

Intérêt des marqueurs du remodelage osseux dans le diagnostic de l'ostéoporose et la prédiction du risque de fracture

Mohamed Younes, Haifa Hachfi, Dalel Ouertani*, Fadoua Hassine Neffati*, Sameh Ben Hammouda, Mahbouba Jguirim**, Saoussen Zrour**, Bejia Ismail**, Mongi Touzi**, Mohamed Fadhel Najjar*, Naceur Bergaoui**

*Service de Rhumatologie EPS de Mahdia - *Service de Biochimie et de toxicologie EPS de Monastir*

***Service de Rhumatologie EPS de Monastir*

Unité de recherche Douleur ostéo-articulaire 04/UR/08-01 Faculté de Médecine, Université de Monastir

M. Younes, H. Hachfi, D. Ouertani, F. Hassine Neffati, S. Ben Hammouda, M. Jguirim, S. Zrour, B. Ismail, M. Touzi, M. F.Najjar, N. Bergaoui

M. Younes, H. Hachfi, D. Ouertani, F. Hassine Neffati, S. Ben Hammouda, M. Jguirim, S. Zrour, B. Ismail, M. Touzi, M. F.Najjar, N. Bergaoui

Intérêt des marqueurs du remodelage osseux dans le diagnostic de l'ostéoporose et la prédiction du risque de fracture

Utility of biochemical markers of bone turnover in diagnosis of osteoporosis and fracture risk prediction

LA TUNISIE MEDICALE - 2014 ; Vol 92 (n°05) : 304-310

LA TUNISIE MEDICALE - 2014 ; Vol 92 (n°05) : 304-310

R É S U M É

Prérequis : Actuellement, le diagnostic de l'ostéoporose se fait par la recherche de facteurs de risque et la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) par la méthode DXA.

But : Etudier les corrélations des marqueurs osseux avec la DMO et la fracture ostéoporotique.

Méthodes : Etude prospective portant sur 65 femmes adressées pour mesure de la DMO durant la période entre Mai et Aout 2010. Chaque patiente a eu un dosage des marqueurs sanguins d'ostéof ormation : ostéocalcine (OC) et le Propeptide N terminal du Collagène type I (P1NP) et des marqueurs de résorption osseuse : Télopeptide C-terminal du Collagène type I (β -CTX ou CrossLaps) sanguin et urinaire ainsi que de la parathormone et de la calcémie. Les facteurs de risque de l'ostéoporose ont été précisés dans chaque cas.

Résultats : Nos 65 femmes avaient un âge moyen de $58,6 \pm 12,1$ ans dont la majorité (83%) étaient ménopausées. Une ostéoporose a été retrouvée dans 52%, une ostéopénie dans 26% et une DMO normale dans 22% des cas. Une augmentation des marqueurs du remodelage osseux était corrélée avec la ménopause ($p=0,001$ pour l'OC, $p=0,016$ pour CTX urinaire), un indice de masse corporelle faible ($p=0,015$ pour l'OC, $p=0,042$ pour CTX sérique) et la présence d'une ostéoporose ($p<0,001$ pour P1NP, $p<0,001$ pour CTX sérique et urinaire). La corticothérapie était corrélée à une diminution des marqueurs de l'ostéof ormation ($p=0,002$ pour P1NP). La présence de fracture était associée seulement à l'augmentation du CTX urinaire ($p=0,05$).

Conclusion : Les marqueurs du remodelage osseux augmentent chez la femme ménopausée et en cas de baisse de la DMO. Toutefois leur apport dans le diagnostic positif de l'ostéoporose est faible. Ils présentent plutôt un intérêt dans la prédiction du risque de fracture.

M o t s - c l é s

Ostéoporose, marqueurs du remodelage osseux, facteurs de risque, fracture.

S U M M A R Y

Background: Currently, for the diagnosis of osteoporosis, we search risk factors and measure bone mineral density (BMD) by DXA method. However, bone turnover markers, unused still in practice, have shown an interest especially in the prediction of fracture risk.

Aim: To determine the relationship between bone markers, BMD and osteoporotic fracture.

Methods: Prospective study of 65 women referred for measure of BMD during the period between May and August 2010. Each patient had a dosage of serum bone formation markers: osteocalcin (OC) and N-terminal propeptide of type I collagen (P1NP) and bone resorption markers: serum and urinary C-terminal telopeptide of type I collagen (β -CTX or CrossLaps) as well as parathyroid hormone and calcium. Risk factors of osteoporosis were identified in each case.

Results: Our 65 women had a mean age of 58.6 ± 12.1 years. The majority (83%) were menopausal women. Osteoporosis was found in 52%, osteopenia 26% and normal BMD 22% of cases. An increase in bone turnover markers was correlated with menopause ($p = 0.001$ for the OC, $p = 0.016$ for urinary CTX), a low body mass index ($p = 0.015$ for OC, $p = 0.042$ for serum CTX) and osteoporosis ($p < 0.001$ for P1NP, $p < 0.001$ for serum and urinary CTX). Corticosteroid therapy was correlated with a decrease in bone formation markers ($p = 0.002$ for P1NP). The presence of fracture was only associated with increased urinary CTX ($p = 0.05$).

