. Hoshino H, Kushida K, Yamazaki K, Takahashi M, Ogihara H, Naitoh K, Toyoyama O, Doi S, Tamai H and Inoue T. (1996) Effect of physical activity as a caddie on ultrasound measurements of the Os calcis: a cross-sectional comparison. *J Bone Miner Res*; 11: 412-8.
211. Hosokawa A and Otani T. (1997) Ultrasonic wave propagation in bovine cancellous bone. *J Acoust Soc Am*; 101: 558-62.
212. Hotamisligil GS, AP, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. (1995) Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* ; 95: 2409-15.
213. Hotta K, FT, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y. (2000) Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* ; 20: 1595-9.
214. Huang KC, Lue BH, Yen RF, Shen CG, Ho SR, Tai TY and Yang WS. (2004) Plasma adiponectin levels and metabolic factors in nondiabetic adolescents. *Obes Res*; 12: 119-24.
215. Hugues JN, Miro F, Smyth CD and Hillier SG. (1996) Effects of growth hormone releasing hormone on rat ovarian steroidogenesis. *Hum Reprod*; 11: 50-4.
216. Huiskes R, Ruimerman R, van Lenthe GH and Janssen JD. (2000) Effects of mechanical forces on maintenance and adaptation of form in trabecular bone. *Nature*; 405: 704-6.
217. Hulver MW, ZD, Tanner CJ, Houmard JA, Kraus WE, Slentz CA, Sinha MK, Pories WJ, MacDonald KG, Dohm GL. (2002) Adiponectin is not altered with exercise training despite enhanced insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*; 283: E861-5.
218. Iancu D, Serbescu C, Bembea M, Benhamou L, Lespessailles E and Courteix D. (2006) Effects of an exercise program and a calcium supplementation on bone in children: a randomized control trial. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*; 16: 580-96.
219. Jaffre C, Lac G, Benhamou CL and Courteix D. (2002) Effects of chronic intensive training on androgenic and cortisol profiles in premenarchal female gymnasts. *Eur J Appl Physiol*; 87: 85-9.
220. Jahreis G, Kauf E, Frohner G and Schmidt HE. (1991) Influence of intensive exercise on insulin-like growth factor I, thyroid and steroid hormones in female gymnasts. *Growth Regul*; 1: 95-9.

221. Jamurtas AZ TV, Koukoulis G, Stakias N, Fatouros IG, Kouretas D, Koutedakis Y. (2006) The effects of acute exercise on serum adiponectin and resistin levels and their relation to insulin sensitivity in overweight males. *Eur J Appl Physiol.* ; 97: 122-6.
222. Janik JE, Curti BD, Considine RV, Rager HC, Powers GC, Alvord WG, Smith JW, 2nd, Gause BL and Kopp WC. (1997) Interleukin 1 alpha increases serum leptin concentrations in humans. *J Clin Endocrinol Metab*; 82: 3084-6.
223. Janz KF, Gilmore JM, Burns TL, Levy SM, Torner JC, Willing MC and Marshall TA. (2006) Physical activity augments bone mineral accrual in young children: The Iowa Bone Development study. *J Pediatr*; 148: 793-9.
224. Janz KF, Gilmore JM, Levy SM, Letuchy EM, Burns TL and Beck TJ. (2007) Physical activity and femoral neck bone strength during childhood: the Iowa Bone Development Study. *Bone*; 41: 216-22.
225. Jarvinen TL, Kannus P and Sievanen H. (1999) Have the DXA-based exercise studies seriously underestimated the effects of mechanical loading on bone? *J Bone Miner Res*; 14: 1634-5.
226. Javaid MK, Lekamwasam S, Clark J, Dennison EM, Syddall HE, Loveridge N, Reeve J, Beck TJ and Cooper C. (2006) Infant growth influences proximal femoral geometry in adulthood. *J Bone Miner Res*; 21: 508-12.
227. Jockenhovel F, Blum WF, Vogel E, Englaro P, Muller-Wieland D, Reinwein D, Rascher W and Krone W. (1997) Testosterone substitution normalizes elevated serum leptin levels in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*; 82: 2510-3.
228. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, Mellstrom D, Meunier PJ, Melton LJ, 3rd, O'Neill T, Pols H, Reeve J, Silman A and Tenenhouse A. (2005) Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res*; 20: 1185-94.
229. Johnston CC, Jr. and Slemenda CW. (1993) Determinants of peak bone mass. *Osteoporos Int*; 3 Suppl 1: 54-5.
230. Jones G, Riley M and Dwyer T. (1999) Maternal smoking during pregnancy, growth, and bone mass in prepubertal children. *J Bone Miner Res*; 14: 146-51.
231. Jürimäe J JT. (2006) Influence of insulin-like growth factor-1 and leptin on bone mineral content in healthy premenopausal women. *Exp Biol Med (Maywood)*. 231: 1673-1677.
232. Jürimäe J PP, Jürimäe T. (2005) Adiponectin is altered after maximal exercise in highly trained male rowers. *Eur J Appl Physiol.*; 93: 502-5.

233. Jürimäe J, Purge P and Jürimäe T. (2006) Adiponectin and stress hormone responses to maximal sculling after volume-extended training season in elite rowers. *Metabolism*; 55: 13-9.
234. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, Oden A, Zethraeus N, Pflieger B and Khaltayev N. (2005) Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int*; 16: 581-9.
235. Kaptoge S, Beck TJ, Reeve J, Stone KL, Hillier TA, Cauley JA and Cummings SR. (2008) Prediction of incident hip fracture risk by femur geometry variables measured by hip structural analysis in the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res*; 23: 1892-904.
236. Kaptoge S, Dalzell N, Jakes RW, Wareham N, Day NE, Khaw KT, Beck TJ, Loveridge N and Reeve J. (2003) Hip section modulus, a measure of bending resistance, is more strongly related to reported physical activity than BMD. *Osteoporos Int*; 14: 941-9.
237. Kaptoge S, Jakes RW, Dalzell N, Wareham N, Khaw KT, Loveridge N, Beck TJ and Reeve J. (2007) Effects of physical activity on evolution of proximal femur structure in a younger elderly population. *Bone*; 40: 506-15.
238. Karlsson KM, Karlsson C, Ahlberg HG, Valdimarsson O and Ljunghall S. (2003) The duration of exercise as a regulator of bone turnover. *Calcif Tissue Int*; 73: 350-5.
239. Karlsson M. (2002) Does exercise reduce the burden of fractures? A review. *Acta Orthop Scand*; 73: 691-705.
240. Karlsson MK, Hasserijs R and Obrant KJ. (1996) Bone mineral density in athletes during and after career: a comparison between loaded and unloaded skeletal regions. *Calcif Tissue Int*; 59: 245-8.
241. Karlsson MK, Linden C, Karlsson C, Johnell O, Obrant K and Seeman E. (2000) Exercise during growth and bone mineral density and fractures in old age. *Lancet*; 355: 469-70.
242. Karlsson MK, Vergnaud P, Delmas PD and Obrant KJ. (1995) Indicators of bone formation in weight lifters. *Calcif Tissue Int*; 56: 177-80.
243. Katzman DK, Bachrach LK, Carter DR and Marcus R. (1991) Clinical and anthropometric correlates of bone mineral acquisition in healthy adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab*; 73: 1332-9.
244. Kemmler W, Engelke K, Weineck J, Hensen J and Kalender WA. (2003) The Erlangen Fitness Osteoporosis Prevention Study: a controlled exercise trial in early postmenopausal women with low bone density-first-year results. *Arch Phys Med Rehabil*; 84: 673-82.

245. Khoo BC, Beck TJ, Qiao QH, Parakh P, Semanick L, Prince RL, Singer KP and Price RI. (2005) In vivo short-term precision of hip structure analysis variables in comparison with bone mineral density using paired dual-energy X-ray absorptiometry scans from multi-center clinical trials. *Bone*; 37: 112-21.
246. Khosla S, Atkinson EJ, Melton LJ, 3rd and Riggs BL. (1997) Effects of age and estrogen status on serum parathyroid hormone levels and biochemical markers of bone turnover in women: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*; 82: 1522-7.
247. Kim SM, Cho KH and Park HS. (2006) Relationship between plasma adiponectin levels and the metabolic syndrome among Korean people. *Endocr J*; 53: 247-54.
248. Klein KO, Larmore KA, de Lancey E, Brown JM, Considine RV and Hassink SG. (1998) Effect of obesity on estradiol level, and its relationship to leptin, bone maturation, and bone mineral density in children. *J Clin Endocrinol Metab*; 83: 3469-75.
249. Knapp KM, Andrew T, MacGregor AJ, Blake GM, Fogelman I and Spector TD. (2003) An investigation of unique and shared gene effects on speed of sound and bone density using axial transmission quantitative ultrasound and DXA in twins. *J Bone Miner Res*; 18: 1525-30.
250. Knapp KM, Blake GM, Spector TD and Fogelman I. (2001) Multisite quantitative ultrasound: precision, age- and menopause-related changes, fracture discrimination, and T-score equivalence with dual-energy X-ray absorptiometry. *Osteoporos Int*; 12: 456-64.
251. Kondo T KI, Murakami M. (2006) Effect of exercise on circulating adipokine levels in obese young women. *Endocr J*; 53: 189-95.
252. Konstantynowicz J, Nguyen TV, Kaczmarek M, Jamiolkowski J, Piotrowska-Jastrzebska J and Seeman E. (2007) Fractures during growth: potential role of a milk-free diet. *Osteoporos Int*; 18: 1601-7.
253. Kontulainen S, Kannus P, Haapasalo H, Heinonen A, Sievanen H, Oja P and Vuori I. (1999) Changes in bone mineral content with decreased training in competitive young adult tennis players and controls: a prospective 4-yr follow-up. *Med Sci Sports Exerc*; 31: 646-52.
254. Kontulainen S, Kannus P, Haapasalo H, Sievanen H, Pasanen M, Heinonen A, Oja P and Vuori I. (2001) Good maintenance of exercise-induced bone gain with decreased training of female tennis and squash players: a prospective 5-year follow-up study of young and old starters and controls. *J Bone Miner Res*; 16: 195-201.
255. Kontulainen SA, Kannus PA, Pasanen ME, Sievanen HT, Heinonen AO, Oja P and Vuori I. (2002) Does previous participation in high-impact training result in residual bone

gain in growing girls? One year follow-up of a 9-month jumping intervention. *Int J Sports Med*; 23: 575-81.

256. Koutsari C, Karpe F, Humphreys SM, Frayn KN and Hardman AE. (2003) Plasma leptin is influenced by diet composition and exercise. *Int J Obes Relat Metab Disord*; 27: 901-6.

257. Krall EA and Dawson-Hughes B. (1993) Heritable and life-style determinants of bone mineral density. *J Bone Miner Res*; 8: 1-9.

258. Krane SM, Kantrowitz FG, Byrne M, Pinnell SR and Singer FR. (1977) Urinary excretion of hydroxylysine and its glycosides as an index of collagen degradation. *J Clin Invest*; 59: 819-27.

259. Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Grobbee DE, de Haan EH, Aleman A, Lampe JW and van der Schouw YT. (2004) Effect of soy protein containing isoflavones on cognitive function, bone mineral density, and plasma lipids in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Jama*; 292: 65-74.

260. Krolner B, Jorgensen JV and Nielsen SP. (1983) Spinal bone mineral content in myxoedema and thyrotoxicosis. Effects of thyroid hormone(s) and antithyroid treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 18: 439-46.

261. Kurokawa K. (1994) The kidney and calcium homeostasis. *Kidney Int Suppl*; 44: S97-105.

262. Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, Yamamoto M, Nandi A, Rosenblatt KP, Baum MG, Schiavi S, Hu MC, Moe OW and Kuro-o M. (2006) Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho. *J Biol Chem*; 281: 6120-3.

263. Lakatos P. (2003) Thyroid hormones: beneficial or deleterious for bone? *Calcif Tissue Int*; 73: 205-9.

264. Landt M, Lawson GM, Helgeson JM, Davila-Roman VG, Ladenson JH, Jaffe AS and Hickner RC. (1997) Prolonged exercise decreases serum leptin concentrations. *Metabolism*; 46: 1109-12.

265. Lang T, LeBlanc A, Evans H, Lu Y, Genant H and Yu A. (2004) Cortical and trabecular bone mineral loss from the spine and hip in long-duration spaceflight. *J Bone Miner Res*; 19: 1006-12.

266. Lanyon LE. (1996) Using functional loading to influence bone mass and architecture: objectives, mechanisms, and relationship with estrogen of the mechanically adaptive process in bone. *Bone*; 18: 37S-43S.

267. Laskey MA, de Bono S, Smith EC and Prentice A. (2007) Influence of birth weight and early diet on peripheral bone in premenopausal Cambridge women: a pQCT study. *J Musculoskelet Neuronal Interact*; 7: 83.
268. Lattakova M, Borovsky M, Payer J and Killinger Z. (2009) Oral contraception usage in relation to bone mineral density and bone turnover in adolescent girls. *Eur J Contracept Reprod Health Care*; 14: 207-14.
269. Le Floch V, Luo G, Kaufman JJ and Siffert RS. (2008) Ultrasonic assessment of the radius in vitro. *Ultrasound Med Biol*; 34: 1972-9.
270. Le Marchand-Brustel Y. (2006) Obésité, diabète et insulino-résistance. Altérations du message insulinaire. *Journal de la Société de Biologie*; 200: 121-127.
271. Leal-Cerro A, Garcia-Luna P, Astorga R, Parejo J, Peino R, Dieguez C and Casanueva F. (1998) Serum leptin levels in male marathon athletes before and after the marathon run. *J Clin Endocrinol Metab*; 83: 2376-2379.
272. Lee WT, Leung SS, Wang SH, Xu YC, Zeng WP, Lau J, Oppenheimer SJ and Cheng JC. (1994) Double-blind, controlled calcium supplementation and bone mineral accretion in children accustomed to a low-calcium diet. *Am J Clin Nutr*; 60: 744-50.
273. Lehtonen-Veromaa M, Mottonen T, Nuotio I, Heinonen OJ and Viikari J. (2000) Influence of physical activity on ultrasound and dual-energy X-ray absorptiometry bone measurements in peripubertal girls: a cross-sectional study. *Calcif Tissue Int*; 66: 248-54.
274. Lenchik L, Register TC, Hsu FC, Lohman K, Nicklas BJ, Freedman BI, Langefeld CD, Carr JJ and Bowden DW. (2003) Adiponectin as a novel determinant of bone mineral density and visceral fat. *Bone*; 33: 646-51.
275. Lespessailles E, Chappard C, Bonnet N and Benhamou CL. (2006) Imaging techniques for evaluating bone microarchitecture. *Joint Bone Spine*; 73: 254-61.
276. Lespessailles E, Gadois C, Lemineur G, Do-Huu JP and Benhamou L. (2007) Bone texture analysis on direct digital radiographic images: precision study and relationship with bone mineral density at the os calcis. *Calcif Tissue Int*; 80: 97-102.
277. Lespessailles E, Roux JP, Benhamou CL, Arlot ME, Eynard E, Harba R, Padonou C and Meunier PJ. (1998) Fractal analysis of bone texture on os calcis radiographs compared with trabecular microarchitecture analyzed by histomorphometry. *Calcif Tissue Int*; 63: 121-5.
278. Levin N, Nelson C, Gurney A, Vandlen R and de Sauvage F. (1996) Decreased food intake does not completely account for adiposity reduction after ob protein infusion. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 93: 1726-30.

279. Lima F, De Falco V, Baima J, Carazzato J and Pereira R. (2001) Effect of impact load and active load on bone metabolism and body composition of adolescent athletes. *Med Sci Sports Exerc.*; 33: 1318-1323.
280. Link TM, Majumdar S, Lin JC, Augat P, Gould RG, Newitt D, Ouyang X, Lang TF, Mathur A and Genant HK. (1998) Assessment of trabecular structure using high resolution CT images and texture analysis. *J Comput Assist Tomogr*; 22: 15-24.
281. Littlejohn GO and Smythe HA. (1981) Marked hyperinsulinemia after glucose challenge in patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *J Rheumatol*; 8: 965-8.
282. Liu D MS, Kontulainen SA, Tang C, Guy P, Oxland TR, McKay HA. (2007) Tibial geometry is associated with failure load ex vivo: a MRI, pQCT and DXA study. *. Osteoporos Int.*; 18: 991-997. .
283. Liu L, Maruno R, Mashimo T, Sanka K, Higuchi T, Hayashi K, Shirasaki Y, Mukai N, Saitoh S and Tokuyama K. (2003) Effects of physical training on cortical bone at midtibia assessed by peripheral QCT. *J Appl Physiol*; 95: 219-24.
284. Liu YL, Emilsson V and Cawthorne MA. (1997) Leptin inhibits glycogen synthesis in the isolated soleus muscle of obese (ob/ob) mice. *FEBS Lett*; 411: 351-5.
285. Lorentzon M, Mellstrom D and Ohlsson C. (2005a) Age of attainment of peak bone mass is site specific in Swedish men--The GOOD study. *J Bone Miner Res*; 20: 1223-7.
286. Lorentzon M, Mellstrom D and Ohlsson C. (2005b) Association of amount of physical activity with cortical bone size and trabecular volumetric BMD in young adult men: the GOOD study. *J Bone Miner Res*; 20: 1936-43.
287. Loucks AB NA. (2005) Essay: The female athlete triad. *Lancet*; Suppl 1: S49-50.
288. Lucidarme N, Ruiz JC, Czernichow P and Leger J. (2000) Reduced bone mineral density at diagnosis and bone mineral recovery during treatment in children with Graves' disease. *J Pediatr*; 137: 56-62.
289. Lum CK, Wang MC, Moore E, Wilson DM, Marcus R and Bachrach LK. (1999) A comparison of calcaneus ultrasound and dual X-ray absorptiometry in healthy North American youths and young adults. *J Clin Densitom*; 2: 403-11.
290. Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR and Karsenty G. (1997) Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature*; 386: 78-81.
291. Luo XH, Guo LJ, Yuan LQ, Xie H, Zhou HD, Wu XP and Liao EY. (2005) Adiponectin stimulates human osteoblasts proliferation and differentiation via the MAPK signaling pathway. *Exp Cell Res*; 309: 99-109.

292. Ma YL, Cain RL, Halladay DL, Yang X, Zeng Q, Miles RR, Chandrasekhar S, Martin TJ and Onyia JE. (2001) Catabolic effects of continuous human PTH (1--38) in vivo is associated with sustained stimulation of RANKL and inhibition of osteoprotegerin and gene-associated bone formation. *Endocrinology*; 142: 4047-54.
293. MacIntyre NJ, Adachi JD and Webber CE. (1999) In vivo detection of structural differences between dominant and nondominant radii using peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Densitom*; 2: 413-22.
294. MacKelvie K, Khan K, Petit M, Janssen P and McKay H. (2004) A school-based exercise intervention elicits substantial bone health benefits: a 2-year randomized controlled trial in girls. *Pediatrics*; 114: 509-511.
295. MacKelvie KJ, Petit MA, Khan KM, Beck TJ and McKay HA. (2004) Bone mass and structure are enhanced following a 2-year randomized controlled trial of exercise in prepubertal boys. *Bone*; 34: 755-64.
296. Madej T, Boguski MS and Bryant SH. (1995) Threading analysis suggests that the obese gene product may be a helical cytokine. *FEBS Lett*; 373: 13-8.
297. Maeda N TM, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K, Nagaretani H, Matsuda M, Komuro R, Ouchi N, Kuriyama H, Hotta K, Nakamura T, Shimomura I, Matsuzawa Y. (2001) PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes*; 50: 2094-9.
298. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S and et al. (1995) Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med*; 1: 1155-61.
299. Magkos F, Kavouras SA, Yannakoulia M, Karipidou M, Sidossi S and Sidossis LS. (2007) The bone response to non-weight-bearing exercise is sport-, site-, and sex-specific. *Clin J Sport Med*; 17: 123-8.
300. Magnusson H LC, Karlsson C, Obrant KJ, Karlsson MK. (2001) Exercise may induce reversible low bone mass in unloaded and high bone mass in weight-loaded skeletal regions. *Osteoporos Int*; 12: 950-955.
301. Magnusson H, Linden C, Karlsson C, Obrant K and Karlsson M. (2001a) Exercise may induce reversible low bone mass in unloaded and high bone mass in weight-loaded skeletal regions. *Osteoporos Int* 12: 950-955.
302. Magnusson H, Linden C, Karlsson C, Obrant K and Karlsson M. (2001b) Exercise may induce reversible low bone mass in unloaded and high bone mass in weight-loaded skeletal regions. *Osteoporos Int*; 12: 950-955.

303. Maïmoun L CO, Puech AM, Peruchon E, Jaussent A, Paris F, Rossi M, Sultan C, Mariano-Goulart D. (2008) No negative impact of reduced leptin secretion on bone metabolism in male decathletes. *Eur J Appl Physiol.*; 102: 343-351.
304. Maïmoun L, Coste O, Puech A, Peruchon E, Jaussent A, Paris F, Rossi M, Sultan C and Mariano-Goulart D. (2008) No negative impact of reduced leptin secretion on bone metabolism in male decathletes. *Eur J Appl Physiol.*; 102: 343-351.
305. Maïmoun L GO, Manetta J, Coste O, Peruchon E, Micallef JP, Mariano-Goulart D, Couret I, Sultan C, Rossi M. (2004) Competitive season of triathlon does not alter bone metabolism and bone mineral status in male triathletes. *Int J Sports Med.*; 25: 230-234.
306. Maimoun L, Mariano-Goulart D, Couret I, Manetta J, Peruchon E, Micallef JP, Verdier R, Rossi M and Leroux JL. (2004) Effects of physical activities that induce moderate external loading on bone metabolism in male athletes. *J Sports Sci*; 22: 875-83.
307. Majeska RJ, Ryaby JT and Einhorn TA. (1994) Direct modulation of osteoblastic activity with estrogen. *J Bone Joint Surg Am*; 76: 713-21.
308. Majumdar S, Link TM, Millard J, Lin JC, Augat P, Newitt D, Lane N and Genant HK. (2000) In vivo assessment of trabecular bone structure using fractal analysis of distal radius radiographs. *Med Phys*; 27: 2594-9.
309. Malina RM. (1994) Physical growth and biological maturation of young athletes. *Exerc Sport Sci Rev*; 22: 389-433.
310. Malm HT, Ronni-Sivula HM, Viinikka LU and Ylikorkala OR. (1993) Marathon running accompanied by transient decreases in urinary calcium and serum osteocalcin levels. *Calcif Tissue Int*; 52: 209-11.
311. Manigrasso MR FP, Santilli F, Taraborelli T, Guagnano MT, Michetti N, Davì G. . (2005) Association between circulating adiponectin and interleukin-10 levels in android obesity: effects of weight loss. . *J Clin Endocrinol Metab.*; 90: 5876-9.
312. Mano I, Horii K, Takai S, Suzaki T, Nagaoka H and Otani T. (2006) Development of novel ultrasonic bone densitometry using acoustic properties of cancellous bone for fast and slow waves. *Jpn J Appl Phys*; 45: 4700-2.
313. Manolagas SC. (2000) Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev*; 21: 115-37.
314. Manolagas SC, Kousteni S and Jilka RL. (2002) Sex steroids and bone. *Recent Prog Horm Res*; 57: 385-409.
315. Maor G, Rochwerger M, Segev Y and Phillip M. (2002) Leptin acts as a growth factor on the chondrocytes of skeletal growth centers. *J Bone Miner Res*; 17: 1034-43.

316. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG and Hill RA. (2002) Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord*; 26: 1407-33.
317. Margulies JY SA, Leichter I, Bivas A, Steinberg R, Giladi M, Stein M, Kashtan H, Milgrom C. . (1986) Effect of intense physical activity on the bone-mineral content in the lower limbs of young adults. *J Bone Joint Surg Am.*; 68: 1090.1093. .
318. Marin G, Domene HM, Barnes KM, Blackwell BJ, Cassorla FG and Cutler GB, Jr. (1994) The effects of estrogen priming and puberty on the growth hormone response to standardized treadmill exercise and arginine-insulin in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab*; 79: 537-41.
319. Markou KB, Mylonas P, Theodoropoulou A, Kontogiannis A, Leglise M, Vagenakis AG and Georgopoulos NA. (2004) The influence of intensive physical exercise on bone acquisition in adolescent elite female and male artistic gymnasts. *J Clin Endocrinol Metab*; 89: 4383-7.
320. Martin RB and Burr DB. (1984) Non-invasive measurement of long bone cross-sectional moment of inertia by photon absorptiometry. *J Biomech*; 17: 195-201.
321. Masuzaki H, Ogawa Y, Hosoda K, Miyawaki T, Hanaoka I, Hiraoka J, Yasuno A, Nishimura H, Yoshimasa Y, Nishi S and Nakao K. (1997) Glucocorticoid regulation of leptin synthesis and secretion in humans: elevated plasma leptin levels in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*; 82: 2542-7.
322. Matejek N, Weimann E, Witzel C, Mölenkamp G, Schwidergall S and Böhles H. (1999) Hypoleptinaemia in patients with anorexia nervosa and in elite gymnasts with anorexia athletica. *Int J Sports Med.*; 20: 451-6.
323. Matkovic V, Goel PK, Badenhop-Stevens NE, Landoll JD, Li B, Ilich JZ, Skugor M, Nagode LA, Mobley SL, Ha EJ, Hangartner TN and Clairmont A. (2005) Calcium supplementation and bone mineral density in females from childhood to young adulthood: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*; 81: 175-88.
324. Matkovic V, Jelic T, Wardlaw GM, Ilich JZ, Goel PK, Wright JK, Andon MB, Smith KT and Heaney RP. (1994) Timing of peak bone mass in Caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis. Inference from a cross-sectional model. *J Clin Invest*; 93: 799-808.
325. Matsumoto T, Nakagawa S, Nishida S and Hirota R. (1997) Bone density and bone metabolic markers in active collegiate athletes: findings in long-distance runners, judoists, and swimmers. *Int J Sports Med*; 18: 408-12.

326. McArdle W, Katch F and Katch V.(1996) Exercise physiology - Energy, Nutrition and Human Performance. In: 4th edition, Baltimore, USA.,
327. McCormick RK. (2007) Osteoporosis: integrating biomarkers and other diagnostic correlates into the management of bone fragility. *Altern Med Rev*; 12: 113-45.
328. Melkko J, Kauppila S, Niemi S, Risteli L, Haukipuro K, Jukkola A and Risteli J. (1996) Immunoassay for intact amino-terminal propeptide of human type I procollagen. *Clin Chem*; 42: 947-54.
329. Miksicek RJ. (1994) Interaction of naturally occurring nonsteroidal estrogens with expressed recombinant human estrogen receptor. *J Steroid Biochem Mol Biol*; 49: 153-60.
330. Milgrom C FA, Simkin A, Ekenman I, Mendelson S, Millgram M, Nyska M, Larsson E, Burr D. . (2000) In-vivo strain measurements to evaluate the strengthening potential of exercises on the tibial bone. . *J Bone Joint Surg Br*; 82: 591.594.
331. Miller PD, Siris ES, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, Chen YT, Berger ML, Santora AC and Sherwood LM. (2002) Prediction of fracture risk in postmenopausal white women with peripheral bone densitometry: evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment. *J Bone Miner Res*; 17: 2222-30.
332. Modlesky CM, Majumdar S and Dudley GA. (2008) Trabecular bone microarchitecture in female collegiate gymnasts. *Osteoporos Int*; 19: 1011-8.
333. Moinuddin MM, Jameson KA, Syddall HE, Sayer AA, Martin HJ, Robinson S, Cooper C and Dennison EM. (2008) Cigarette smoking, birthweight and osteoporosis in adulthood: results from the hertfordshire cohort study. *Open Rheumatol J*; 2: 33-7.
334. Molgaard C, Thomsen BL and Michaelsen KF. (2004) Effect of habitual dietary calcium intake on calcium supplementation in 12-14-y-old girls. *Am J Clin Nutr*; 80: 1422-7.
335. Morel J, Combe B, Francisco J and Bernard J. (2001) Bone mineral density of 704 amateur sportsmen involved in different physical activities. *Osteoporos Int*; 12: 152-7.
336. Mori T, Okimoto N, Sakai A, Okazaki Y, Nakura N, Notomi T and Nakamura T. (2003) Climbing exercise increases bone mass and trabecular bone turnover through transient regulation of marrow osteogenic and osteoclastogenic potentials in mice. *J Bone Miner Res*; 18: 2002-9.
337. Morris F, Naughton G, Gibbs J, Carlson J and Wark J. (1997) Prospective ten-month exercise intervention in premenarcheal girls: positive effects on bone and lean mass. *J Bone Miner Res*.; 12: 1453-62.
338. Mosekilde L, Eriksen EF and Charles P. (1990) Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*; 19: 35-63.

339. Mosley JR and Lanyon LE. (1998) Strain rate as a controlling influence on adaptive modeling in response to dynamic loading of the ulna in growing male rats. *Bone*; 23: 313-8.
340. Mudd LM, Fornetti W and Pivarnik JM. (2007) Bone mineral density in collegiate female athletes: comparisons among sports. *J Athl Train*; 42: 403-8.
341. Müller T, Föcker M, Holtkamp K, Herpertz-Dahlmann B and Hebebrand J. (2009) Leptin-mediated neuroendocrine alterations in anorexia nervosa: somatic and behavioral implications. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.*; 18: 117-29.
342. Muller ME, Webber CE and Bouxsein ML. (2003) Predicting the failure load of the distal radius. *Osteoporos Int*; 14: 345-52.
343. Mundy G. (1999) Bone Remodeling. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*; Fourth Edition: 30-38.
344. Muñoz MT dIPC, Barrios V, Garrido G, Argente J. (2004) Changes in bone density and bone markers in rhythmic gymnasts and ballet dancers: implications for puberty and leptin levels. *Eur J Endocrinol.*; 151: 491-496.
345. Nabeshima Y. (2008) The discovery of alpha-Klotho and FGF23 unveiled new insight into calcium and phosphate homeostasis. *Cell Mol Life Sci*; 65: 3218-30.
346. Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T and Tomita M. (1996) Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem*; 120: 803-12.
347. Nanyan P, Pothuau L, Benhamou L and Courteix D. (2003) Semi-automated evaluation of the cortico-medullar index on radius radiographs: a study in prepubertal girls. *Eur J Radiol*; 47: 47-53.
348. Nanyan P, Prouteau S, Jaffre C, Benhamou L and Courteix D. (2005) Thicker radial cortex in physically active prepubertal girls compared to controls. *Int J Sports Med*; 26: 110-5.
349. Nattiv AR AB, Drinkwater K, Yeager K. (1994) The female athlete triad. The interrelatedness of disordered eating, amenorrhea and osteoporosis. *Clin J Sport Med*; 13: 405-18.
350. Nemet D, Oh Y, Kim HS, Hill M and Cooper DM. (2002) Effect of intense exercise on inflammatory cytokines and growth mediators in adolescent boys. *Pediatrics*; 110: 681-9.
351. Nevill AM, Burrows M, Holder RL, Bird S and Simpson D. (2003) Does lower-body BMD develop at the expense of upper-body BMD in female runners? *Med Sci Sports Exerc*; 35: 1733-9.
352. New SA. (2001) Exercise, bone and nutrition. *Proc Nutr Soc*; 60: 265-274.

353. Nguyen TV, Howard GM, Kelly PJ and Eisman JA. (1998) Bone mass, lean mass, and fat mass: same genes or same environments? *Am J Epidemiol*; 147: 3-16.
354. Nichols JF, Palmer JE and Levy SS. (2003) Low bone mineral density in highly trained male master cyclists. *Osteoporos Int*; 14: 644-9.
355. Nicholson PH, Moilanen P, Karkkainen T, Timonen J and Cheng S. (2002) Guided ultrasonic waves in long bones: modelling, experiment and in vivo application. *Physiol Meas*; 23: 755-68.
356. Nicholson PH, Muller R, Cheng XG, Ruegsegger P, Van Der Perre G, Dequeker J and Boonen S. (2001) Quantitative ultrasound and trabecular architecture in the human calcaneus. *J Bone Miner Res*; 16: 1886-92.
357. Nicholson PH, Muller R, Lowet G, Cheng XG, Hildebrand T, Ruegsegger P, van der Perre G, Dequeker J and Boonen S. (1998) Do quantitative ultrasound measurements reflect structure independently of density in human vertebral cancellous bone? *Bone*; 23: 425-31.
358. Nijweide PJ BE, Klein Nulend J, Hollinger J.(1996) The osteocyte. In: 9, Bilezikian JP, RL, Rodan GA, 115-126.
359. Nikander R, Sievanen H, Heinonen A and Kannus P. (2005) Femoral neck structure in adult female athletes subjected to different loading modalities. *J Bone Miner Res*; 20: 520-8.
360. Nikander R, Sievanen H, Uusi-Rasi K, Heinonen A and Kannus P. (2006) Loading modalities and bone structures at nonweight-bearing upper extremity and weight-bearing lower extremity: a pQCT study of adult female athletes. *Bone*; 39: 886-94.
361. Nilsson M., Ohlsson C., Mellström D. and M. L. (2009) Previous sport activity during childhood and adolescence is associated with increased cortical bone size in young adult men. *J Bone Miner Res.*; 24: 125-33.
362. Nishimura R, Sano H, Matsudaira T, Miyashita Y, Morimoto A, Shirasawa T, Takahashi E, Kawaguchi T and Tajima N. (2007) Childhood obesity and its relation to serum adiponectin and leptin: a report from a population-based study.
363. . *Diabetes Res Clin Pract.* ; 76: 245-50.
364. Nishizawa H SI, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, Matsuda M, Kondo H, Furuyama N, Kihara S, Nakamura T, Tochino Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. (2002) Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein.
365. . *Diabetes*; 51: 2734-41.
366. Nordstrom A, Olsson T and Nordstrom P. (2005) Bone gained from physical activity and lost through detraining: a longitudinal study in young males. *Osteoporos Int* 16: 835-841.

367. Nordstrom A OT, Nordstrom P. . (2005) Bone gained from physical activity and lost through detraining: a longitudinal study in young males. *Osteoporos Int* 16: 835-841.
368. Nordstrom P, Thorsen K, Bergstrom E and Lorentzon R. (1996) High bone mass and altered relationships between bone mass, muscle strength, and body constitution in adolescent boys on a high level of physical activity. *Bone*; 19: 189-95.
369. Notelovitz M. (1993) Osteoporosis: screening, prevention, and management. *Fertil Steril*; 59: 707-25.
370. Notomi T, Okimoto N, Okazaki Y, Tanaka Y, Nakamura T and Suzuki M. (2001) Effects of tower climbing exercise on bone mass, strength, and turnover in growing rats. *J Bone Miner Res*; 16: 166-74.
371. Nurmi-Lawton JA B-JA, Mirwald RL, Bishop JA, Taylor P, Cooper C, New SA. . (2004) Evidence of sustained skeletal benefits from impact-loading exercise in young females: a 3-year longitudinal study. *J Bone Miner Res*; 19: 314-322.
372. Oberbach A TA, Klötting N, Fasshauer M, Kratzsch J, Busse MW, Paschke R, Stumvoll M, Blüher M. (2006) Effect of a 4 week physical training program on plasma concentrations of inflammatory markers in patients with abnormal glucose tolerance. *Eur J Endocrinol.*; 154: 577-85.
373. Onay-Besikci A AJ, Lopaschuk GD. . (2004) gAd-globular head domain of adiponectin increases fatty acid oxidation in newborn rabbit hearts. *J Biol Chem.*; 279: 44320-6.
374. Otani T. (2005) Quantitative estimation of bone density and bone quality using acoustic parameters of cancellous bone for fast and slow waves. *Jpn J Appl Phys*; 44: 4578-82.
375. Ott SM, Scholes D, LaCroix AZ, Ichikawa LE, Yoshida CK and Barlow WE. (2001) Effects of contraceptive use on bone biochemical markers in young women. *J Clin Endocrinol Metab*; 86: 179-85.
376. Ouchi N KS, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. (2000) Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation*; 102: 1296-301.
377. Padilla F and Laugier P. (2005) Recent developments in trabecular bone characterization using ultrasound. *Curr Osteoporos Rep*; 3: 64-9.
378. Pagani F, Francucci CM and Moro L. (2005) Markers of bone turnover: biochemical and clinical perspectives. *J Endocrinol Invest*; 28: 8-13.

379. Parfitt AM. (1994) The two faces of growth: benefits and risks to bone integrity. *Osteoporos Int*; 4: 382-98.
380. Parsons T, Prentice A, Smith E, Cole T and Compston J. (1996) Bone mineral mass consolidation in young British adults. *J Bone Miner Res*; 11: 264-274.
381. Perusse L, Collier G, Gagnon J, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Nadeau A, Zimmet PZ and Bouchard C. (1997) Acute and chronic effects of exercise on leptin levels in humans. *J Appl Physiol*; 83: 5-10.
382. Petit MA, Beck TJ, Lin HM, Bentley C, Legro RS and Lloyd T. (2004) Femoral bone structural geometry adapts to mechanical loading and is influenced by sex steroids: the Penn State Young Women's Health Study. *Bone*; 35: 750-9.
383. Petit MA, McKay HA, MacKelvie KJ, Heinonen A, Khan KM and Beck TJ. (2002) A randomized school-based jumping intervention confers site and maturity-specific benefits on bone structural properties in girls: a hip structural analysis study. *J Bone Miner Res*; 17: 363-72.
384. Pettersson U, Nordstrom P and Lorentzon R. (1999) A comparison of bone mineral density and muscle strength in young male adults with different exercise level. *Calcif Tissue Int*; 64: 490-498.
385. Pocock NA EJ, Hopper JL, Yeates MG, Sambrook PN, Eberl S. . (1987) Genetic determinants of bone mass in adults. A twin study. *J Clin Invest.*; 80: 706-710.
386. Polatti F, Perotti F, Filippa N, Gallina D and Nappi RE. (1995) Bone mass and long-term monophasic oral contraceptive treatment in young women. *Contraception*; 51: 221-4.
387. Pollock NK, Laing EM, Modlesky CM, O'Connor PJ and Lewis RD. (2006) Former college artistic gymnasts maintain higher BMD: a nine-year follow-up. *Osteoporos Int*; 17: 1691-7.
388. Pothuaud L, Lespessailles E, Harba R, Jennane R, Royant V, Eynard E and Benhamou CL. (1998) Fractal analysis of trabecular bone texture on radiographs: discriminant value in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*; 8: 618-25.
389. Pottie P, Presle N, Terlain B, Netter P, Mainard D and Berenbaum F. (2006) Obesity and osteoarthritis: more complex than predicted! *Ann Rheum Dis*; 65: 1403-5.
390. Prais D, Diamond G, Kattan A, Salzberg J and Inbar D. (2008) The effect of calcium intake and physical activity on bone quantitative ultrasound measurements in children: a pilot study. *J Bone Miner Metab*; 26: 248-53.

391. Prakasam G, Yeh JK, Chen MM, Castro-Magana M, Liang CT and Aloia JF. (1999) Effects of growth hormone and testosterone on cortical bone formation and bone density in aged orchietomized rats. *Bone*; 24: 491-7.
392. Prentice A, Ginty F, Stear SJ, Jones SC, Laskey MA and Cole TJ. (2005) Calcium supplementation increases stature and bone mineral mass of 16- to 18-year-old boys. *J Clin Endocrinol Metab*; 90: 3153-61.
393. Prince R DI, Devine A, Kerr D, Criddle RA, Price R, Webb PG. . (1993) Importance of bone resorption in the determination of bone density in women more than 10 years past the menopause. . *J Bone Miner Res.*; 8: 1273.1279. .
394. Pritchard JE, Nowson CA and Wark JD. (1996) Bone loss accompanying diet-induced or exercise-induced weight loss: a randomised controlled study. *Int J Obes Relat Metab Disord*; 20: 513-20.
395. Prouteau S, Benhamou L and Courteix D. (2006) Relationships between serum leptin and bone markers during stable weight, weight reduction and weight regain in male and female judoists. *Eur J Endocrinol.*; 154: 389-395.
396. Prouteau S, Ducher G, Nanyan P, Lemineur G, Benhamou L and Courteix D. (2004) Fractal analysis of bone texture: a screening tool for stress fracture risk? *Eur J Clin Invest*; 34: 137-42.
397. Punyadeera C, Zorenc AH, Koopman R, McAinch AJ, Smit E, Manders R, Keizer HA, Cameron-Smith D and van Loon LJ. (2005) The effects of exercise and adipose tissue lipolysis on plasma adiponectin concentration and adiponectin receptor expression in human skeletal muscle. *Eur J Endocrinol*; 152: 427-36.
398. Qu Q, Perala-Heape M, Kapanen A, Dahllund J, Salo J, Vaananen HK and Harkonen P. (1998) Estrogen enhances differentiation of osteoblasts in mouse bone marrow culture. *Bone*; 22: 201-9.
399. Quarles LD. (2008) Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *J Clin Invest*; 118: 3820-8.
400. Racette SB, Coppack SW, Landt M and Klein S. (1997) Leptin production during moderate-intensity aerobic exercise. *J Clin Endocrinol Metab*; 82: 2275-7.
401. Ralston SH. (1998) Do genetic markers aid in risk assessment? *Osteoporos Int*; 8 Suppl 1: S37-42.
402. Raymond-Barker P PA, Quested E. (2007) Assessment of nutritional knowledge in female athletes susceptible to the Female Athlete Triad syndrome. *J Occup Med Toxicol*; 27: 02-10.

403. Recker RR, Davies KM, Hinders SM, Heaney RP, Stegman MR and Kimmel DB. (1992) Bone gain in young adult women. *Jama*; 268: 2403-8.
404. Reed SD, Scholes D, LaCroix AZ, Ichikawa LE, Barlow WE and Ott SM. (2003) Longitudinal changes in bone density in relation to oral contraceptive use. *Contraception*; 68: 177-82.
405. Reid IR, Evans MC, Cooper GJ, Ames RW and Stapleton J. (1993) Circulating insulin levels are related to bone density in normal postmenopausal women. *Am J Physiol*; 265: E655-9.
406. Reiter A SD, Pfeil J, Cotta H. . (1997) Quantitative assessment of callus distraction using dual energy X-ray absorptiometry. . *International Orthopaedics*; 21: 35.40. .
407. Rentsch J and Chiesi M. (1996) Regulation of ob gene mRNA levels in cultured adipocytes. *FEBS Lett*; 379: 55-9.
408. Riggs BL, Khosla S and Melton LJ, 3rd. (2002) Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev*; 23: 279-302.
409. Riggs JE. (1993) Rising lung cancer mortality in the United States, 1968-1988: the manifestation of altered disease competition. *Regul Toxicol Pharmacol*; 18: 261-74.
410. Rittweger J, Beller G, Ehrig J, Jung C, Koch U, Ramolla J, Schmidt F, Newitt D, Majumdar S, Schiessl H and Felsenberg D. (2000) Bone-muscle strength indices for the human lower leg. *Bone*; 27: 319-26.
411. Rizzoli R and Bonjour JP. (1999) Determinants of peak bone mass and mechanisms of bone loss. *Osteoporos Int*; 9 Suppl 2: S17-23.
412. Rizzoli R and Bonjour JP. (2004) Dietary protein and bone health. *J Bone Miner Res*; 19: 527-31.
413. Rizzoli R, Fleisch H and Bonjour JP. (1977) Role of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on intestinal phosphate absorption in rats with a normal vitamin D supply. *J Clin Invest*; 60: 639-47.
414. Robey P B, A. (2008) The composition of bone. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*; Seventh Edition: 32-38.
415. Rock FL, Peterson D, Weig BC, Kastelein RA and Bazan JF. (1996) Binding of leptin to the soluble ectodomain of recombinant leptin receptor: a kinetic analysis by surface plasmon resonance. *Horm Metab Res*; 28: 748-50.
416. Rodan GA RS.(1984) Expression of osteoblastic phenotype. In: *Bone and Mineral Research*, 2, 244-285. Science, WPE,Amsterdam,

417. Rolland Y, Bézy-Wendling J, Gestin H, Bruno A, Duvauferrier R, Morcet N, Collorec R and Coatrieux JL. (1995) Analyse de texture en imagerie médicale. *Ann Radiol*; 38: 315-347.
418. Rome E, Ziegler J, Secic M, Bonny A, Stager M, Lazebnik R and Cromer BA. (2004) Bone biochemical markers in adolescent girls using either depot medroxyprogesterone acetate or an oral contraceptive. *J Pediatr Adolesc Gynecol*; 17: 373-7.
419. Romon M, Lafay L, Bresson JL, Oppert JM, Borys JM, Kettaneh A and Charles MA. (2004) Relationships between physical activity and plasma leptin levels in healthy children: the Fleurbaix-Laventie Ville Sante II Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*; 28: 1227-32.
420. Ropponen A, Levalahti E, Videman T, Kaprio J and Battie MC. (2004) The role of genetics and environment in lifting force and isometric trunk extensor endurance. *Phys Ther*; 84: 608-21.
421. Rosen CJ and Adler RA. (1992) Longitudinal changes in lumbar bone density among thyrotoxic patients after attainment of euthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*; 75: 1531-4.
422. Rosen CJ, Churchill GA, Donahue LR, Shultz KL, Burgess JK, Powell DR, Ackert C and Beamer WG. (2000) Mapping quantitative trait loci for serum insulin-like growth factor-1 levels in mice. *Bone*; 27: 521-8.
423. Rosen CJ and Donahue LR. (1998) Insulin-like growth factors and bone: the osteoporosis connection revisited. *Proc Soc Exp Biol Med*; 219: 1-7.
424. Rosen CJ and Klibanski A. (2009) Bone, fat, and body composition: evolving concepts in the pathogenesis of osteoporosis. *Am J Med*; 122: 409-14.
425. Rossert J and de Crombrughe B. (2002) Type I collagen: Structure, synthesis and regulation. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, *Principles of Bone Biology*, 2nd edition, volume 1. Press, A, San Diego, CA, USA, 189-210.
426. Ruff CB and Hayes WC. (1984) Bone-mineral content in the lower limb. Relationship to cross-sectional geometry. *J Bone Joint Surg Am*; 66: 1024-31.
427. Rutherford OM. (1999) Is there a role for exercise in the prevention of osteoporotic fractures? *Br J Sports Med*; 33: 378-86.
428. Ryan AS and Elahi D. (1998) Loss of bone mineral density in women athletes during aging. *Calcif Tissue Int*; 63: 287-92.
429. Saad M, Khan A, Sharma A, Michael R, Riad-Gabriel M, Boyadjian R, Jinagouda S, Steil G and Kamdar V. (1998) Physiological insulinemia acutely modulates plasma leptin. *Diabetes*; 47: 544-9.

430. Sabatier JP, Guaydier-Souquieres G, Benmalek A and Marcelli C. (1999) Evolution of lumbar bone mineral content during adolescence and adulthood: a longitudinal study in 395 healthy females 10-24 years of age and 206 premenopausal women. *Osteoporos Int*; 9: 476-82.
431. Saggese G, Baroncelli GI and Bertelloni S. (2002) Puberty and bone development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*; 16: 53-64.
432. Sambrook PN, Eisman JA, Pocock NA and Jenkins AB. (1988) Serum insulin and bone density in normal subjects. *J Rheumatol*; 15: 1415-7.
433. Sarraf P, Frederick RC, Turner EM, Ma G, Jaskowiak NT, Rivet DJ, 3rd, Flier JS, Lowell BB, Fraker DL and Alexander HR. (1997) Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: potential role in inflammatory anorexia. *J Exp Med*; 185: 171-5.
434. Sasaki M, Harata S, Kumazawa Y, Mita R, Kida K and Tsuge M. (2000) Bone mineral density and osteo sono assessment index in adolescents. *J Orthop Sci*; 5: 185-91.
435. Schafer C, Heiss A, Schwarz A, Westenfeld R, Ketteler M, Floege J, Muller-Esterl W, Schinke T and Jahnke-Dechent W. (2003) The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest*; 112: 357-66.
436. Schoenau E and Frost HM. (2002a) The "muscle-bone unit" in children and adolescents. *Calcif Tissue Int*; 70: 405-7.
437. Schoenau E, Neu CM, Beck B, Manz F and Rauch F. (2002b) Bone mineral content per muscle cross-sectional area as an index of the functional muscle-bone unit. *J Bone Miner Res*; 17: 1095-101.
438. Schonau E, Wentzlik U, Michalk D, Scheidhauer K and Klein K. (1993) Is there an increase of bone density in children? *Lancet*; 342: 689-90.
439. Seeman E. (2001) Clinical review 137: Sexual dimorphism in skeletal size, density, and strength. *J Clin Endocrinol Metab*; 86: 4576-84.
440. Seeman E. (2002) An exercise in geometry. *J Bone Miner Res*; 17: 373-80.
441. Seeman E. (1998) Growth in bone mass and size--are racial and gender differences in bone mineral density more apparent than real? *J Clin Endocrinol Metab*; 83: 1414-9.
442. Seeman E. (2003) Periosteal bone formation--a neglected determinant of bone strength. *N Engl J Med*; 349: 320-3.
443. Seeman E, Hopper JL, Young NR, Formica C, Goss P and Tsalamandris C. (1996) Do genetic factors explain associations between muscle strength, lean mass, and bone density? A twin study. *Am J Physiol*; 270: E320-7.

