

Intérêt clinique des marqueurs biologiques du remodelage osseux dans l'ostéoporose

Clinical use of biological markers of bone turnover in osteoporosis

P. Bergmann

Service de Diagnostic et de Traitement par Isotopes et Laboratoires de Chimie Clinique et de Médecine Expérimentale, C.H.U. Brugmann

RESUME

L'ostéoporose est " une maladie osseuse systémique caractérisée par une diminution de la masse osseuse et une altération de l'architecture osseuse entraînant une propension accrue aux fractures ". Cette pathologie résulte d'une longue évolution caractérisée, dans la plupart des cas, par une augmentation de la résorption osseuse non compensée par une augmentation égale de la formation. Outre l'effet négatif sur la masse osseuse, la résorption accrue entraîne une augmentation de la porosité corticale et des perforations des travées osseuses qui aggravent encore la fragilité du squelette. La seule mesure de la masse osseuse par la densitométrie osseuse (DMO) sur laquelle repose le diagnostic de l'ostéoporose ne peut pas rendre compte entièrement du problème. Le dosage des marqueurs biologiques du turnover osseux permet d'en explorer une autre facette ; ces marqueurs se sont avérés effectivement des facteurs prédictifs du risque de fracture, complémentaires de la DMO. En outre, ils permettent de suivre précocement (3 mois) l'effet de traitements visant à réduire la résorption osseuse ou à stimuler la formation. Ce suivi précoce est intéressant car il permet de contrôler l'efficacité du traitement, qui souvent est diminuée par une compliance médiocre. Il permet également de prédire l'efficacité du traitement en termes d'évolution de la masse osseuse et d'effet anti-fracturaire, et d'encourager le patient à poursuivre une thérapie de longue haleine.

Rev Med Brux 2008 ; 29 : 295-300

ABSTRACT

Osteoporosis is " a systemic bone disease characterized by a decreased bone mass and altered bone architecture resulting in an increased propensity to fracture ". It results from a rather long evolution where in most cases bone resorption is increased, and is not compensated by an equally increased bone formation. Besides the effect of this negative balance on bone mass, the increased resorption results in an increased cortical porosity and in trabecular perforations which alter bone resistance. The measurement of the apparent bone density (BMD) on which relies the diagnosis of osteoporosis cannot alone describe this situation. The measurement of the biochemical markers of bone turnover allows completing the picture ; these markers appeared indeed as independent risk factors for fracture, independently of the BMD. Moreover, they allow following the early effects of treatments aiming to decrease bone resorption or to increase formation. This follow up is interesting because it allows controlling the treatment efficacy, which can be hampered by a low compliance. It allows also to predict the effect of treatment in terms of bone gain and fracture risk reduction, and to encourage the patient to persist with the treatment in the long run.

Rev Med Brux 2008 ; 29 : 295-300

Key words : osteoporosis, bone turnover, biomarkers

INTRODUCTION

L'ostéoporose est " une maladie osseuse systémique caractérisée par une diminution de la

masse osseuse et une altération de l'architecture osseuse entraînant une propension accrue aux fractures "1.

Son diagnostic repose sur la mesure de la masse osseuse par absorptiométrie biphotonique (DXA) : un patient est considéré comme ostéoporotique lorsque la densité osseuse apparente (DMO) de la colonne lombaire ou de la hanche est plus de 2,5 écarts types en dessous de la moyenne attendue au pic de masse osseuse, à 30 ans (T-score < - 2,5)². Mais beaucoup de fractures de fragilité se produisent chez des personnes qui ne répondent pas à cette définition³.

