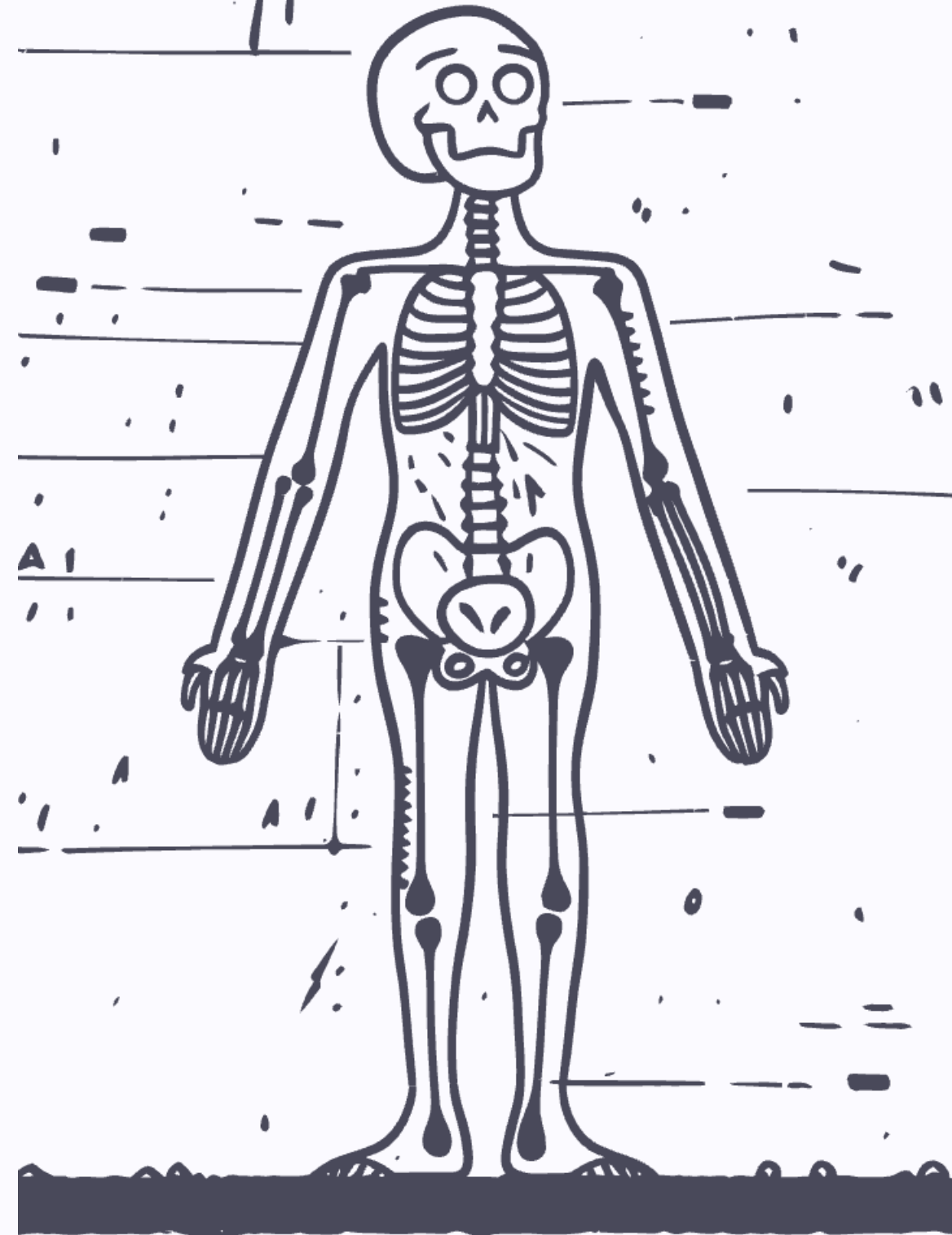


Marqueurs de résorption osseuse : de l'analyse à la décision

ARL - journée scientifique du 13 mars 2025

Dr Julien Sagez



Présentation personnelle : J. Sagez

Médecin filière fracture

- HFR - Riaz depuis 2020
- eHnv depuis 2024



Responsable Rés'Os

- Densitométrie et consilium
 - Fribourg
 - Bulle
 - Yverdon
- Equipe
 - 6 opératrices
 - 2 radiologues
 - 7 médecins "ostéologues"



Références

DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE Bone turnover markers: are they clinically useful? Richard Eastell¹, Tom Pigott, Fatma Gossiel, Kim E Naylor¹, Jennifer S Walsh¹ and Nicola F A Peel. *European Journal of Endocrinology*

Bone Turnover Markers: Basic Biology to Clinical Applications Marian Schini, Tatiane Vilaca,^{1,*} Fatma Gossiel,¹ Syazrah Salam and Richard Eastell. *Endocrine Reviews*, 2023