444. Seeman E, Tsalamandris C and Formica C. (1993) Peak bone mass, a growing problem? *Int J Fertil Menopausal Stud*; 38 Suppl 2: 77-82.
445. Seibel MJ. (2000) Molecular markers of bone turnover: biochemical, technical and analytical aspects. *Osteoporos Int*; 11 Suppl 6: S18-29.
446. Sievänen H KV, Rauhio A, Kannus P, Heinonen A, Vuori I. . (1998) Peripheral quantitative computed tomography in human long bones: evaluation of in vitro and in vivo precision. *J Bone Miner Res.*; 13: 871.882.
447. Simonen RL, Videman T, Kaprio J, Levalahti E and Battie MC. (2003) Factors associated with exercise lifestyle--a study of monozygotic twins. *Int J Sports Med*; 24: 499-505.
448. Singer FR and Eyre DR. (2008) Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice. *Cleve Clin J Med*; 75: 739-50.
449. Siris ES. (2006) Patients with hip fracture: what can be improved? *Bone*; 38: S8-12.
450. Slemenda CW. (1995) Body composition and skeletal density--mechanical loading or something more? *J Clin Endocrinol Metab*; 80: 1761-3.
451. Slemenda CW, Christian JC, Williams CJ, Norton JA and Johnston CC, Jr. (1991) Genetic determinants of bone mass in adult women: a reevaluation of the twin model and the potential importance of gene interaction on heritability estimates. *J Bone Miner Res*; 6: 561-7.
452. Smerdely P, Seller M, Smith A, Day P and Diamond T. (2000) Predictors of bone mass in healthy older men in the community. *Med J Aust*; 173: 183-6.
453. Smythe HA. (1987) Osteoarthritis, insulin and bone density. *J Rheumatol*; 14 Spec No: 91-3.
454. Sone T IY, Joo YI, Onodera S, Tomomitsu T, Fukunaga M. . (2006) Side-to-side differences in cortical bone mineral density of tibiae in young male athletes. . *Bone*; 38: 708.713. .
455. Southard RN MJ, Mahan JD, Hayes JR, Torch MA, Sommer A, Zipf WB. . (1991) Bone mass in healthy children: measurement with quantitative DXA. *Radiology*; 179: 735-738.
456. St-Pierre DH FM, Karelis AD, Conus F, Henry JF, St-Onge M, Tremblay-Lebeau A, Cianflone K, Rabasa-Lhoret R. (2006) Lifestyle behaviours and components of energy balance as independent predictors of ghrelin and adiponectin in young non-obese women. *Diabetes Metab.*; 32: 131-139.

457. Stear SJ, Prentice A, Jones SC and Cole TJ. (2003) Effect of a calcium and exercise intervention on the bone mineral status of 16-18-y-old adolescent girls. *Am J Clin Nutr*; 77: 985-92.
458. Steinacker JM, Laske R, Hetzel WD, Lormes W, Liu Y and Stauch M. (1993) Metabolic and hormonal reactions during training in junior oarsmen. *Int J Sports Med*; 14 Suppl 1: S24-8.
459. Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, Bue-Valleskey JM, Burgett SG, Craft L, Hale J, Hoffmann J, Hsiung HM, Kriauciunas A and et al. (1995) The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature*; 377: 530-2.
460. Stepan CM, Crawford DT, Chidsey-Frink KL, Ke H and Swick AG. (2000) Leptin is a potent stimulator of bone growth in ob/ob mice. *Regul Pept*; 92: 73-8.
461. Stolk RP, Van Daele PL, Pols HA, Burger H, Hofman A, Birkenhager JC, Lamberts SW and Grobbee DE. (1996) Hyperinsulinemia and bone mineral density in an elderly population: The Rotterdam Study. *Bone*; 18: 545-9.
462. Suominen H. (1993) Bone mineral density and long term exercise. An overview of cross-sectional athlete studies. *Sports Med*; 16: 316-30.
463. Szulc P and Delmas PD. (2001) Biochemical markers of bone turnover in men. *Calcif Tissue Int*; 69: 229-34.
464. Taaffe DR, Snow-Harter C, Connolly DA, Robinson TL, Brown MD and Marcus R. (1995) Differential effects of swimming versus weight-bearing activity on bone mineral status of eumenorrheic athletes. *J Bone Miner Res*; 10: 586-93.
465. Takahashi N, Udagawa N, Takami M and Suda T.(2002) Cells of bone: osteoclast generation. In: *Principles of bone biology*, Press, A,Oxford 693-706.
466. Takasu H, Sugita A, Uchiyama Y, Katagiri N, Okazaki M, Ogata E and Ikeda K. (2006) c-Fos protein as a target of anti-osteoclastogenic action of vitamin D, and synthesis of new analogs. *J Clin Invest*; 116: 528-35.
467. Takeda S, Eleftheriou F, Levasseur R, Liu X, Zhao L, Parker KL, Armstrong D, Ducy P and Karsenty G. (2002) Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell*; 111: 305-17.
468. Takeuchi Y, Watanabe S, Ishii G, Takeda S, Nakayama K, Fukumoto S, Kaneta Y, Inoue D, Matsumoto T, Harigaya K and Fujita T. (2002) Interleukin-11 as a stimulatory factor for bone formation prevents bone loss with advancing age in mice. *J Biol Chem*; 277: 49011-8.

469. Talmage RV, Doppelt SH and Fondren FB. (1976) An interpretation of acute changes in plasma ^{45}Ca following parathyroid hormone administration to thyroparathyroidectomized rats. *Calcif Tissue Res*; 22: 117-28.
470. Talmant M, Kolta S, Roux C, Haguenauer D, Vedel I, Cassou B, Bossy E and Laugier P. (2009) In Vivo Performance Evaluation of Bi-Directional Ultrasonic Axial Transmission for Cortical Bone Assessment. *Ultrasound Med Biol*;
471. Teegarden D, Proulx WR, Martin BR, Zhao J, McCabe GP, Lyle RM, Peacock M, Slemenda C, Johnston CC and Weaver CM. (1995) Peak bone mass in young women. *J Bone Miner Res*; 10: 711-5.
472. Theintz G, Buchs B, Rizzoli R, Slosman D, Clavien H, Sizonenko PC and Bonjour JP. (1992) Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab*; 75: 1060-5.
473. Thissen JP, Ketelslegers JM and Underwood LE. (1994) Nutritional regulation of the insulin-like growth factors. *Endocr Rev*; 15: 80-101.
474. Thomas T and Martin A. (2005) Bone metabolism and energy balance: role for leptin. *Joint Bone Spine*; 72: 471-3.
475. Thomson BM, Saklatvala J and Chambers TJ. (1986) Osteoblasts mediate interleukin 1 stimulation of bone resorption by rat osteoclasts. *J Exp Med*; 164: 104-12.
476. Thorpe J and Langton C. (2004) Radiogrammetry. In: *The physical measurement of bone*, Langton C.M., NCF, Bristol and Philadelphia, 337-354.
477. Toba Y, Takada Y, Yamamura J, Tanaka M, Matsuoka Y, Kawakami H, Itabashi A, Aoe S and Kumegawa M. (2000) Milk basic protein: a novel protective function of milk against osteoporosis. *Bone*; 27: 403-8.
478. Tobias JH, Steer CD, Mattocks CG, Riddoch C and Ness AR. (2007) Habitual levels of physical activity influence bone mass in 11-year-old children from the United Kingdom: findings from a large population-based cohort. *J Bone Miner Res*; 22: 101-9.
479. Toh SH, Claunh BC and Brown PH. (1985) Effect of hyperthyroidism and its treatment on bone mineral content. *Arch Intern Med*; 145: 883-6.
480. Trayhurn P. (2005) Endocrine and signalling role of adipose tissue: new perspectives on fat. *Acta Physiol Scand*; 184: 285-93.
481. Trémollières F. (2005) Effect of homonal contraception on bone mineral density. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité*; 33: 520-525.

482. Tromp AM, Smit JH, Deeg DJ and Lips P. (1999) Quantitative ultrasound measurements of the tibia and calcaneus in comparison with DXA measurements at various skeletal sites. *Osteoporos Int*; 9: 230-5.
483. Tsai L, Johansson C, Pousette A, Tegelman R, Carlstrom K and Hemmingsson P. (1991) Cortisol and androgen concentrations in female and male elite endurance athletes in relation to physical activity. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*; 63: 308-11.
484. Tsao TS MH, Hug C, Lee DH, Lodish HF. (2002) Oligomerization state-dependent activation of NF-kappa B signaling pathway by adipocyte complement-related protein of 30 kDa (Acrp30). *J Biol Chem*; 277: 29359-62.
485. Tsujikawa H, Kurotaki Y, Fujimori T, Fukuda K and Nabeshima Y. (2003) Klotho, a gene related to a syndrome resembling human premature aging, functions in a negative regulatory circuit of vitamin D endocrine system. *Mol Endocrinol*; 17: 2393-403.
486. Tsukinoki R MK, Nakayama K. (2005) Association between lifestyle factors and plasma adiponectin levels in Japanese men. *Lipids Health Dis*.; 2: 4-27.
487. Turner CH FM, Rho JY, Yoshikawa T. (1994) Mechanical loading thresholds for lamellar and woven bone formation. *J Bone Miner Res*.; 9: 87-97.
488. Turner CH and Robling AG. (2005) Exercises for improving bone strength. *Br J Sports Med*; 39: 188-9.
489. Turner RT, Wakley GK and Hannon KS. (1990) Differential effects of androgens on cortical bone histomorphometry in gonadectomized male and female rats. *J Orthop Res*; 8: 612-7.
490. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, Fujita T, Fukumoto S and Yamashita T. (2006) Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature*; 444: 770-4.
491. Uzunca K, Birtane M, Durmus-Altun G and Ustun F. (2005) High bone mineral density in loaded skeletal regions of former professional football (soccer) players: what is the effect of time after active career? *Br J Sports Med*; 39: 154-7; discussion 154-7.
492. Vainionpaa A, Korpelainen R, Leppaluoto J and Jamsa T. (2005) Effects of high-impact exercise on bone mineral density: a randomized controlled trial in premenopausal women. *Osteoporos Int*; 16: 191-7.
493. Van Langendonck L, Lefevre J, Claessens AL, Thomis M, Philippaerts R, Delvaux K, Lysens R, Renson R, Vanreusel B, Vanden Eynde B, Dequeker J and Beunen G. (2003) Influence of participation in high-impact sports during adolescence and adulthood on bone

- mineral density in middle-aged men: a 27-year follow-up study. *Am J Epidemiol*; 158: 525-33.
494. Vatsa A, Breuls RG, Semeins CM, Salmon PL, Smit TH and Klein-Nulend J. (2008) Osteocyte morphology in fibula and calvaria --- is there a role for mechanosensing? *Bone*; 43: 452-8.
495. Veitch S FSC, Hamer A.J. . (2006) Changes in bone mass and bone turnover following tibial shaft fracture. . *Osteoporos Int*; 17: 364-372. .
496. Velez NF, Zhang A, Stone B, Perera S, Miller M and Greenspan SL. (2008) The effect of moderate impact exercise on skeletal integrity in master athletes. *Osteoporos Int*; 19: 1457-64.
497. Vervoorn C, Quist AM, Vermulst LJ, Erich WB, de Vries WR and Thijssen JH. (1991) The behaviour of the plasma free testosterone/cortisol ratio during a season of elite rowing training. *Int J Sports Med*; 12: 257-63.
498. Vessey M, Mant J and Painter R. (1998) Oral contraception and other factors in relation to hospital referral for fracture. Findings in a large cohort study. *Contraception*; 57: 231-5.
499. Vico L, Bourrin S, Chatard JC, Palle S, Very JM, Lacour JR and Alexandre C. (1993) Possible nonlinear effects of exercise on bone in male subjects over age 60 years. *Anat Rec*; 235: 206-14.
500. Vico L, Collet P, Guignandon A, Lafage-Proust MH, Thomas T, Rehaillia M and Alexandre C. (2000) Effects of long-term microgravity exposure on cancellous and cortical weight-bearing bones of cosmonauts. *Lancet*; 355: 1607-11.
501. Vionnet N HE, Dupont S, Gallina S, Francke S, Dotte S, De Matos F, Durand E, Leprêtre F, Lecoœur C, Gallina P, Zekiri L, Dina C, Froguel P. (2000) Genomewide search for type 2 diabetes-susceptibility genes in French whites: evidence for a novel susceptibility locus for early-onset diabetes on chromosome 3q27-qter and independent replication of a type 2-diabetes locus on chromosome 1q21-q24. *Am J Hum Genet.*; 67: 1470-80.
502. Wabitsch M, Jensen PB, Blum WF, Christoffersen CT, Englaro P, Heinze E, Rascher W, Teller W, Tornqvist H and Hauner H. (1996) Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells. *Diabetes*; 45: 1435-8.
503. Wakley GK, Schutte HD, Jr., Hannon KS and Turner RT. (1991) Androgen treatment prevents loss of cancellous bone in the orchidectomized rat. *J Bone Miner Res*; 6: 325-30.
504. Ward KA, Roberts SA, Adams JE and Mughal MZ. (2005) Bone geometry and density in the skeleton of pre-pubertal gymnasts and school children. *Bone*; 36: 1012-8.

505. Warden SJ, Hurst JA, Sanders MS, Turner CH, Burr DB and Li J. (2005) Bone adaptation to a mechanical loading program significantly increases skeletal fatigue resistance. *J Bone Miner Res*; 20: 809-16.
506. Warren MP, Brooks-Gunn J, Fox RP, Holderness CC, Hyle EP and Hamilton WG. (2002) Osteopenia in exercise-associated amenorrhea using ballet dancers as a model: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*; 87: 3162-8.
507. Weeks BK, Young CM and Beck BR. (2008) Eight months of regular in-school jumping improves indices of bone strength in adolescent boys and Girls: the POWER PE study. *J Bone Miner Res*; 23: 1002-11.
508. Weimann E, Blum WF, Witzel C, Schwidergall S and Bohles HJ. (1999) Hypoleptinemia in female and male elite gymnasts. *Eur J Clin Invest*; 29: 853-60.
509. Weiss M, Ben-Shlomo A, Hagag P and Ish-Shalom S. (2000) Discrimination of proximal hip fracture by quantitative ultrasound measurement at the radius. *Osteoporos Int*; 11: 411-6.
510. Weltman A, Weltman JY, Schurrer R, Evans WS, Veldhuis JD and Rogol AD. (1992) Endurance training amplifies the pulsatile release of growth hormone: effects of training intensity. *J Appl Physiol*; 72: 2188-96.
511. Westerlind KC, Fluckey JD, Gordon SE, Kraemer WJ, Farrell PA and Turner RT. (1998) Effect of resistance exercise training on cortical and cancellous bone in mature male rats. *J Appl Physiol*; 84: 459-64.
512. Whitehead J.P. RAA, Hickman I.J., Macdonald G.A., Prins J.B. (2006) Adiponectin – a key adipokine in the metabolic syndrome. *Obesity and Metabolism*; 8: 264-280.
513. Wichers M, Springer W, Bidlingmaier F and Klingmüller D. (1999) The influence of hydrocortisone substitution on the quality of life and parameters of bone metabolism in patients with secondary hypocortisolism. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 50: 759-65.
514. Winters-Stone KM and Snow CM. (2004) One year of oral calcium supplementation maintains cortical bone density in young adult female distance runners. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*; 14: 7-17.
515. Woitge H, Friedmann B, Suttner S, Farahmand I, Müller M, Schmidt-Gayk H, Baertsch P, Ziegler R and Seibel M. (1998) Changes in bone turnover induced by aerobic and anaerobic exercise in young males. *J Bone Miner Res.*; 13: 1797-804.
516. Wojtaszewski JF, Jorgensen SB, Frosig C, MacDonald C, Birk JB and Richter EA. (2003) Insulin signalling: effects of prior exercise. *Acta Physiol Scand*; 178: 321-8.

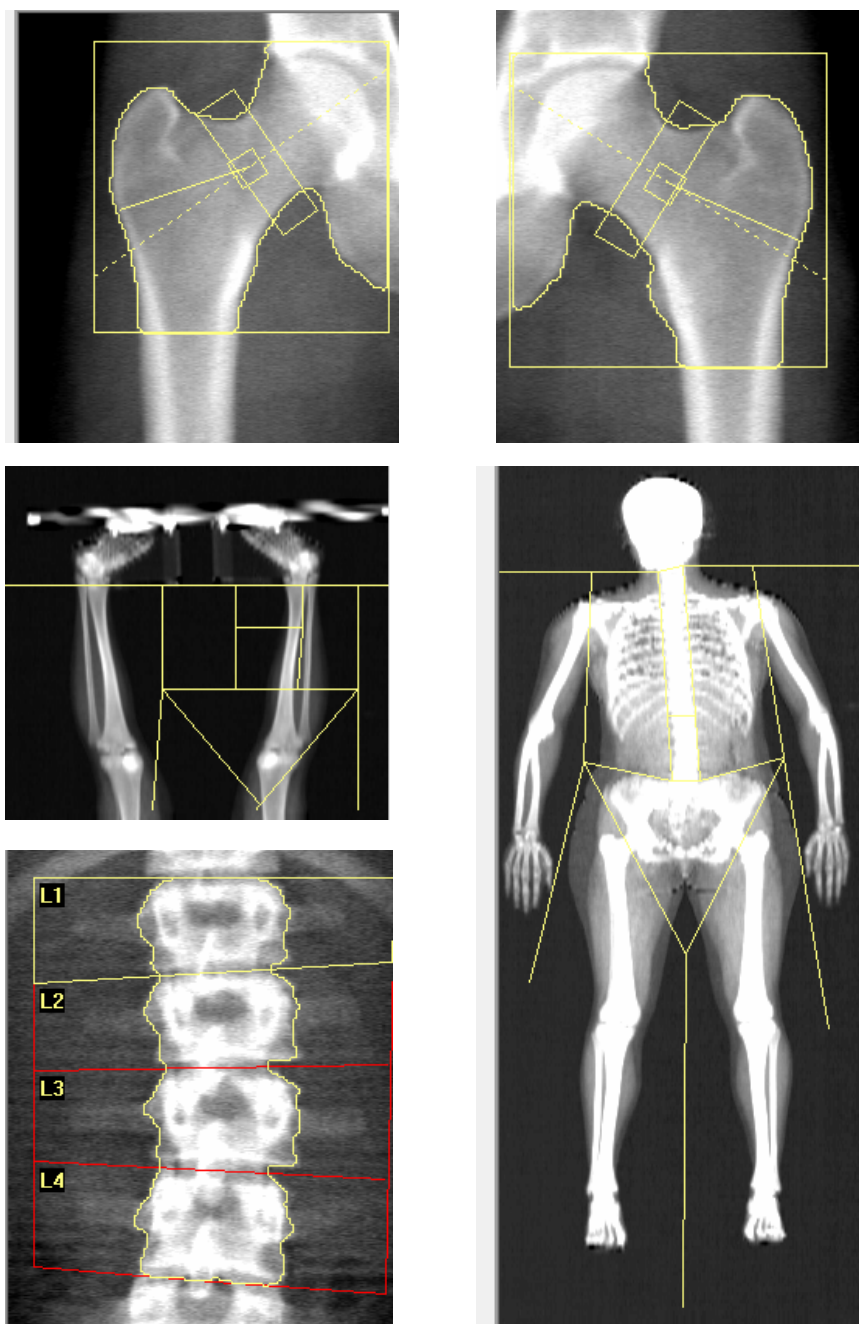
517. Wolff I, van Croonenborg JJ, Kemper HC, Kostense PJ and Twisk JW. (1999) The effect of exercise training programs on bone mass: a meta-analysis of published controlled trials in pre- and postmenopausal women. *Osteoporos Int*; 9: 1-12.
518. Wolff JD.(1892) Das gesetz der transformation der knochen. In:
519. Yamauchi T KJ, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, Eto K, Akanuma Y, Froguel P, Foufelle F, Ferre P, Carling D, Kimura S, Nagai R, Kahn BB, Kadowaki T. (2002) Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med.* ; 8: 1288-95.
520. Yamauchi T KJ, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T. (2001) The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med.* ; 7: 941-6.
521. Yano H, Ohya K and Amagasa T. (1994) Effects of insulin on in vitro bone formation in fetal rat parietal bone. *Endocr J*; 41: 293-300.
522. Yarasheski KE, Bhasin S, Sinha-Hikim I, Pak-Loduca J and Gonzalez-Cadavid NF. (2002) Serum myostatin-immunoreactive protein is increased in 60-92 year old women and men with muscle wasting. *J Nutr Health Aging*; 6: 343-8.
523. Yarbrough DE, Barrett-Connor E and Morton DJ. (2000) Birth weight as a predictor of adult bone mass in postmenopausal women: the Rancho Bernardo Study. *Osteoporos Int*; 11: 626-30.
524. Yates LB, Karasik D, Beck TJ, Cupples LA and Kiel DP. (2007) Hip structural geometry in old and old-old age: similarities and differences between men and women. *Bone*; 41: 722-32.
525. Yildiz BO SM, Wong ML, McCann SM, Licinio J. (2004) Alterations in the dynamics of circulating ghrelin, adiponectin, and leptin in human obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* ; 101: 10434-9.
526. Yokoyama H HH, Ohgo H, Saito I. (2004) Associations among lifestyle status, serum adiponectin level and insulin resistance. *Intern Med.*; 43: 453-7.
527. Yung PS, Lai YM, Tung PY, Tsui HT, Wong CK, Hung VW and Qin L. (2005) Effects of weight bearing and non-weight bearing exercises on bone properties using calcaneal quantitative ultrasound. *Br J Sports Med*; 39: 547-51.
528. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L and Friedman J. (1994) Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372: 425-432.

529. Zheng D, Wootter MH, Zhou Q and Dohm GL. (1996) The effect of exercise on ob gene expression. *Biochem Biophys Res Commun*; 225: 747-50.
530. Zhu W, Robey P and Boskey A.(2007) The regulatory role of matrix protein in mineralization of bone. In: Marcus R, Feldman D, Nelson D, Rosen C., *Osteoporosis*, 3rd Edition, volume 1. Press, A, San Diego, CA, USA, 191-240.

ANNEXES

Annexe 1 : Exemple de Scans obtenus par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA)

Les scans présentés ci-dessous ont été obtenus avec l'appareil Delphi QDR® Series (Hologic Inc., Waltham, MA, USA).



Annexe 2 : Carnet alimentaire à tenir sur 4 jours consécutifs, afin d'effectuer un bilan alimentaire de chaque sujet

CARNET ALIMENTAIRE

(A tenir pendant au moins 4 jours de semaine consécutifs)

Renvoyer à : Mlle Sophie BREBAN
IPROS – Hôpital Porte Madeleine
1, rue Porte Madeleine BP 2439
45 032 ORLEANS Cedex 2

Vos coordonnées :

Que faut il faire pour tenir un carnet alimentaire ?