La diminution de la masse osseuse et l'altération de l'architecture osseuse résultent d'une longue évolution pendant laquelle le remodelage de l'os est altéré. Un remodelage accéléré, associé à une insuffisance de la formation par rapport à la résorption, aboutit à une fragilisation osseuse par augmentation de la porosité corticale et perforation des travées de l'os spongieux. L'étude du remodelage devrait donc permettre de prévoir la perte osseuse et le risque fracturaire. D'autre part, contrairement à celle de la densité osseuse, qui n'est significative qu'après un à deux ans de traitement, l'évolution du remodelage est un témoin précoce (quelques mois) de l'efficacité de ce traitement et pourrait être, indépendamment d'une amélioration de la masse osseuse, un des déterminants d'une efficacité en termes de diminution du risque fracturaire. Bien que la méthode de référence pour mesurer le remodelage osseux reste l'histomorphométrie, celle-ci est souvent mal acceptée. Des dosages sériques ou urinaires permettant de l'estimer peuvent donc être d'une aide précieuse. Nous passerons en revue l'intérêt et les limites de ces dosages certes imparfaits qui peuvent néanmoins apporter des informations essentielles dans l'évaluation et le suivi du patient ostéoporotique.

LE REMODELAGE OSSEUX ET SON CONTROLE⁴

Le remodelage d'un volume microscopique osseux commence par le recrutement d'ostéoclastes à partir de précurseurs issus de la moelle hématopoïétique. Les signaux qui déterminent localement cette " activation ", encore largement méconnus, résultent probablement des contraintes mécaniques locales et des dégâts occasionnés par celles-ci à l'os. Des cytokines provenant de la moelle hématopoïétique modulent également l'activation. Le niveau général de la vitesse de remodelage est déterminé par des hormones, principalement l'hormone parathyroïdienne, qui l'augmentent, et les stéroïdes sexuels, qui le diminuent. Les ostéoclastes activés résorbent un volume microscopique d'os pendant une à deux semaines, puis meurent par apoptose. Leur durée de vie, qui dépend largement des mêmes facteurs que leur activation, détermine le volume d'os résorbé. Après une phase de transition de durée variable, des ostéoblastes provenant de la prolifération et de la différenciation de précurseurs mésenchymateux synthétisent une nouvelle matrice osseuse qui va se minéraliser. Le nombre, l'activité et la durée de vie de ces ostéoblastes détermine la quantité d'os qui est déposée dans la cavité de résorption en fin de cycle. Lorsque, avec les changements hormonaux de la

transition ménopausique et avec l'âge, la formation ne compense plus la résorption, l'ostéoporose peut se développer. La vitesse de la perte osseuse sera déterminée par l'importance du déficit de chaque cycle et par le nombre des cycles par unité de temps, soit la vitesse du remodelage.

MARQUEURS BIOLOGIQUES DU REMODELAGE OSSEUX

Classiquement, on distingue les marqueurs associés à la formation osseuse et ceux associés à la résorption, bien que tous soient avant tout des marqueurs du *turnover* : il n'y a pas de relation quantitative entre la concentration des marqueurs et la quantité d'os détruit ou déposé.

Marqueurs de la résorption

Phosphatase acide

Les ostéoclastes synthétisent une iso-enzyme de la phosphatase acide qui n'est pas inhibée par le tartrate (TRAP). Certains essais reconnaissent uniquement la TRAP 5b, l'enzyme spécifique de l'ostéoclaste et des macrophages alvéolaires⁵. Des concentrations élevées de TRAP 5 ont été décrites dans différentes pathologies osseuses caractérisées par une augmentation de la résorption. Il n'y a eu que peu d'études utilisant la TRAP5 dans l'ostéoporose, et son évolution pendant un traitement anti-résorptif s'est avérée moins marquée que celle de produits de dégradation du collagène⁶.

Cross links pyridinoline et deoxypyridinoline

Ces *cross links* sont des liens aldéhyde entre des lysines ou des hydroxylsines qui se forment entre les molécules de collagène et stabilisent le tissu conjonctif. Ils sont libérés dans la circulation et excrétés tels quels dans les urines lorsque le collagène est catabolisé. Leur débit urinaire reflète la dégradation du collagène, principalement lors de la résorption osseuse. Lorsque le métabolisme osseux est normal, 50 % des *cross links* sont libres et 50 % sont liés à des peptides⁷. Le dosage qui reflète le mieux la résorption est probablement celui des *cross links* totaux par HPLC, mais les dosages les plus utilisés aujourd'hui sont ceux des formes peptidiques, qui peuvent être mesurées dans l'urine ou dans le sérum.

