

Utilisation des marqueurs du remodelage osseux dans l'ostéoporose

Jean-Claude Souberbielle
Laboratoire d'explorations
fonctionnelles
Hôpital Necker-
Enfants malades - Paris

Deux articles consacrés à l'importante question de l'ostéoporose ont été rédigés par le Dr Jean-Claude Souberbielle. Le premier d'entre eux sur les "Utilisations des marqueurs du remodelage osseux dans l'ostéoporose" paraît dans ce numéro, le second intitulé "Exploration biologique des ostéoporoses : recherche d'une cause d'ostéoporose secondaire" paraîtra dans le prochain 10 000 Bio.

Définition de l'ostéoporose

L'ostéoporose est un problème de santé publique important, en constante augmentation (en relation avec le vieillissement de la population), et pour lequel un certain nombre d'examen biologiques sont maintenant considérés comme nécessaires, bien qu'encore relativement peu prescrits.

L'ostéoporose est une pathologie du squelette caractérisée par une diminution de la densité et une altération de la qualité osseuse et ayant pour conséquence une augmentation du risque de fracture. La mesure de la densité minérale osseuse (DMO) par absorptiométrie biphotonique aux rayons X a permis une autre définition de l'ostéoporose. On utilise alors l'expression en T-score correspondant au nombre d'écart-types par rapport à la DMO moyenne obtenue dans une population d'adultes de 20-25 ans du même sexe et de la même origine ethnique.

- L'ostéoporose est ainsi définie par une **DMO \leq -2,5 T-score (c'est-à-dire 2,5 écarts-types au-dessous de la moyenne des adultes jeunes) quel que soit le site osseux mesuré.**
- Une situation intermédiaire entre la "normalité" et l'ostéoporose et appelée **ostéopénie** est définie par une DMO comprise entre -1 et -2,5 T-score.

Définition densitométrique de l'ostéoporose

normal	DMO $>$ -1 T-score
ostéopénie	DMO entre -1 et -2,5 T-score
ostéoporose	DMO \leq ou $=$ à -2,5 T-score
ostéoporose sévère ou compliquée	ostéoporose avec une ou plusieurs fractures ostéoporotiques

Cette définition densitométrique souligne également le fait que l'ostéoporose n'est pas obligatoirement accompagnée de fractures mais se caractérise par une augmentation du risque fracturaire (chaque diminution de DMO d'un écart-type doublant approximativement le risque fracturaire). Lorsque des fractures sont associées à une DMO basse, on parle d'ostéoporose sévère ou compliquée.

Utilisation des marqueurs du remodelage osseux

Quelle que soit son étiologie (cf prochain numéro du 10 000 Bio), une perte osseuse est la conséquence d'une balance négative entre l'activité des ostéoblastes (formation osseuse) et celle des ostéoclastes (résorption osseuse). Des dosages biologiques permettant d'évaluer l'activité de ces deux types cellulaires et appelés marqueurs du remodelage osseux, ont été développés ces 15 dernières années. On les classe traditionnellement en **marqueurs de la formation** (les plus intéressants sont l'ostéocalcine, la phosphatase alcaline osseuse et le P1NP) et en **marqueurs de la résorption**. Les plus intéressants de ces marqueurs de résorption sont la désoxypyridinoline (DPD) et les télo-peptides associés, CTX et NTX. Le calcul de l'index de Nor-din (rapport calciurie sur créatininurie sur des urines de deux heures prélevées le matin à jeun) et le dosage de l'hydroxyprolinurie sont maintenant obsolètes en tant que marqueurs osseux (la calciurie à jeun, tout comme le calcul du taux de réabsorption des phosphates gardent toutefois toute leur importance dans le cadre des bilans phospho-calciques). Ces marqueurs ont longtemps été considérés comme des paramètres de recherche sans application clinique évidente et ce n'est que depuis peu que leur utilisation à l'échelon individuel, c'est-à-dire en routine clinique, est acceptée. Plusieurs articles de consensus ont même été publiés récemment proposant des directives quant à leur bonne utilisation analytique [3] et clinique [2 ; 4 ; 5], tout au moins dans le domaine de l'ostéoporose post-ménopausique. On peut schématiquement définir deux applications principales pour les marqueurs osseux dans ce domaine clinique tout en sachant qu'une enquête publiée récemment par un groupe de la Société française de biologie clinique (SFBC) [7] a montré que les recommandations des experts étaient loin d'être correctement appliquées en France.