- Pratiquer un relevé complet de toute la nourriture que l'on consomme, sans oublier les boissons, les en-cas et les condiments.
- Noter immédiatement dans un carnet, après chaque repas ou en-cas, ce qui vient d'être consommé (boisson ou aliment solide) afin de ne pas oublier.
- Dans la première colonne, indiquez : le type de repas, l'heure et le lieu (domicile, restaurant, cantine, stade...) de celui-ci.
- Dans la deuxième colonne, notez le nom des aliments (solides et liquides) consommés, sans oublier les condiments qui sont ajoutés aux aliments tels que beurre, margarine, huile, crème fraîche, mayonnaise, sauce, vinaigrette, moutarde ou ketchup.
- Dans la troisième colonne, décrivez les aliments consommés :
 - Origine (industrielle – marque - ou maison)
 - Type (écrémé, ½ écrémé, fromage blanc 10%, 20% de MG),
 - Caractéristique (pour le fromage : gruyère, bleu,..., pour les céréales : Muesli, All Bran,...)
 - Type de préparation des aliments : grillés, sautés, frits, cuits au four (avec ou sans matière grasse) ou à la vapeur (ou bouilli).
- Ne pas oublier de noter également tous les suppléments alimentaires consommés tels que les vitamines ou minéraux, boissons énergétiques pour sportifs ou protéinées, aliments de régime ou laxatifs.
- Dans la quatrième colonne, notez la quantité (ou le volume pour les liquides) des aliments consommés :
 - Pour les liquides : un bol ou une grande tasse (250ml), une petite tasse de café (50ml), une cuillère à soupe (cs), une cuillère à café (cc), un grand verre (200ml), un petit verre (120ml), une louche (125g) ou une assiette à soupe (250g) ;
 - Pour les solides : une tranche (tr) fine, moyenne ou grosse pour la viande et la charcuterie, en cm pour le pain (mais aussi ¼ ou 1/3 ou ½ baguette), en portion (1=30g) pour le fromage ;
 - Pour le sucre : nombre de morceaux (et le n° : 3 ou 4,...) ou le nombre de cuillerées (à soupe ou à café) quand il est en poudre ;
 - Pour le beurre ou la margarine : une grosse, moyenne (=1cc) ou petite noix ;
 - Pour le rations : nombre de cs (pour purée, pâtes ou légumes) ou nombre d'assiettes (1 de riz ou pâtes = 250g) ;
 - Pour le sel, le poivre et les épices, estimez leur quantité par : + (peu), ++ (moyen) et +++ (beaucoup).

Exemple

NOM naissance	Sexe	Taille (cm)	Poids [Hulver MW]	Date	de
DURAND F.	M	175	75	30.12.57	

Activité quotidienne : travail de bureau + 2h bricolage

Activité sportive : 45 mn footing + 15 mn fractionné en nature

Repas /en-cas Horaire, lieu	Aliment ou boisson	Description (composition et/ou marque)	Quantité consommée
Petit déjeuner Heure : 7h15 (domicile)	-thé +sucre -céréales +sucre +lait -Jus d'orange	Blanc Muesli sans sucre Blanc ½ écrémé 100% Pur jus	1 gde t 1 cc 1 bol 1 cc 3 cs 1 gd v
En-Cas Heure : 10h00 (bureau)	-eau - barre chocolatée	Evian Mars	1 gd v 1
Déjeuner Heure : 12h30 (restaurant)	-apéritif -eau -olives vertes -vin rouge -carottes -vinaigrette -haricots verts -pommes de terre -poulet -pain -pomme -café -sucre	Ricard Robinet Natures 12° cruées (râpées) classique sautées vapeur rôti blanc (baguette) cru noir blanc	1 dose 1 pt v 5 2 pt v 4 cs 2 cc ½ assiette 1 moyenne 1 cuisse 3 tr de 3 cm 1 1pte t 1
En-Cas Heure : 16h	-thé sucré -biscuits secs	Distributeur Petits beurre (LU)	1 gde t 3 (soit 25g)
Dîner Heure : 20h (domicile)	-potage de légumes -pâtes -sauce tomate au basilic -fromage râpé -yaourt	Maison (pommes de terre, carottes, poireaux) Coquillettes Heinz Gruyère Entier aux fruits	1 assiette 1 assiette 3 cs 1 cs 1
En-Cas Heure : 22h (domicile)	-cidre	Doux	1 pt v

Jour 1

NOM	Sexe	Taille (cm)	Poids (kg)	Date de naissance
------------	-------------	--------------------	-------------------	--------------------------

Activité physique :

Repas /en-cas Horaire, lieu	Aliment ou boisson	Description (composition et/ou marque)	Quantité consommée
Petit déjeuner Heure :			
En-Cas Heure :			
Déjeuner Heure :			
En-Cas Heure :			
Dîner Heure :			
En-Cas Heure :			

Jour 2

NOM Sexe Taille (cm) Poids (kg) **Date de naissance**

Activité physique :

Repas /en-cas Horaire, lieu	Aliment ou boisson	Description (composition et/ou marque)	Quantité consommée
Petit déjeuner Heure :			
En-Cas Heure :			
Déjeuner Heure :			
En-Cas Heure :			
Dîner Heure :			
En-Cas Heure :			

Jour 3

NOM Sexe Taille (cm) Poids (kg) **Date de naissance**

Activité physique :

Repas /en-cas Horaire, lieu	Aliment ou boisson	Description (composition et/ou marque)	Quantité consommée
Petit déjeuner Heure :			
En-Cas Heure :			
Déjeuner Heure :			
En-Cas Heure :			
Dîner Heure :			
En-Cas Heure :			

Jour 4

NOM Sexe Taille (cm) Poids (kg) **Date de naissance**

Activité physique :

Repas /en-cas Horaire, lieu	Aliment ou boisson	Description (composition et/ou marque)	Quantité consommée
Petit déjeuner Heure :			
En-Cas Heure :			
Déjeuner Heure :			
En-Cas Heure :			
Dîner Heure :			
En-Cas Heure :			

CONSENTEMENT DE PARTICIPATION POUR UN ADULTE
Pour la Recherche Sans Bénéfice Individuel Direct

De M.....(nom, prénom, adresse)
.....

Titre de la recherche : **INFLUENCE DE L'ACTIVITE PHYSIQUE SUR LA MASSE ET L'ARCHITECTURE OSSEUSE EN FONCTION DE L'AGE ET DU SEXE.**

Le Docteur BENHAMOU et l'équipe INSERM (Unité U658) m'ont proposé de participer à cette recherche, organisée par le Centre Hospitalier Régional d'Orléans.

Ils m'ont précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser.

J'ai reçu et j'ai bien compris les informations suivantes :

Cette étude consiste à étudier l'influence de l'activité physique sur la masse et l'architecture osseuse, en précisant l'influence de la durée et de l'intensité de cette activité, pour une durée de 3 ans. Une radiographie, une analyse ultrasonographique du calcanéum ainsi qu'une ostéodensitométrie seront réalisées. Un prélèvement sanguin sera nécessaire pour l'analyse du remodelage osseux. Ces examens radiologiques, ostéodensitométriques et ultrasonographiques sont indolores et peu irradiants. Une période d'exclusion à toute étude sans bénéfice individuel direct est fixée à 3 ans (fin de l'étude). Ce protocole a reçu l'avis favorable du CCPPRB de Tours en session du 30 Mai 2006.

J'ACCEPTE DE PARTICIPER À CETTE RECHERCHE DANS LES CONDITIONS PRECISEES CI-DESSUS.

Mon consentement ne décharge pas les organismes de la recherche de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Si je désire, je serai libre à tout moment d'arrêter ma participation. J'en informerai alors le Dr BENHAMOU.

Les données qui me concernent resteront confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par :

- des personnes qui collaborent à la recherche, désignées par l'organisateur le Dr BENHAMOU
- et, éventuellement, un représentant des Autorités de Santé.

Je pourrai à tout moment demander toute information complémentaire au Dr BENHAMOU (02.38.74.40.25).

Fait à....., le.....

Signature de l'investigateur, le Dr BENHAMOU

Signature de la personne précédée de
la mention « Lu et approuvé »

Annexe 4 : Lettre d'information distribuée à chaque participant et visant à expliquer les aboutissants du protocole.

LETTRÉ D'INFORMATION POUR UN ADULTE SUCESPTIBLE D'INTEGRER L'ETUDE

Mademoiselle, Madame, Monsieur,
nous proposons à.....
de participer à l'étude :

INFLUENCE DE L'ACTIVITE PHYSIQUE SUR LA MASSE ET L'ARCHITECTURE OSSEUSE EN FONCTION DE L'AGE ET DU SEXE.

L'ostéoporose constitue actuellement un problème de santé publique. La survenue de cette maladie dépend en majeure partie de la quantité de masse osseuse, ainsi que de sa qualité, acquise à la fin de la période de croissance : plus cette masse est élevée et bien répartie dans l'os (résistance élevée aux fractures), moins il y a de risque de fracture ostéoporotique. Cette masse osseuse en fin de croissance est conditionnée d'une part par les facteurs génétiques (70%) et d'autre part par le mode de vie : l'activité physique et l'apport journalier en calcium via l'alimentation.

Le but de cette étude est donc d'évaluer l'action du type de sport, sur la densité osseuse et la composition corporelle durant la phase finale de la croissance, c'est-à-dire chez de jeunes gens post-pubères.

L'étude que nous vous proposons comporte différentes évaluations de l'état osseux et de la composition corporelle à 1 an d'intervalle, pendant 3 ans. Les résultats vous seront bien évidemment transmis, par courrier et/ou juste après les examens, avec une explication personnalisée et vulgarisée.

1. **Lors de la première et la troisième visite**, une heure d'examen sera proposée avec:
 - divers questionnaires à compléter (questionnaire d'activité physique, questionnaire d'apports calciques, bilan alimentaire)
 - des mesures de taille et poids avec des outils précis
 - une mesure de densitométrie osseuse sur le corps entier, sur les tibias et aux sites potentiels de l'ostéoporose : le rachis lombaire et les hanches (col du fémur) Cet examen permet également de déterminer la composition corporelle, c'est-à-dire la répartition entre la masse musculaire et la masse grasse. Il s'agit d'une technique radiologique non invasive, avec une irradiation très faible
 - une analyse osseuse par ultrasons du talon (méthode rapide et strictement indolore et non irradiante)
 - une radiographie des deux talons
 - une coupe IRM des diaphyses tibiales, afin d'évaluer par imagerie la micro et macro architecture, qui est **non obligatoire**
 - éventuellement, **avec votre accord**, une prise de sang de 10ml à effectuer à jeun pour évaluer l'état osseux et métabolique. Un petit déjeuner vous est ensuite servi.

La deuxième visite sera uniquement une visite intermédiaire avec le contrôle de l'évolution des paramètres anthropométriques (taille, poids), absorptiométriques (masse osseuse, masse maigre et masse grasse), et radiographiques, des apports nutritionnels et des caractéristiques de l'activité physique (intensité, fréquence, ancienneté...). Elle durera une trentaine de minutes.

2. **Les bénéfices attendus** : il s'agit d'une étude sans bénéfice individuel direct, nous en attendons donc des informations d'ordre biomédical sur l'effet de l'exercice physique sur l'évolution de la masse osseuse, l'architecture osseuse, et la composition corporelle.

3. **Les contraintes** : les examens auront lieu au sein du CHR d'Orléans (l'institut IPROS et Orléans-La Source pour l'IRM).
L'irradiation annuelle délivrée par les examens ostéodensitométriques est de l'ordre de 5microSevers, soit environ 1/100^{ème} de la dose délivrée par une radiographie abdominale. L'irradiation pour un examen densitométrique du rachis lombaire est établie à 1 µSv, soit 1/10^{ème} de la dose délivrée par une radiographie pulmonaire, 2µSv pour le corps entier et 1µSv pour les hanches.
Les examens radiologiques pour analyse de texture au talon ont une irradiation faiblement dosée qui correspond à 0.47mSv par cliché (soit, 0.94mSv pour les deux talons).
L'IRM et l'étude par ultrasons sont des examens non irradiants.

4. **Les risques prévisibles** : aucun risque n'est à prévoir pour ce type d'étude.
5. **La période d'exclusion** pour la participation à un autre protocole sans bénéfice individuel direct est fixée à 3 ans (fin de l'étude).
6. **L'avis du CCPPRB de Tours** : cette étude a obtenu un avis favorable en session du 30 Mai 2006 de la part du Comité de Consultation pour la Protection des Personnes se prêtant à la Recherche Biomédicale (CCPPRB) de Tours.
7. **L'inscription au fichier national des personnes se prêtant à la recherche biomédicale** : toute personne se prêtant à cette étude est inscrite au fichier national des personnes se prêtant à la recherche biomédicale (CNIL).
8. Conformément à la **législation**, il vous est possible à tout moment de retirer votre consentement, sans avoir à donner de justification.
9. Cette étude ne suscitera pour vous **aucune dépense**: l'intégralité du coût du protocole est prise en charge par notre Centre de Recherche. Une assurance est prévue par le CHR d'Orléans en tant que promoteur de l'étude.

Un exemplaire de cette lettre d'information est à conserver par le patient.

Annexe 5 : Autoquestionnaire calcique de Fardelonne (1991)

NOM : _____ Prénom : _____ Age : _____
 Sexe : _____ Protocole : _____ Date : _____



AUTOQUESTIONNAIRE

Ce questionnaire a pour but d'estimer la quantité de calcium qu'apporte votre alimentation. Veuillez inscrire vos réponses ou entourer les cadres réservés à cet effet. Merci.

- Mangez-vous des yaourts ou des crèmes dessert ?
 • Si oui, combien par semaine ? L.
- Mangez-vous du fromage blanc ? Si oui :
 • Combien de pots de 100g par semaine ? L.
 • Combien de pots de 500g par semaine ? L.
 • Combien de pots de 1kg par semaine ? L.
- Mangez-vous des petits suisses ? Si oui :
 • Combien de « petits modèles » par semaine ? L.
 • Combien de « grands modèles » par semaine ? L.
- Mangez-vous du gruyère, édams, gouda... ou un autre fromage à pâte cuite ? Si oui :
 • Combien de fois par semaine ? L.
 Vos portions sont-elles : petites moyennes grandes
- Mangez-vous du camembert, brie, chèvre... ou un autre fromage à pâte molle ? Si oui :
 • Combien en mangez-vous par semaine ? L.
 Vos portions sont-elles : petites moyennes grandes
- Mangez-vous de la viande ou du poisson (jambon, charcuterie compris) tous les jours ?
 • Si oui, combien de fois par jour ? L.
 Vos portions sont-elles : petites moyennes grandes
 • Si non, combien de fois par semaine ? L.
 Vos portions sont-elles : petites moyennes grandes
- Combien d'œufs mangez-vous en moyenne par semaine ? L.
- Combien de fois mangez-vous des pommes de terre (vapeur, à l'eau...) par semaine ? L.
 Vos portions sont-elles : petites moyennes grandes
- Combien de fois mangez-vous des frites par semaine ? L.
 Vos portions sont-elles : petites moyennes grandes
- Combien de fois mangez-vous des pâtes ou de la semoule par semaine ? L.
 Vos portions sont-elles : petites moyennes grandes
- Combien de fois mangez-vous des légumes secs (lentilles, haricots secs, pois chiches...) par semaine ? L.
 Vos portions sont-elles : petites moyennes grandes

- Combien de fois mangez-vous des légumes verts (salade et potage compris) par semaine ? L.
 Vos portions sont-elles : petites moyennes grandes
- Combien mangez-vous de pain en moyenne par jour ?
 • ficelle(s) par jour L.
 • baguette(s) par jour L.
 • biscotte(s) par jour L.
- Combien mangez-vous de fruits par semaine ? L.
- Mangez-vous du chocolat au lait (ou blanc) dans la semaine ?
 • Si oui, combien en mangez-vous par semaine ?
 nombre de barres par semaine L.
 nombre de tablettes par semaine L.
- Mangez-vous du chocolat noir dans la semaine ?
 • Si oui, combien en mangez-vous par semaine ?
 nombre de barres par semaine L.
 nombre de tablettes par semaine L.
- Buvez-vous du lait tous les jours ?
 • Si oui, combien en buvez-vous par jour ?
 nombre de verres L.
 nombre de tasses L.
 nombre de bols L.
 • Si non, combien en buvez-vous par semaine ?
 nombre de verres L.
 nombre de tasses L.
 nombre de bols L.
- Combien buvez-vous d'eau du robinet par jour ?
 nombre de verres par jour L.
 nombre de litres par jour L.
- Buvez-vous de l'eau minérale ?
 nombre de verres par jour L.
 nombre de litres par jour L.
 Laquelle buvez-vous le plus souvent ?
 Badoit Contrex Evian Perrier
 Vichy Vitel GS* Vitel H** Autre
 * Grande Source ** Hépar
- Buvez-vous chaque jour :
 ☐ jus de fruits ☐ vin ☐ bière ☐ cidre ?
 Si oui, nombre de verres par jour L.

Ration calcique journalière, TOTAL :

Annexe 6 : Questionnaire d'activité pour la visite initiale



EXAMEN DE COMPOSITION CORPORELLE 1^{ère} VISITE

Date de visite :

N° du sujet : Initiales du sujet : ____/____

Catégorie : expérimental ☐ témoin ☐

Etat Civil :

Nom : Prénom :

Date de naissance : ____/____/____ Age : ____ ans et ____ mois

Adresse :

E mail :

Numéro de téléphone : ____/____/ ____/ ____/ ____

Activité physique :

Activité principale pratiquée cette année :

Ancienneté de pratique :

Age de début de pratique :

Club :

Niveau :

Volume horaire d'entraînement par semaine pour les saisons précédentes:

Année	06/07	05/06	04/05	03/04	02/03	01/02
Nb d'ent /sem						
Nb d'h /sem						
Compétition (heures/sem)						

Autres activités pratiquées :

Si vous pratiquez régulièrement :

Combien d'heures de pratique par semaine :

Depuis quel âge vous pratiquez :

Pratiquez vous en club ? ☐ oui ☐ non

Si oui, avez-vous un niveau fédéral ?

Données anthropométriques :

Poids (kg) :

Taille debout (cm) :

IMC=Poids/Taille² :

Main dominante (raquette):

Pied dominant = Pied d'appui sur le shoot / Pied d'appui pour dessiner avec le pied :

Taille à la naissance : Poids à la naissance :

Etes vous né(e) prématuré(e) ? ☐ oui ☐ non

Taille adulte de votre mère : Taille adulte de votre père :

Résultats d'analyse du talon (calcaneum) par ultrasons :

BUA calcaneum droit: BUA calcaneum gauche :

SOS calcaneum droit : SOS calcaneum gauche :

Résultats de l'analyse de texture

Hmean pied dominant : Hmean pied non dominant :

CoOccurence pied dominant : CoOccurence pied non dominant :

Longueur de plage pied dominant : Longueur de plage pied non dominant :

Renseignements cliniques (- de 2 ans) :

Avez-vous un traitement médicamenteux (glucocorticoïdes, médicaments pour traiter l'asthme...) ? ☐ oui ☐ non

Si oui, lesquels ?

Début de traitement :

Fin de traitement :

- _____

__/__/__

__/__/__

- _____

__/__/__

__/__/__

Maladies en cours ou durant ces 2 dernières années:

☐ oui

☐ non

Si oui, laquelle ?

Début de traitement :

Fin de traitement :

- _____

__/__/__

__/__/__

- _____

__/__/__

__/__/__

Avez-vous déjà eu une fracture ?

☐ oui

☐ non

Si oui, précisez le site touché,

Date de début :

Date de fin :

- _____

__/__/__

__/__/__

- _____

__/__/__

__/__/__

Avez-vous déjà eu une des problèmes articulaires ?

☐ oui

☐ non

Site touché :

Avez-vous déjà eu une des problèmes musculaires ?

☐ oui

☐ non

(claquage, tendinite...)

Antécédents familiaux d'ostéoporose :

	Non	Oui (fracture ostéoporotique connue)	Probable	Ne sait ¹
Mère				
Sœur				

Fumez vous ?

☐ oui

☐ non

Suivez vous un régime particulier ?

☐ oui

☐ non

Consommez vous de l'alcool :

☐ Jamais

☐ Souvent

☐ Rarement

☐ Très souvent

☐ Ponctuellement

Renseignements cliniques concernant uniquement le sexe féminin :

Etes vous réglée ? ☐ oui ☐ non

Si oui, âge des premières règles : ____ans

Régularité des règles :

- ☐ Tous les mois
- ☐ Irrégulières, précisez le nombre de jours : _____
- ☐ Absence de règles depuis 6 mois

Utilisez vous une contraception orale (pilule) ? ☐ oui ☐ non

Quelle en est la marque ? _____

Depuis quand la prenez vous ? _____

Jour du cycle (J1 correspondant au premier jour des règles) : J ____

| _____

Commentaire [gm1] :

Cas d'aménorrhée primaire : oui ☐ non ☐

Cas d'aménorrhée secondaire : oui ☐ non ☐

Cas d'oligoménorrhées : oui ☐ non ☐

Annexe 7 : Questionnaire d'activité pour la seconde visite



EXAMEN DE COMPOSITION CORPORELLE 2^{ème} VISITE

Date de visite :

N° du sujet : Initiales du sujet : ____/____ Catégorie : expérimental ☐ témoin ☐

Etat Civil :

Nom : Prénom :

Date de naissance : ____/____/____ Age : ____ ans et ____ mois

Adresse :

E mail :
.....

Numéro de téléphone : ____/____/____/____/____

Activité physique :

Activité principale pratiquée cette année :

Ancienneté de pratique :

Age de début de pratique :

Club : Niveau :

Nombre d'heures de pratique par semaine :

Autres activités pratiquées :

Nombre d'heures de pratique par semaine :

Depuis quel âge vous pratiquez :

Pratiquez-vous en club ? ☐ oui ☐ non

Si oui, avez-vous un niveau fédéral ?

Données anthropométriques :

Poids 2 (kg) :

Taille debout 2 (cm) :

IMC=Poids/Taille² :

Main dominante (raquette):

Pied dominant = Pied d'appui sur le shoot / Pied d'appui pour dessiner avec le pied :

Résultats d'analyse des avant bras par ultrasons :

Atténuation radius droit:

Atténuation radius gauche :

Epaisseur Corticale radius droit :

Epaisseur Corticale radius gauche :

% Trabéculaire radius droit :

% Trabéculaire radius gauche :

Elasticité radius droit :

Elasticité radius gauche:

Epaisseur radius droit :

Epaisseur radius gauche :

Résultats de l'analyse de texture

Hmean pied dominant :

Hmean pied non dominant :

CoOccurence pied dominant :

CoOccurence pied non dominant :

Longueur de plage pied dominant :

Longueur de plage pied non dominant :

Hygiène de vie : modifications notoires...

○ Fumez-vous ?

☐ oui

☐ non

Si oui, combien de cigarettes par jour ? _____

○ Suivez-vous un régime particulier ?

☐ oui

☐ non

Avez-vous changé votre alimentation depuis votre dernière visite ? Si oui, en quoi ?

-

○ Consommez vous de l'alcool :

☐ Jamais

☐ Souvent

☐ Très souvent

☐ Rarement

☐ Ponctuellement

○ Avez-vous effectué un bilan sanguin depuis votre dernière visite ?

○ Si oui à quelle date ? _____

Renseignements cliniques (année écoulée depuis la 1^{ère} visite) :

Avez-vous un traitement médicamenteux (glucocorticoïdes, médicaments pour traiter l'asthme...) ? ☐ oui ☐ non

Si oui, lesquels ? Début de traitement : Fin de traitement :

- _____ __/__/__ __/__/__

- _____ __/__/__ __/__/__

Maladies en cours ou durant cette dernière année: ☐ oui ☐ non

Si oui, laquelle ? Début: Fin:

- _____ __/__/__ __/__/__

- _____ __/__/__ __/__/__

Avez-vous eu une fracture ? ☐ oui ☐ non

Si oui, précisez le site touché, Date de début : Date de fin :

- _____ __/__/__ __/__/__

- _____ __/__/__ __/__/__

Avez-vous eu une des problèmes articulaires ? ☐ oui ☐ non

Site touché :

Avez-vous eu une des problèmes musculaires ? ☐ oui ☐ non

(claquage, tendinite...)

