

## INTÉRÊT DES MARQUEURS BIOCHIMIQUES DU REMODELAGE OSSEUX DANS LE SUIVI DU TRAITEMENT DE L'OSTÉOPOROSE POST-MÉNOPAUSIQUE

Eya Kalai\*, Afef Bahlous\*, Abdelaziz Makdoui\*, Hella Sahli\*\*\*, Anis Klouz\*\*, Mohamed Lakhal\*\*, Slaheddine Sellami\*\*\*, Jouda Abdelmoula\*.

\* Service de Biochimie Clinique Hôpital Charles Nicolle Tunis \*\* Centre National de Pharmacovigilance Tunis \*\*\* Service de Rhumatologie Hôpital La Rabta Tunis.

*E. Kalai, A. Bahlous, A. Makdoui, H. Sahli, A. Klouz, M. Lakhal, S. Sellami, J. Abdelmoula.*

INTÉRÊT DES MARQUEURS BIOCHIMIQUES DU REMODELAGE OSSEUX DANS LE SUIVI DU TRAITEMENT DE L'OSTÉOPOROSE POST-MÉNOPAUSIQUE

LA TUNISIE MEDICALE - 2008 ; VOL 86 (N°02) : 122 - 127

*E. Kalai, A. Bahlous, A. Makdoui, H. Sahli, A. Klouz, M. Lakhal, S. Sellami, J. Abdelmoula.*

THE INTEREST OF BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE TURNOVER FOR MONITORING TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

LA TUNISIE MEDICALE - 2008 ; Vol 86 (n°02) : 122 - 127

### RÉSUMÉ

**Pré-requis :** L'ostéoporose post-ménopausique est une pathologie du vieillissement, surtout féminine, dont l'incidence augmente en même temps que l'espérance de vie.

**But :** Les objectifs de cette étude sont d'évaluer le niveau de remodelage osseux, chez les femmes ostéoporotiques, par le dosage des marqueurs d'ostéof ormation (PAL, PALo) et d'un marqueur d'ostéorésorption (CTX), d'étudier les corrélations entre les marqueurs biochimiques osseux, les paramètres cliniques et les mesures radiologiques et d'apprécier l'intérêt des marqueurs biochimiques dans la surveillance thérapeutique après 6 mois de traitement antirésorptif.

**Méthodes :** Les auteurs rapportent une étude prospective portant sur 134 femmes ostéoporotiques classées en deux groupes selon la présence ou l'absence de fracture ostéoporotique. Les patientes du premier groupe G<sub>1</sub> (n=102) ayant des fractures, ont été traitées par les bisphosphonates (risédronate), alors que celles du deuxième groupe G<sub>2</sub> (n=32), n'ayant pas de fracture, ont été mises sous supplémentation calcique et vitaminique D.

**Résultats :** Les analyses ont démontré que les DMO fémorale et lombaire ont été statistiquement plus basses en cas de fractures ostéoporotiques. Cependant, les valeurs du CTX ont été statistiquement plus élevées chez les patientes du groupe G<sub>1</sub> par rapport à celles du groupe G<sub>2</sub> (0,708 ± 0,332 ng/ml versus 0,514 ± 0,225 ng/ml, p = 0,002). Le CTX a été statistiquement corrélé avec les DMO fémorale et lombaire (r = -0,21, p<0,05 et r = -0,348, p<0,001). L'hypovitaminose D (< 20 ng/ml) a été observée chez 50,98% (52/102) des femmes avec fractures ostéoporotiques contre 25% (8/32) des femmes sans fractures. Après 6 mois de traitement par les bisphosphonates, les PAL, la PALo et le CTX ont diminué respectivement de 19%, 46,5% et de 62,9%. Ces variations ont été significativement plus importantes dans le groupe G<sub>1</sub>.

**Conclusion :** Les marqueurs biochimiques du remodelage osseux, en particulier ceux de la résorption (CTX), peuvent prédire la perte osseuse évaluée par la DMO chez la femme ménopausée, le risque fracturaire et l'efficacité des traitements à visée osseuse.

### SUMMARY

**Background :** Postmenopausal osteoporosis is especially female pathology, whose incidence increases with age.

**Aim :** The purposes of this study are to evaluate the level of bone turnover by the determination of markers of bone formation (PAL, BAP) and marker of bone resorption (CTX) in the osteoporotic women, to study the correlations between bone biochemical markers, clinical parameters and radiological measurements and to assess the interest of biochemical markers in therapeutic monitoring after 6 months of antiresorptive treatment.