Plan

1 — Ostéoporose : généralités en 2025

2 — Rappel de physiologie osseuse

3 — Historique et différents marqueurs osseux

4 — Intervalles de références et variabilités

5 — Utilisations pratiques

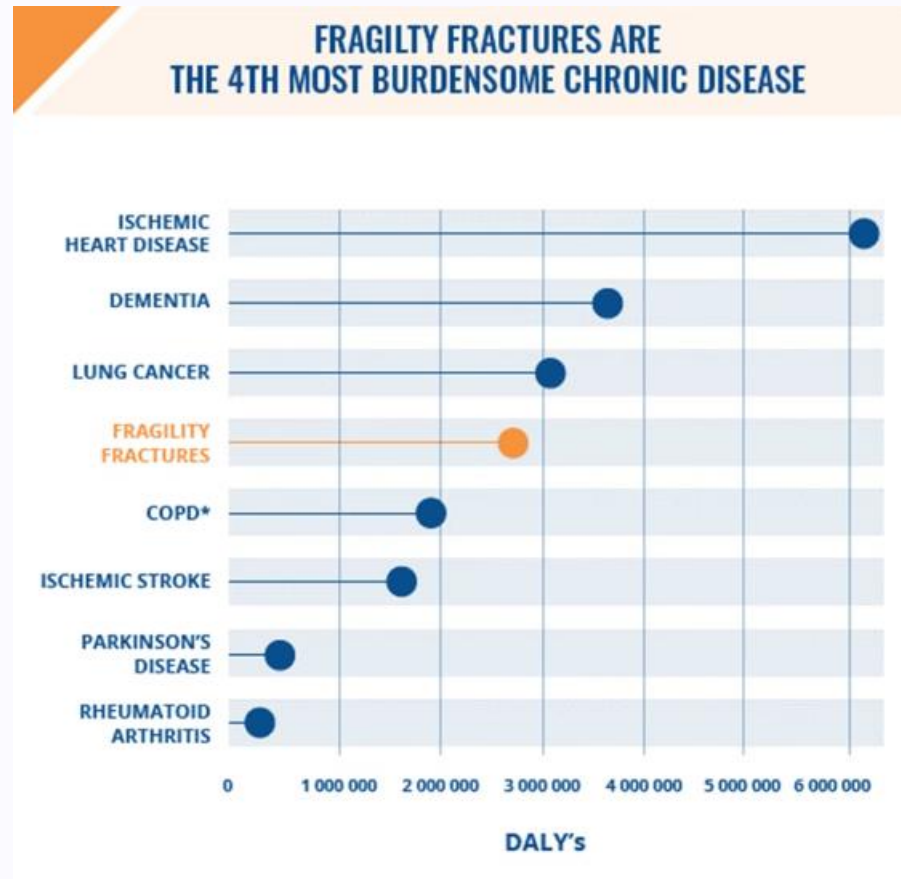
6 — Conclusions



[Archaeological and Anthropological Sciences](#)
September 2015, Volume 7, Issue 3, pp 297-317 | [Cite as](#)

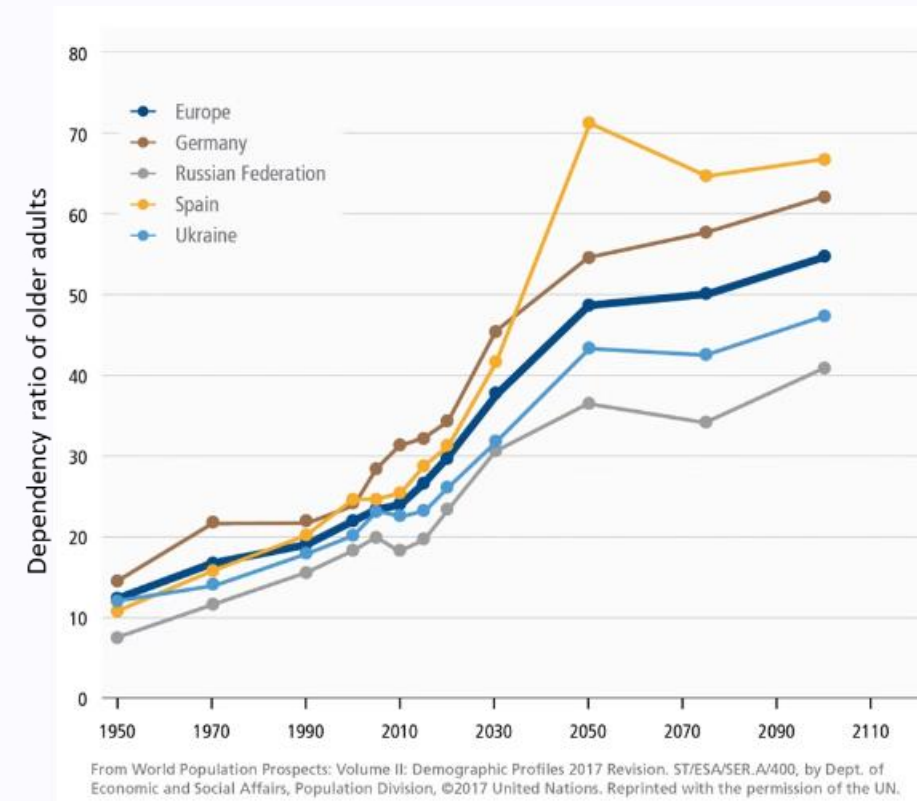
Enzootic diseases and extinction of mammoths as a reflection of deep geochemical changes in ecosystems of Northern Eurasia