Renseignements cliniques concernant uniquement le sexe féminin :

Régularité des règles :

- ☐ Tous les mois
- ☐ Irrégulières, précisez le nombre de jours : _____
- ☐ Absence de règles depuis 6 mois

Utilisez-vous une contraception orale (pilule) ? ☐ oui ☐ non

Quelle en est la marque ? _____

Changement notoire depuis la dernière visite ? ☐ oui ☐ non

Si oui le(s)quel(s) _____

Annexe 8 : Questionnaire d'activité pour la troisième visite



EXAMEN DE COMPOSITION CORPORELLE 3^{ème} VISITE

Date de visite :

N° du sujet :

Initiales du sujet : ____/____

Catégorie : expérimental ☐ témoin ☐

Etat Civil :

Nom :

Prénom :

Date de naissance : ____/____/____

Age : ____ ans et ____ mois

Adresse :

E mail :

Numéro de téléphone : ____/____/____/____/____

Activité physique :

Activité principale pratiquée cette année :

Ancienneté de pratique :

Age de début de pratique :

Club : Niveau :

Nombre d'heures de pratique par semaine :

Autres activités pratiquées :

Nombre d'heures de pratique par semaine :

Depuis quel âge vous pratiquez :

Pratiquez-vous en club ? ☐ oui ☐ non

Si oui, avez-vous un niveau fédéral ?

Données anthropométriques :

Poids 2 (kg) :

Taille debout 2 (cm) :

IMC=Poids/Taille² :

Main dominante (raquette):

Pied dominant = Pied d'appui sur le shoot / Pied d'appui pour dessiner avec le pied :

Résultats d'analyse des avant bras par ultrasons :

Atténuation radius droit:

Atténuation radius gauche :

Epaisseur Corticale radius droit :

Epaisseur Corticale radius gauche :

% Trabéculaire radius droit :

% Trabéculaire radius gauche :

Elasticité radius droit :

Elasticité radius gauche:

Epaisseur radius droit :

Epaisseur radius gauche :

Résultats de l'analyse de texture

Hmean pied dominant :

Hmean pied non dominant :

CoOccurence pied dominant :

CoOccurence pied non dominant :

Longueur de plage pied dominant :

Longueur de plage pied non dominant :

Hygiène de vie : modifications notoires...

○ Fumez-vous ?

☐ oui

☐ non

Si oui, combien de cigarettes par jour ? _____

○ Suivez-vous un régime particulier ?

☐ oui

☐ non

Avez-vous changé votre alimentation depuis votre dernière visite ? Si oui, en quoi ?

-

-

○ Consommez vous de l'alcool :

☐ Jamais

☐ Souvent

☐ Très souvent

☐ Rarement

☐ Ponctuellement

○ Date de la prise de sang dans le cadre du protocole :

○ Heure de la prise de sang :

○ Infirmière en charge :

Renseignements cliniques (année écoulée depuis la 1^{ère} visite) :

Avez-vous un traitement médicamenteux (glucocorticoïdes, médicaments pour traiter l'asthme...) ? ☐ oui ☐ non

Si oui, lesquels ? Début de traitement : Fin de traitement :

- _____ /___/___ /___/___
- _____ /___/___ /___/___

Maladies en cours ou durant cette dernière année: ☐ oui ☐ non

Si oui, laquelle ? Début: Fin:

- _____ /___/___ /___/___
- _____ /___/___ /___/___

Avez-vous eu une fracture ? ☐ oui ☐ non

Si oui, précisez le site touché, Date de début : Date de fin :

- _____ /___/___ /___/___
- _____ /___/___ /___/___

Avez-vous eu une des problèmes articulaires ? ☐ oui ☐ non

Site touché :

Avez-vous eu une des problèmes musculaires ? ☐ oui ☐ non

(claquage, tendinite...)

Renseignements cliniques concernant uniquement le sexe féminin :

Régularité des règles :

- ☐ Tous les mois
- ☐ Irrégulières, précisez le nombre de jours : _____
- ☐ Absence de règles depuis 6 mois

Utilisez-vous une contraception orale (pilule) ? ☐ oui ☐ non

Quelle en est la marque ? _____

Changement notoire depuis la dernière visite ? ☐ oui ☐ non

Si oui le(s)quel(s) _____



Sophie Bréban
et Claude-Laurent Benhamou

Unité INSERM U658
Caractérisation du Tissu Osseux
par Imagerie : Techniques
et Applications, CHR Orléans.

L'activité physique et le tissu osseux chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte

Il a été largement démontré que l'activité physique stimule la minéralisation osseuse ainsi que le remodelage osseux, aux sites soumis aux contraintes mécaniques.

Il est important de distinguer les sports « portés » et « non portés » car ils n'ont pas le même impact sur le squelette. En effet, l'importance de la gravité a été nettement mise en évidence, révélant des valeurs de densité osseuse significativement supérieures pour les pratiquants de sport en charge et à impacts.

La pratique d'une activité physique est bénéfique à tout âge, même si l'adolescence est la période la plus favorable pour optimiser son potentiel osseux et prévenir le risque d'ostéoporose.

L'importance de la pratique d'activité physique pendant la période de l'enfance et de l'adolescence a largement été mise en évidence⁽¹⁻³⁾. L'acquisition de la masse osseuse se poursuit après la puberté même si elle s'effectue sur un rythme plus lent: des effets sont aussi clairement observables, en réponse à l'activité physique. Selon plusieurs études, il serait préférable de débiter une activité physique alors que le squelette n'est pas encore mature car ses capacités de gain osseux seraient optimales⁽³⁻⁴⁾.

La majorité des études traitent des effets de l'activité physique d'un point de vue quantitatif (masse osseuse et densité osseuse) et très peu se sont attachées à décrire l'impact sur les paramètres qualitatifs du tissu osseux (structure interne). Ainsi, l'analyse de l'évolution de la microarchitecture et du développement matriciel restent incertains, d'autant plus si l'on considère le facteur activité physique.

Il a également été démontré que le remodelage osseux contribuerait à l'augmentation de la masse osseuse pendant la période de croissance⁽⁵⁾ et que celui-ci serait plus développé chez les sportifs comparés à des non sportifs⁽⁶⁾.

Enfin, le contrôle de l'intensité de pratique est indispensable pour favoriser l'accumulation de la masse osseuse, plus particulièrement pendant la période pubertaire. Les sports pratiqués de façon trop intensive, (comme dans le cadre de sports de haute compétition), s'avèrent délétères pour l'optimisation de l'acquisition de la masse osseuse surtout chez la jeune femme à travers, par exemple, l'aménorrhée qu'ils peuvent induire.

Des périodes de la vie plus sensibles

C'est dans les années 1970 que les chercheurs ont suspecté un rôle favorable de l'activité physique sur la masse osseuse. Ainsi, Dalen et coll.⁽⁷⁾ ont montré qu'il y avait une nette augmentation (20 %) du Contenu Minéral Osseux (CMO, g) chez les coureurs en endurance confirmés, la différence la plus significative entre le groupe sportif et non sportif étant observable au niveau de l'os trabéculaire.

D'autre part, il a été bien documenté que l'os en croissance est plus sensible aux contraintes mécaniques que l'os adulte⁽⁸⁾. Des études récentes ont suggéré que l'augmentation de la minéralisation osseuse induite par l'exercice est dépendante de la maturité, et qu'il existe une période critique pour que la réponse de l'os aux activités en charge soit optimale pendant les premières années de la puberté et les années qui précèdent l'instauration des règles. Cela supporte l'idée que l'augmentation de la pratique d'activité physique pendant l'enfance et l'adolescence pourrait prévenir des pathologies osseuses (comme l'ostéoporose) plus tard dans la vie mais qu'il reste cependant indispensable de maintenir une activité régulière tout au long de sa vie, pour optimiser son potentiel osseux.

Commencer tôt...

De nombreux auteurs ont tenté de déterminer la période optimale pour pratiquer une activité sportive et favoriser la minéralisation du squelette en croissance. Plusieurs études ont été réalisées chez des jeunes filles, l'âge de l'instauration

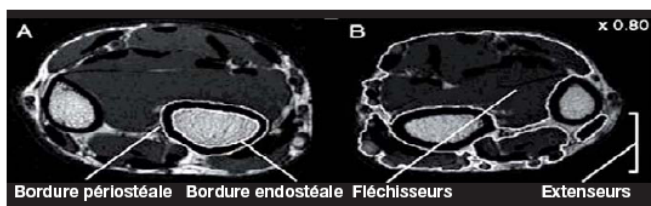


Figure 1 : Scans IRM du bras dominant (A) vs non dominant (B) chez un joueur de tennis de haut niveau de 17,6 ans, pratiquant depuis l'âge de 5,5 ans.

Sur l'image A, la ligne blanche délimite les bords périostéale et endostéale permettant ainsi de délimiter l'aire osseuse totale ainsi que l'aire sub-corticale. Sur l'image B, les groupes musculaires ont été délimités afin d'estimer l'aire musculaire totale. Pour ce joueur, il a été observé une différence de 7,5% pour le volume cortical et de 14,5% pour le volume musculaire, entre le bras dominant et le bras non dominant.

Tiré de Ducher et al. (29), avec sa permission.

RÉFÉRENCES

- Bonjour JP, Rizzoli R. (1996). Academic Press San Diego, CA, U.S.A., pp. 465-476.
- Burrows Argote R, Leiva Balich L, Lillo Ganter R, Pumarino Carte H, Maya Castillo L, Muzzo Benavides S. (1996 Arch Latinoam Nutr. 46(1):11-5.
- Forwood MR, Burr DB. (1993) Bone Miner. Vol. 21: 2, 89-112.
- Parfitt A.M. (1994) Osteoporosis Int. Vol. 4: 6, 382-398.
- Slomenda CW, Peacock M, Hui S, Zhou F, Johnston CC. (1997) J Bone Miner Res. 12:676-682.
- Karlsson KM, Karlsson C, Ahlberg HG, Valdimarsson O, Ljunghall S, Obrant KJ. (2003) Calcif Tissue Int. 72:675-80.
- Dalen N, Olsson KE. (1974). Acta Orthop Scand. 45, 170-174.
- Bass S., Pearce G., Bradney M., Hendrich E, Delmas PD., Harding A., Seeman E. (1998) J Bone Miner Res. 13:500-7.
- Kannus P., Haapasalo H., Sankelo M., Sievonen H., Pasanen M., Heinonen A., Oja P., Vuori I. (1995) Ann Intern Med. Vol. 123: 1, 27-31.
- Haapasalo H., Kannus P., Sievonen H., Heinonen A., Oja P., Vuori I. (1994) Calcif Tissue Int. 54: 249-255.
- Heinonen A., Sievonen H., Kannus P., Oja P., Pasanen M., Vuori I. (2000) Osteoporosis Int. Vol. 11: 12, 1010-1017.

des règles étant un indice de maturation facile à recueillir (2). Les gains osseux obtenus grâce à l'activité physique étaient plus importants lorsque la pratique sportive débutait avant l'instauration des règles qu'après (9,10,11). Il semble donc indispensable de débiter tôt la pratique d'une activité physique (9) afin d'optimiser la minéralisation osseuse, cela étant particulièrement important chez les enfants en période de croissance et les adolescents lorsque la DMO atteint approximativement 90 % de son pic. La pratique d'une activité physique pendant la période de croissance contribue à la prévention du risque d'ostéoporose en augmentant les valeurs maximales de DMO au cours de la vie (6).

Il est cependant indispensable de poursuivre cette activité physique pour optimiser son potentiel osseux...

Plusieurs travaux ont ainsi analysé la réponse osseuse à l'activité physique chez des adolescents en période péri et post pubertaire. Il a ainsi été montré, chez des femmes âgées de 18 à 25 ans, que, plus l'activité est pratiquée de façon intensive avec des impacts répétés, plus les valeurs de DMO étaient élevées (12-13). Ils mettent ainsi en évidence les effets bénéfiques de la pratique sportive sur le statut osseux de ces adolescents au début de leur vie adulte. Gustavsson et al. (14) mènent une des rares études sur une population de garçons âgés de 16 à 19 ans, pratiquant une activité physique en charge. Ils suggèrent qu'il est possible d'acquies des gains en masse osseuse, sur le long terme, aux sites exposés à la stimulation ostéogénique. Ils mettent également en évidence que les sportifs présentent une DMO et un CMO plus élevés que les non sportifs, recoupant ainsi les résultats mis en évidence pour les jeunes femmes.

Que se passe-t-il à l'âge adulte ?

Les adaptations osseuses sont optimales chez des sujets ayant débuté leur pratique sportive dès l'enfance ou à l'adolescence : le tissu osseux adulte, donc mature, serait moins sensible aux contraintes mécaniques. Chez des joueuses ayant débuté leur pratique vers 35 ans, il a été observé une augmentation de la DMO volumique au radius moyen et distal mais aucune expansion périostée sur le radius dominant (15). Ces résultats peuvent s'expliquer par l'âge de début de pratique des sujets mais aussi par leur faible niveau de pratique (loisir). En effet, chez des joueuses de niveau national ayant débuté à 26 ans, la surface totale et la surface corticale étaient plus élevées sur l'humérus dominant (16). Cette adaptation était certes deux fois plus faible sur l'os mature que sur l'os non mature mais elle était significative.

Quelle est l'intensité de pratique à privilégier ?

La pratique de l'exercice physique semble donc bénéfique et indispensable pour la préservation du capital osseux. La difficulté réside dans le fait d'adapter le type d'exercice à l'individu et de déterminer le volume d'exercice à pratiquer : cela varie selon les individus mais aussi chez un même individu, au cours de son existence. Il est donc indispensable de trouver la juste quantité d'activité physique afin d'éviter les effets délétères sur le tissu osseux.

La pratique d'un entraînement physique mal adapté peut provoquer une diminution de la minéralisation du tissu osseux. Ce phénomène a tout d'abord été observé chez la femme et apparaît comme en partie lié à l'influence de l'entraînement sur le statut hormonal. Au sein d'autres études, il a été mis en évidence une diminution constante de la DMO vertébrale à partir d'un certain seuil d'entraînement (17) ; ceci à tel point qu'il a été possible de fixer des distances parcourues à l'entraînement par semaine à partir desquelles, l'effet minéralisant de l'exercice sur l'os s'inverse. Chez l'enfant en croissance, la pratique physique intensive s'accompagne de risques ostéo-articulaire, tendineux et ligamentaires. Il est pourtant relativement difficile d'évaluer les effets de l'activité physique sur la croissance du fait de l'interaction entre ces deux phénomènes.

Un exercice physique régulier avant la maturité osseuse sera susceptible d'augmenter la masse osseuse. A l'inverse, un entraînement intense et inhabituel chez un sujet non préparé pourra provoquer une déminéralisation, voire des fractures de fatigues.

Résistance osseuse et activité physique

La DMO n'est pas le seul facteur répondant aux contraintes mécaniques et expliquant la résistance osseuse d'un individu en réponse au sport. En effet, la macroarchitecture osseuse, la répartition de la masse osseuse (illustrée par le paramètre CSMI), la microarchitecture osseuse trabéculaire ou encore l'activité du remodelage osseux sont également acteurs dans la résistance osseuse (18).

Effets de l'activité physique sur la macroarchitecture osseuse

La macroarchitecture osseuse suscite un intérêt grandissant depuis une vingtaine d'années compte tenu de son influence sur la résistance mécanique de l'os. Malgré cela, il reste encore un nombre d'études limité traitant de l'impact de l'activité physique sur la géométrie osseuse. Les premières analyses ont été menées sur radiographies (19), et ont mis en évidence les adaptations macroarchitecturales de pièces osseuses mises en contraintes, le plus souvent lors de sports unilatéraux (tennis, baseball...). Aujourd'hui, des outils novateurs en trois dimensions (tomographie (pQCT) ou l'imagerie par Résonance Magnétique (IRM)) et beaucoup plus performants sont utilisés pour évaluer la réponse osseuse aux contraintes mécaniques, en particulier celles liées à la pratique sportive.

Il a été démontré que la résistance osseuse était fortement liée à la pratique sportive. En réalité, la géométrie osseuse et les propriétés mécaniques de l'os associées à l'activité physique

semblent jouer un rôle primordial dans la détermination de la résistance osseuse.

Dans les sports unilatéraux, les différents travaux ont démontré des valeurs d'épaisseur corticale et d'aire de section significativement plus élevées du côté dominant par rapport au côté non dominant. Il a été également suggéré que l'activité physique avait un effet plus notable sur les valeurs de taille osseuse plutôt que de minéralisation osseuse⁽¹⁰⁾. Ce type d'études a été mené indifféremment chez de jeunes hommes et femmes, et analysant les membres supérieurs (9,10) mais aussi inférieurs⁽²⁰⁾ avec le même type de résultats.

En utilisant l'IRM, Bass et al.⁽²¹⁾ ont étudié l'impact de la charge mécanique liée au sport sur la taille et la forme de l'humérus chez des joueuses de tennis en période pré-, péri- et post-pubertaire. Ils ont trouvé des valeurs d'aire corticale significativement supérieures du côté dominant par rapport au côté non dominant, à chaque stade pubertaire.

Il a été mis en évidence par IRM, chez une population d'adolescentes (15-18 ans), une association positive entre la course et la géométrie osseuse au fémur⁽²²⁾ ou au tibia⁽²³⁾. En effet, ils ont montré une aire corticale, une valeur d'index de résistance osseuse et un CSMI significativement plus élevés chez les sportives comparées aux témoins. Les mêmes conclusions ont été établies avec l'utilisation du pQCT pour des populations plus jeunes⁽²⁴⁾ ou du même âge⁽²⁵⁾ et des deux sexes⁽²⁴⁾.

Effets de l'activité physique sur la microarchitecture osseuse

Les études traitant des modifications de la microarchitecture osseuse trabéculaire sous l'effet des contraintes mécaniques liées à l'activité physique restent très rares. En revanche plusieurs études ont été menées chez l'animal, montrant que suite à un entraînement physique, il y avait une augmentation du nombre de travées, une réduction des espaces inter-trabéculaires, et parfois un épaississement des travées existantes

⁽²⁶⁾. Des techniques d'analyse de texture permettent actuellement de caractériser le réseau trabéculaire via son image 2D. Ces techniques ont été appliquées sur des radiographies ou bien des coupes obtenues par tomographie ou IRM.

Ainsi, MacIntyre et al.⁽²⁷⁾ mènent une des premières études sur ce sujet chez 106 volontaires ne pratiquant pas de sport asymétrique. Après avoir imagé la structure trabéculaire des radius dominant et non dominant par pQCT, ils suggèrent que le tissu osseux trabéculaire s'adapterait positivement aux contraintes mécaniques : du côté dominant, l'index de connectivité du réseau trabéculaire était meilleur et la taille des espaces médullaires était réduite.

Très récemment, Modleski et al.⁽²⁸⁾ ont analysé à partir d'images IRM, le réseau trabéculaire du tibia proximal non dominant, chez de jeunes femmes gymnastes. Ils ont ainsi montré que la pratique d'une activité physique intense telle que la gymnastique, avait une influence positive et significative sur le réseau trabéculaire en augmentant le nombre de travées et diminuant l'espacement des travées, chez les sportives comparées aux témoins.

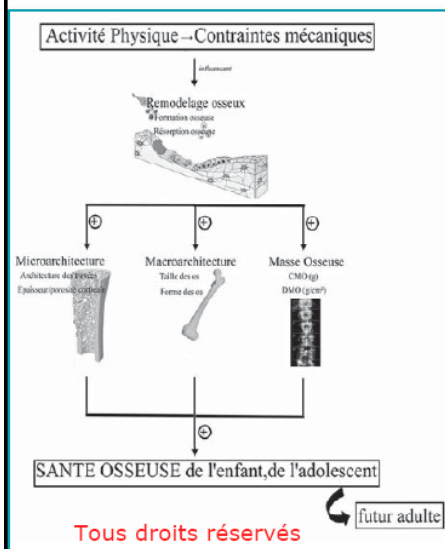
L'analyse fractale sur radiographies osseuses semble offrir des perspectives intéressantes quant à l'analyse de la microarchitecture osseuse, en particulier chez des populations de sportifs mais elle reste que très peu exploitée actuellement. Son utilisation apparaît comme novatrice et prometteuse quant à l'analyse de l'aspect qualitatif de l'os. Ducher et al.⁽²⁹⁾ ont évalué les effets de la pratique du tennis à long terme sur la microarchitecture trabéculaire osseuse. L'analyse de texture a été appliquée sur des radiographies et images IRM au niveau des avant-bras. Ces analyses ont révélé un effet de la latéralité sur la texture osseuse du radius distal dominant mais pas d'effet de la pratique du tennis à long terme (Figure 1).

Enfin, les appareils ultrasonographiques sont également utilisés pour l'analyse de la microarchitecture trabéculaire. Plusieurs études ont de ce fait, démontré que l'atténuation ultrasonore (BUA, dB/MHz) était un indicateur de la microarchitecture osseuse trabéculaire⁽³⁰⁾ et que sa valeur était significativement plus élevée chez des gymnastes filles⁽³¹⁾ et garçons⁽³²⁾ par rapport à celles des témoins non sportifs. L'ensemble de ces travaux, menés grâce à différents outils, suggèrent que la microarchitecture trabéculaire présente une plasticité spécifique et répond ainsi aux différents changements de contraintes mécaniques, en particulier ceux liés à la pratique sportive.

Effets de l'activité physique sur les facteurs métaboliques.

Comme nous l'avons précisé précédemment, l'activité physique régulière a une influence positive sur l'acquisition du capital osseux chez l'enfant, l'adolescent et le maintien de la masse osseuse chez l'adulte. Théoriquement, les marqueurs de la formation osseuse (ostéocalcine, phosphatase alcaline, PICP) augmentent en réponse à l'exercice alors que les marqueurs de la résorption (CTx, NTx, pyridinoline) sont inchangés ou diminués. En pratique, l'influence de l'exercice (aigu ou chronique) sur les variations des marqueurs osseux est négligeable chez des individus pratiquant une activité physique modérée, contrairement à des individus pratiquant à haut niveau (intensité élevée). Il semblerait donc que les

Figure 2 : Mécanismes expliquant l'influence de l'activité physique via les contraintes mécaniques, sur le statut osseux.



Tous droits réservés

RÉFÉRENCES (SUITE)

12. Bailey DA, Faulkner RA, McKay HA. (1996). Exercise Sports Science Review, Vol. 24.
13. Andreoli A, Monteleone M, Van Loan M et al. (2001) Med. Sci Sports Exerc. 33:507-11.
14. Gustavsson A, Thorsen K, Nordstrom P. (2003). Calcif Tissue Int 73:108-14.
15. Nara-Ashizawa N., Liu L.J., Higuchi T., Tokuyama K., Hayashi K., Shinsaki Y., Amagai H., Saitoh S. (2002) Bone, Vol. 30: 4, 619-623.
16. Kontulainen S., Sievänen H., Kannus P., Pasanen M., Vuori I. (2002) J Bone Miner Res, Vol. 17: 12, 2281-2289
17. Suominen. (1993). Sports Medicine, pages 316-330.
18. Lespessailles E. Chappard C., Bonnet N., Benhamou C.L. (2006) Revue du Rhumatisme. 73, 435-443.
19. Kralj H., Michaelis U., Pieper H.G., Quack G., Montag M. (1994) Am J Sports Med, Vol. 22: 6, 751-757
20. Nikander R., Sievänen H., Uusi-Rasi K. et al. (2006) Bone. 39:886-94.
21. Bass SL, Saxon L, Daly RM et al. (2002) J Bone Miner Res. 17:2274-80.
22. Duncan CS, Blinkin CJ, Kemp A et al. (2002) Med Sci Sports Exerc. 34:673-81.
23. Greene DA, Naughton GA, Briody JN et al. (2005) Br J Sports Med. 39:622-7.
24. Ward KA, Roberts SA, Adams JE et al. (2005) Bone. 36:1012-8
25. Liu L, Maruno R, Mashimo T et al. (2003) J Appl Physiol. 95:219-24.
26. Mori T, Okimoto N., Sakai A., Okazaki Y., Nakum N., Notomi T., Nakamura T. (2003) J Bone Miner Res. Vol. 18: 11, 2002-2009
27. MacIntyre N.J., Adachi J.D., Webber C.E. (1999) J Clin Densitom. Vol. 2: 4, 413-422
28. Modleski CM, Majumdar S, Dudley GA. (2007). Osteoporos Int.
29. Ducher G., Courteix D., Mème S., Magni C., Viala J.F. and Benhamou C.L. (2005) Bone. Vol. 37, pp. 457-466
30. Glüer C-C, Wu Y, Jergas M, Goldstein S.A., Genant H. 1994 Calcif Tissue Int. 55:46-52.
31. Lehtonen-Veromaa M, Mötönen T, Nuotio I, Heinonen OJ, Viikari J. (2000). Calcif Tissue Int. 66:248-54.