Télopeptides du collagène de type I

Ces peptides proviennent des régions non hélicoïdales du collagène de type I, où sont localisés les *cross links*. Les peptides mesurés peuvent être le trimère du télopeptide carboxyterminal, mesuré dans le sérum par immuno-essai, ou un peptide synthétique contenant le site du *cross linkage* qui peut être mesuré par immuno-essai dans le sérum ou l'urine (CTX)⁸. Un autre immuno-essai (NTX) reconnaît un épitope du télopeptide N-terminal du collagène I⁹. Les télopeptides suivent un rythme circadien et sont plus élevés le matin.

Leur diminution est amplifiée par la prise de nourriture ; il est donc préférable de les prélever chez un patient à jeun.

Marqueurs de la formation

Phosphatase alcaline osseuse spécifique (BAP)

La principale des isoformes des phosphatases alcalines est celle produite par le gène exprimé par le foie et l'os, dont 40 à 50 % provient de l'os chez l'adulte normal. L'enzyme osseuse diffère de l'hépatique par la glycosylation et peut être séparée par différentes méthodes telles que précipitation par la lectine, résistance à la chaleur ou électrophorèse¹⁰. Plusieurs immuno-essais ont également été développés. Du fait de sa demi-vie de 1 à 2 jours, la BAP est moins sensible que d'autres marqueurs aux variations circadiennes. L'utilisation de la BAP mesurée par immuno-essai est cependant limitée chez les patients ayant une pathologie hépatique à cause d'une réaction croisée de l'ordre de 10 % avec l'iso-enzyme hépatique¹¹.

Ostéocalcine (ou " bone gla protein ", BGP)

C'est une petite protéine synthétisée exclusivement par les ostéoblastes et les odontoblastes qui est déposée dans la matrice osseuse et passe en partie dans la circulation. Le flux de l'ostéocalcine vers le sérum provient également de la résorption de la matrice ; ce n'est donc pas un pur produit de l'activité ostéoblastique. La concentration sérique d'ostéocalcine est influencée par le rythme circadien ; elle est plus élevée tôt le matin¹². L'ostéocalcine est excrétée par filtration glomérulaire, et sa concentration augmente dans l'insuffisance rénale¹³. De nombreux immuno-essais permettent de doser l'ostéocalcine. Tous ne reconnaissent pas les mêmes fragments et leur standardisation n'est pas uniforme, d'où un problème majeur de comparabilité inter laboratoire¹⁴. La dégradation rapide de l'ostéocalcine dans le sérum entraîne un important problème de conservation pendant la phase pré-analytique. Ce problème de conservation est atténué si le dosage utilisé reconnaît le grand fragment C-terminal résultant du premier clivage protéolytique.

Peptides d'extension du collagène I

Le procollagène de type I, précurseur du collagène I, est flanqué à ses extrémités N- et C-terminales de peptides d'extensions (PINP et PICP) qui sont clivés et libérés dans la circulation lorsque le collagène est déposé dans la matrice. Chez les patients qui n'ont pas de maladie des tissus conjonctifs, l'os est la source principale de ces peptides d'extension. Ces peptides sont catabolisés par le foie et leur concentration est indépendante de la fonction rénale. La concentration des deux peptides peut être mesurée par immuno-essai^{15,16}. Le PINP circule sous une forme trimérique rapidement dégradée à 37 °C ; la reconnaissance du monomère varie en fonction du type

d'immuno-essai¹⁷. Les peptides d'extension suivent un rythme circadien comme l'ostéocalcine.