**Methods :** The authors report a prospective study of 134 osteoporotic women classified in two groups according to the presence of osteoporotic fracture. Patients of the first group G<sub>1</sub> (n=102) with fractures, were treated by the bisphosphonates (risedronate), whereas the ones of the second group G<sub>2</sub> (n=32) without fractures, were submitted to calcic supplementation and vitamin D.

**Results :** The analyses showed that the femoral and lumbar BMD were statistically lower in the presence of osteoporotic fractures. However, the values of CTX were statistically higher in the patients of G<sub>1</sub> group compared to those of the G<sub>2</sub> group (0,708 ± 0,332 ng/ml versus 0,514 ± 0,225 ng/ml). The CTX were statistically correlated with the femoral and lumbar BMD (r = -0,21, p<0,05 and r = -0,348, p<0,001). The hypovitaminosis were observed in 50,98% (52/102) of women with osteoporotic fractures, whereas it was only 25% (8/32) in women without fractures. After 6 months of treatment by the bisphosphonates, the PAL, the BAP and the CTX have decreased with an average of, respectively, 19%, 46,5% and 62,9%. These variations were significantly more important in G<sub>1</sub> group.

**Conclusion :** The biochemical markers of bone turnover, in particular those of the resorption (CTX), can predict the postmenopausal woman's bone loss evaluated by BMD, the risk of fractures and the efficiency of the bone treatments.

### MOTS - CLÉS

Ostéoporose, CTX sérique, Phosphatase alcaline osseuse, Densité minérale osseuse, Bisphosphonates.

### KEY - WORDS

Osteoporosis, Serum CTX, Bone alkaline phosphatase, Bone mineral density, Bisphosphonate.

**أهمية الوسمة البيوكيميائية لإعادة القولية العظمية في متابعة علاج هشاشة العظام بعد سن اليأس**

الباحثون : أ. قلعي، ع. بعلوس، ع. مقدولي، هـ. ساحلي، أ. قلون، م. لكلل، س. سلام، ج. عبد المولى

الهدف من هذه الدراسة هو تقييم مستوى إعادة القولية العظمية عند النساء المصابات بهشاشة العظام و ذلك بواسطة جرعات وسمة التكون العظمي ، تشتمل دراستنا على 134 امرأة. بعد 6 أشهر من العلاج بواسطة البيفوسفونات لاحظنا نقصا في PAL و PALO و CTX إلى حدود 19 % و 46.5 % و 62.9 %.

الكلمات الأساسية : هشاشة العظام، فسفاتار ألكالين عظمي، بيفوسفونات.

L'ostéoporose post-ménopausique est une pathologie du vieillissement, surtout féminine, dont l'incidence augmente en même temps que l'espérance de vie. Cette pathologie apparaît actuellement comme un problème majeur de santé publique tant en Tunisie que dans le reste du monde. Les progrès depuis 10 ans en matière d'ostéoporose sont liés au développement de nouveaux marqueurs biochimiques du remodelage osseux et à la meilleure connaissance de l'action du traitement antirésorptif ; tous ces éléments permettent une prise en charge plus active des patientes. La surveillance du traitement se basait sur la densitométrie osseuse dont l'amélioration n'est appréciable qu'au bout de deux ans de traitement. Les nouveaux marqueurs biochimiques sont actuellement utilisés pour surveiller l'efficacité du traitement à cours terme et prédire le gain de la densité minérale osseuse (DMO) à long terme.

Les objectifs de ce travail étaient d'évaluer le niveau du remodelage osseux chez les femmes ostéoporotiques, par le dosage de deux marqueurs de la formation osseuse, la phosphatase alcalines totale (PAL) et la phosphatase alcaline osseuse (PALo) et d'un marqueur de la résorption osseuse, le télopeptide C-terminal du collagène de type I sérique (CTX), de rechercher les éventuelles corrélations entre les marqueurs biochimiques osseux, les paramètres cliniques et les mesures radiologiques et d'apprécier l'intérêt des marqueurs biochimiques dans la surveillance thérapeutique après 6 mois de traitement.