MÉDECINE DU SPORT

RÉFÉRENCES (SUITE)

32. Daly RM, Rich PA, Klein R, Bass S. (1999). J Bone Miner Res. 14:1222-30.
33. Nishiyama S, Tomoda S, Ohta T, Higuchi A, Matsuda I. (1988). Calcif Tissue Int. 43:150-4.
34. Eliakim A, Raisz L-G, Brasel J.A., Cooper DM. (1997). J Bone Miner Res. 12:1708-1713.
35. Nickols-Richardson S.M., O Connor P.J., Shapses S.A., Lewis R.D. (1999). J Bone Miner Res. 14:994-1002.
36. Lehtonen-Veromaa M, Mottonen T, Iijala K, Nuotio L, Leino A, Viikari J. (2000). J Clin Endocrinol Metab. 85:3726.
37. Bennell KL, Malcom SA, Khan KM, Thomas SA, Reid SJ, Brukner PD, Ebeling PR, Wark JD. (1997) Bone. 20:477-84.
38. Barr S, McKay H. (1998). Int J Sport Nutr. 8:124-142.

portifs présentent un turnover osseux plus important que les non sportifs, comme le montrent Nishiyama et al. (33), dès lors que la pratique est à intensité élevée. Les résultats obtenus quant à l'évolution des taux des marqueurs osseux varient selon les études. Eliakim et al. (34) montrent une augmentation des taux des marqueurs de formation osseuse associée à la diminution ou la stabilisation des taux de marqueurs de la résorption, chez des adolescents de 16 ans pratiquant des entraînements en endurance. Aucune modification au niveau des taux des marqueurs n'est repérable pour le groupe de non sportifs. Cependant, d'autres équipes (35,36) ne trouvent aucune différence en terme de concentrations de biomarqueurs (ostéocalcine et pyridinoline) entre un groupe de jeunes filles gymnastes et un groupe contrôle non sportif. Ces différences en terme de résultats peuvent être expliquées par la différence de population (âge, sexe), la différence en terme de nombre de sujets ou enfin la différence de marqueurs qui ont été dosés. D'autre part, Lehtonen-Veromaa et al. (36) trouvent des résultats en contradiction avec ceux d'autres auteurs (37-38) : les marqueurs osseux prédiraient les changements en terme de masse osseuse suite à la pratique d'une activité physique. Ainsi, l'activité physique aurait un effet bénéfique sur le tissu osseux, en particulier via les forces mécaniques agissant sur le tissu osseux qui stimulent la formation ostéoblastique, probablement en favorisant localement la production de facteurs de

croissance, tout en inhibant la résorption ostéoclastique (38). En conclusion, les bénéfices osseux liés à l'activité physique sont étudiés depuis de nombreuses années et ce, pour différentes populations. La période de croissance est sans doute la période la plus adaptée pour observer un effet significatif de la pratique sportive sur le squelette. Les jeunes enfants et adolescents pratiquant un sport à impacts mécaniques présentent des valeurs de DMO significativement plus élevées que les témoins, non sportifs. En revanche, il est important de préciser que cette différence n'est pas seulement liée à une modification de la répartition de la masse osseuse au sein du squelette mais également une modification de la taille, de la masse, de la géométrie ainsi que du remodelage de l'os (Figure 2). Pour les populations de jeunes enfants et d'adolescents, la pratique d'une activité physique permet de maximiser leur potentiel osseux, alors que chez le jeune adulte, elle permet de maintenir ce potentiel, et ce, plus longtemps que chez les non sportifs. Il semble essentiel de pratiquer un niveau soutenu d'activité physique tout au long de sa vie afin d'optimiser sa santé osseuse et réduire considérablement le risque d'ostéoporose. Il faut rester vigilant quant aux intensités de pratique afin que le sport ne devienne pas délétère pour le squelette et, d'une manière générale, pour l'organisme.

ACLASTA® 5 mg. Solution pour perfusion (acide zolédronique). FORME PHARMACUTIQUE, PRÉSENTATION ET COMPOSITION : Solution pour perfusion. Boîte de 1 flacon 100 ml de solution contient 5 mg d'acide zolédronique anhydre. **DONNÉES CLINIQUES - Indications thérapeutiques :** Traitement de l'ostéoporose post-ménopausale chez les patientes à risque élevé de fractures. Traitement de la maladie de Paget. **Posologie et mode d'administration :** Pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausale, la dose recommandée est une perfusion IV de 5 mg une fois par an. Pour la maladie de Paget, Aclasta® doit uniquement être prescrit par des médecins expérimentés dans le traitement de cette pathologie. La dose recommandée est une unique perfusion IV de 5 mg. Aucune donnée spécifique n'est disponible concernant un traitement répété. Il a été observé une période de rémission prolongée chez les patients répondant au traitement de la maladie de Paget après une unique administration d'Aclasta® (cf. Propriétés pharmacodynamiques). Pour plus d'informations sur la perfusion d'Aclasta®, cf. Précautions particulières d'élimination et manipulation du RÉSUMÉ des Caractéristiques du Produit. Les patients doivent être correctement hydratés avant l'administration d'Aclasta®. Cela est particulièrement important pour les patients âgés et les patients qui reçoivent un traitement diurétique. Un apport adapté en calcium et vitamine D est recommandé simultanément à l'administration d'Aclasta®. De plus, chez les patients atteints de la maladie de Paget, il est fortement conseillé d'administrer un apport en calcium-élément d'au moins 500 mg 2 fois/j pendant au moins 10 jours suivant l'administration d'Aclasta®. L'incidence des effets indésirables survient dans les 3 premiers jours suivant l'administration d'Aclasta® peut être diminuée avec du paracétamol ou de l'ibuprofène après l'administration d'Aclasta®. **Patients insuffisants rénaux :** L'utilisation d'Aclasta® n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 40 ml/min. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est ≥ 40 ml/min. **Patients insuffisants hépatiques :** Pas d'ajustement posologique. **Patients âgés (> 65 ans) :** Pas d'ajustement posologique. **Enfants et adolescents :** Ne pas utiliser dans ces groupes d'âge. **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ou à d'autres bisphosphonates. Aclasta® est contre-indiqué chez les patients ayant une hypocalcémie (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Aclasta® est contre-indiqué chez la femme enceinte ou qui allaite (cf. Grossesse et allaitement). **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :** La dose de 5 mg d'acide zolédronique doit être administrée pendant au moins 15 minutes. Aclasta® n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 40 ml/min). La créatinémie devra être mesurée avant l'administration d'Aclasta®. Les patients doivent être correctement hydratés avant l'administration d'Aclasta®. Cela est particulièrement important pour les patients âgés et les patients qui reçoivent un traitement diurétique. Prudence en cas d'administration concomitante d'Aclasta® et de médicaments susceptibles d'affecter de manière significative la fonction rénale. Une hypocalcémie préexistante doit être traitée par des apports appropriés de calcium et de vitamine D avant l'instauration du traitement par Aclasta®. Les autres troubles du métabolisme des minéraux doivent également être traités de manière efficace. Un remodelage osseux élevé est l'une des caractéristiques de la maladie de Paget. En raison du délai d'action rapide de l'acide zolédronique sur le remodelage osseux, une hypocalcémie transitoire, parfois symptomatique, peut se produire et atteindre généralement une valeur maximale dans les 10 premiers jours suivant l'administration d'Aclasta®. Un apport adapté en calcium et vitamine D est recommandé simultanément à l'administration d'Aclasta®. Il est par ailleurs fortement conseillé, chez les patients atteints de maladie de Paget, d'administrer un apport en calcium-élément d'au moins 500 mg 2 fois/j pendant au moins 10 jours suivant l'administration d'Aclasta®. Des douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires sévères et parfois invalidantes ont été rarement rapportées chez les patients traités par des bisphosphonates, y compris Aclasta®. Aclasta® contient la même substance active qu'un médicament utilisé en oncologie, Zometa® (acide zolédronique). Un patient traité par Zometa® ne doit pas être traité par Aclasta®. Ostéonécrose de la mâchoire principalement rapportée chez des patients atteints d'un cancer et traités notamment par des bisphosphonates. La plupart de ces patients recevaient aussi une chimiothérapie et des corticoïdes. La majorité des cas rapportés ont été associés à des interventions dentaires telles que l'extraction dentaire. Plusieurs présentaient des signes d'infection localisée, y compris une ostéomyélite. Faire un examen dentaire avec soins dentaires préventifs avant l'instauration d'un traitement par bisphosphonates chez des patients présentant des facteurs de risque associés. Au cours du traitement, éviter dans la mesure du possible toute intervention dentaire invasive. Pour les patients qui développent une ostéonécrose au cours du traitement, une chirurgie dentaire peut aggraver cette atteinte. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction :** Aucune étude spécifique d'interaction médicamenteuse n'a été conduite avec l'acide zolédronique. L'acide zolédronique est éliminé par excrétion rénale. Prudence en cas d'administration concomitante d'Aclasta® et de médicaments susceptibles d'affecter de manière significative la fonction rénale. **Grossesse et allaitement :** Aclasta® est contre-indiqué chez la femme enceinte ou qui allaite. **Effets indésirables :** Le pourcentage global de patients qui ont présenté des symptômes survenant après l'administration était de respectivement 44,7 %, 16,7 % et 10,2 % après la première, deuxième et troisième perfusion respectivement. L'incidence individuelle de ces symptômes après la première administration était : fièvre (7,1 %), myalgie (7,8 %), syndrome pseudo-grippal (6,9 %), arthralgie (4,8 %) et céphalée (5,1 %). L'incidence de ces symptômes a diminué nettement avec les doses successives d'Aclasta®. La majorité de ces symptômes est survenue dans les trois premiers jours suivant l'administration d'Aclasta®, a été d'intensité légère à modérée et a disparu dans les 3 jours suivant leur survenue. L'incidence des symptômes survenant dans les 3 premiers jours suivant l'administration d'Aclasta® peut être diminuée en administrant du paracétamol ou de l'ibuprofène peu après l'administration d'Aclasta®. L'incidence globale des fibrillations auriculaires était de 2,5 % (96 des 3 862) et de 1,9 % (75 des 3 862) chez les patientes recevant respectivement Aclasta® et le placebo. Le taux de fibrillations auriculaires classé comme événements indésirables graves était de 1,3 % (51 sur 3 862) chez les patients traités par Aclasta® comparé à 0,6 % (22 sur 3 862) chez les patientes recevant le placebo. Le mécanisme de l'augmentation de cette incidence des fibrillations auriculaires n'est pas connu. Les effets indésirables très fréquents (> 1/10), fréquents (> 1/100, < 1/1000) et rares (< 1/10 000, < 1/1 000 000) sont présentés ci-dessous. **Affections cardiaques :** Fréquent : Fibrillation auriculaire. **Affections du système nerveux :** Fréquent : Céphalées, vertiges. **Peu fréquent :** Léthargie, paresthésies, somnolence, tremblements, syncope, dysgueusie. **Affections oculaires :** Peu fréquent : Conjonctivite, douleur oculaire, urticaire. **Rare :** Épisclérite, iritis. **Affections de l'oreille et du labyrinthe :** Peu fréquent : Vertiges. **Affections gastro-intestinales :** Fréquent : Nausées, vomissements, diarrée. **Peu fréquent :** Dyspepsie, douleur abdominale, sécheresse buccale, œsophagite. **Affections du nez et des voies respiratoires :** Peu fréquent : Augmentation de la créatinémie. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Peu fréquent : Eruption cutanée. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** Fréquent : Myalgies, arthralgies, douleurs osseuses, douleurs rachidiennes, douleurs au niveau des extrémités. **Peu fréquent :** Confortement articulaire, douleurs de l'épaule, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, raideur articulaire. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Fréquent : Hypocalcémie. **Peu fréquent :** Anorexie. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Très fréquent : Fièvre. Fréquent : Syndrome pseudo-grippal, frissons, fatigue, asthénie, douleurs, malaise, rigidité. **Peu fréquent :** Œdème périphérique, soif. **Affections psychiatriques :** Peu fréquent : Insomnie. **Fréquent en cas de maladie de Paget uniquement :** Pour l'hypocalcémie voir ci-dessous. **Effets de classe :** Anomalie de la fonction rénale se manifestant sous forme d'une détérioration de la fonction rénale et dans de rares cas insuffisance rénale aiguë. Une insuffisance rénale a été observée après l'administration d'acide zolédronique, en particulier chez les patients présentant une altération rénale préexistante ou des facteurs de risque supplémentaires. La majorité de ces patients ont reçu une dose de 4 mg toutes les 3 à 4 semaines, mais une anomalie de la fonction rénale a également été observée chez les patients ayant reçu une seule administration. **Hypocalcémie :** Au cours d'études menées chez des patients atteints de la maladie de Paget, une hypocalcémie symptomatique a été observée chez environ 1 % des patients. Chez tous les patients, l'hypocalcémie a été résolutive. **Réactions locales :** Au cours d'une vaste étude, des réactions locales au site de perfusion, telles qu'une rougeur, un gonflement et/ou une douleur (0,7 %), ont été observées après l'administration d'acide zolédronique. **Ostéonécrose de la mâchoire :** Des cas d'ostéonécrose (principalement de la mâchoire) ont été peu fréquemment rapportés, principalement chez des patients atteints d'un cancer et traités par bisphosphonates, dont l'acide zolédronique. Beaucoup d'entre eux présentaient des signes d'infection locale y compris une ostéomyélite. La majorité des cas concernent des patients atteints d'un cancer et ayant subi une extraction dentaire ou d'autres chirurgies dentaires. L'ostéonécrose de la mâchoire présente de multiples facteurs de risque bien documentés incluant le diagnostic d'un cancer, les traitements associés et des affections associées. Il est prudent d'éviter une chirurgie dentaire dont la guérison pourrait être retardée. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES :** **Propriétés pharmacodynamiques :** Classe pharmacothérapeutique : bisphosphonate, code ATC : M03 BA 08. **DONNÉES PHARMACÉUTIQUES :** Liste I. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. EU(1)/05/008/001 (2005, révisé 05.10.2007) ; CP 365 871-1 : 1 flacon (plastique) de 100 ml (0,05 mg/ml) - boîte de 1 flacon. Prix : 410,40 euros. Remb. Séc. Soc. à 65 % dans : - Le traitement de l'ostéoporose post-ménopausale chez les patientes à risque élevé de fractures ; - chez les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse ; en l'absence de fracture, chez les femmes ayant une diminution importante de la densité osseuse (T score < -3) ou ayant un T score -2,5 associé à d'autres facteurs de risque de fracture en particulier, un âge > 60 ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie > 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone, un indice de masse corporelle < 19 kg/m², un antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent du premier degré (mère), une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans). - Le traitement de la maladie de Paget. Agée Col. TITULAIRE DE LAutorisation de mise sur le marché : Novartis Europharm Limited Wilmshurst Road Horsham West Sussex, RH12 5AB Royaume-Uni. **REPRÉSENTANT LOCAL :** Novartis Pharma S.A.S. - 2 et 4, rue Lancel Teyssier - 93200 Rueil-Malmaison - Tél : 01 55 47 50 00. Information et Communication Médicales : Tél : 01 55 47 66 00. cm.phr@novartis.com. FMI 10087.

POUR UNE INFORMATION COMPLETE, CONSULTER LE TEXTE INTEGRAL DU RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT OU LA MONOGRAPHIE VIDAL.

DOSSIER

► Rhumatologie et sport

1



S. BRÉBAN, C. JAFFRÉ, C.L. BENHAMOU

Densité osseuse et pratique sportive

Depuis les années 1970, il a largement été prouvé que la pratique sportive a un effet bénéfique sur le tissu osseux en stimulant la minéralisation osseuse au niveau des sites soumis aux contraintes mécaniques.

Il existe trois principales classes d'activité physique : les sports en charge (haltérophilie, musculation), à impacts (course à pied, tennis, sports collectifs terrestres) et "portés" (cyclisme, natation).

L'importance de la gravité a été nettement mise en évidence avec des valeurs de DMO et CMO significativement supérieures pour les pratiquants de sport en charge et à impacts, les pratiquants de sports "portés" ayant des valeurs osseuses proches de celles des témoins. Enfin, il est important de préciser que la pratique sportive mal adaptée peut se révéler néfaste pour le tissu osseux (ostéoporose précoce, fracture de fatigue...).

L'os est un tissu en perpétuel renouvellement : il se construit et se dégrade en permanence sous l'influence de facteurs internes (génétiques, hormonaux) et externes (contraintes mécaniques liées à la pratique d'une activité physique, apports nutritionnels).

II EFFET DE LA PRATIQUE SPORTIVE SUR LE TISSU OSSEUX ?

C'est dans les années 1970 [1] que les chercheurs ont suspecté un rôle favorable de l'activité physique sur la masse osseuse. Ainsi, Dalen *et al.* [2] ont montré qu'il y avait une nette augmentation (20 %) du CMO chez les coureurs en endurance confirmés. Depuis, il a largement été prouvé que l'activité physique a un effet bénéfique sur le tissu osseux, en stimulant la minéralisation osseuse au niveau des sites soumis aux contraintes mécaniques.

Depuis les années 1980, les études se sont intéressées à des sujets de plus en plus jeunes : après avoir étudié l'effet de la pratique sportive chez la femme, les chercheurs ont poussé leurs recherches chez la jeune fille [2]. Parallèlement, d'autres études, moins nombreuses, ont été menées chez des sujets plus âgés, en période péri- et post-pubertaire [3], mettant en évidence également des DMO plus élevées chez les sportifs par rapport aux non sportifs. Par ailleurs, Kannus *et al.* [4] mettent en évidence l'intérêt de commencer tôt à pratiquer afin d'optimiser la minéralisation osseuse, chez des jeunes joueuses de tennis et de squash. En effet, ils observent un bénéfice osseux de 2 à 4 fois supérieur chez les joueuses ayant débuté la pratique avant ou à la ménarche.

L'effet de la pratique sportive sur l'os a été également proposé comme moyen de prévention de l'ostéoporose [5] : la prévention de l'ostéoporose d'immobilisation passe par la pratique d'exercices de préférence isotoniques ou isométriques, et par la stimulation électrique de faible intensité et localisée. La prévention de l'ostéoporose d'une personne âgée passe également par la pratique d'exercices physiques, choisis selon les fonctions physiologiques qui doivent être maintenues. Ainsi, la mobilité articulaire est entretenue par la gymnastique ou des sports à dominance technique comme la natation et l'escrime. La minéralisation osseuse est favorisée par des sports en charge tels que le jogging, le

Unité INSERM 658, CHR, ORLÉANS.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

ski de fond et l'haltérophilie. Des sports en décharge, comme le cyclisme ou la natation, la favorisent nettement moins : généralement, les personnes pratiquant ce type de sport présentent une DMO à peu près identique à celle des sédentaires.

Finalement, la pratique de l'exercice physique semble bénéfique et indispensable pour la préservation du capital osseux. La difficulté réside dans le fait d'adapter le type d'exercice à l'individu et de déterminer le volume d'exercice à pratiquer : cela varie selon les individus mais aussi chez un même individu au cours de son existence. Il est donc indispensable de trouver la juste quantité d'activité physique afin d'éviter les effets délétères sur le tissu osseux.

II DE QUELLE FAÇON AGIT LA PRATIQUE SPORTIVE SUR LE TISSU OSSEUX ?

L'American College of Sports Medicine a énoncé plusieurs principes qui s'appliquent aux répercussions de l'activité physique sur le tissu osseux [6] :

- **La spécificité** : les adaptations osseuses observées à un site donné sont dues aux stimuli appliqués précisément sur ce site. Cette propriété pourrait expliquer les faibles valeurs de DMO observées chez certains sportifs aux sites non sollicités, le bras non dominant chez les joueurs de tennis [7] par exemple (fig. 1). De même, chez les gymnastes, les athlètes, danseurs ou culturistes [8], nous assistons à une re-répartition corporelle de la masse osseuse, avec une diminution au crâne et une augmentation aux membres et au rachis lombaire. Cela est dû à un phénomène de redistribution du calcium au profit des sites osseux soumis à de fortes contraintes mécaniques.



Fig. 1 : Le joueur de tennis, un modèle de comparaison entre le côté dominant versus le côté non dominant.

- **La surcharge** : le stimulus mécanique doit dépasser la contrainte habituelle pour qu'il y ait réponse osseuse. Le principe de surcharge est illustré par le principe du mécanostat et souligne l'importance de l'amplitude des contraintes mécaniques.

- **La réversibilité** (au moins relative) : les effets positifs sont optimisés si la pratique physique est maintenue.

- **Le capital de départ** : plus la DMO initiale du sujet est basse, plus le bénéfice attendu avec un entraînement physique est important.

- **L'entraînabilité** : la DMO maximale susceptible d'être atteinte avec un entraînement physique est propre à chaque individu. Cette valeur "plafond", fixée génétiquement, détermine l'entraînabilité du sujet : plus elle est élevée, plus les progrès potentiels du sujet sont importants.

III QUELS SPORTS POUR LA PREVENTION ET LA LUTTE CONTRE L'OSTEOPOROSE ?

1. – Sports en charge

L'activité physique en charge joue un rôle important dans le développement de l'os. En effet, les forces mécaniques agissent sur le tissu osseux en stimulant la formation ostéoblastique, probablement en favorisant localement la production de facteurs de croissance tout en inhibant la résorption ostéoclastique. Cela est particulièrement important chez les enfants en période de croissance et les adolescents lorsque la DMO atteint approximativement 90 % de son pic. Il a été bien documenté que l'os en croissance est plus sensible que l'os adulte aux contraintes mécaniques [9]. Des études récentes ont suggéré que l'augmentation de la minéralisation osseuse induite par l'exercice est dépendante de la maturité, et qu'il existe une période critique pour que la réponse de l'os aux activités en charge soit optimale pendant les premières années de la puberté et les années préménarchéales. Cela supporte l'idée que l'augmentation de la pratique d'activité physique pendant l'enfance et l'adolescence pourrait prévenir des pathologies osseuses (comme l'ostéoporose) plus tard dans la vie.

L'importance de la gravité est également illustrée par les fortes DMO trouvées chez les haltérophiles (fig. 2), et ce à plusieurs sites [10]. La musculation induit en effet des forces de flexion et de compression très importantes sur les structures osseuses. Au poids du sujet viennent s'ajouter les contraintes causées par les charges additionnelles utilisées

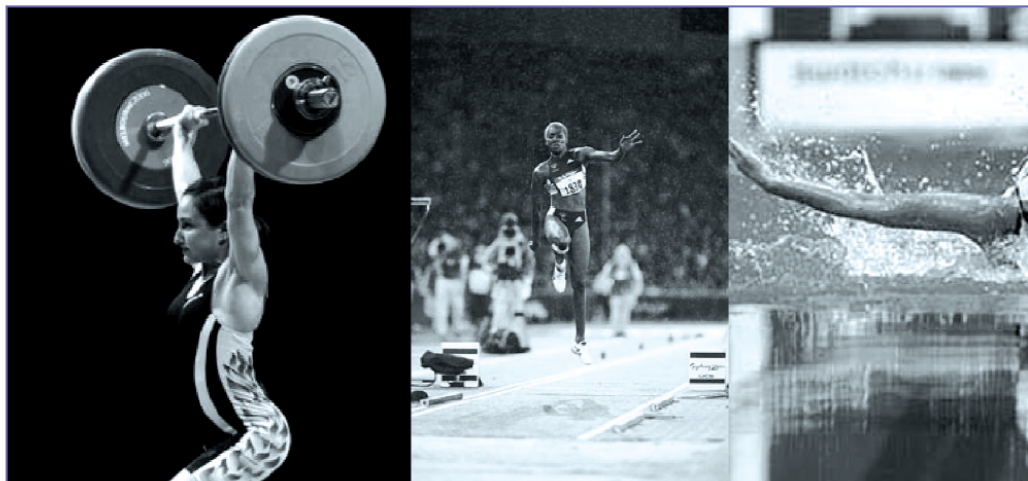


Fig. 2 : Exemples de différents types de sports : sports en charge (haltérophilie), sports à impacts (triple saut) et sports véloce (natation).

lors des différents exercices. Les différences notées entre des haltérophiles et des personnes sédentaires, en termes de DMO, sont supérieures à 10 %, voire à 20 % [10]. L'effet de la gravité s'exprime non seulement à l'échelle du corps entier mais aussi lors des mouvements de bras ou de jambes ; les contraintes qui s'appliquent au niveau des articulations sont alors proportionnelles à la masse corporelle mise en jeu et à son accélération [11].