Conclusion: Bone turnover markers increase in menopausal women and in case of low BMD. However, their contribution in the diagnosis of osteoporosis is low. They are rather an interest in the prediction of fracture risk.

Key - w o r d s

Osteoporosis, bone turnover markers, risk factors, fracture.

L'ostéoporose est caractérisée par une densité osseuse basse et une fragilité osseuse accrue responsable de fractures de faible énergie qui en constituent les complications redoutables. L'ostéoporose de la femme dite post-ménopausique touche environ une femme sur trois et plus d'une femme sur trois aussi va avoir au moins une fracture ostéoporotique pendant sa vie, ce qui souligne l'importance du problème.

L'ostéoporose de l'homme n'est pas de tout rare, puisque les investigations épidémiologiques en estiment la prévalence à 1 sur 5 [1-3].

Le dépistage et le diagnostic de l'ostéoporose se font par la recherche de facteurs de risque et la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) par absorptiométrie bi-photonique aux rayons X ou méthode DXA.

Alors que le niveau du remodelage osseux, au cours de cette maladie, peut être évalué par la mesure des marqueurs biochimiques osseux [4]. Ce remodelage osseux résulte de l'activité des cellules ostéoblastiques et ostéoclastiques, activité couplée de manière précise grâce à plusieurs cytokines, et au système RANK-RANK-ligand. Généralement, on distingue les marqueurs d'ostéof ormation : les phosphatases alcalines osseuses, l'ostéocalcine, le Propeptide N terminal du Collagène type I (P1NP) et les marqueurs d'ostéorésorption : la calciurie, l'hydroxyprolinurie, la phosphatase acide tartrate-résistante (TRAP), les télépeptides C-terminal et N-terminal du Collagène type I (CTX et NTX ou CrossLaps) sanguins et urinaires, la pyridinoline et la désoxypyridinoline [2, 5, 6].

Ces marqueurs peuvent être utilisés en clinique, sous réserve du respect d'un certain nombre de critères de qualité, indispensables pour diminuer la variabilité intra individuelle de ces dosages. En théorie, ils peuvent servir à l'étape du diagnostic de l'ostéoporose et du pronostic par la prédiction du risque de fracture [7]. En recherche clinique, ces marqueurs sont indispensables pour comprendre la physiopathologie des maladies osseuses, les mécanismes d'action des traitements, et des progrès sont attendus surtout dans l'étude biochimique du vieillissement du collagène [8].

Nous proposons dans le présent travail d'étudier certains marqueurs osseux de l'ostéoporose chez des patientes adressées pour la pratique d'une DMO afin d'essayer de répondre aux objectifs suivants :

- Rechercher une relation entre ces marqueurs et la DMO et préciser leur rôle dans le diagnostic de l'ostéoporose.
- Dégager les principaux facteurs associés à la variation de ces marqueurs notamment la présence des fractures.

PATIENTS ET METHODES

1. Patients

Il s'agit d'une étude prospective portant sur les patientes adressées pour la pratique d'une DMO pour suspicion d'une ostéoporose.

Les patientes ont été incluses de façon consécutive au hasard durant la période allant de Mai à Août 2010.

- Critères d'inclusion : femmes de plus de 20 ans adressées pour la pratique de la DMO.

- Critères d'exclusion :

- Les hommes.
- Les patientes de moins de 20 ans.
- La présence de contre indications à l'examen (scoliose importante, matériel d'ostéosynthèse du rachis ou des deux fémurs ne permettant pas l'interprétation de l'examen).
- Les ostéopathies raréfiantes autres que l'ostéoporose (ostéomalacie, hyperparathyroïdie, ostéodystrophie rénale, myélome et métastases osseuses).

Pour chaque patiente, nous avons précisé la présence de facteurs de risque d'ostéoporose : ménopause précoce, antécédents familiaux ou personnels d'ostéoporose ou de fracture ostéoporotique, indice de masse corporelle (IMC) bas, corticothérapie prolongée de plus de trois mois, hyperthyroïdie, diabète, consommation excessive de café ≥ 3 tasses/j, polyarthrite rhumatoïde (PR), grossesses multiples ≥ 5 , allaitement prolongé ≥ 6 mois / enfant, tabac, alcool, et sédentarité.

Pour les fractures, nous avons recherché la fracture de l'extrémité supérieure de fémur (FESF), de l'extrémité distale de l'avant bras (poteau-colles) et éventuellement les autres sièges en dehors de celles du crâne, des doigts et des orteils à l'aide de l'interrogatoire. Les fractures vertébrales ont été recherchées à l'aide de radiographies standards du rachis lombaire et dorsal de face et de profil.

2. Méthodes

Chaque patiente a eu un bilan biologique et densitométrique osseux comportant:

- Le dosage de la calcémie et la parathormone (PTH).
- Le dosage des marqueurs sanguins d'ostéof ormation : ostéocalcine (OC) et le Propeptide N terminal du Collagène type I (P1NP).
- Le dosage des marqueurs de résorption osseuse : Télépeptide C-terminal du Collagène type I (β -CTX ou CrossLaps) sanguin et urinaire.
- La réalisation d'une radiographie du rachis dorsal et lombaire (face + profil) à la recherche d'un tassement vertébral. La recherche aussi d'antécédents personnels de fractures ostéoporotiques.
- L'étude de la DMO par absorptiométrie bi-photonique aux rayons X ou DXA.