**MATERIEL ET METHODES****Population**

Il s'agit d'une étude prospective conduite sur une période de 6 mois, portant sur 134 femmes ostéoporotiques qui ont répondu aux critères d'inclusion (femmes ménopausées âgées de 50 ans ou plus) et d'exclusion (ménopause précoce, insuffisance rénale chronique, cirrhose hépatique, rhumatisme inflammatoire chronique, fractures multiples dans l'enfance, traitement hormonal substitutif) étaient retenues pour l'étude. Elles ont été classées en deux groupes, selon la présence ou l'absence de fractures ostéoporotiques. La notion de fracture du poignet, du col du fémur et de l'extrémité proximale de l'humérus, a été recherchée par l'anamnèse en précisant l'âge de survenue, le nombre, le siège et l'intensité du traumatisme.

Le premier groupe (G<sub>1</sub>) a comporté 102 femmes, âgées de 66,5 ± 7,5 ans, ayant des fractures ostéoporotiques, ces femmes ont bénéficié d'un traitement de 6 mois par les bisphosphonates (risédronate®). Le deuxième groupe (G<sub>2</sub>) est composé de 32 femmes, d'une moyenne d'âge de 61,6 ± 5,9 ans, sans fractures ostéoporotiques qui ont été mises sous supplémentation calcique et vitaminique D durant 6 mois.

**Biologie****Analyses courantes**

Les 134 femmes ont bénéficié d'un bilan sanguin : phosphocalcique (calcium, phosphore), hépatique (transaminases, gamma glutamyl-transférase, albumine, bilirubine totale et conjuguée), rénal (urée et créatinine), dosés par les méthodes de routine bien valides du laboratoire. Les prélèvements sanguins ont été réalisés le matin à jeun et le dosage a été effectué le même jour.

**Marqueurs biochimiques du remodelage osseux**

Le dosage de la PAL a été effectué par une technique enzymatique au 4-Nitrophényl-phosphate (Cobas Integra 800, Roche) et celui de la PALo a été réalisé par une méthode immunoenzymatique (Test Access Ostase®, Beckman Coulter). Le CTX a été dosé par une méthode immunochimique de type sandwich utilisant l'électrochimiluminescence (ECLIA) sur micro plaque (β-crosslaps, Elecsys 2010 Roche Diagnostics). La vitamine D a été dosée par chromatographie liquide à haute performance (HPLC).

Les prélèvements sanguins ont été réalisés le matin à jeun et les échantillons de plasma destinés aux dosages des marqueurs biochimiques osseux ont été conservés à -80°C. Ces dosages ont été réalisés pour les deux groupes avant le début du traitement (T<sub>0</sub>) et après 6 mois (T<sub>6</sub>).

**Imagerie**

Radiographies : à la recherche de fractures vertébrales asymptomatiques, des radiographies du rachis (dorsal ou lombaire) de face et de profil ont été réalisées.

Densitométrie osseuse : la DMO a été mesurée par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DEXA, Prodigy Lunar) au niveau du rachis et du col de fémur gauche.

Cette étude a été faite avec le consentement des sujets et elle est conforme aux lois imposées par le comité d'éthique.

**Analyse Statistique**

Les tests t de Student et de Chi<sup>2</sup> ont été utilisés respectivement pour la comparaison des moyennes et des pourcentages à l'aide du logiciel SPSS.

**RESULTATS**

Comparées aux femmes sans fractures, les femmes ayant des fractures ostéoporotiques étaient plus âgées, leur ménopause était plus ancienne et leur indice de masse corporelle (IMC) était plus bas. Les DMO fémorale et lombaire sont statistiquement plus basses en cas de fractures ostéoporotiques (tableau 1).

**Tableau n°1** : Comparaison des paramètres cliniques et radiologiques entre les deux groupes

Paramètres	G1 (n=102) Moy ± ET	G2 (n=32) Moy ± ET	p
Age (ans)	66,5 ± 7,5	61,6 ± 5,9	0,001
Durée d'évolution de la ménopause (ans)	18,4 ± 9,5	12,4 ± 5,4	0,001
IMC (Kg/cm2)	28,2 ± 5,3	31,1 ± 3,9	0,006
DMO fémorale (g/cm2)	0,746 ± 0,09	0,843 ± 0,101	<0,001
DMO fémorale (T score)	- 1,95 ± 0,78	-1,14 ± 0,8	<0,001
DMO lombaire (g/cm2)	0,795 ± 0,131	1,01 ± 0,118	<0,001
DMO lombaire (T score)	-3,33 ± 1,1	-1,61 ± 0,9	<0,001

IMC : indice de masse corporelle ; DMO : densité minérale osseuse ; G1 : groupe de femmes avec fractures ostéoporotiques ; G2 : groupe de femmes sans fractures ostéoporotiques ; p : degré de signification

La calcémie s'est révélée significativement plus basse dans le groupe G1 (p = 0,003), contrairement à la phosphorémie qui était similaire dans les deux groupes.