En europe



In 2010, 3.5 million fragility fractures

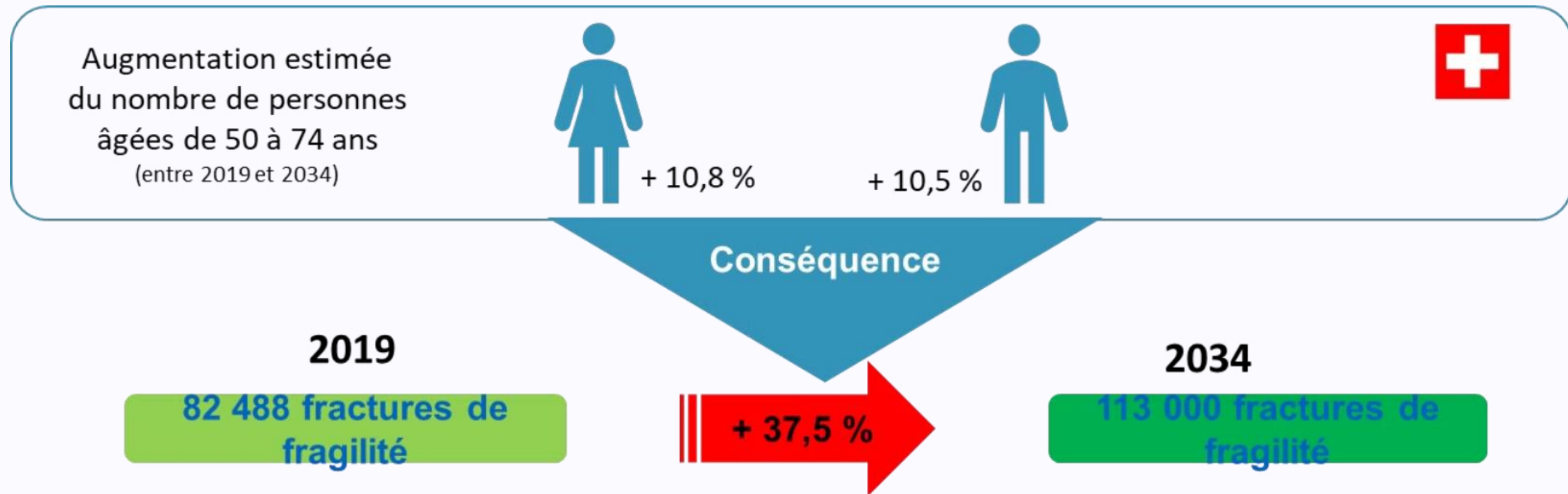
- A societal cost of € 37 billion
- approx. 98 billion when accounting for quality adjusted life year (QALY)



Europe remains the world's oldest region

In 2050, about 48.7 out of 100 people will be aged 65 and over

En Suisse : l'incidence des fractures de fragilité va augmenter de 37,5 % d'ici 2034 (estimation)



Vers un dépistage efficace

The Worldwide Care Gap



Fragility fracture patients:

- Fail to have risk assessed
- Remain untreated
- Lack prescriptions
- Are not diagnosed
- Break another bone



www.capturethefracture.org



A Missed Opportunity to Prevent Secondary Fractures

- Half of patients presenting with hip fractures have suffered a prior fracture.

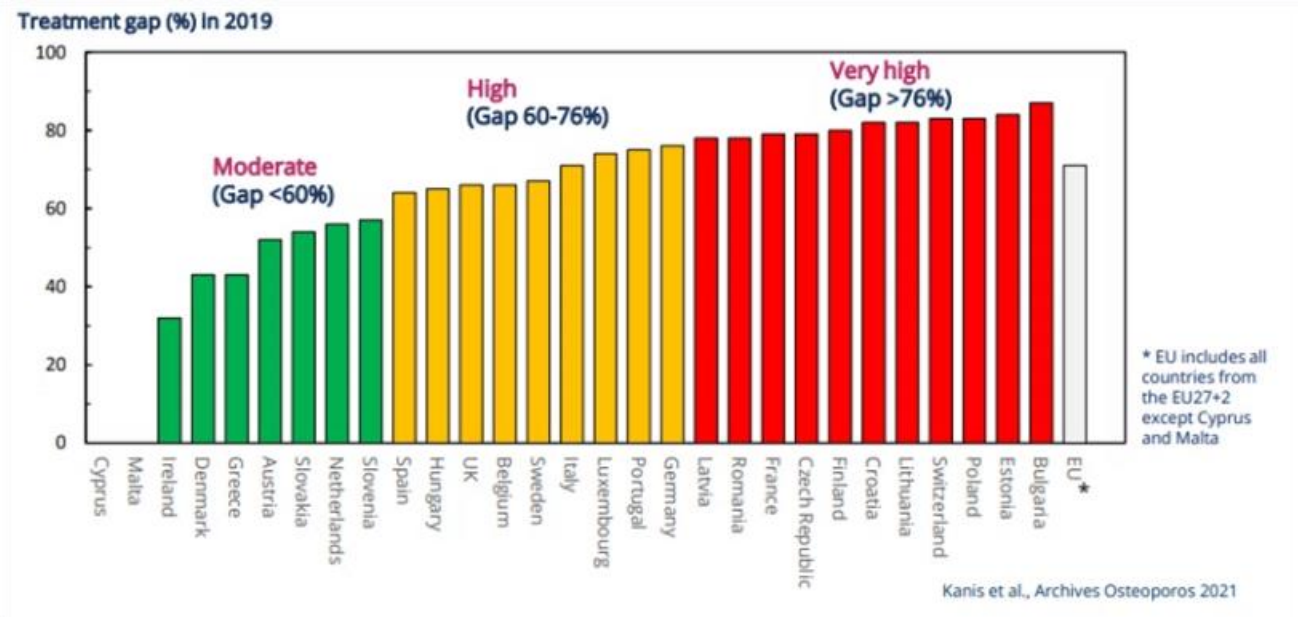
Wrist and vertebral fractures are common first fractures