Le dosage des paramètres biochimiques a été réalisé dans le service de Biochimie de l'EPS de Monastir. Les urines de 24 heures et le sang à jeun prélevé dans deux tubes à héparinate de lithium ont été collectés, les échantillons du sérum et d'urine ont été conservés à -80°C jusqu'au jour de dosage. Les marqueurs du remodelage osseux (OC, P1NP, β -CTX), la PTH (VU : 15 – 65 ng/L) ont été dosés sur Elecsys 2010TM, la méthode de dosage est la même pour tous les paramètres : électro-chimiluminescence faisant suite à une réaction ELISA « sandwich » utilisant deux anticorps monoclonaux. Le calcium a été dosé sur Konélab 30 TM par méthode colorimétrique à l'ortho-crésol-phtaléine (VU : 2.25 – 2.65 mmol/L).

La DMO a été mesurée à l'aide d'un appareil de type LUNAR

dans le service de Rhumatologie de l'EPS de Monastir. Les sites de mesure utilisés étaient le rachis lombaire (L1-L4) et les deux extrémités supérieures du fémur (moyenne des deux hanches). Les résultats ont été exprimés en valeur absolue (g/cm²), T-score et Zscore. Rappelons que selon l'OMS, l'ostéopénie est définie par un T-score ≤ -1 DS et $> -2,5$ DS. L'ostéoporose est définie par un T-score $\leq -2,5$ DS. Un T-score > -1 DS définit une DMO normale. Cette définition n'est valable que pour les femmes caucasiennes ménopausées. Nous avons adopté cette définition pour notre population d'étude aussi bien pour les femmes ménopausées que non ménopausées. Nous avons aussi adopté un seuil de T-score $\leq -1,5$ DS pour définir l'ostéoporose cortisonique. Les patientes dont la DMO était normale ont été prises comme témoins pour la comparaison avec les ostéoporotiques et les ostéopéniques. Un consentement éclairé a été obtenu de toutes les participantes.

3. Analyse statistique

L'analyse statistique des données a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS 13.0. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyennes \pm écart type et les variables qualitatives en pourcentage des différentes modalités. Le test de chi 2 a été utilisé pour comparer les différences entre les groupes concernant les variables qualitatives.

La recherche d'association entre les variables continues a été effectuée par le calcul du coefficient de corrélation de Pearson. Afin de déterminer les facteurs de risque indépendants de la résorption et ceux de la formation osseuse, nous avons appliqué le modèle d'analyse de covariance incluant différentes variables comme covariables. Pour tous les tests, le seuil de signification statistique a été fixé à 0,05.

RÉSULTATS

1. Caractéristiques de la population d'étude

Nous avons colligé 65 femmes avec un âge moyen de $58,6 \pm 12,1$ ans (28 – 85 ans).

Les facteurs de risque d'ostéoporose ont été retrouvés dans 100% des cas. Parmi nos patientes, 83% étaient ménopausées dont 12% étaient sujettes à une ménopause précoce, 59% présentaient des antécédents personnels de fracture ostéoporotique, 34% étaient sédentaires, 31% ont eu une corticothérapie prolongée, 12% ont rapporté la notion de FESF chez un parent de premier degré et 5% la notion d'ATCD familiaux d'ostéoporose. D'autres facteurs de risque d'ostéoporose ont été retrouvés dans 48% des cas (PR : 29% ; diabète : 9% ; consommation excessive de café : 19%). Les grossesses multiples et/ou allaitement prolongé étaient notés dans 74% des cas. Toutes les patientes n'étaient cependant pas tabagiques et ne consommaient pas d'alcool. Aucun chiffre d'IMC n'était inférieur à 18 kg/m², la valeur moyenne d'IMC était de $30,7 \pm 5,7$ kg/m² (20,3 – 47,6).

Trente huit femmes (58%) ont fait une ou plusieurs fractures par fragilité osseuse (extrêmes : 1 - 4) (fracture ESF : 7 cas, vertèbre : 22 cas, poignet : 10 cas et autres : 5 cas).

L'ostéoporose a été retrouvée dans 52%, l'ostéopénie dans 26%

et la DMO était normale dans 22% des cas. Parmi les femmes ostéoporotiques, 21 présentaient une ostéoporose post-ménopausique (62%), 12 une ostéoporose cortisonique (35%) et une seule femme n'était pas ménopausée et n'utilisant pas de corticoïdes.

2. Marqueurs du remodelage osseux

2.1. Taux des marqueurs

Les résultats des dosages des marqueurs osseux de notre population d'étude sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Principaux marqueurs osseux dans la population d'étude.