Les valeurs du CTX ont été plus élevées dans le groupe des femmes ayant des fractures ostéoporotiques par rapport aux femmes sans fractures (0,708 ± 0,332 ng/ml versus 0,514 ± 0,225 ng/ml, p = 0,002), par contre aucune différence n'a été notée pour les PAL totales et osseuses entre les deux groupes (tableau 2).

**Tableau n°2** : Comparaison des paramètres biologiques à T0 entre les deux groupes

Paramètres	G1 (n=102) Moy ± ET	G2 (n=32) Moy ± ET	p
PAL (UI/l)	90 ± 28	86 ± 29	NS
PALo (µg/l)	19,5 ± 9,2	19,05 ± 8,6	NS
CTX (ng/ml)	0,708 ± 0,332	0,514 ± 0,225	0,002
Calcium (mmol/l)	2,37 ± 0,12	2,44 ± 0,11	0,003
Phosphore (mmol/l)	1,23 ± 0,71	1,10 ± 0,14	NS

PAL : phosphatase alcaline totale ; PALo : phosphatase alcaline osseuse ; CTX : télopeptide C-terminale du collagène de type I ; G1 : femmes avec fractures ostéoporotiques ; G2 : femmes sans fractures ; p : degré de signification.

44,77% des femmes ostéoporotiques de l'étude avaient une hypovitaminose D (< 20 ng/ml). Ceci a été observé chez 50,98% (52/102) des femmes avec fractures ostéoporotiques contre 25% (8/32) des femmes sans fractures. Les moyennes de la vitamine D ont été significativement plus élevées dans le groupe de femmes sans fractures ostéoporotiques comparé au groupe de femmes avec fractures (27,5 ± 15,1 vs 21,3 ± 12,8 ng/ml, p = 0,009).

L'étude des corrélations entre les paramètres cliniques, radiologiques et biochimiques est représentée dans le tableau 3. Deux corrélations statistiquement significatives ont été notées entre les paramètres cliniques et radiologiques ; il s'agit de la corrélation négative entre l'âge et la DMO fémorale (r = - 0,33, p<0,001), et de la corrélation positive entre l'IMC et la DMO lombaire (r = 0,463, p<0,001). Parmi les corrélations entre les paramètres biologiques et radiologiques, les corrélations négatives entre le CTX et la DMO fémorale (r = - 0,21, p<0,05) d'une part et la DMO lombaire (r = -0,348, p<0,001) d'autre part se sont avérées statistiquement significatives.

**Tableau n° 3** : Corrélation entre les paramètres cliniques, radiologiques et biochimiques

	âge	DMO lombaire	DMO fémorale	PAL	CTX	PALo	Durée de la ménopause	IMC
Age	-	-,141	-,331**	-,028	,189*	,003	,759**	-,167
DMO lombaire	-,141	-	,591**	-,166	-,348**	-,118	-,213*	,463**
DMO fémorale	-,331**	,591**	-	-,041	-,214*	-,029	-,353**	,347**
PAL	-,028	-,166	-,041	-	,389**	,707**	,042	-,093
CTX	,189*	-,348**	-,214*	,389**	-	,465**	,163	-,192*
PALo	,003	-,118	-,029	,707**	,465**	-	,054	-,112
Durée de la ménopause	,759**	-,213*	-,353**	,042	,163	,054	-	-,160
IMC	-,167	,463**	,347	-,093	-,192	-,112	-,160	-

PAL : phosphatase alcaline totale ; PALo : phosphatase alcaline osseuse ; CTX : télopeptide C-terminale du collagène de type I ; IMC : indice de masse corporelle ; DMO : densité minérale osseuse.

\*\* La corrélation est significative au niveau 0.01.