2. – Sports à impacts

L'os peut être mis en contrainte de façon dynamique ou statique. Lors d'un triple saut par exemple, les phases d'appui alternent avec des phases d'envol : les membres inférieurs subissent donc des contraintes dynamiques (fig. 2). Lors d'un exercice de squash, le squelette doit supporter une charge additionnelle pendant toute la durée du mouvement, soit plusieurs secondes : la contrainte est statique. Les activités sportives dites "à impacts" induisent des contraintes répétées mais de courte durée, comme la course à pied, le tennis, les sports collectifs terrestres, les disciplines de saut, la gymnastique. Ce type de contraintes serait plus ostéogénique que les stimuli continus car les cellules osseuses se désensibilisent lorsque la stimulation mécanique est prolongée.

Plusieurs études transversales ont montré que les activités à impacts ont un effet positif sur la DMO [12]. Pendant la croissance, l'augmentation de la DMO est plus élevée chez des

enfants ayant suivi un entraînement favorisant les impacts que chez des enfants non entraînés. Les gains en contenu minéral osseux peuvent atteindre 10 % chez les enfants entraînés contre 5 % et moins chez les sédentaires. Chez les personnes âgées, les effets d'un entraînement à impacts sont plus controversés, la perte osseuse due au vieillissement pouvant être freinée ou bien compensée par l'exercice [13]. Enfin, pour les sports à composition corporelle haute (exemple : le rugby), les valeurs de DMO sont particulièrement élevées, et il semble essentiel de tenir compte de paramètres anthropométriques tels que la taille et/ou le poids (fig. 3).

3. – Sports en hypogravité

Les sports "portés" ou "véloce" (non ostéogéniques) tels que le cyclisme et la natation (fig. 2) sont caractérisés par des DMO plus faibles que les sports en charge ou à impacts [14]. Des valeurs de DMO similaires à celles de sédentaires ont été observées chez des nageurs et des cyclistes.

De la même façon, il a été mis en évidence que la baisse d'activité physique chez un individu provoque de graves altérations de sa structure osseuse, surtout au niveau des sites osseux soumis aux contraintes mécaniques. Des études sur les populations de cosmonautes qui évoluent dans un milieu hypogravitaire (sans contraintes mécaniques) ont ainsi été menées afin de mettre en évidence cette assertion [15].

POINTS FORTS

- L'activité physique en charge stimule la minéralisation osseuse ainsi que le remodelage osseux.
- L'activité physique renforce les valeurs de DMO et de CMO mesurées aux sites soumis aux contraintes mécaniques.
- La pratique sportive doit être contrôlée dans son intensité et sa fréquence pour rester bénéfique pour l'os et éviter les phénomènes de triade de l'athlète et/ou de surentraînement.
- L'activité physique reste bénéfique à tout âge, même si l'adolescence est la période la plus favorable pour prévenir le risque d'ostéoporose.

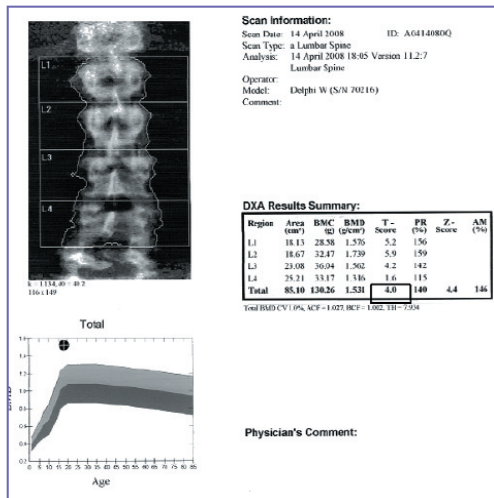


Fig. 3 : Résultat de densitométrie au rachis lombaire (L1-L4) d'un joueur de rugby de 18 ans, présentant une valeur de T-score. Cet exemple souligne l'importance de prendre en compte la composition corporelle (sujet de 195 cm pour 100 kg dont 80,1 kg de muscle).

■ MAIS LA PRATIQUE SPORTIVE PEUT AUSSI SE REVELER NEFASTE...

1. – Intensités, seuil...

Cependant, l'excès de pratique peut avoir un effet néfaste sur le tissu osseux. En effet, la pratique d'un entraînement physique mal adapté peut provoquer une diminution de la minéralisation du tissu osseux. Ce phénomène a tout d'abord été observé chez la femme et apparaît comme en partie lié à l'influence de l'entraînement sur le statut hormonal.

Au sein d'autres études, il a été mis en évidence une diminution constante de la densité osseuse vertébrale au-delà d'un

certain seuil d'entraînement [16], cela à tel point qu'il a été possible de fixer des distances parcourues à l'entraînement par semaine au-delà desquelles l'effet minéralisant de l'exercice sur l'os s'inverse.

Chez l'enfant en croissance, la pratique physique intensive s'accompagne de risques ostéo-articulaires, tendineux et ligamentaires. Il est pourtant relativement difficile d'évaluer les effets de l'activité physique sur la croissance du fait de l'interaction entre ces deux phénomènes.

Un exercice physique régulier avant la maturité osseuse sera susceptible d'augmenter la masse osseuse. À l'inverse, un entraînement intense et inhabituel chez un sujet non préparé pourra provoquer une déminéralisation, voire des fractures de fatigue.

2. – La triade de l'athlète

La triade de l'athlète est une pathologie complexe, multifactorielle, exclusivement féminine qui a été décrite à partir de 1992. Ses composantes sont les désordres alimentaires, l'aménorrhée et l'ostéoporose : elles sont interreliées dans leur étiologie, leur pathogenèse et leurs conséquences. Un entraînement intensif associé à des désordres alimentaires favorise les anomalies de la menstruation, en particulier lorsque l'apport nutritionnel est insuffisant pour couvrir les besoins énergétiques liés à la pratique sportive. D'autre part, les anomalies de la menstruation sont directement liées à la baisse de sécrétion des estrogènes, nécessaires à la résistance osseuse. De ce fait, ces deux facteurs, associés à un régime carencé (anorexie), peuvent conduire à une ostéoporose précoce ou des fractures de fatigue induites.

La pression placée sur les jeunes femmes pour atteindre ou maintenir un poids corporel trop bas est à la base du développement de la triade. Les adolescentes et les femmes s'entraînant dans les sports dans lesquels un poids corporel bas est primordial pour l'activité sportive ou l'apparence sont les plus à risque. Seuls ou en combinaison, les troubles de la triade de la femme sportive peuvent diminuer la performance physique et causer de la morbidité et la mortalité. Les troubles apparaissent principalement chez les femmes et jeunes filles pratiquant des sports à composante artistique (danse, patinage, gymnastique...), les sports à catégorie de poids (judo, lutte...), les sports d'endurance à poids bas (triathlon, cyclisme...).

Bibliographie

1. DALEN N, OLSSON KE. Bone mineral content and physical activity. *Acta Orthop Scand*, 1974; 45: 170-4.

2. BURROWS ARGOTE R, LEIVA BALICH L, LILLO GANTER R, PUMARINO CARTE H, MAYA CASTILLO L, MUZZO BENAVIDES S. Influence of physical activity upon mineralization of school age children of both sexes. *Arch Latinoam Nutr*, 1996; 46: 11-5.
3. GUSTAVSSON A, THORSEN K, NORDSTROM P. A 3-year longitudinal study of the effect of physical activity on the accrual of bone mineral density in healthy adolescent males. *Calcif Tissue Int*, 2003; 73: 108-14.
4. KANNUS P, HAAPASALO H, SANKALO M, SIEVANEN H, PASANEN M, HEINONEN A, OJA P, VUORI I. Effect of starting age of physical activity on bone mass in the dominant arm of tennis and squash players. *Ann Intern Med*, 1995; 123: 27-31.
5. BURR DB, FREDERICKSON RG, PAVLINCH C, SICKLES M, BURKART S. Intracast muscle stimulation prevents bone and cartilage deterioration in cast-immobilized rabbits. *Clin Orthop*, 1984; 189: 264-78.
6. RUTHERFORD PM. Is there a role for exercise in the prevention of osteoporotic fractures? *Br J Sports Med*, 1999; 33: 378-86.
7. HAAPASALO H, KANNUS P, SIEVANEN H, PASANEN M, UUSI-RASI K, HEINONEN A, OJA P, VUORI I. Effect of long-term unilateral activity on bone mineral density of female junior tennis players. *J Bone Miner Res*, 1998; 13: 310-9.
8. COURTEIX D, LESPESSAILLES E, OBERT P, BENHAMOU CL. Skull bone mass deficit in prepubertal highly-trained gymnast girls. *Int J Sports Med*, 1999; 20: 5: 328-33.
9. BASS S, PEARCE G, BRADNEY M, HENDRICH E, DELMAS PD, HARDING A, SEEMAN E. Exercise before puberty may confer residual benefits in bone density in adulthood: studies in active prepubertal and retired female gymnasts. *J Bone Miner Res*, 1998; 13: 500-7.
10. CHILIBECK PD, SALE DG, WEBBER CE. Exercise and bone mineral density. *Sports Med*, 1995; 19: 103-22.
11. BLIMKIE CJR, HOGLER W. Muscle-bone mutualism, mechanical loading and the mechanostat theory: a pediatric perspective. *Revista Portuguesa de Ciencias do Desporto*, 2003; 3: 22-5.
12. COURTEIX D, LESPESSAILLES E, PERES SL, OBERT P, GERMAIN P, BENHAMOU CL. Effect of physical training on bone mineral density in prepubertal girls: a comparative study between impact-loading and non-impact-loading sports. *Osteoporos Int*, 1998; 8: 152-8.
13. WOLFF I, VAN CROONENBORG JJ, KEMPER HCG, KOSTENSE PJ, TWISK JWR. The effect of exercise training programs on bone mass: a meta-analysis of published controlled trials in pre- and postmenopausal women. *Osteoporos Int*, 1999; 9: 1-12.
14. HEINONEN A, OJA P, KANNUS P, SIEVANEN H, HAAPASALO H, MANTTARI A, VUORI I. Bone mineral density in female athletes representing sports with different loading characteristics of the skeleton. *Bone*, 1995; 17: 197-203.
15. VICO L, COLLET P, GUIGNANDON A, LAFAGE-PROUST MH, THOMAS T, REHAILLIA M, ALEXANDRE C. Effects of long-term microgravity exposure on cancellous and cortical weight-bearing bones of cosmonauts. *Lancet*, 2000; 355: 1607-11.
16. SUOMINEN. Bone mineral density and long term exercise, an overview of cross-sectionnal athlete studies. *Sports Medecine*, 1993; pp. 316-30.

Introduction

Studies on human bone macroarchitecture have been developed since the mid-eighties [1] and have aroused a high scientific interest [2–6] because of its influence on bone strength. Bone mechanical strength is reflected by the stress–strain curve [7], is defined by its elasticity, ultimate strength, hardness, resistance to fatigue and is conditioned especially by the internal constitution and repartition of bone material. Bone strength is in interaction with micro and macroarchitecture (or bone geometry). The bone macroarchitecture concept includes several characteristics such as bone shape, size and cortical thickness which are very important in bone strength determination [5].

The human skeleton includes 85% of cortical bone and 15% of trabecular bone [8]. Current evidence indicates that those two types of bone do not change with age exactly in the same way, thus they must be considered as two separate functional entities. The proportions of cortical and trabecular bone differ among the skeleton. Cortical bone predominates in diaphysis of long bones with a proportion of 75% in the femoral neck and >95% in the midradius [9]. Trabecular bone is relatively predominant in the lumbar spine with a proportion of 66%, 50% in the intertrochanteric area of the femur and 25% in the femoral neck [9]. The volume of cortical bone is regulated by the formation of periosteal bone, by remodelling within haversian systems and by endosteal resorption [9]. Firstly, cortical bone is removed by endosteal resorption and resorption within the haversian system in order to increase the porosity. At the same time, periosteal formation continues and increases the diameter of cortical bone throughout life [9].

It is also well known that cortical bone plays an important role to bear the mechanical loading in the skeleton [10] and provides structural support for the body in association with trabecular bone. The strength of those types of tissue in cylindrical bones depends on geometrical properties such as cortical thickness and cross-sectional area as well as bone mass and its spatial distribution among bone [11]. The latter is embodied by the Cross Sectional Moment of inertia (CSMI) in the majority of studies dealing with bone strength [12–14]. This parameter allows the measurement of the distribution of material around a given axis and is necessary to calculate the bending stress [15]. A small increase in the external diameter of a long bone can dramatically improve its resistance to bending or torsional loading. This concept is illustrated by figure 1 which shows three different shapes of bone: we can observe that bone strength is directly proportional to its cross-sectional area. The periosteum contains specific osteogenic cells that regulate the outer shape of the bone, cortical thickness and cortical size [16, 17]. cortical bone mineral density (BMD, g/cm^2) also has been demonstrated to participate in the mechanical adaptation to loading stress [18].

Cortical bone and physical activity

Sophie Breban¹, Claude-Laurent Benhamou¹

¹INSERM Unit U658, Orleans Hospital, Orleans, France
Address for correspondence: Sophie Bréban, INSERM U658, CHR Orleans, 1 Rue Porte Madeleine, BP 2439, 45032 Orleans Cedex 1, France
E-mail: sophie.breban@chr-orleans.fr

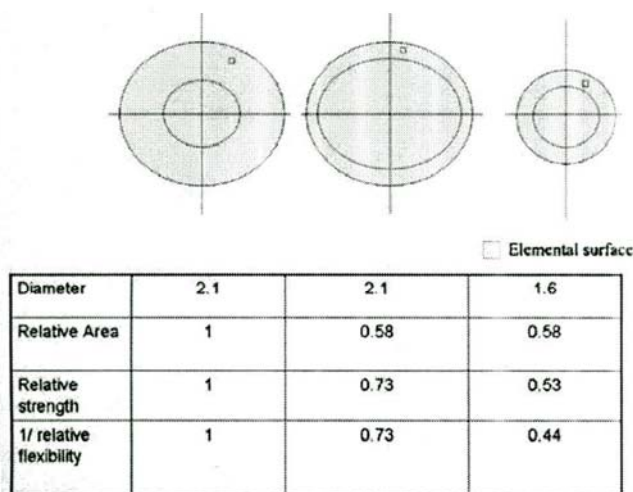


Fig. 1 Effects of architecture on bending strength and flexibility. Adopted from Currey et al. (2001)

DXA scans allow the assessment of bone mass (g), areal bone mineral density (g/cm^2) and the diagnosis of osteoporosis. Nevertheless, it is not possible to evaluate bone strength with this device. The hip structure analysis (HSA) software developed by Beck et al. uses conventional DXA scans of bone geometric properties to evaluate bone strength. It is a quite disputed method since its calculation involves BMD in the equations but it is widely used by several groups yet recently [19, 20]. Most of human bone studies relative to physical exercise were based on densitometry data. Nevertheless, three-dimensional techniques are required for the estimation of true bone volume and bone geometry. The use of peripheral quantitative computed tomography (pQCT) made a breakthrough in the understanding of the bone response to mechanical loading. This device allows, by its capacity to measure both bone mineral content and three-dimensional bone geometry at appendicular sites, to distinguish and characterize cortical and trabecular bone [21–23]. Magnetic resonance imaging (MRI) is also used to assess cortical properties. This non-ionizing three-dimensional technique has already been used to study the effects of growth [24, 25] or mechanical loading on bone geometry [14, 26–28], and is considered as a valid and reproducible method [29, 30].

Effects of physical activity on cortical bone

Bone mechanical strength has been reported to be strongly linked to physical activity. In fact, bone geometry, biomechanical and material properties associated to physical activity seem to play an important role in the determination of bone strength [14]. However, mechanical loading due to physical activity enhances bone acquisition to a much greater extent during growth [31] than in mature skeleton [32]. In the

literature, we can distinguish two methods allowing the analysis of physical activity influence on cortical bone geometry: the side-to-side comparison in athletes, or the comparison between athletes and non-athletes.

Results of side-to-side comparison studies

The advantage of this approach is that it suppresses a lot of biases encountered in case control studies such as genetic background, nutritional status, hormonal parameters, environmental factors (sun, tobacco, alcohol, drugs...), anthropometric factors (height, weight). The main observation in studies comparing dominant to non-dominant side consists in a greater cortical thickness and cross-sectional area for the dominant side, whatever bone site studied. Haapasalo et al. [22] compared dominant and non-dominant arms of male tennis players (29.8 ± 4.8 years) on five different skeletal sites: proximal humerus, humeral shaft, distal humerus, radial shaft and distal radius using peripheral QCT. The side-to-side difference in cortical area (mm^2) was significant at all bone sites ($p \leq 0.05$) and was ranging between 11.5% and 32%. Nevertheless, cortical density (mg/cm^3) was not significantly different between dominant and non-dominant arm, at all bone sites (side-to-side differences from -2.1% to 0.2%), suggesting that physical activity loading acts rather on cortical size than on cortical mineralization. In this study, at each measured site, the external diameter was significantly higher in the playing arm but the proportion of cortical area varied according to bone site. At the proximal humerus, there was a side-to-side difference of 18.5% in marrow cross-sectional area. Thus, the marrow cavity area contributed the most to the increase in external diameter, whereas at the shaft and distal part of the bone, the increase in external diameter was attributable to the increase in cortical area. Those differences seem to be due to different loading conditions, in function of bone site. Concerning bending and torsion forces, a hollow cylindrical bone, where the bone mineral mass is distributed away from the center of gravity, is a more desirable structure. On the contrary, a large cross-sectional area is more appropriate for resisting axial compressive forces [22].

The same type of study was performed in female tennis players comparing young and old starters [21]. In young starters it was found a side-to-side difference of 20% in cortical area and 15% in cortical thickness at the humeral shaft, and respectively 7% and 1% at the distal radius. In old starters, they found a side-to-side difference of 9% in cortical area and 6% in cortical thickness at the humeral shaft, and a side-to-side difference of 7% for cortical area and 6% for cortical thickness at the distal radius. This study shows that long term tennis playing is associated with a greater cortical area at the humeral shaft. It was interesting to note that the side-to-side difference in apparent cortical BMD was in favour of the non-dominant arm, even if the

difference was small and non-significant (0.7% to 1%), in both sexes. This could be due to a greater bone turnover at the loaded site and thus hypothetically a greater amount of intra-cortical resorption cavities [21, 22].

Bone geometry of the lower limbs was also investigated by pQCT. Nikander et al. [33] had studied distal tibia and tibial shaft in adult female athletes, practicing different sports: volleyball, hurdling, racket sports and soccer. At the distal tibia, athletes had thicker cortical walls on dominant side with side-to-side differences ranging from 27% to 45%. Thus, athletes showed endocortical contraction without periosteal enlargement. This observation is quite in accordance with literature about the optimum shape of tubular bones in terms of minimal weight and rigidity; relatively thick walls are indeed appropriate for coping with impact loading [34]. At the tibial shaft, each athlete group had higher cortical thickness side-to-side difference (from 8% to 17%), but the differences were not significant for cortical density. Sone et al. [10] have also studied cortical side-to-side differences in the lower limbs (tibiae) in young male athletes. In athletes, cortical BMD and cortical width were significantly greater at the non-dominant leg compared to the dominant leg (respectively, +5.4% and +5.1%). In controls, there was a significantly higher cortical width (5.1%) at the non-dominant leg whereas there was no significant difference in cortical density (0.2%) between the two legs. A cortical BMD decrease represents either an increase in cortical porosity or a decrease in mineralization density. Rapid cortical expansion causes the rapid incorporation of primary osteons at the periosteal surface, inability of osteoblasts to completely fill the resulting canal, and increased cortical porosity. These results suggested that loading stress stimulates cortical expansion during the period of skeletal growth, but may decelerate bone remodelling and create an inadequacy between cortical size increase and bone mineralization. An increase in cortical BMD after skeletal growth would occur to repair this inadequacy.

Using MRI, Bass et al. [26] have studied the effect of mechanical loading on the size and shape of mid and distal humerus in pre-, peri- and postpubertal girls who practiced tennis. They found a significant side-to-side difference in cortical area, at each pubertal stage and for both skeletal sites. There was a 7–11% greater cortical area in the prepubertal players, which was the result of a greater periosteal expansion than medullary expansion at the mid-humerus but greater periosteal expansion alone at the distal humerus. Loading during the pre and postpubertal years resulted in medullary contraction at both sites; however, this did not lead to a significant increase in the side-to-side difference in cortical area. Ducher et al. [28] also studied the effects of tennis on bone geometry of the radius by MRI, in both sexes. Side-to-side differences in cortical volume (mm^3) in female players were around 1.8% but not significant. In the same way, the differences were around 3.5% (NS) in male tennis players (Figure 2).

Results of studies comparing athletes to controls

There is an abundant literature describing the relationship between areal BMD and physical activity [35–38] but rather limited information on geometric and biomechanical adaptations resulting from sports participation [14] compared to controls. Duncan et al. [14] found a positive association between running and mid-femur geometry as well as biomechanical indices in 15–18 years old females with utilization of MRI. In fact, they found a significantly higher size-adjusted cortical cross-sectional area (CSA) in athletes compared to controls, without any difference in total bone cross-sectional area and volumetric BMD. On an other hand, runners also had a greater size-adjusted CSMI and Bone Strength Index (BSI) compared to controls. The BSI reflects the combined influences of bone mineral status and bone geometry to bone strength [14, 39]. It was calculated by using the following equation [39]: $\text{BSI} = \text{CSMI} \times \text{Volumetric Cortical BMD}$. These results suggest a positive association between mid-femur CSMI, BSI and weight bearing activity. Furthermore, the differences in BSI between athletes and controls are principally due to differences in CSMI, because cortical volumetric BMD was similar among the two groups. Consistent with Frost's theory [40], differences in BSI between athletes and controls may reflect the mechanical requirements for performance success and long term adaptations to the activity-specific mechanical loading patterns relative to sport. To conclude, skeletal adaptations appear to have been mediated mostly by changes in the distribution of mineral within periosteal compartment rather than by changes in bone mineral density itself.

In the same way, Greene et al. [13] have shown by MRI in a female middle distance runner population (16 ± 1.7 years) a significantly higher cortical cross-sectional area, BSI and CSMI and smaller medullary cavity cross-sectional area ($p=0.023$) than in controls, with a similar total cross-sectional area ($p=0.76$) at the distal tibia.