Type de marqueur	Moyenne, Ecart-Type (extrêmes)
Marqueurs de formation :	
• OC ($\mu\text{g/L}$)	20,1 \pm 9,6 (6,5 ; 46,5)
• PINP ($\mu\text{g/L}$)	73,2 \pm 32,6 (9,2 ; 134,1)
Marqueurs de résorption :	
• CTX sérique ($\mu\text{g/L}$)	0,37 \pm 0,25 (0,02 ; 1,49)
• CTX urinaire ($\mu\text{g/L}$)	39,1 \pm 18,4 (6,4 ; 82,2)
Facteurs de régulation :	
• PTH (ng/L)	54,2 \pm 21,7 (19,9 ; 98,7)
• Calcémie	2,53 \pm 0,26 (2,13 ; 2,81)

2.2. Facteurs associés aux marqueurs du remodelage osseux

2.2.1. Facteurs épidémiologiques

Tous les marqueurs osseux sont plus élevés chez les femmes âgées de plus de 50 ans que celles de moins de 50 ans et ce de 15% pour la PTH, 24% pour l'OC, 59% pour le PINP, 34% pour le CTX sérique et 41% pour le CTX urinaire mais sans différence significative.

Le taux moyen en OC et en CTX urinaire sont plus élevés chez les femmes ménopausées que chez les non ménopausées avec une différence statistiquement significative (p=0,001 et p=0,016 respectivement). Les autres paramètres sont plus élevés en post-ménopause qu'en pré-ménopause mais sans différence significative (tableau 2).

Les taux moyens des marqueurs du remodelage et de la PTH sont plus faibles chez les femmes obèses (IMC > 30 kg/m²) par rapport aux femmes en surpoids ou ayant un IMC normal (IMC < 30 kg/m²) selon la classification de l'OMS avec une différence significative pour l'OC (p=0,015) et le CTX sérique (p=0,042) (tableau 2).

Le taux moyen de l'OC et du PINP sont plus élevés chez les femmes ne recevant pas de corticothérapie que celles sous corticothérapie avec respectivement p=0,05 et p=0,002. Il n'y a pas de différence significative pour les marqueurs de la résorption osseuse (tableau 3).

Tableau 2 : Principaux paramètres démographiques associés aux marqueurs osseux.

Statut hormonal	Non ménopausées (N = 11)	Ménopausées (N = 54)	P
PTH	47.1 ± 30.9	55.7 ± 19.4	NS
OC	13 ± 5.9	21,9 ± 9.6	0.001
PINP	61.4 ± 35.7	78.4 ± 30.2	NS
CTX sérique	0.25 ± 0.26	0.39 ± 0.24	NS
CTX urinaire	26,6±14,4	42,9 ±20,7	0,016
IMC	Non obèse (IMC<30) (N=31)	Obèse (IMC>30) (N=34)	P
PTH	57.7 ± 17.9	51.4 ± 20.3	NS
OC	23.2 ± 8	18.3 ± 7.9	0.015
PINP	77.8 ± 34.6	62.7 ± 31.5	0.069
CTX sérique	0.41 ± 0.11	0.335 ± 0.174	0.042
CTX urinaire	43,6 ± 22,7	35,6 ±13,4	0,085

Tableau 3: Comparaison des femmes sous corticothérapie avec celles sans corticothérapie sur le plan des marqueurs osseux d'ostéoporose.

	Corticothérapie – (N = 45)	Corticothérapie + (N = 20)	P
PTH	54 ± 19.9	54.7 ± 25.8	NS
OC	21.7 ± 9.8	16.6 ± 8.2	0.050
PINP	80.6 ± 36.3	51,6 ± 27,3	0.002
CTX sérique	0.38 ± 0.27	0.34 ± 0.21	NS
CTX urinaire	40,6 ± 18,4	34,4 ±14,6	NS

2.2.2. Paramètres densitométriques

Les marqueurs osseux sont plus élevés chez les femmes ostéoporotiques que chez celles avec DMO normale avec une différence significative pour PINP ($p<0,001$), CTX sérique ($p=0,001$) et CTX urinaire ($p<0,001$) (tableau 4).

La comparaison aussi des femmes ostéopéniques avec celles avec DMO normale a montré des taux des marqueurs plus élevés chez les ostéopéniques avec une différence significative seulement pour le CTX sérique ($p=0,016$).

Les marqueurs osseux sont plus élevés chez les femmes ostéoporotiques que chez celles ostéopéniques mais sans différence significative.

L'étude de la régression linéaire simple entre le T-score et les marqueurs du remodelage osseux (OC, PINP, CTX sérique et urinaire) ainsi que la PTH a montré qu'il existe une corrélation négative entre chacun de ces paramètres biologiques et le T-score (tableau 5).

Selon le type d'ostéoporose, on constate que le taux moyen de PINP est plus élevé en cas d'ostéoporose post-ménopausique par rapport à l'ostéoporose cortisonique avec $p=0,022$. Il n'y a pas de différence significative pour les autres paramètres entre les deux types d'ostéoporose.

La comparaison de l'ostéoporose post-ménopausique et de

l'ostéoporose cortisonique par rapport au groupe avec DMO normale a montré des taux plus élevés de façon significative de PINP, CTX sérique et urinaire dans les deux types d'ostéoporose avec respectivement $p<0,001$, $p=0,003$, $p=0,006$ pour l'ostéoporose post-ménopausique et $p=0,018$, $p=0,009$, $p=0,01$ pour l'ostéoporose cortisonique.