\* La corrélation est significative au niveau 0.05

Après 6 mois de traitement par les bisphosphonates, une baisse de la PAL de 19% a été notée alors que chez les femmes sous supplémentation calcique et vitaminique D cette activité enzymatique a augmenté de 13%. La réduction de la PALo a été

nettement plus marquée (46,5%) chez les femmes sous bisphosphonate par rapport à celles du 2ème groupe mis sous supplémentation vitaminocalcique (20,5%). L'évolution du marqueur de résorption osseuse, le CTX, a été encore plus

discriminative puisque son taux a chuté de 62,9% après 6 mois de traitement par les bisphosphonates, alors que sous calcium et vitamine D, ce taux a augmenté de 12%.

Après 6 mois de traitement, la différence était statistiquement significative ( $p < 0,001$ ) entre les deux groupes pour ces 3 marqueurs biochimiques (tableau 4).

**Tableau n°4 :** Comparaison de l'évolution des marqueurs biochimiques osseux après 6 mois de traitement entre les deux groupes

	G1 (n=102)	G2 (n=32)	p
$\Delta_6$ PAL (%)	- 19%	+13%	<0,001
$\Delta_6$ PALo (%)	- 46,5%	- 20,5%	<0,001
$\Delta_6$ CTX (%)	- 62,9%	+ 12%	<0,001

$\Delta_6$  : (T<sub>0</sub>-T<sub>6</sub>)/T<sub>0</sub> ; PAL : phosphatase alcaline totale ; PALo : phosphatase alcaline osseuse ; CTX : télopeptide C-terminale du collagène de type I ; G1 : femmes avec fractures ostéoporotiques ; G2 : femmes sans fractures ; p : degré de signification.

## DISCUSSION

L'augmentation significative du risque fracturaire avec la durée de la ménopause a été mise en évidence par notre étude, comme cela a été décrit par Chavassieux et Honkanen [2-3]. Le déficit oestrogénique est le facteur de risque le plus incriminé dans le processus de la perte osseuse observée chez les femmes ménopausées. La cinétique de cette perte est rapide pendant les cinq premières années de la ménopause et se ralentit par la suite [4-5].

L'âge avancé, l'IMC bas et une plus grande durée d'évolution de la ménopause représentent les facteurs de risque les plus incriminés dans la survenue de l'ostéoporose post-ménopausique.

Des diminutions significatives ( $p < 0,001$ ) des DMO mesurées aux deux sites lombaire et fémorale ont été observées, dans notre étude, chez les femmes présentant des fractures ostéoporotiques : Tscore (DMO lombaire) =  $-1,95 \pm 0,78$  chez G1 versus  $-1,14 \pm 0,8$  chez G2 et Tscore (DMO fémorale) =  $-3,33 \pm 1,1$  chez G1 versus  $-1,61 \pm 0,9$ . De même Melton et al ont montré que la fréquence des fractures ostéoporotiques augmente avec la diminution de la masse osseuse rachidienne pour atteindre 42% chez les femmes ayant une DMO  $< 0,6$  g/cm<sup>2</sup> [1]. De plus, Cumming et al ont noté qu'une baisse de la DMO d'une déviation standard par rapport à la moyenne pour l'âge considéré, multiplie par deux le risque de fracture du col de fémur. Toute diminution d'un écart type de densité osseuse fémorale correspond en terme de risque de fracture à un vieillissement anticipé de près de 15 ans [6].

Une augmentation des marqueurs biochimiques du remodelage osseux en période post-ménopausique a été décrite récemment comme un facteur de risque de survenue des fractures ostéoporotiques [7]. Dans notre étude, les 102 femmes qui avaient des fractures ostéoporotiques, avaient un CTX significativement plus élevé comparé à celui du groupe sans fracture ( $0,708 \pm 0,332$  ng/ml versus  $0,514 \pm 0,225$  ng/ml,  $p = 0,002$ ). En revanche, les moyennes de la PAL totale et de la PALo étaient similaires dans les deux groupes. Nos résultats

sont comparables à ceux publiés par Garnero et al qui ont signalé une élévation des taux du CTX sérique (CTXs) et du télopeptide N-terminal du collagène de type I urinaire (NTXu) en cas de fracture [8]. Le Boff et al ont observé des taux plus élevés du NTX dans le groupe des femmes présentant des fractures par rapport à celui des femmes ostéoporotiques sans fracture [9].