UTILISATION CLINIQUE DES MARQUEURS DU REMODELAGE DANS L'OSTEOPOROSE

Prédiction de la perte osseuse et de la masse osseuse

La carence œstrogénique qui suit la ménopause supprime un frein de l'activation ostéoclastique, induisant une accélération de la vitesse du remodelage. En outre, le bilan osseux devient négatif à cause d'un découplage entre résorption et formation. L'augmentation de la vitesse du remodelage peut persister jusqu'à plus de 30 ans après la ménopause¹⁸. Une augmentation des marqueurs avec l'âge est également observée chez l'homme¹⁹. Cette accélération du remodelage chez les personnes âgées des deux sexes est probablement due à une hyperparathyroïdie secondaire relative provoquée par un bilan calcique négatif. Plusieurs études longitudinales montrent que l'augmentation des marqueurs permet de prédire une perte osseuse plus ou moins rapide sur différents sites à la ménopause²⁰⁻²¹ et chez des patientes plus âgées²². Bien que certaines études transversales aient montré une association statistique négative entre les marqueurs du remodelage et la DMO²³, les marqueurs ne peuvent pas être considérés comme prédictifs de la DMO chez un patient individuel. Le dosage des marqueurs ne peut donc en aucun cas remplacer la mesure de la DMO.

Les marqueurs comme facteur de risque fracturaire indépendant

Plusieurs études ont démontré qu'une augmentation de certains marqueurs de résorption ou de formation était prédictive, indépendamment de la DMO, d'une augmentation du risque fracturaire. Dans l'étude OFELY par exemple, des femmes ayant un CTX urinaire dans le quartile supérieur avaient un risque 2 fois plus élevé de présenter une fracture que celles ayant un CTX dans les autres quartiles, même après ajustement pour la DMO²⁴. Chez les patientes ostéopéniques (-2,5 < T-score < -1,0), l'augmentation d'un marqueur de résorption fait passer la probabilité d'une fracture à 10 ans de 6 à 26 %²⁵. Même si cela ne fait pas partie des schémas actuels de prise en charge, ces résultats montrent que le dosage des marqueurs pourrait faire contribuer à la décision de proposer un traitement.

Sélection d'un traitement

Bien que théoriquement un meilleur effet des traitements anti-résorptifs devrait être observé chez les patients ayant un remodelage accéléré, la relation entre le taux initial des marqueurs et la réponse au traitement est, au mieux, faible^{26,27}. L'absence d'une augmentation du remodelage ne peut donc pas être un argument pour s'orienter d'emblée vers un traitement autre qu'anti-résorptif.

Suivi d'un traitement anti-résorptif

Les traitements anti-résorptifs provoquent une chute rapide de la concentration des marqueurs²⁸. Le dosage d'un marqueur de résorption à 3 mois de traitement permet d'objectiver l'action thérapeutique si ce marqueur diminue significativement (soit au minimum de 2,8 x la variabilité totale analytique jour à jour et intra-individuelle). Un marqueur sérique doit diminuer de 30 % et un marqueur urinaire de 40-60 % pour atteindre ce seuil. Si la diminution observée n'est pas significative à 3 mois, un entretien avec le patient permettra de vérifier la compliance et le mode de prise du médicament. Une seconde évaluation devra être programmée à 6 mois avant d'envisager un changement de traitement, afin d'éviter les faux négatifs. Des contrôles réguliers (annuels par exemple) peuvent être programmés pendant toute la durée du traitement afin de vérifier la compliance et de la renforcer, à condition d'être complétés par une information sur l'importance de la compliance pour une bonne réponse thérapeutique²⁹.

Diminution des marqueurs et augmentation de la DMO

Plusieurs études ont montré que la diminution de marqueurs de résorption tels que le CTX urinaire ou sérique, l'ostéocalcine sérique et le NTX urinaire entre 3 et 6 mois étaient prédictifs de la réponse de la DMO après 1 an de traitement anti-résorptif, tant dans la prévention que dans le traitement de l'ostéoporose. Par contre, si les *cut offs* du plus petit changement significatif ne sont pas atteints, la valeur prédictive négative est faible³⁰. Il faut donc éviter qu'une information négative ne conduise à l'abandon du traitement.

Réduction précoce des marqueurs et risque fracturaire

De la même manière que la concentration des marqueurs peut être complémentaire de la mesure de la DMO dans la prédiction du risque de fracture, la diminution des marqueurs en cours de traitement pourrait être prédictive de l'efficacité de ce traitement en termes de prévention des fractures. Les auteurs de l'étude FIT (*Fracture Intervention Trial*) ont montré que la valeur prédictive d'une diminution précoce de 30 % du *turnover* osseux sur le risque de faire une fracture pendant l'étude était aussi bonne que l'augmentation de la DMO à 1 an³¹.