Le seul cas d'ostéoporose non cortisonique et non post-ménopausique avait des marqueurs osseux supérieurs à la moyenne des femmes non ménopausées (OC=19,46 Vs 13,02 ; PINP=75,42 Vs 61,45 ; CTX sérique=0,384 Vs 0,253 et CTX urinaire 38,57 Vs 26,68).

Tableau 4 : Comparaison des ostéoporotiques avec les témoins sur le plan des marqueurs osseux d'ostéoporose.

	Témoins DMO (n = 14)	Ostéoporose (n = 34)	P
PTH	46 ± 17	58.4 ± 24.3	0.088
OC	17.6 ± 8.5	21 ± 9.8	NS
PINP	46.4 ± 25.2	82.6 ± 33.4	<0.001
CTX sérique	0.21 ± 0.12	0.39 ± 0.21	0.001
CTX urinaire	24,1±15,2	46,2±20,8	<0,001

Tableau 5 : Coefficients de corrélation entre le T-score et les taux de PTH et des marqueurs du remodelage osseux chez la population d'étude

	r	p	Equation de régression
PTH	- 0.2915	0.019	T-score = - 0,019 * PTH - 0,946
OC	- 0.3286	0.007	T-score = - 0,048 * OC - 0,999
PINP	- 0.5458	< 0.005	T-score = - 0,012 * PINP - 0,859
CTX sérique	- 0.3033	0.014	T-score = - 1,688 * CTX - 1,343
CTX urinaire	-0.865	0,009	T-score= - 1,463 *CTX -1,586

2.2.3. Fractures

Le CTX urinaire est plus élevé chez les femmes ayant fait de fracture et ceux sans fracture avec une différence très proche de la signification statistique $p=0,059$. Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes pour les autres marqueurs du remodelage osseux (tableau 6). Néanmoins, il s'agit d'une corrélation transversale au moment de l'étude.

Tableau 6: Comparaison des femmes avec et sans fracture sur le plan des marqueurs osseux d'ostéoporose

	Fractures + (n = 38)	Fractures – (n = 27)	P
PTH	53.2 ± 21	55.7 ± 23	NS
OC	20.2 ± 9.9	20 ± 9.4	NS
PINP	76.5 ± 33.1	69,71±25,76	NS
CTX sérique	0.36 ± 0.27	0.38 ± 0.23	NS
CTX urinaire	43,1±18,8	34,1±16,4	0,059

DISCUSSION

1. Marqueurs du remodelage osseux

Notre population d'étude est constituée de femmes majoritairement ménopausées (83%), adressées pour la pratique d'une DMO à la recherche d'une ostéoporose devant la présence de facteurs de risque. Le nombre relativement important de fracture prévalente (58%) est expliqué par le fait qu'il ne s'agit pas d'une étude populationnelle mais plutôt de femmes qui présentent un ou plusieurs facteurs de risque. Nos données sont concordantes avec celles de la littérature où la ménopause a été retrouvée dans 76.5% des cas, les antécédents personnels de fracture dans 43.9% des cas, la corticothérapie dans 18.1% des cas, et les antécédents familiaux de FESF dans 28.1% des cas [9, 10]. En ce qui concerne les effets à long terme de la grande multiparité et de l'allaitement prolongé sur le statut osseux, les avis restent controversés [11, 12].

Les moyennes de la calcémie (2.53 ± 0.26 mmol/L) et de la concentration plasmatique de PTH (54.2 ± 21.7 ng/L) sont normales au sein de notre population d'étude. Ce résultat est conforme à ce qui est rapporté dans la littérature où la calcémie moyenne d'une population chez laquelle l'ostéoporose était fortement suspectée était de 2.43 ± 0.16 mmol/L et la concentration moyenne de PTH de 36 ± 16 ng/L [9].

En ce qui concerne les marqueurs du remodelage osseux, la concentration moyenne en OC était de 20.1 ± 9.6 µg/L. Notre résultat diffère des données de la littérature où la concentration moyenne en OC est de 14.2 µg/L [13]. Cette différence peut être due au choix de la population d'étude notamment du sexe et de l'âge ainsi qu'au nombre relativement faible des patientes dans notre population d'étude. Pour le P1NP et le CTX, nous avons trouvé une concentration moyenne respectivement de 73.2 ± 32.6 µg/L et de 0.37 ± 0.25 µg/L, chiffres comparables à ceux rapportés dans la littérature [3, 13,14].

2. Facteurs associés aux marqueurs du remodelage osseux

2.1. Paramètres démographiques

Plusieurs études ont montré que les marqueurs du remodelage osseux ainsi que la PTH augmentaient en fonction de l'âge. En effet, Melton et al. [15] rapportent une association positive entre l'âge et les marqueurs du remodelage osseux (OC, P1CP, NTX urinaire, Pyridinoline :Pyd et désoxypyridinoline : Dpyd) chez une population de 213 femmes ménopausées. Khosla et al. [16, 17] rapportent une augmentation aussi bien de la PTH ($r = 0.30$; $p < 0.001$), de l'OC ($r = 0.36$; $p < 0.001$) et du NTX urinaire ($r = 0.37$; $p < 0.001$) avec l'âge. Dans notre étude, tous les marqueurs du remodelage osseux ainsi que la PTH sont plus élevés chez les femmes âgées de plus de 50 ans que chez les femmes de moins de 50 ans mais cette augmentation n'est pas statistiquement significative. Ceci peut être expliqué par le petit effectif de notre population d'étude.