D'après ces récentes études, les marqueurs les plus prédictifs du risque fracturaire sont les marqueurs de la résorption osseuse (CTX et NTX).

L'hypovitaminose a été observée, dans notre étude, deux fois plus chez les femmes avec fractures ostéoporotiques que les femmes sans fractures (50,98% vs 25%). Ces résultats vont dans le même sens que ceux retrouvés dans les études antérieures [10-12] et confirmant l'association de l'hypovitaminose en tant que facteur de risque de fractures ostéoporotiques.

Dans notre série, le CTX a été corrélé négativement, de façon significative, avec la DMO fémorale ( $r = -0,21$ ,  $p < 0,05$ ) d'une part et avec la DMO lombaire ( $r = -0,348$ ,  $p < 0,001$ ) d'autre part. Des résultats comparables ont été publiés en 1999 par Akkesson et al qui ont trouvé une forte corrélation entre un haut remodelage osseux (ostéoclastine : OC et CTX), une DMO basse et une prévalence élevée des tassements vertébraux chez des femmes ménopausées âgées de 51 à 81 ans [13]. Dans une étude longitudinale s'intéressant à une population de femmes âgées, des concentrations urinaires de CTX et de désoxypyridinoline (DPY) libre dépassant les limites supérieures de référence préménopausées étaient prédictives de fractures du col de fémur indépendamment de la DMO. Chez les femmes ayant à la fois une élévation de ces marqueurs et une DMO basse, le risque fracturaire était très augmenté (odds ratio 4,1 à 5,5) [14].

Ainsi, la mesure combinée de la DMO et des marqueurs biochimiques du remodelage osseux pourrait fournir une meilleure évaluation du risque fracturaire comparée à la DMO seule.

Comme toutes les maladies chroniques, l'évaluation de l'efficacité du traitement de l'ostéoporose est un défi pour le clinicien. Le but du traitement antirésorptif est de réduire la survenue de fracture. Comme leur incidence est faible, l'absence d'évènements fracturaires pendant la ou les premières années du traitement n'implique pas nécessairement son efficacité. La mesure de la DMO est un marqueur intermédiaire de surveillance qui est largement utilisé, mais les variations ne sont significatives qu'au bout de deux années de traitement. L'utilisation de marqueurs de substitution, permettant une évaluation plus précoce, devient indispensable pour une surveillance efficace du traitement.

Plusieurs études contrôlées ont montré que les traitements antirésorptifs comme les bisphosphonates, le traitement hormonal substitutif (THS) et les modulateurs sélectifs des récepteurs des estrogènes (SERM) induisent des diminutions rapides des marqueurs de la résorption osseuse dès les premières semaines de traitement avec un plateau atteint au bout de 6 mois [15-16-17]. En effet, dans notre étude, après 6 mois de traitement par du bisphosphonates les taux de CTX ont diminué de 62,9%, alors qu'une hausse moyenne de 12% a été

notée pour ce même marqueur dans le groupe de femmes traitées avec le calcium et la vitamine D, témoignant d'une progression de la perte osseuse avec ce traitement. Les bisphosphonates permettent d'abaisser le niveau du remodelage osseux qui est habituellement élevé en cas de fracture ostéoporotique ; cet effet est nettement supérieur à celui obtenu par la supplémentation calcique et vitaminique D.

Comparées au CTX, les marqueurs de la formation osseuse (PAL et PALo) s'avèrent moins discriminantes, bien que leurs variations aient été statistiquement significatives ( $p < 0,001$ ) pour les deux groupes.