www.capturethefracture.org



Statistiques Suisse



- The estimated number of individuals with osteoporosis in 2019 is approximately 524,000 (6.1% of the total population).
- Approximately 82,000 new fragility fractures occurred in 2019 (ie 9/h), estimated to increase by 37.5% in 2034 (113,000 fractures in 2034).
- The proportion of women at high fracture risk who did not receive treatment (treatment gap) is 83% in 2019 (56% in 2010).

Plan

- 1 — Ostéoporose : généralités en 2025
- 2 — **Rappel de physiologie osseuse**
- 3 — Historique et différents marqueurs osseux
- 4 — Intervalles de références et variabilités
- 5 — Utilisations pratiques
- 6 — Conclusions

Physiologie osseuse

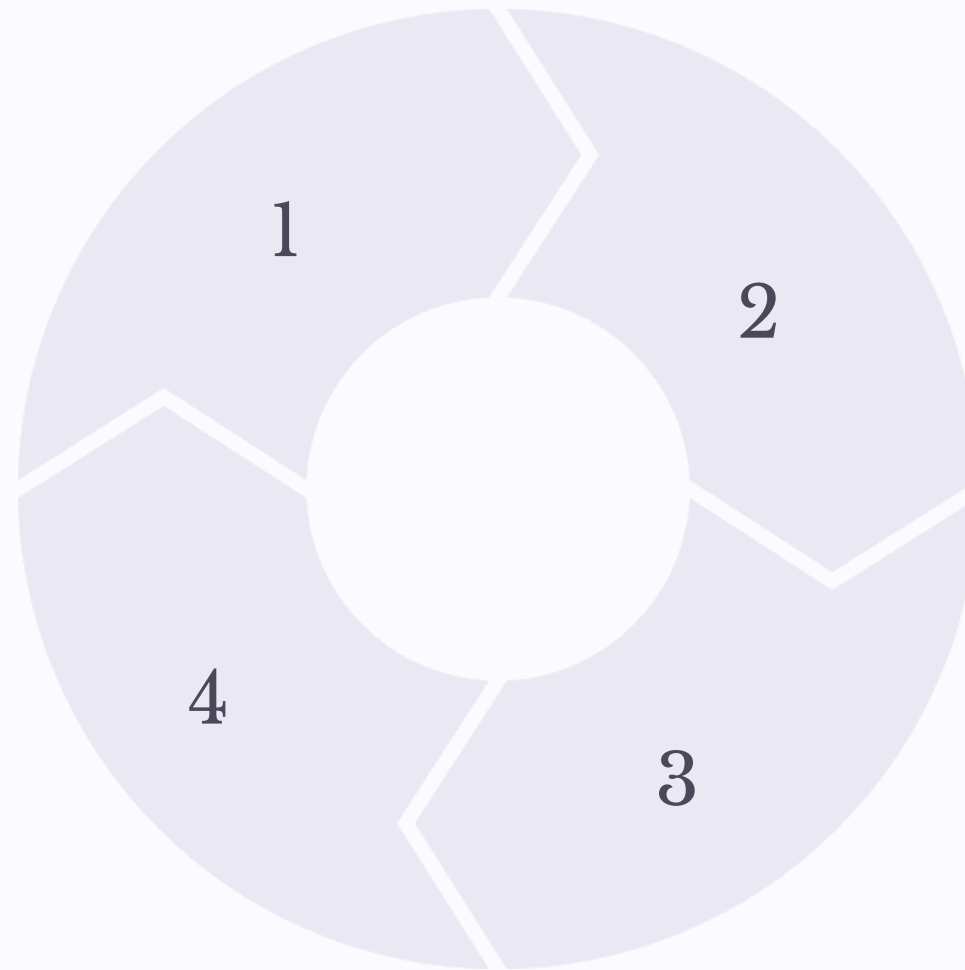
Le squelette adulte est continuellement remodelé