Utilisation des marqueurs dans le suivi d'un traitement stimulant la formation osseuse

Les évaluations cliniques des traitements par la PTH ont fait également un large usage des marqueurs du *turnover* osseux. Contrairement à ce qui est observé pour les traitements anti-résorptifs, on observe dans ce schéma de traitement une augmentation des marqueurs de résorption (CTX, notamment) témoignant de la stimulation de l'activation ostéoclastique par la

PTH. On observe également une augmentation des marqueurs de formation (BALP, ostéocalcine ou PINP) démontrant l'efficacité du traitement sur l'activité ostéoblastique³²⁻³⁴. Deux études ont montré que l'augmentation précoce des marqueurs du *turnover* permettait de prédire l'efficacité du traitement en termes de DMO^{35,36}.

LIMITES A L'UTILISATION DES MARQUEURS DU TURNOVER OSSEUX

Il n'y a malheureusement pas une relation simple entre les marqueurs et la vitesse de résorption ou de formation osseuse, car la concentration circulante ou le débit urinaire des marqueurs dépendent aussi d'autres facteurs : leur métabolisme et leur excrétion, leur distribution éventuelle entre l'os et le liquide extracellulaire osseux, la masse du squelette. Il en résulte une grande variabilité interindividuelle de la concentration des marqueurs qui les rend peu efficaces dans le diagnostic d'une anomalie du remodelage sur une base individuelle, sauf dans des cas extrêmes. Dans leur utilisation la mieux établie, le suivi d'un traitement, le facteur limitant est la variabilité. Avec l'introduction de méthodes automatiques, la variabilité analytique est devenue une composante mineure de la variabilité totale, à condition que la même technique de détermination soit utilisée pendant le suivi, puisqu'il n'y a pas de standardisation uniforme des dosages³⁷. Les composantes majeures de la variabilité sont les problèmes pré-analytiques et la variabilité biologique intra-individuelle^{38,39}. Celle-ci est importante, de l'ordre de 10 % pour les marqueurs sériques et de 15 à 25 % pour les marqueurs urinaires, pour lesquels un facteur de variation supplémentaire provient du fait qu'ils doivent être rapportés à la créatinine. La principale source de variation biologique contrôlable est le rythme circadien, et il faudra donc veiller à ce que les prélèvements soient toujours réalisés dans la même plage horaire. Comme la prise de nourriture influence la diminution des marqueurs de résorption, les prélèvements seront réalisés de préférence le matin à jeun. Des affections intercurrentes entraînant une immobilisation, ou des pathologies osseuses locales (fractures) peuvent également entraîner des fluctuations des marqueurs. Il est recommandé de réaliser le prélèvement de contrôle des marqueurs au moins 7 jours après la prise d'un traitement anti-résorptif.

Le principal problème pré-analytique est celui de la conservation, qui concerne les marqueurs les plus fragiles, l'ostéocalcine et les TRAP. C'est pourquoi en routine clinique, il est préférable d'utiliser les BAP ou le PINP comme marqueurs de formation et le CTX ou le NTX comme marqueurs de résorption. Les marqueurs sériques, qui ont une moindre variabilité biologique seront préférés aux marqueurs urinaires.