La diminution des marqueurs de la formation osseuse est retardée, reflétant le couplage physiologique entre la résorption et la formation osseuse, avec un plateau atteint 6 à 12 mois après le début du traitement [15-17]. Body et al ont étudié l'évolution de deux marqueurs osseux par une injection sous-cutanée de 40 mg du fragment 1-34 recombinant de la PTH (téraparotide®) et 10 mg d'alendronate. Parmi les femmes sous alendronate suivies à 6 mois (71%), la PALo et le NTX ont baissé de 50% [18]. Dans une étude prospective, semblable à la notre, portant sur 214 femmes ménopausées, l'importance de la diminution du CTX observée au bout de 3 mois de traitement chez les femmes sous calcium et oestrogènes (58,1%) s'est avérée plus marquée que celle des femmes sous calcium et calcitriol (18%) [19]. Stakkestad et al ont également remarqué que le dosage de l'OC et surtout du CTX constituent des moyens importants de surveillance du traitement antirésorptif. En effet, ils ont observé, chez 158 femmes, après 3 mois de traitement par l'ibandronate, une baisse du CTXs, du CTXu et de l'OC respectivement de 30%, 35% et 18%. A 6 mois, les baisses ont été respectivement de 40%, 43% et 28% pour les trois marqueurs étudiés [20]. En outre, des chercheurs canadiens et américains ont démontré, chez des femmes âgées de plus de 50 ans et ménopausées depuis au moins 5 ans, l'intérêt des marqueurs de résorption osseuse par rapport à ceux de la formation. Puisque la variation de NTXu a été plus importante que celles de la PALo sous traitement par le risédronate®. En effet, la moyenne de la baisse de NTXu a été de 41% et 53%, alors que celle de la PALo a été de 26% et 37% respectivement après 3 et 6 mois de traitement [21].

La plupart des études récentes suggèrent que les variations des marqueurs osseux peuvent prédire la réponse de la DMO à des traitements antirésorptifs. La possibilité d'avoir une information précoce sur la diminution du remodelage osseux, peut fournir la motivation nécessaire à certaines patientes pour

être compliantes au traitement. Cette hypothèse a été soutenue récemment par un panel d'experts européens [19-22] qui ont suggéré que la mesure des marqueurs osseux avant et 3 mois après une thérapeutique antirésorptive peut aider à la prise en charge des patientes ostéoporotiques. Le choix du marqueur de résorption le plus approprié est actuellement discuté. Il a été rapporté par la plupart des études [23-24] que les corrélations entre la diminution des marqueurs après 3 mois de traitement par les bisphosphonates et le gain osseux après 2 ans de traitement étaient meilleures avec les marqueurs de résorption qu'avec les marqueurs de formation osseuse.

## CONCLUSIONS

Plusieurs études longitudinales et transversales suggèrent qu'une augmentation du remodelage osseux est associée à une perte osseuse post-ménopausique importante et une masse osseuse abaissée chez les femmes âgées conduisant probablement à un risque de fracture. Les marqueurs biochimiques du remodelage osseux pourraient être combinés à une mesure de la masse osseuse afin d'améliorer l'évaluation du risque ostéoporotique. Le taux du CTX de notre étude, qui a été plus élevé dans le groupe de femmes avec fractures ostéoporotique par rapport aux femmes sans fractures, confirme bien le fait que les marqueurs de résorption osseuse sont les plus prédictifs du risque fracturaire.

Les modifications des nouveaux marqueurs du remodelage osseux sous traitement par THS, bisphosphonate et raloxifène, ont été documentées dans de nombreux essais thérapeutiques. Les résultats de notre étude soutiennent la baisse de ces marqueurs (CTX, PAL, PALo) après 6 mois de traitement sous bisphosphonate. Le fait qu'ils diminuent rapidement et qu'ils atteignent en quelques mois un plateau dont le niveau dépend du médicament utilisé et de sa dose, suggère qu'ils peuvent être utilisés pour prédire la réponse thérapeutique à long terme.

Au total, bien que les marqueurs biochimiques du remodelage osseux n'aient pas un grand intérêt dans le diagnostic de l'ostéoporose qui est basée sur la densitométrie osseuse, il est actuellement prouvé qu'ils peuvent prédire la perte osseuse chez la femme ménopausée, le risque fracturaire et l'efficacité des traitements à visée osseuse. Que les marqueurs osseux soient utilisés pour évaluer l'efficacité d'un traitement ou pour identifier des sujets à risque, ils peuvent s'inscrire dans une stratégie de prévention de l'ostéoporose et engendrer ainsi, non pas à court terme mais plutôt à long terme, des économies de santé.