Résorption

Les ostéoclastes dégradent la matrice osseuse

Minéralisation

La matrice osseuse se minéralise pour former l'os



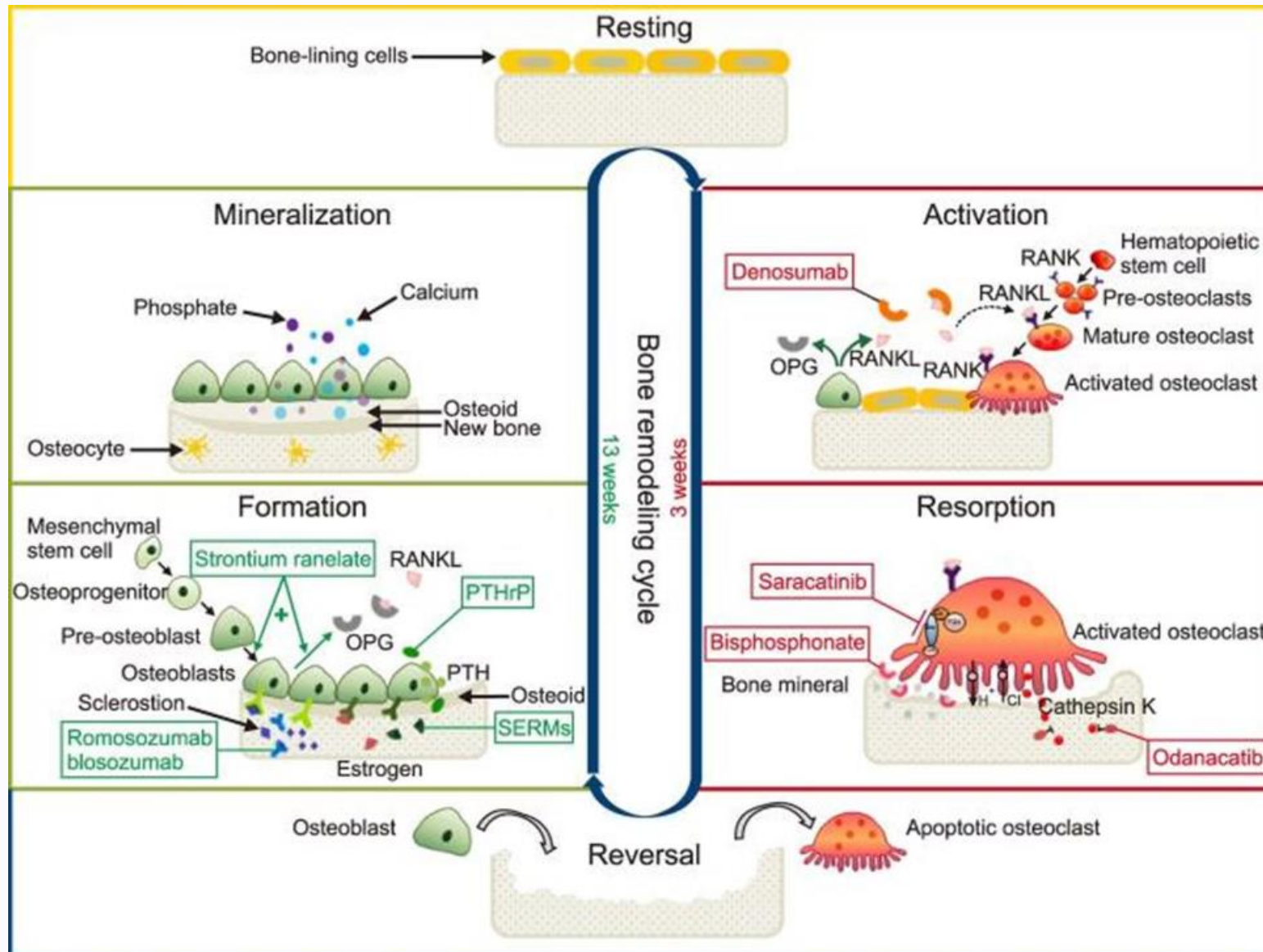
Couplage

Processus ordonné où la résorption est suivie par la formation

Formation

Les ostéoblastes produisent la nouvelle matrice osseuse

Les cellules osseuses



Ostéoclastes

Origine: cellules souches hématopoïétiques. Fonction: résorption osseuse. Destin: apoptose programmée.

Ostéoblastes

Origine: cellules souches mésenchymateuses. Fonction: formation osseuse. Destin: devenir ostéocytes, cellules bordantes ou apoptose.

Ostéocytes

Différenciés des ostéoblastes. Fonction: détection des dommages osseux et régulation du métabolisme phosphocalcique.

Régulation des cellules osseuses

1

Voie RANKL/RANK/OPG

Les ostéoblastes produisent RANKL qui se lie au récepteur RANK sur les ostéoclastes, stimulant leur différenciation.

2

Ostéoprotégérine (OPG)

Récepteur leurre qui se lie à RANKL et empêche son interaction avec RANK, inhibant la résorption osseuse.

3

Voie Wnt

Importante pour la formation osseuse. La sclérostine inhibe cette voie en se liant au co-récepteur LRP-5.