CONCLUSION

La mesure de la concentration sérique de protéines produites par les ostéoblastes ou les ostéoclastes, ou de produits de dégradation de la

matrice osseuse, permet d'obtenir une image du remodelage osseux, même si elle est brouillée par diverses variables parasites. Des marqueurs idéaux qui seraient quantitativement et univoquement liés à la formation (quantité de matrice déposée et minéralisée par unité de temps) et à la résorption (quantité d'os détruit par unité de temps) n'existent pas. Il n'est pas non plus possible de déduire des marqueurs le bilan osseux, bien que certains auteurs ont tenté de définir un " indice de couplage " en combinant les scores Z de plusieurs marqueurs de formation et de résorption³⁵. En dépit de ces limites, la mesure de ces marqueurs du remodelage peut être utile dans l'ostéoporose, principalement pour deux applications : la prédiction du risque fracturaire (même si les algorithmes actuels ne les incluent pas) ; le contrôle précoce de l'efficacité d'un traitement et la prédiction de son action sur la réduction du risque de fracture. Cette détermination précoce est utile, car elle permet d'améliorer la compliance et la persistance, facteurs essentiels pour obtenir une diminution du risque fracturaire.

BIBLIOGRAPHIE

- Consensus development conference : diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993 ; 94 : 646-50
- World Health Organization study Group 1994 : Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. World Health Organization, Geneva
<http://dosei.who.int/uhtbin/cgiisirs/AfnVweXzM/170320045/9>
- Wainwright SA, Marshall LM, Ensrud KE *et al.* : Hip fractures in women without osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ; 90 : 2787-93
- Raisz LG : Pathogenesis of osteoporosis. *J Clin Invest* 2005 ; 115 : 3318-25
- Halleen JM, Alatalo SL, Suominen H, Cheng S, Jancikila AJ, Väänänen HK : Tartrate-resistant acid phosphatase 5b : a novel serum marker of bone resorption. *J Bone Miner Res* 2000 ; 15 : 1337-45
- Täthelä R, Seppänen J, Laitinen K, Katajamäki A, Ristelli J, Välimäki MJ : Serum TRAP 5b in monitoring bisphosphonate treatment with clodronate : a comparison with urinary N-terminal telopeptide of type I collagen and type I procollagen amino-terminal peptide. *Osteopor Int* 2005 ; 16 : 1109-16
- Uebelhart D, Schlemmer A, Johansen JS, Gineyts E, Christiansen C, Delmas PD : Effect of menopause and hormone replacement therapy on the urinary excretion of pyridinium cross-links. *J Clin Endocrinol Metab* 1991 ; 72 : 367-73
- Bonde M, Garnero P, Fledelius C *et al.* : 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* 1997 ; 12 : 1028-34
- Hanson DA, Weis MAE, Bollen AM *et al.* : A specific immunoassay for monitoring bone resorption : Quantitation of type I collagen cross-linked N-telopeptide in urine. *J Bone Miner Res* 1992 ; 7 : 1251-8
- Van Hoof VO, Hoylaerts MF, Geryl H, Van Mullem M, Lepoutre LG, De Broe ME : Age and sex distribution of alkaline phosphatases isoenzymes by agarose electrophoresis. *Clin Chem* 1990 ; 36 : 875-12
- Broyles DL, Nielsen RG, Bussett AM *et al.* : Analytical and clinical performance characteristics of Tandem-MP Ostase, a new immunoassay for serum bone alkaline phosphatase. *Clin Chem* 1998 ; 44 : 2139-47
- Gundberg CA, Markowitz ME, Mizruchi M, Rosen JF : Osteocalcin in human serum : a circadian rhythm. *J Clin Endocrinol Metab* 1985 ; 60 : 736-9
- Delmas PD, Wilson DM, Mann KO, Riggs BL : Effect of renal function on plasma levels of bone Gla-protein. *J Clin Endocrinol* 1983 ; 57 : 1028-30
- Diaz Diego EM, Guerrero R, de la Piedra C : Six osteocalcin assays compared ? *Clin Chem* 1994 ; 40 : 2071-7
- Melkko J, Niemi S, Ristelli L, Ristelli J : Radioimmunoassay of the carboxyterminal of human type I procollagen. *Clin Chem* 1990 ; 36 : 1326-32
- Melkko J, Kauppila S, Niemi S *et al.* : Immunoassay for intact amino-terminal propeptides of human type I procollagen. *Clin Chem* 1996 ; 42 : 947-59
- Brandt J, Krogh TN, Jensen CH, Frederiksen JK, Teisner B : Thermal instability of the trimeric structure of the N-terminal propeptide of human procollagen type I in relation to assay technology. *Clin Chem* 1999 ; 45 : 47-53
- Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, Delmas PD : Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996 ; 11 : 337-49
- Khosla S, Melton LJ III, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Klee GG, Riggs LB : Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women : a key role for bioavailable estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ; 83 : 2266-74
- Ross PD, Knowlton W : Rapid bone loss is associated with increased levels of biochemical markers. *J Bone Miner Res* 1998 ; 13 : 297-302
- Garnero P, Sornay-Rendu E, DuBoeuf F, Delmas PD : Markers of bone turnover predict postmenopausal forearm bone loss over 4 years : the OFELY study. *J Bone Miner Res* 1999 ; 14 : 1614-21
- Lenora J, Ivaska KK, Obrant KJ, Gerdhem P : Prediction of bone loss using biochemical markers of bone turnover. *Osteoporos Int* 2007 ; 18 : 1297-305
- Melton LJ III, 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
- 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
- Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, DuBoeuf F, Delmas PD : Identification of osteopenic women at high risk of fracture : the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2005 ; 20 : 1813-9
- Seibel MJ, Naganathan V, Barton I, Grauer A : Relationship between pretreatment bone resorption and vertebral fracture incidence in postmenopausal osteoporotic women treated with risedronate. *J Bone Miner Res* 2004 ; 19 : 323-9
- Schousboe JT, Bauer DC, Nyman JA, Kane RL, Melton LJ, Ensrud KE : Potential for bone turnover markers to cost-effectively identify and select post-menopausal osteopenic women at high risk of fracture for bisphosphonate therapy. *Osteoporos Int* 2007 ; 18 : 201-10
- Seibel MJ : Biochemical markers of bone turnover part II : Clinical applications in the management of osteoporosis. *Clin Biochem Rev* 2006 ; 27 : 123-38