Marqueurs de formation

- Ostéocalcine (OC)
- Ostéocalcine non carboxylée
- Phosphatase alcaline osseuse (PAO)
- P1CP
- P1NP

Marqueurs de résorption

- Phosphatase acide tartrate résistante (TRAP)
- Hydroxyproline
- Pyridinoline
- Désoxypyridinoline (DPD)
- Télopeptides du collagène de type I : β CTX (β cross-laps) et NTX
- α CTX (α cross-laps)
- CTX-MMP (ICTP)
- Peptide hélicoïdal 620-633

Marqueurs du remodelage osseux

1. Aide à la décision thérapeutique

Si la décision de traiter ne pose en général pas de problème devant une ostéoporose fracturaire ou une DMO très basse, il n'en est pas de même chez des femmes ayant une DMO basse, mais non effondrée et sans fracture. Le clinicien pourra alors s'appuyer dans sa décision sur des facteurs de risque surajoutés, comme un faible poids corporel, un antécédent familial d'ostéoporose ou une élévation de la concentration de certains marqueurs osseux.

Une concentration d'un marqueur osseux spécifique de la résorption (et non d'un marqueur de la formation) au-dessus des valeurs de référence préménopausiques (ce point est très important) prédit un risque de perte osseuse rapide et une augmentation du risque fracturaire indépendamment de la DMO et incite donc à proposer un traitement (la normalité du marqueur étant donc en faveur d'une abstention thérapeutique en l'absence d'autres facteurs de risque). On peut noter que bien que les valeurs de référence soient obtenues chez des femmes non ménopausées, la connaissance des valeurs obtenues chez des femmes ménopausées en bonne santé et sans traitement hormonal substitutif (THS) est importante car une valeur supérieure au 95^e percentile de ce groupe doit inciter à rechercher une cause métabolique à ce très haut remodelage.

2. Suivi thérapeutique

Les médicaments anti-ostéoporotiques utilisés actuellement agissent principalement en diminuant la résorption osseuse (seul le traitement séquentiel par la PTH injectable stimule la formation osseuse, mais son utilisation est pour le moment limitée à des ostéoporoses fracturaires sévères). Il s'agit, soit des THS, soit des modulateurs sélectifs du récepteur des estrogènes (comme le raloxifène) ou des bisphosphonates per os (étidronate, alendronate, risédronate). Pour cette dernière classe de médicaments (dont l'efficacité anti-fracturaire est bien démontrée), il faut souligner que, du fait de la mauvaise absorption intestinale, des précautions d'emploi sont nécessaires pour optimiser l'efficacité du traitement avec pour conséquences des problèmes d'observance. L'évaluation de l'efficacité du traitement (et/ou de l'observance) est difficile avec la mesure de la DMO car, en raison de la reproductibilité à court terme de la technique densitométrique, deux ans au moins sont

nécessaires entre deux mesures pour observer un changement significatif. **En revanche, si le traitement est efficace, une diminution significative peut être observée après trois mois de traitement avec les marqueurs de résorption et six mois avec les marqueurs de formation, prédisant un gain de DMO dans les deux ans et une réduction du risque fracturaire [1]** (la définition d'une diminution significative dépend du dosage effectué et doit être donnée par le laboratoire). Cette information peut apporter à certaines patientes la motivation pour continuer le traitement.

A noter que la mesure de la DPD libre n'est pas indiquée pour suivre un traitement par bisphosphonates [6]. A noter également que le suivi thérapeutique par les marqueurs osseux impose théoriquement **leur mesure avant traitement** afin de déterminer à la fois leur diminution (en pourcentage) et leur valeur absolue sous traitement (qui devrait en théorie être revenue dans les valeurs préménopausiques). Attention toutefois à ne pas mesurer ces marqueurs trop près d'une fracture (moins de 6 mois) sous peine de surestimation majeure !