Perte osseuse chez l'adulte

Équilibre du remodelage

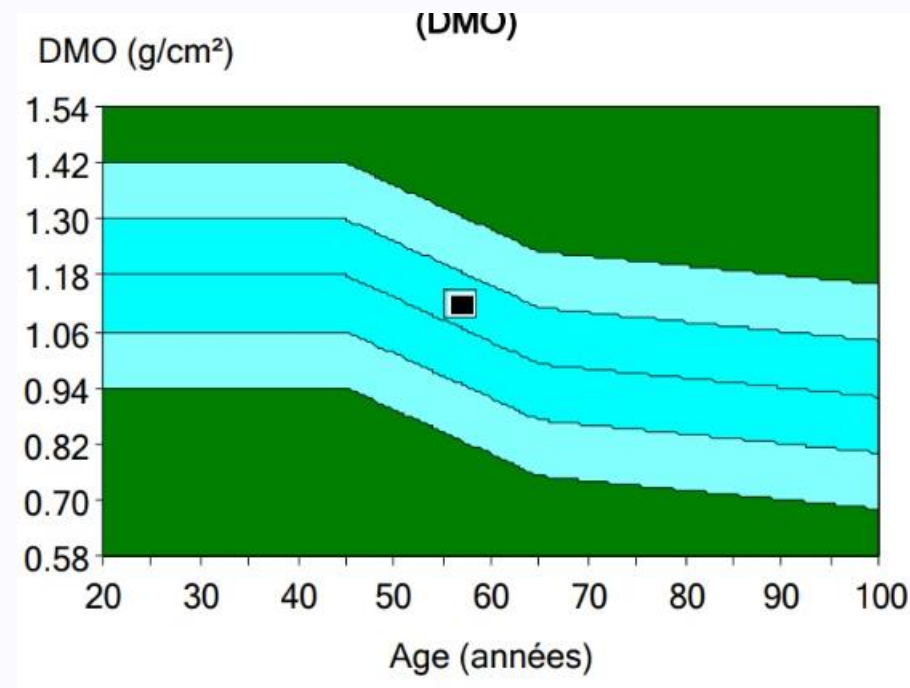
Chez le jeune adulte (vers 40 ans), la quantité d'os résorbée égale celle formée.

Déséquilibre négatif

Après 50 ans, la formation ne compense plus la résorption, entraînant une perte osseuse liée à l'âge.

Effet de la ménopause

Le remodelage osseux augmente de 50-100% à la ménopause, doublant le nombre d'unités de remodelage.



Croissance et remodelage osseux chez l'enfant

Remodelage accéléré

Les enfants ont un taux de remodelage environ 3 fois plus élevé que les adultes.

Contribution de la plaque de croissance

Le cartilage est résorbé et remplacé par du collagène de type I qui se minéralise.

Effet de la puberté

Période de remodelage intense associée à la fermeture des plaques de croissance sous l'effet des œstrogènes.

Évaluation du remodelage osseux

1 Marqueurs biochimiques

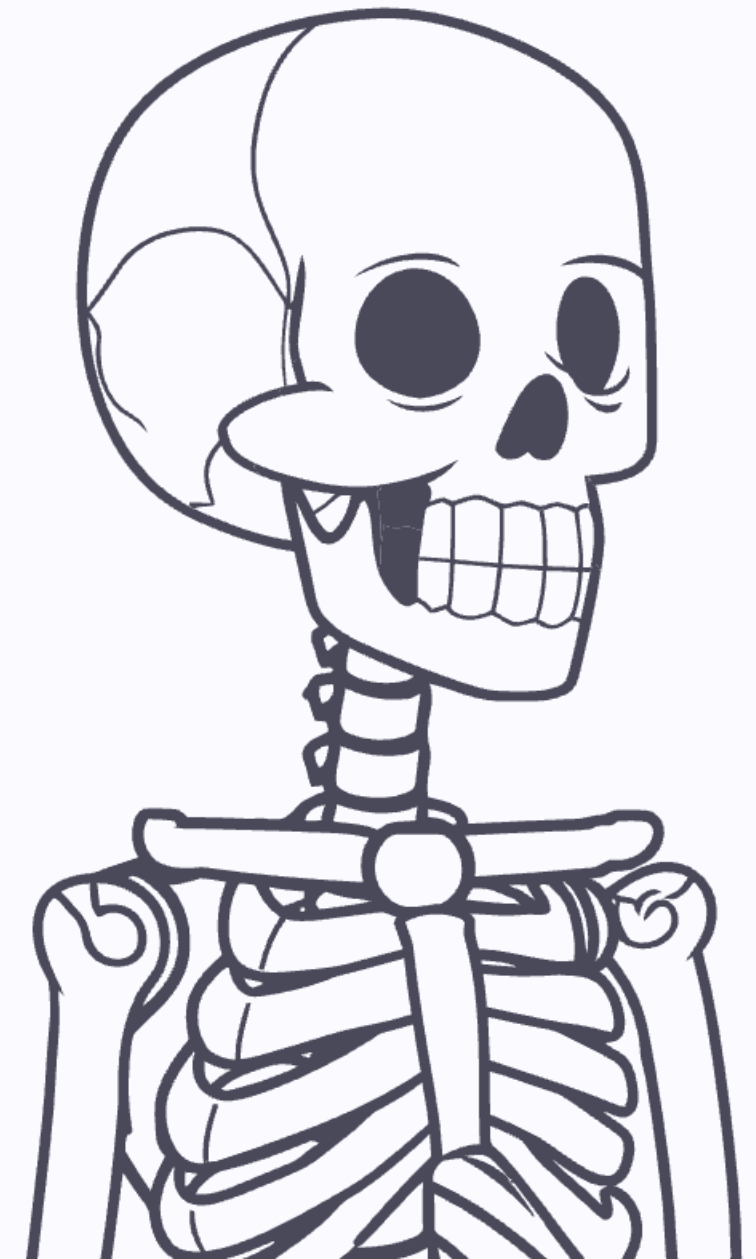
Permettent d'étudier l'activité des ostéoblastes et ostéoclastes au niveau du squelette entier.