Notre étude a montré une diminution significative des concentrations de l'OC et du CTX sérique pour les femmes obèses par rapport aux non obèses. D'autres études [13, 14] n'ont pas trouvé une telle corrélation. Cette diminution des

concentrations en marqueurs biochimiques traduisant un niveau de remodelage osseux diminué chez les sujets obèses pourrait être expliquée par les adipocytes qui jouent le rôle d'un ovaire de substitution et qui produiraient des oestrogènes après la ménopause [18].

Les taux moyens de l'OC et du CTX urinaire sont significativement plus élevés chez les femmes ménopausées de notre étude que chez les non ménopausées. Les autres paramètres (PTH, P1NP et CTX sérique et urinaire) sont plus élevés en post-ménopause qu'en pré-ménopause sans que cette différence ne soit significative. Aussi, plusieurs études [17, 19, 20] avaient trouvé une augmentation significative aussi bien des marqueurs de la formation (OC) que de ceux de la résorption osseuse (NTX urinaire, Dpd, Pyd) chez les femmes ménopausées en comparaison avec les femmes non ménopausées.

Chez nos patients recevant une corticothérapie prolongée et à dose élevée, on note une diminution significative des concentrations des marqueurs de la formation osseuse (OC et P1NP), les concentrations de CTX sérique et urinaire (marqueurs de résorption osseuse) et de PTH sont comparables avec le groupe sans corticothérapie. Nos résultats sont en accord avec les données de la littérature où on rapporte une diminution précoce, importante et dose-dépendante du taux sérique d'OC sous corticothérapie expliquée par une réduction de l'activité ostéoblastique [21, 22]. L'effet des corticoïdes sur la résorption osseuse est moins bien documenté, mais les concentrations sériques de la parathormone intacte sont le plus souvent normales avec les techniques actuelles de dosage et les marqueurs de la résorption sont rarement trouvés augmentés [22].

2.2. Profil densitométrique

Dans notre population d'étude, tous les marqueurs du remodelage osseux étaient augmentés aussi bien chez les femmes ostéopéniques qu'ostéoporotiques par rapport aux femmes avec DMO normale. Nos résultats sont comparables à ceux retrouvés dans plusieurs autres études [5, 20, 23-26]. Une première étude a retrouvé une augmentation significative des marqueurs du remodelage osseux (CTX sérique, NTX et CTX urinaires) chez les ostéopéniques et les femmes ménopausées ostéoporotiques par rapport aux femmes non ménopausées et celles ménopausées ayant une DMO normale [20]. Une deuxième étude a retrouvé une augmentation de l'ordre de 15% pour l'OC ($p < 0.02$) et de 43% pour le CTX urinaire ($p = 0.0001$) chez 142 femmes ayant une DMO basse (< 0.860 g/cm²) par rapport à 84 femmes avec une DMO > 0.860 g/cm² [23].

Les marqueurs du remodelage osseux (OC, P1NP, CTX sérique et urinaire) ainsi que la PTH étaient corrélés négativement au T-score dans notre population d'étude. De même, Garnero et al. [19] avaient retrouvé une corrélation négative entre tous les marqueurs de remodelage osseux de leur étude (OC, PAO, P1CP, NTX et CTX urinaires) et la DMO mesurée à différents sites. Deux autres études ont montré chacune l'existence d'une corrélation négative entre l'OC et la DMO avec des coefficients

de corrélations qui sont respectivement $r = -0.279$ ($p = 0.016$) [27] et $r = -0.26$ ($p < 0.001$) [28].

3. Intérêt diagnostique des marqueurs osseux dans l'ostéoporose

Ce diagnostic repose aujourd'hui sur la mesure de la densité osseuse, et l'usage du T-score selon les recommandations de l'OMS (un T-score inférieur à $-2,5$ définit une ostéoporose, chez une femme caucasienne ménopausée, et en l'absence d'autres étiologies de fragilité osseuse). Des études transversales et longitudinales ont montré des corrélations significatives, mais faibles entre la perte osseuse, évaluée par la mesure de la DMO et les concentrations des marqueurs osseux mesurés en début de la période d'observation [5, 7]. Melton et al. [15] ont étudié le niveau de remodelage osseux et la densité osseuse de 213 femmes ménopausées. Une augmentation du remodelage osseux a été mise en évidence chez 9 % des patientes (pour le PICP) et chez 42 % (pour la pyridinoline urinaire), mais n'était pas corrélée avec la densité osseuse mesurée à la hanche, au rachis lombaire et à l'avant-bras. Les marqueurs ne sont donc pas utiles au diagnostic de l'ostéoporose. Néanmoins, une mesure combinée de la DMO et des marqueurs osseux, notamment ceux de la résorption osseuse devrait permettre un diagnostic plus efficace du risque ostéoporotique notamment chez la femme jeune et aider à la décision de l'instauration d'un traitement à visée osseuse. Chez notre patiente ostéoporotique non ménopausée et sans aucun autre facteur de risque, le dosage des marqueurs osseux a montré des taux augmentés ajoutant un argument supplémentaire pour la traiter.