Other studies were carried through with pQCT device comparing athlete to non-athlete values. Ward et al. [41] have studied the geometric differences between the skeleton of pre-pubertal gymnasts and controls of both sexes. They found a significantly higher cortical CSA in athletes at the tibia ($p=0.02$) and mid-radius ($p=0.05$) compared to controls. Gymnasts also had higher strength strain index (SSI, mm^3) at both radius and tibia. At the mid-radius, additional bone appears to have been deposited on the periosteal surface increasing its overall SSI, its total bone volume ($p=0.005$) and cortical area. At the tibia, total bone area was not increased in gymnasts: bone was not deposited on the periosteal surface; gymnasts had a higher cortical/total bone ratio which is indicated by increased cortical area and thickness within the bone cross section. Cortical vBMD at this site did not differ among the two groups, and for both sexes. The authors conclude that each mechanical

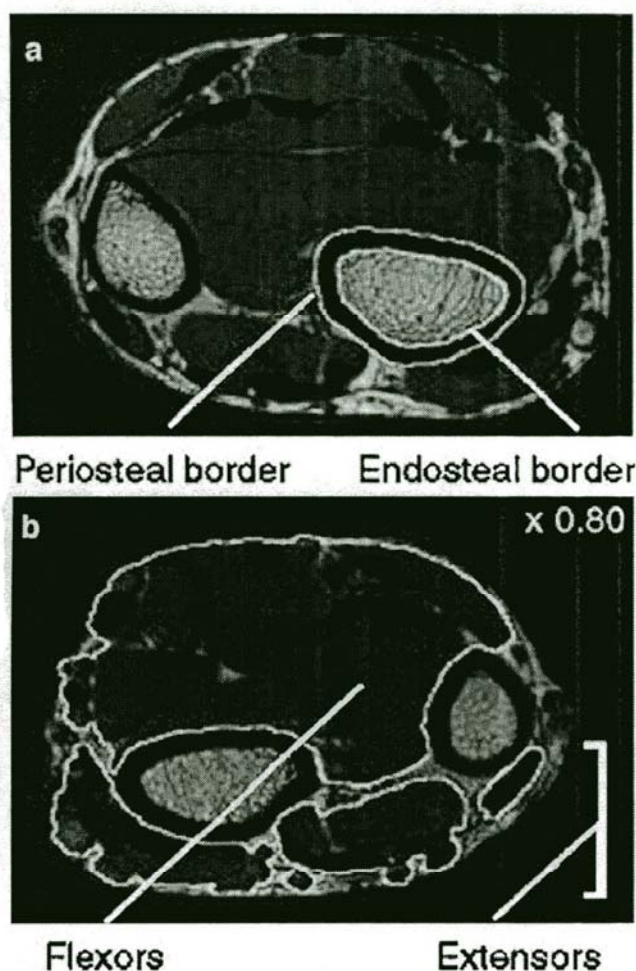


Fig. 2 An example of MRI scans of the dominant (A) and non dominant (B) forearms of a young male adult tennis player. On scan A, the trace outlines the periosteal and endosteal borders, enabling to delimit the total bone area and sub-cortical area, respectively. On scan B, the muscle groups were delineated in order to estimate the cross-sectional muscle area. For this player, the relative side-to-side differences were 7.5 % for cortical volume and 14.5 % for muscle volume (magnification: $\times 0.80$). From Ducher et al. [28], with her permission

adaptation in gymnasts is site and sex specific. Liu et al. [42] studied the effects of physical training on mid-tibia cortical bone by pQCT but in an older population than Ward et al. [41] (age 18 to 23 years). The results were similar: they found higher values of cortical BMC, periosteal area, cortical area, cortical thickness, polar moment of inertia (and SSI only in women) in jumpers compared to controls. However, there were no significant differences in cortical vBMD and endocortical area. This study confirms the conclusions of previous studies in this field [41, 43]: improvement of the mechanical properties of bone in response to weight bearing activity is related to geometric adaptation and not to vBMD. Those results also suggest that jumpers have stronger bones resisting against compressive and bending stress thanks to their higher cortical area and polar moment of inertia.

Prospective studies by pQCT

The majority of studies which assess the influence of physical activity on bone geometry were cross-sectional. Vainionpää et al. [44] carried out a 12-month high impact exercise intervention in 120 pre-menopausal women between 35 and 40 years old to evaluate the effects of exercise on bone geometry at different loading levels. The exercise group showed a significantly higher gain in bone circumference ($p=0.03$) compared to the control group at the mid-femur. The changes in cortical attenuation and CSMI correlated positively with the number of low impacts. That indicates exercise-induced changes in the cross sectional shape which were probably due to direction-specific periosteal apposition and concomitant adaptation of bone geometry. Even low-impact exercise can initiate redistribution of bone mass. Cortical thickness and bone circumference were positively associated with high impact. A 1-year intervention shows generally small gains, but if such activity is continued for several years, the cumulative influence on bone may become highly relevant [44]. Furthermore, we can underline that even small changes in bone geometry may greatly enhance ultimate failure loads [6] and fatigue resistance [45].

Muscle–bone relationship

Bones adapt their strength to the mechanical forces they undergo [46] by modelling and remodelling processes. It has been shown that muscle forces were the largest voluntary loads to which bone has to adapt in order to keep its mechanical environment stable [28, 47]. Thus, bone and muscle form an operational unit called muscle–bone unit [47]. It has been widely demonstrated that the size and shape of bones are strongly influenced by muscle activity [46, 48] and that muscle and bone are strongly linked. Thus, Heinonen et al. [43] showed strong correlations between bone parameters and muscle strength. They found a positive correlation between muscle area and cortical area in the anterolateral sector of the tibia but not in the anteromedial and posteromedial sectors of the bone. Moreover, Ducher et al. [28] showed a strong correlation between grip strength and cortical volume ($r=0.82$) of both arms (Figure 2). Nevertheless, in several other studies [49, 50] athletes displayed lower correlations between muscle strength and BMD than non-athletes as if mechanical loading acted not only via the muscle mass, but also via the impacts and vibrations on the bone tissue itself, which play a minor role in non-athletes [28]. Actually, several groups have studied the influence of vibration trials and have shown that it could enhance trabecular and cortical bone parameters [51–53]. Gilsanz et al. [51] showed that in the appendicular skeleton, the experimental group (whole body vibrations) showed a greater cortical CSA (+2.3% but not significant) with an

equivalent total CSA compared to controls. Preliminary evidences indicated that low-magnitude high frequency strains can inhibit bone loss in postmenopausal women [53] and increase bone acquisition in children with disabling conditions [54]. However, several discrepancies persisted with other studies that showed minimal or inexistent effects on bone of such vibration interventions [55, 56].

As physical activity shows a beneficial effect on bone tissue, hypogravity or inactivity are deleterious for bone parameters and have been thought to induce osteoporosis because of reduced weight-bearing [57]. After hypogravity exposure, total bone mass and spatial distribution of bone mineral changed [58]. In this way, significant bone loss in tibial cortical and trabecular bone has been shown by MRI in cosmonauts [57]. It has also been demonstrated by pQCT a significant decrease in cortical vBMD ($p=0.02$), cortical mass ($p<0.001$) and cortical volume ($p=0.02$) at the femoral neck, just after the flight [58].

Conclusion

It appears that athletes of both sexes are advantaged in bone strength at loading bone sites compared to non-athlete controls. On an other hand, the unilateral loading model provides the opportunity to investigate the real effect of physical activity on bone geometry. All the studies suggest that weight bearing activities are positively associated with cortical adaptations which favoured a bone strength increase. Adaptation in bone geometry appears to be mainly due to periosteal apposition and redistribution of bone mass without any significant change in vBMD. Muscle forces also seem to play a central role in bone response to loading, as well as impacts and vibrations.

Acknowledgments

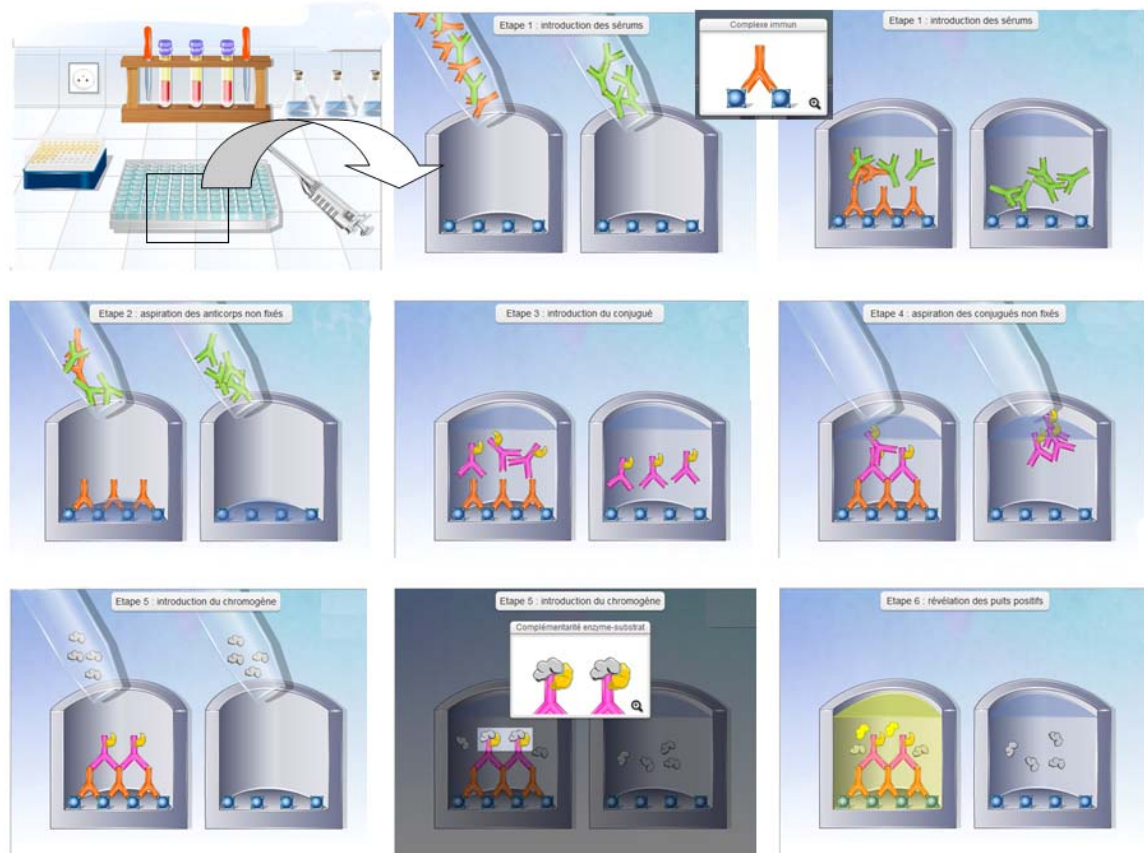
The figure 2 of this article was published in Bone, 37(4), Ducher G, Courteix D, Meme S, Magni C, Viala JF, Benhamou CL. Bone geometry in response to long-term tennis playing and its relationship with muscle volume: a quantitative magnetic resonance imaging study in tennis players, pp 457–66, Copyright Elsevier (2005).

Cortical bone and physical activity

1. Ruff CB, Hayes CE (1984) Bone-mineral content in the lower limb. Relationship to cross-sectional geometry. *J Bone Joint Surg Am* 66(7):1024–1031
2. Seeman E (1998) Editorial: growth in bone mass and size - Are racial and gender differences in bone mineral density more apparent than real? *J Clin Endocrinol Metab* 83(5):1414–1419
3. Seeman E (2001) Sexual dimorphism in skeletal size, density, and strength. *J Clin Endocrinol Metab* 86(10):4576–4584
4. Seeman E (2002) An exercise in geometry. *J Bone Miner Res* 17(3):373–380
5. Seeman E (2003) Periosteal bone formation - a neglected determinant of bone strength. *N Engl J Med* 349(4):320–323
6. Järvinen TL, Kannus P, Sievänen H (1999) Have the DXA-based exercise studies seriously underestimated the effects of mechanical loading on bone? *J Bone Miner Res* 14(9):1634–1635
7. Currey JD (2001) Bone strength: what are we trying to measure? *Calcif Tissue Int* 68:205–210
8. Seeman E, Wahner HW, Offord KP et al. (1982) Differential effects of endocrine dysfunction on the axial and the appendicular skeleton. *J Clin Invest* 69:1302–1309
9. Mundy GR (1999) Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism (Fourth edition). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
10. Sone T, Imai Y, Joo YI et al. (2006) Side-to-side differences in cortical bone mineral density of tibiae in young male athletes. *Bone* 38(5):708–713
11. Bouxsein ML (2005) Determinants of skeletal fragility. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 19(6):897–911
12. Vainionpää A, Korpelainen R, Sievänen H et al. (2007) Effect of impact exercise and its intensity on bone geometry at weight-bearing tibia and femur. *Bone* 40(3):604–611
13. Greene DA, Naughton GA, Briody JN et al. (2005) Bone strength index in adolescent girls: does physical activity make a difference? *Br J Sports Med* 39(9):622–627
14. Duncan CS, Blimkie CJ, Kemp A et al. (2002) Mid-femur geometry and biomechanical properties in 15- to 18-yr-old female athletes. *Med Sci Sports Exerc* 34(4):673–681
15. Turner CH, Burr DB (1993) Basic biomechanical measurements of bone: a tutorial. *Bone* 14(4):595–608
16. Epstein S (2007) Is cortical bone hip? What determines cortical bone properties? *Bone*
17. Allen MR, Hock JM, Burr DB (2004) Periosteum: biology, regulation, and response to osteoporosis therapies. *Bone* 35(5):1003–1012
18. Lai YM, Qin L, Hung VW et al. (2005) Regional differences in cortical bone mineral density in the weight-bearing long bone shaft—a pQCT study. *Bone* 36(3):465–471
19. Burnham JM, Shults J, Petit MA et al. (2007) Alterations in proximal femur geometry in children treated with glucocorticoids for Crohn disease or nephrotic syndrome: impact of the underlying disease. *J Bone Miner Res* 22(4):551–559
20. Kaptoge S, Jakes RW, Dalzell N et al. (2007) Effects of physical activity on evolution of proximal femur structure in a younger elderly population. *Bone* 40(2):506–515
21. Kontulainen S, Sievänen H, Kannus P et al. (2003) Effect of long-term impact-loading on mass, size, and estimated strength of

- humerus and radius of female racquet-sports players: a peripheral quantitative computed tomography study between young and old starters and controls. *J Bone Miner Res* 18(2):352–359
22. Haapasalo H, Kontulainen S, Sievanen H et al. (2000) Exercise-induced bone gain is due to enlargement in bone size without a change in volumetric bone density: a peripheral quantitative computed tomography study of the upper arms of male tennis players. *Bone* 27(3):351–357
 23. Sievanen H, Koskue V, Rauhio A et al. (1998) Peripheral quantitative computed tomography in human long bones: evaluation of in vitro and in vivo precision. *J Bone Miner Res* 13(5):871–882
 24. Hogler W, Blimkie CJ, Cowell CT et al. (2003) A comparison of bone geometry and cortical density at the mid-femur between prepuberty and young adulthood using magnetic resonance imaging. *Bone* 33(5):771–778
 25. McKay HA, Sievanen H, Petit MA et al. (2004) Application of magnetic resonance imaging to evaluation of femoral neck structure in growing girls. *J Clin Densitom* 7(2):161–168
 26. Bass SL, Saxon L, Daly RM et al. (2002) The effect of mechanical loading on the size and shape of bone in pre-, peri-, and postpubertal girls: a study in tennis players. *J Bone Miner Res* 17(12):2274–2280
 27. Daly RM, Saxon L, Turner CH et al. (2004) The relationship between muscle size and bone geometry during growth and in response to exercise. *Bone* 34(2):281–287
 28. Ducher G, Courteix D, Meme S et al. (2005) Bone geometry in response to long-term tennis playing and its relationship with muscle volume: a quantitative magnetic resonance imaging study in tennis players. *Bone* 37(4):457–466
 29. Hong J, Hipp JA, Mulkern RV et al. (2000) Magnetic resonance imaging measurements of bone density and cross-sectional geometry. *Calcif Tissue Int* 66(1):74–78
 30. Woodhead HJ, Kemp AF, Blimkie CJR et al. (2001) Measurement of midfemoral shaft geometry: repeatability and accuracy using magnetic resonance imaging and dual-energy X-ray absorptiometry. *J Bone Miner Res* 16(12):2251–2259
 31. Bradley M, Pearce G, Naughton G et al. (1998) Moderate exercise during growth in prepubertal boys: changes in bone mass, size, volumetric density, and bone strength: a controlled prospective study. *J Bone Miner Res* 13(12):1814–1821
 32. Cavanaugh DJ, Cann CE (1988) Brisk walking does not stop bone loss in postmenopausal women. *Bone* 9(4):201–204
 33. Nikander R, Sievanen H, Uusi-Rasi K et al. (2006) Loading modalities and bone structures at nonweight-bearing upper extremity and weight-bearing lower extremity: a pQCT study of adult female athletes. *Bone* 39(4):886–894
 34. Currey JD (2001) Bone strength: what are we trying to measure? *Calcif Tissue Int* 68(4):205–210
 35. Bailey DA, Faulkner RA, McKay HA (1996) Growth, physical activity, and bone mineral acquisition. *Exerc Sport Sci Rev* 24:233–266
 36. Courteix D, Lespessailles E, Jaffre C et al. (1999) Bone material acquisition and somatic development in highly trained girl gymnasts. *Acta Paediatr* 88:803–808
 37. Andreoli A, Monteleone M, Van Loan M et al. (2001) Effects of different sports on bone density and muscle mass in highly trained athletes. *Med Sci Sports Exerc* 33:507–511
 38. Gustavsson A, Thorsen K, Nordstrom P (2003) A 3-year longitudinal study of the effect of physical activity on the accrual of bone mineral density in healthy adolescent males. *Calcif Tissue Int* 73:108–114
 39. Ferretti JL, Capozza RF, Zanchetta JR (1996) Mechanical validation of a tomographic (pQCT) index for noninvasive estimation of rat femur bending strength. *Bone* 18(2):97–102
 40. Frost HM (1987) The mechanostat: a proposed pathogenic mechanism of osteoporoses and the bone mass effects of mechanical and nonmechanical agents. *Bone Miner* 2(2):73–85
 41. Ward KA, Roberts SA, Adams JE et al. (2005) Bone geometry and density in the skeleton of pre-pubertal gymnasts and school children. *Bone* 36(6):1012–1018
 42. Liu L, Maruno R, Mashimo T et al. (2003) Effects of physical training on cortical bone at midtibia assessed by peripheral QCT. *J Appl Physiol* 95(1):219–224
 43. Heinonen A, Sievanen H, Kannus P et al. (2002) Site-specific skeletal response to long-term weight training seems to be attributable to principal loading modality: a pQCT study of female weightlifters. *Calcif Tissue Int* 70(6):469–474
 44. Vainionpaa A, Korpelainen R, Sievanen H et al. (2007) Effect of impact exercise and its intensity on bone geometry at weight-bearing tibia and femur. *Bone* 40(3):604–611
 45. Warden SJ, Hurst JA, Sanders MS et al. (2005) Bone adaptation to a mechanical loading program significantly increases skeletal fatigue resistance. *J Bone Miner Res* 20(5):809–816
 46. Rittweger J, Beller G, Ehrig J et al. (2000) Bone-muscle strength indices for the human lower leg. *Bone* 27(2):319–326
 47. Schoenau E, Neu CM, Beck B et al. (2002) Bone mineral content per muscle cross-sectional area as an index of the functional muscle-bone unit. *J Bone Miner Res* 17(6):1095–1101
 48. Burr DB (1997) Muscle strength, bone mass, and age-related bone loss. *J Bone Miner Res* 12(10):1547–1551
 49. Alfredson H, Nordstrom P, Lorentzon R (1996) Total and regional bone mass in female soccer players. *Calcif Tissue Int* 59(6):438–442
 50. Nordstrom P, Thorsen K, Bergstrom E et al. (1996) High bone mass and altered relationships between bone mass, muscle strength, and body constitution in adolescent boys on a high level of physical activity. *Bone* 19(2):189–195
 51. Gilsanz V, Wren TA, Sanchez M et al. (2006) Low-level, high-frequency mechanical signals enhance musculoskeletal development of young women with low BMD. *J Bone Miner Res* 21(9):1464–1474
 52. Rubin C, Turner AS, Muller R et al. (2002) Quantity and quality of trabecular bone in the femur are enhanced by a strongly anabolic, noninvasive mechanical intervention. *J Bone Miner Res* 17(2):349–357
 53. Rubin C, Recker R, Cullen D et al. (2004) Prevention of postmenopausal bone loss by a low-magnitude, high-frequency mechanical stimuli: a clinical trial assessing compliance, efficacy, and safety. *J Bone Miner Res* 19(3):343–351
 54. Ward K, Alsop C, Caulton J et al. (2004) Low magnitude mechanical loading is osteogenic in children with disabling conditions. *J Bone Miner Res* 19(3):360–369
 55. Wallace BA, Cumming RG (2000) Systematic review of randomized trials of the effect of exercise on bone mass in pre- and postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 67(1):10–18
 56. Wolff I, van Croonenborg JJ, Kemper HC et al. (1999) The effect of exercise training programs on bone mass: a meta-analysis of published controlled trials in pre- and postmenopausal women. *Osteoporos Int* 9(1):1–12
 57. Vico L, Collet P, Guignandon A et al. (2000) Effects of long-term microgravity exposure on cancellous and cortical weight-bearing bones of cosmonauts. *Lancet* 355(9215):1607–1611
 58. Lang T, LeBlanc A, Evans H et al. (2004) Cortical and trabecular bone mineral loss from the spine and hip in long-duration spaceflight. *J Bone Miner Res* 19(6):1006–1012

Annexe 12 : Méthode de dosage par ELISA



Sophie BRÉBAN

Effets de l'activité physique de haut niveau sur la masse, l'architecture et le métabolisme osseux chez de jeunes adultes des deux sexes (16-30 ans).

Résumé : Les contraintes mécaniques liées à la pratique physique jouent un rôle prépondérant dans l'optimisation de la masse, la géométrie et le métabolisme osseux. Pour ce travail, nous avons suivi pendant deux années une cohorte de 170 personnes âgées de 16-28 ans, pratiquant ou non un sport de haut niveau (>6heures/semaine). Nous avons décrit que lorsque la pratique sportive était débutée à l'adolescence et maintenue à l'âge adulte, le statut osseux était significativement meilleur par rapport à des individus non sportifs. D'autre part, plus les impacts mécaniques et l'intensité de pratique étaient élevés plus les valeurs osseuses biologiques de formation et densitométriques étaient importantes. Nous avons confirmé l'implication de la leptine et de l'insuline dans le métabolisme énergétique. Nous avons également validé une méthode novatrice d'analyse du tibia par la DXA et avons démontré que ce site osseux répondait fortement aux contraintes mécaniques. Afin d'étudier un modèle de masse corporelle extrême, nous avons spécifiquement étudié les rugbymen. Ils présentaient une hypoleptinémie significative avec une masse grasse similaire à celle des témoins, d'où probablement un effet direct de l'exercice physique sur le métabolisme de la leptine. Enfin, nous avons démontré que les paramètres osseux biologiques et densitométriques ne semblent plus évoluer significativement sur la période d'étude de deux ans. Les Pics de Masse et de Géométrie Osseuse semblent donc atteints, indépendamment du sexe et du statut sportif pour ce type de population d'adultes jeunes.

Mots clés : Activité Physique, Jeunes adultes, Tissu Osseux, Pic de Masse Osseuse, Adipokines, DXA, Ultrasons.

Influence of high level physical activity on bone mass, architecture and metabolism in young adults of sexes (16-30 years).

Summary: Mechanical strains induced by physical activity play an important role in bone mass, geometry and metabolism optimization. For this work, we have followed during 2 years, a cohort of 170 persons aged 16-30 years, who practiced or not a high level weight bearing sport (>6hours/week). We have described that when the practice was initiated during adolescence and maintained during adulthood, bone status was significantly greater compared to sedentary controls. Moreover, the more the mechanical impacts and practice intensity were, the higher bone formation rates and densitometry parameters were. We have confirmed the leptin and insulin implication in energy metabolism. We have also validated a new method to assess tibia bone parameters with DXA and we have demonstrated that this bone site strongly responded to mechanical strains. On the other hand, we have specifically studied rugby players as a model of "extreme" body composition. We have observed a significant hypoleptinaemia compared to controls whereas they had a similar fat mass: "extreme" practice would have a depressive action on leptin metabolism. Finally, we have showed that biology and densitometry bone parameters did not significantly evaluate whatever the bone site: Peak Bone Mass and Geometry appeared to be reached, independently of sex and sport status.

Keywords: Physical Activity, Young adults, Bone Tissue, Peak Bone Mass, Adipokines, DXA, QUS.



**Laboratoire INSERM U658
CHR Orléans – 1 Rue Porte
Madeleine
BP2439 – 45 032 Orléans Cedex 1**