29. Delmas PD, Vrijens B, Eastell R *et al.* : Improving measurements of persistence on Actonel Treatment (IMPACT) investigators. Effect of monitoring bone turnover markers on persistence with risedronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 ; 92 : 1296-304
30. Rayn P, Hosking D, Thompson D *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
31. Bauer DC, Black DM, Garnero P *et al.*, Fracture Intervention Trial Study Group : Change in bone turnover and hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate-treated women : the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 2004 ; 19 : 1250-8
32. Body JJ, Gaich GA, Scheele WH *et al.* : A randomized double blind trial to compare efficacy of teriparatide (rhPTH 1_34) with alendronate in post-menopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 4528-35
33. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE *et al.* : The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 1207-15
34. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP *et al.* : Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in vertebral fractures and BMD in women with post-menopausal osteoporosis. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007 ; 146 : 326-39
35. Lane NE, Sanchez S, Genant HK, Jenkins DK, Arnaud CD : Short term increases of bone turnover markers predict PTH-induced spinal DMO gains in post-menopausal women with glucocorticoid induced osteoporosis. *Osteopor Int* 2000 ; 11 : 434-42
36. Bauer DC, Garnero P, Bilezikian JP *et al.* : Short term changes in bone turnover markers and BMD response to PTH in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 ; 91 : 1370-755
37. Seibel MJ, Lang M, Geilenkeuser WJ : Interlaboratory variation of biochemical markers of bone turnover. *Clin Chem* 2001 ; 47 : 1443-50
38. Seibel M : Biochemical markers of bone turnover : Biochemistry and variability. *Clin Biochem Rev* 2005 ; 26 : 97-122
39. Hannon R, Eastell R : Preanalytical variability of biochemical markers of bone turnover. *Osteoporos Int* 2000 : S30-44

Correspondance et tirés à part :

P. BERGMANN
 C.H.U. Brugmann
 Service de Diagnostic et de Traitement par Isotopes et
 Laboratoires de Chimie Clinique et de Médecine
 Expérimentale
 Place Van Gehuchten 4
 1020 Bruxelles
 E-mail : pierre.bergmann@chu-brugmann.be

Travail reçu le 15 avril 2008 ; accepté dans sa version définitive le 21 avril 2008.