3. Quel(s) marqueur(s) choisir ?

En tenant compte des différentes recommandations et si on désire n'utiliser qu'un seul marqueur pour ces deux indications cliniques, le choix est donc limité à la mesure des télopeptides, CTX ou NTX ou éventuellement la DPD totale dont le dosage est toutefois beaucoup plus compliqué que celui des deux paramètres précédents. En effet, seuls les marqueurs de la résorption sont conseillés pour la première indication alors que tous les marqueurs sont efficaces pour la seconde indication, sauf la DPD libre pour le suivi des bisphosphonates. Les dosages des télopeptides sont faciles et reproductibles et ne nécessitent pas de précautions spéciales si ce n'est des prélèvements effectués le matin à jeun. Ils sont disponibles en routine et ne sont pas très chers (B 90) par comparaison au coût des traitements. Les valeurs de référence à utiliser doivent être obtenues chez des femmes non ménopausées de 30 à 45 ans, 40 à 50 % des femmes ménopausées sans THS ayant alors une valeur supérieure à ces seuils, suggérant un haut remodelage osseux.

Cette position personnelle, quant au choix du marqueur, est basée entre autres sur le fait que les traitements, ayant fait la preuve d'une efficacité anti-fracturaire et actuellement disponibles sont principalement des inhibiteurs de la résorption osseuse.

Lorsque dans un avenir proche, des traitements efficaces sur les fractures avec un mode d'action passant par une stimulation de la formation osseuse seront largement utilisés (comme la PTH en séquentiel ou le ranelate de strontium), il sera logique de réutiliser plus largement les marqueurs de formation (ostéocalcine, phosphatase alcaline osseuse ou plus probablement P1NP). Ces marqueurs seront certainement utiles pour le suivi thérapeutique, mais il conviendra également de tester l'hypothèse qu'une ostéoporose à bas remodelage bénéficiera plus particulièrement d'un traitement stimulant la formation alors qu'une ostéoporose à haut remodelage relèvera plus d'un inhibiteur de la résorption.

Bibliographie

- 1 - BJARNASON NH, SARKAR S, DUONG T, MITLAK B, DELMAS P, CHRISTIANSEN C. SIX AND TWELVE MONTH CHANGES IN BONE TURNOVER ARE RELATED TO REDUCTION IN VERTEBRAL FRACTURE RISK DURING 3 YEARS OF RALOXIFENE TREATMENT IN POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS. *OSTEOPOROSIS INT* 2001; 12: 922-930.
- 2 - DELMAS P, EASTELL R, GARNERO P, SEIBEL M, STEPAN J. THE USE OF BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE TURNOVER IN THE MANAGEMENT OF POST-MENOPAUSAL OSTEOPOROSIS. *OSTEOPOROSIS INT* 2000; 11 Suppl 6: 2-17.
- 3 - GARNERO P, BIANCHI F, CARLIER MC, GENTY V, KAMEL S, KINDERMANS C, PLOUVIER E, PRESSAC M, SOUBERBIELLE JC (GROUPE DE TRAVAIL SFBC, MARQUEURS BIOCHIMIQUES DU REMODELAGE OSSEUX). LES MARQUEURS BIOLOGIQUES DU REMODELAGE OSSEUX : VARIATIONS PRÉ-ANALYTIQUES ET RECOMMANDATIONS POUR LEUR UTILISATION. *ANN BIOL CLIN* 2000; 58: 683-704.
- 4 - MILLER P, BARAN D, BILEZIKIAN J, GREENSPAN S, LINDSAY R, RIGGS L, WATTS N. PRACTICAL APPLICATIONS OF BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE TURNOVER. CONSENSUS OF AN EXPERT PANEL. *J CLIN DENSITOMETRY* 1999; 2: 323-342.
- 5 - NISHIZAWA Y, NAKAMURA T, OHATA H, KUSHIDA K, GORAI I, SHIRAKI M, FUKUNAGA M, HOSOI T, MIKI T, NAKATSUKA K, MIURA M. GUIDELINES ON THE USE OF BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE TURNOVER IN OSTEOPOROSIS. *J BONE MINER METAB* 2001; 19: 338-344.
- 6 - RANDALL AG, KENT GN, GARCIA-WEBB P, BHAGAT CI, PEARCE DJ, GUTTERIDGE DH, PRINCE RL, STEWART G, STUCKEY B, WILL RK, RETALLACK RW, PRICE RI, WARD I. COMPARISON OF BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE TURNOVER IN PAGET DISEASE TREATED WITH PAMIDRONATE AND A PROPOSED MODEL FOR THE RELATIONSHIPS BETWEEN MEASUREMENTS OF THE DIFFERENT FORMS OF PYRIDINOLINE CROSS-LINKS. *J BONE MINER RES* 1996; 11: 1176-1184.
- 7 - SOUBERBIELLE JC, CARLIER MC, BIANCHI F, GENTY V, JACOB N, JAMEL S, KINDERMANS C, PLOUVIER E, PRESSAC M, GARNERO P. ENQUETE SUR LA PRESCRIPTION DES MARQUEURS DU REMODELAGE OSSEUX EN MILIEU HOSPITALIER. *ANN BIOL CLIN* 2002 60: 571-579.