2 Biopsie osseuse

Fournit des informations directes sur la structure et le remodelage osseux à un site spécifique.

3 Méthodes isotopiques

Utilisent des traceurs radioactifs pour estimer les taux d'accrétion et de résorption osseuse.



Plan

- 1 — Ostéoporose : généralités en 2025
- 2 — Rappel de physiologie osseuse
- 3 — **Historique et différents marqueurs osseux**
- 4 — Intervalles de références et variabilités
- 5 — Utilisations pratiques
- 6 — Conclusions

1 Utilisation répandue

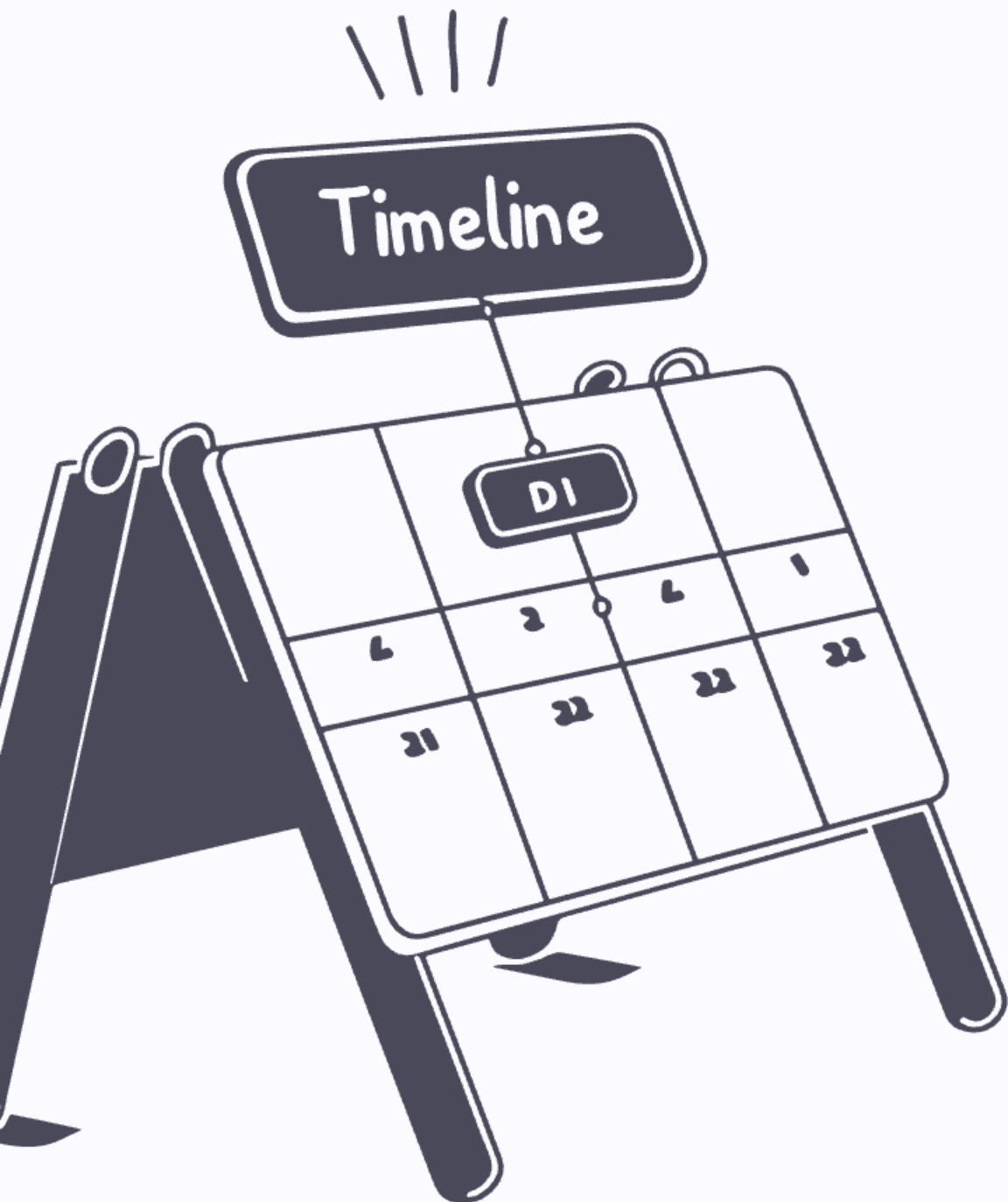
Les marqueurs du remodelage osseux sont largement utilisés en recherche et pratique clinique.