4. Estimation du risque fracturaire

Dans notre étude, parmi les marqueurs du remodelage osseux, seul le NTX urinaire était plus augmenté chez les femmes ayant fait de fracture que celles sans fracture avec une $p=0,059$. Néanmoins, il s'agit d'une corrélation transversale et non pas longitudinale qui permet une prédiction de la survenue de fracture. Plusieurs études [5, 6, 29, 30] ont montré que l'élévation des marqueurs de résorption osseuse (excrétion urinaire de désoxypyridinoline libre et du CTX) est associée à une augmentation par deux du risque de fractures chez les femmes âgées de plus de 75 ans [29] et chez les femmes plus jeunes [30] indépendamment de la valeur de la DMO. L'association d'une DMO basse et d'une élévation du taux de marqueur de résorption CTX, multiplie le risque de fracture par

quatre [7, 31]. Ces deux études [29, 30] suggèrent que les marqueurs de la résorption osseuse sont les plus prédictifs du risque fracturaire. L'augmentation des ces marqueurs présente non seulement une perte osseuse future, mais pourrait également refléter des défauts de l'architecture osseuse, qui pourraient fragiliser l'os au-delà de ce qui est prédit par une DMO basse. Néanmoins, des recommandations récentes d'experts de l'International osteoporosis foundation (IOF) et de l'International federation of clinical chemistry and laboratory medicine (IFCC) ont jugé insuffisant l'apport des marqueurs pour la prédiction du risque de fracture en pratique clinique [32, 33]. D'où l'intérêt de réunir à la fois plusieurs facteurs de risque de l'ostéoporose sous forme d'un score appelé FRAX® qui a démontré sa pertinence dans la prédiction du risque fracturaire [34].

CONCLUSION

Les marqueurs du remodelage osseux permettent une évaluation non invasive de l'activité osseuse mais ils restent pour l'instant souvent limités à la recherche clinique et ne sont pas encore largement utilisés dans la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique. Notre étude a montré que la ménopause et la baisse de la DMO sont corrélées à une augmentation des marqueurs du remodelage osseux. Toutefois, cette variation est inconstante et insuffisante pour atteindre la concordance avec la DMO pour le diagnostic positif de l'ostéoporose. Donc, en pratique, ces marqueurs n'ont pas d'indication à l'étape du diagnostic de l'ostéoporose post-ménopausique. Notre travail confirme aussi l'effet négatif de la corticothérapie sur les marqueurs de l'ostéof ormation ce qui confirme la déplétion ostéoblastique au cours de l'ostéoporose cortisonique. Leur corrélation avec les fractures fait de ces marqueurs un bon facteur prédictif du risque de survenue de fracture. La mesure des marqueurs osseux, couplée à la DMO et à l'évaluation des autres facteurs de risque permettra d'améliorer l'identification des patients à risque élevé de fractures. Le respect des conditions appropriées de dosage est obligatoire pour limiter la variabilité pré-analytique et d'autres études sont nécessaires pour déterminer un seuil optimal. Cependant, des recommandations pratiques sur l'utilisation de ces marqueurs du remodelage osseux sont nécessaires.

References

1. Meunier PJ. Les défis épidémiologiques et thérapeutiques de l'ostéoporose. *Rev Rhum* 2005 ; 72 : S1-S3.
2. Garnero P. Bone markers in osteoporosis. *Curr Osteoporosis Rep*. 2009; 7:84-90.
3. Brown Jp, Albert C, Nassar Ba Et Al. Bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis. *Clin Biochem*. 2009; 42:929-42.
4. Lukaszkiwicz J, Karczmarewicz E, Płudowski P Et AL. Feasibility of simultaneous measurement of bone formation and bone resorption markers to assess bone turnover rate in postmenopausal women: an EPOLOS study. *Med Sci Monit*. 2008; 14: 65-70.
5. Singer Fr, Eyre DR. Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice. *Cleve Clin J Med*. 2008; 75:739-50.
6. Camacho Pm, Lopez NA. Use of biochemical markers of bone turnover in the management of postmenopausal osteoporosis. *Clin Chem Lab Med*. 2008; 46:1345-57.
7. Garnero P. Biomarkers for osteoporosis management: utility in