## REFERENCES

- Melton LJ 3rd, Kan SH, Frye MA, Wahner HW, O'Fallon WM, Riggs BL. Epidemiology of vertebral fractures in women. *Am J Epidemiol* 1989 ; 129 : 1000-11.
- Chavasseix P, Meunier PJ. Mécanisme de la perte osseuse dans les ostéoporoses. *Rev Prat* 1995 ; 45 : 1083-8.
- Honkanen RJ, Honkanen K, Kroger H, Alhava E, Tuppurainen M, Saarikoski S. Risk factors of perimenopausal distal forearm fracture. *Osteoporos Int* 2000 ; 11 : 265-70.
- Hansen MA, Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C. Role of peak bone mass and bone loss in postmenopausal osteoporosis: 12 years study. *BMJ* 1991 ; 303 : 961-4.
- Roux C. Méthodes de mesure de la densité osseuse et application à l'évaluation du risque ostéoporotique en pratique clinique. *Ann Med Interne* 2000 ; 151 : 385-91.
- Cummings SR, Black DM, Nevitt MC. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. *Lancet* 1993 ; 341 : 72-5.
- Eastell R, Colwell A, Hampton L, Reeve J. Biochemical markers of bone resorption compared with estimates of bone resorption from radiotracer kinetic studies in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1997 ; 12 : 59-65.
- 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 OFFLY study. *J Bone Miner Res* 2000 ; 15 : 1526-36.
9. LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, Franklin J, Wright J, Glowacki J. Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. *JAMA* 2000 ; 283 :1425-6.
  10. Isaia G, Giorgiono R, Rini G.B, Bevilacqua M, Maueri D, Adami S. Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy. *Osteoporos Int.* 2003 ;14 : 577-82.
  11. Nuti R, Martini G, Valenti R, Gambera D, Gennari L, Salvadori S, et al. Vitamin D status and bone turnover in women with acute hip fracture. *Clin Orthop Relat Res* 2004 ; 422 : 201-13.
  12. Seton M, Jackson V, Lasser K.E, Doppelt S, Pierre-Jacques M, Connelly M. Low 25-hydroxyvitamin D and osteopenia are prevalent in persons > or = 55 yr with fracture at any site : a prospective, observational study of persons fracturing in the community. *J Clin Densitom* 2005 ; 8 : 454-60.
  13. Akkesson K, Kakönen SM, Karlsson M. Fracture induces long-term effects on bone turnover in humans. *J Bone Miner Res* 1999 ; 14.
  14. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women : the EPIDOS Study. *J Bone Miner Res* 1996 ; 11 : 1531-8.
  15. Cooper C, Stakkestad JA, Radowicki S, Hardy P, Pilate C, Dain MP, et al. Matrix delivery transdermal 17-estradiol for the prevention of bone loss in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1999 ; 9 : 358-66.
  16. Delmas PD. Markers of bone turnover for monitoring treatment of osteoporosis with antiresorptive drugs. *Osteoporos Int.* 2000 ; 8 (suppl 1) : S66-S76.
  17. Garnero P, Shih WJ, Gineyts E, Karpf DB, Delmas PD. Comparaison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ; 79 : 1693-700.
  18. Body JJ, Gaich GA, Scheele WH, Kulkarni PM, Miller PD, Peretz A, et al. A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 4528- 35.
  19. Chailurkit L, Ongphiphadhanakul B, Piaseu N, Saetung S, Rajatanavin R. Biochemical markers of bone mineral density to intervention in early postmenopausal women: An experience in a clinical laboratory. *Clin Chem* 2001 ; 47 : 1083-8.
  20. Stakkestad JA, Benevolenskaya LI, Stepan JJ, Skag A, Nordby A, Oefjord E, et al. Intravenous ibandronate injections given every three months : a new treatment option to prevent bone loss in postmenopausal women. *Ann Rheu Dis* 2003 ; 62 : 969-75.
  21. Brown JP, Kendler DL, McClung MR, Emkey RD, Adachi JD, Bolognese MA et al. The efficacy and tolerability of risedronate once week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue int* 2002 ; 71 : 103-11.
  22. Fink E, Cormier C, Steinmetz P, Kindermans C, Le Bouc Y, Souberbielle JC. Differences in the capacity of several biochemical bone markers to assess high bone turnover in early menopause and response to alendronate therapy. *Osteoporos Int* 2000 ; 11 : 295-03.
  23. Ravn P, Clemmesen B, Christiansen C. Biochemical makers can predict the response in bone mass during alendronate treatment in early postmenopausal women. *Bone* 1999 ; 24 : 237-44.
  24. Ravn P, Hosking D, Thompson D, Cizza G, Wasnisch RD, McClung M et al. Monitoring of alendronate treatment and prediction of effect on bone mass by biochemical markers in the early postmenopausal intervention cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 ; 84 : 2363-8.