L'avis d'un utilisateur du β CrossLaps sérique

Dr B. Chenuau, Praticien Hospitalier - Paris, Hôpital Cochin, Laboratoire de Biochimie A (Dr Ekindjian)

Quels sont les examens utiles dans l'exploration des ostéoporoses ?

L'ostéodensitométrie (DMO) permet d'évaluer la masse osseuse et d'établir un diagnostic d'ostéoporose, le dosage des marqueurs osseux (ostéocalcine et/ou β Crosslaps sériques) évalue l'intensité du remodelage osseux qui, s'il est accéléré, se traduit par une perte osseuse plus rapide. Ces examens sont complémentaires.

Qu'apporte plus précisément le β Crosslaps sérique ?

Nous dosons le β Crosslaps sérique, produit de dégradation du collagène osseux de type I mature pour évaluer l'intensité du remodelage osseux en particulier chez les femmes ménopausées ostéoporotiques, dans les hyperparathyroïdies, les métastases osseuses ostéolytiques. Le β Crosslaps sérique, permet chez les sujets traités de suivre la compliance et l'efficacité du traitement instauré. Les marqueurs de résorption diminuent plus rapidement que les marqueurs de formation. Une diminution du β Crosslaps sérique est observée dès les trois à six premiers mois si le traitement est efficace. Le dosage du β Crosslaps sérique présente l'avantage sur celui de la Déoxypyridinoline libre urinaire de s'affranchir du métabolisme rénal de ce marqueur.

Quelles sont les conditions de prélèvement du β Crosslaps ?

Le sang est prélevé chez le sujet à jeun, car l'alimentation joue un rôle important dans les fluctuations de ce marqueur, le matin avant 9 heures, car il existe un rythme nycthéméral du remodelage osseux avec un maximum de résorption dans la deuxième partie de la nuit et à distance d'une fracture. Le sérum obtenu après centrifugation peut être conservé à -20°C jusqu'au dosage.

L'automatisation permet de réduire la variabilité analytique de ce marqueur.

Comment utiliser le β Crosslaps sérique en cas d'un suivi thérapeutique ; Quelle est la variation cliniquement significative en pratique ?

Rappelons d'abord les valeurs de référence du β Crosslaps sérique sur l'Elecsys 2010 Roche Diagnostics.

β Crosslaps sérique	moyenne (ng/ml)	écart-type (ng/ml)
Hommes		
30-50 ans	0,300	0,142
> 50-70 ans	0,304	0,200
> 70 ans	0,394	0,230
Femmes		
préménopause	0,299	0,137
postménopause	0,556	0,226

Il est souhaitable de doser le β Crosslaps sérique avant instauration d'un traitement antirésorptif puis après trois mois pour évaluer son efficacité.

En tenant compte de la variabilité intra-individuelle du marqueur, des différents traitements et de la nécessité d'obtenir une spécificité de 90 % (moins de 10 % de faux positifs), des seuils de diminution après traitement permettant de prédire un gain de DMO de + 3 % ont été définis par le comité scientifique de la Fondation internationale contre l'ostéoporose (IOF) :

Seuils de modification après traitement exprimés en pourcentage correspondant à une variation biologique significative :

- β Crosslaps sérique : - 35 % à - 55 %
- Ostéocalcine sérique : 20 % à - 40 %

Contact Roche Diagnostics :

frederic.eberte@roche.com

or: rafaella.cagnello@roche.com