- diagnosis, fracture risk prediction and therapy monitoring. *Mol Diagn Ther* 2008; 12:157-70.
8. Briot K, Roux C. Les marqueurs biochimiques du remodelage osseux. *Gynecol Obstet Fertil* 2005; 33: 1009-13.
 9. Hellara I, Mezzour H, Younes M, Neffati F, Bergaoui N, Najjar MF. L'ostéoporose : étude rétrospective de 47 cas. *Rev Tun Biol Clin* 2006 ; 19 : 30-41
 10. Roux C, Meunier JP. Les Investigateurs DEIMOS. Enquête DEIMOS en rhumatologie : de la suspicion à la confirmation du diagnostic d'ostéoporose chez la femme ménopausée. *Rev Rhum* 2007 ; 74 :1110-11.
 11. Orcel P, Krane Sm. Ostéoporoses secondaires et ostéoporose cortisonique. *Ann Med Interne* 2000 ; 151: 497-503.
 12. Hammoumraoui N, El Rakawi M, Lehtihet S, Djoudi H. La grande multiparité et l'allaitement prolongé sont-ils des facteurs de risque ou des facteurs protecteurs de l'ostéoporose? *Rev Rhum* 2006, 73 : 1146.
 13. Goemaere S, Van Pottelberg I, Zmierzczak H, Toye K, Daems M, Demuyndt R. Inverse Association Between Bone Turnover Rate and Bone Mineral Density in Community-dwelling Men >70 years of Age : No Major Role of Sex Steroid Status. *Bone* 2001; 29:286-91.
 14. Chandani Ak, Scariano Jk, Glew Rh, Clemens Pj, Baumgartner RN. Bone Mineral Density and Serum Levels of Aminoterminal Propeptides and Cross-Linked N-telopeptides of Type I Collagen in Elderly Men. *Bone* 2000; 26: 513-18.
 15. Melton Iii Lj, Khosla S, Atkinson Ej, O'fallon Wm, Riggs Bl. Relationship of bone turnover to bone density and fractures. *J Bone Miner Res* 1997; 12:1083-91.
 16. Khosla S, Melton Ljiii, Atkinson Ej, O' Fallon Wm, Klee Gg, Riggs BL. Relationship Of Serum Sex Steroid Levels And Bone Turnover Markers With Bone Mineral Density In Men And Women. A Key Role For Bioavailable Estrogen. *J. Clin Endocrinol Metab* 1998;83: 2266-74.
 17. Khosla S, Atkinson Ej, Melton Ljiii, Riggs BL. 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* 1997;82: 1522-27.
 18. Achemlal L, Guerboub A, Mounach A Et Al. L'obésité est un facteur protecteur de l'ostéoporose chez les femmes âgées marocaines normales. *Rev Rhum* 2006; 73: 1154.
 19. Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy Mc, Delmas PD. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determination of osteoporosis. *J. Bone Miner Res* 1996; 11: 337- 49.
 20. Reginster Jy, Henrotin Y, Christiansen C Et Al. Bone Resorption In Post-Menopausal Women With Normal And Low BMD Assessed With Biochemical Markers Specific For Telopeptide Derived Degradation Products Of Collagen Type I. *Calcif Tissue Int* 2001, 69: 130-7.
 21. Minisola S, Del Fiacco R, Piemonte S Et Al. Biochemical markers in glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Endocrinol Invest* 2008; 31(7 Suppl):28-32.
 22. Orcel P, Roux C. Ostéoporose cortisonique. *Rev Rhum* 2001; 68 : 678-84.
 23. Ravn P, Rix M, Andeassen H, Clemmesen B, Bidstrup M, Gunnes M. high bone turnover is associated with low bone mass and spinal fracture in postmenopausal women. *Calcify Tissue Int* 1997; 60: 255-60.
 24. Dominguez Cabrera C, Sosa Henriquez M, Traba MI, Alvarez Villafane E, De La Piedra C. Biochemical markers of bone formation in the study of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 1998; 8: 147-51.
 25. Eastell R, Robins Sp, Colwell T, Assiri Am, Riggs Bl, Russel RG. Evaluation of bone turnover in type osteoporosis using biochemical markers specific for both bone formation and bone resorption. *Osteoporos Int* 1993; 3: 255-60.
 26. Minisola S, Pacitti Mt, Ombricolo E Et Al. Bone Turnover and its relationship with bone mineral density in pre-and postmenopausal women with or without fractures. *Maturitas* 1998; 29: 265-70.
 27. Hari Kumar Kv, Muthukrishnan J, Verma A, Modi KD. Correlation between bone markers and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *Endocr Pract* 2008; 14: 1102-7.
 28. Szulc P, Arlot M, Chapuy Mc, Duboeuf F, Meunier Pj, Delmas PD. Serum undercarboxylated osteocalcin correlates with hip bone mineral density in elderly women. *J Bone Miner res* 1994; 9: 1591-5.
 29. Garnero P, Hausherr E, Chapuy Mc Et Al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *J Bone Miner Res* 1996; 11:1531-8.
 30. Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2000; 15:1526-36.
 31. Garnero P, Dargent-Molina P, Hans D Et Al. Do markers of bone resorption add to bone mineral density and ultrasonographic heel measurement for the prediction of hip fracture in elderly women? The EPIDOS prospective study. *Osteoporos Int* 1998; 8:563-9.
 32. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O ET AL. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int* 2011;22:391-420.
 33. McCloskey Ev, Vasikaran S, Cooper C. Frax® Position Development Conference Members. Official Positions for FRAX® clinical regarding biochemical markers from Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX®. *J Clin Densitom* 2011; 14:220-2.
 34. Paccou J. Evaluation du risque fracturaire au cours de l'ostéoporose post-ménopausique en pratique clinique à l'aide du FRAX® : place des marqueurs du remodelage osseux. *Revue Francophone des Laboratoires* 2012; 2012:53-6.