2 Développement historique

La plupart des marqueurs couramment utilisés ont été développés il y a plus de 20 ans.

3 Expérience accumulée

Une grande expérience a été acquise sur les sources de variabilité et l'utilité clinique.



Histoire des marqueurs du remodelage osseux

1

Années 1920

Phosphatase alcaline totale - premier marqueur développé, non spécifique à l'os mais encore utilisé cliniquement.

2

Années 1960

Hydroxyproline urinaire - marqueur de résorption osseuse, influencé par l'alimentation.

3

Années 1980

Ostéocalcine et déoxypyridinoline - marqueurs plus spécifiques de formation et résorption osseuses.

4

Années 1990

Immunoessais pour CTX, NTX, PINP, TRACP5b et phosphatase alcaline osseuse.

Phosphatase alcaline osseuse (PAO)

Structure et fonction

Glycoprotéine membranaire qui hydrolyse les monoesters phosphates à pH basique. Homodimère ancré à la membrane.

Rôle physiologique

Hydrolyse le pyrophosphate (inhibiteur de minéralisation) en phosphate, favorisant la formation d'hydroxyapatite.

Signification clinique

Reflète la phase de minéralisation de la formation osseuse. Mutations pathogènes de ALPL causent l'hypophosphatasie.

Ostéocalcine (OC)

Structure

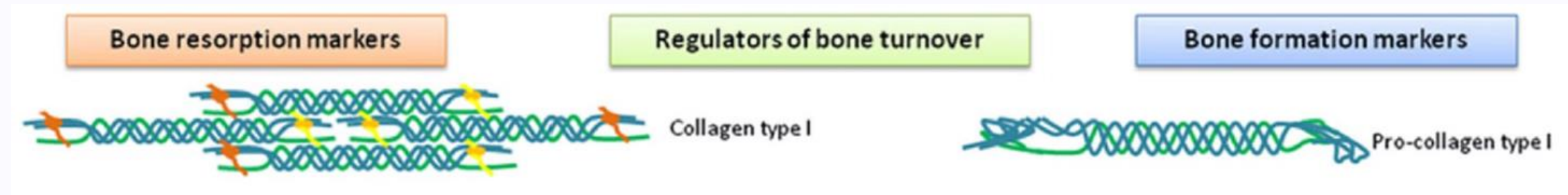
Protéine de 49 acides aminés (6 kDa) sécrétée par les ostéoblastes, contenant des résidus d'acide gamma-carboxyglutamique (Gla).

Régulation

Synthèse régulée positivement par la vitamine D et négativement par les glucocorticoïdes.

Formes circulantes

Circule comme molécule intacte (1-49) et fragments majeurs.



B-crosslaps / CTX

- Le collagène de type I est le composant protéique le plus abondant de l'os,
- télopeptides C- et N-terminaux du collagène de type I (CTX et NTX) sont tous deux des fragments du collagène de type I provenant de la région télopeptidique, une partie non triplement hélicoïdale située près des extrémités du collagène mature.
- Les télopeptides sont clivés pendant la résorption ostéoclastique de l'os, ce qui entraîne leur libération dans la circulation à un rythme proportionnel à l'activité de résorption osseuse.
- Le CTX est le plus souvent analysé dans le sérum, tandis que le NTX est souvent analysé dans l'urine.

PINP

Les ostéoblastes sécrètent le collagène de type 1 sous forme de molécule intacte contenant les propeptides N- et C-terminaux, qui sont ensuite clivés dans l'espace extracellulaire.

Ainsi, les niveaux des propeptides N- et C-terminaux du collagène de type 1 (PINP et PICP) sont des marqueurs de la sécrétion du collagène de type 1 par les ostéoblastes.

Propeptide N-terminal du procollagène de type I (PINP)

1

Origine

Protéine de 35 kDa produite par clivage du procollagène de type I lors de la formation de la matrice osseuse.

2

Formes circulantes

Forme trimérique (PINP intact) et monomérique (fragment de 10 kDa). Les dosages mesurent l'une ou les deux formes.

3

Élimination

Dégradé par les cellules de Kupffer dans le foie, captation médiée par le récepteur scavenger.

CTX et NTX

Origine

Fragments de dégradation du collagène de type I issus des régions télopeptidiques C-terminale (CTX) et N-terminale (NTX).

Isomérisation

Le CTX subit une β -isomérisation avec le temps. La forme α reflète le collagène nouvellement synthétisé, la forme β le collagène mature.

Mesure

CTX mesuré dans le plasma/sérum (forme β), NTX généralement mesuré dans l'urine et exprimé en ratio avec la créatinine.

Phosphatase acide tartrate-résistante type 5b (TRACP5b)

Origine cellulaire

Enzyme produite par les ostéoclastes, spécifique de ces cellules.

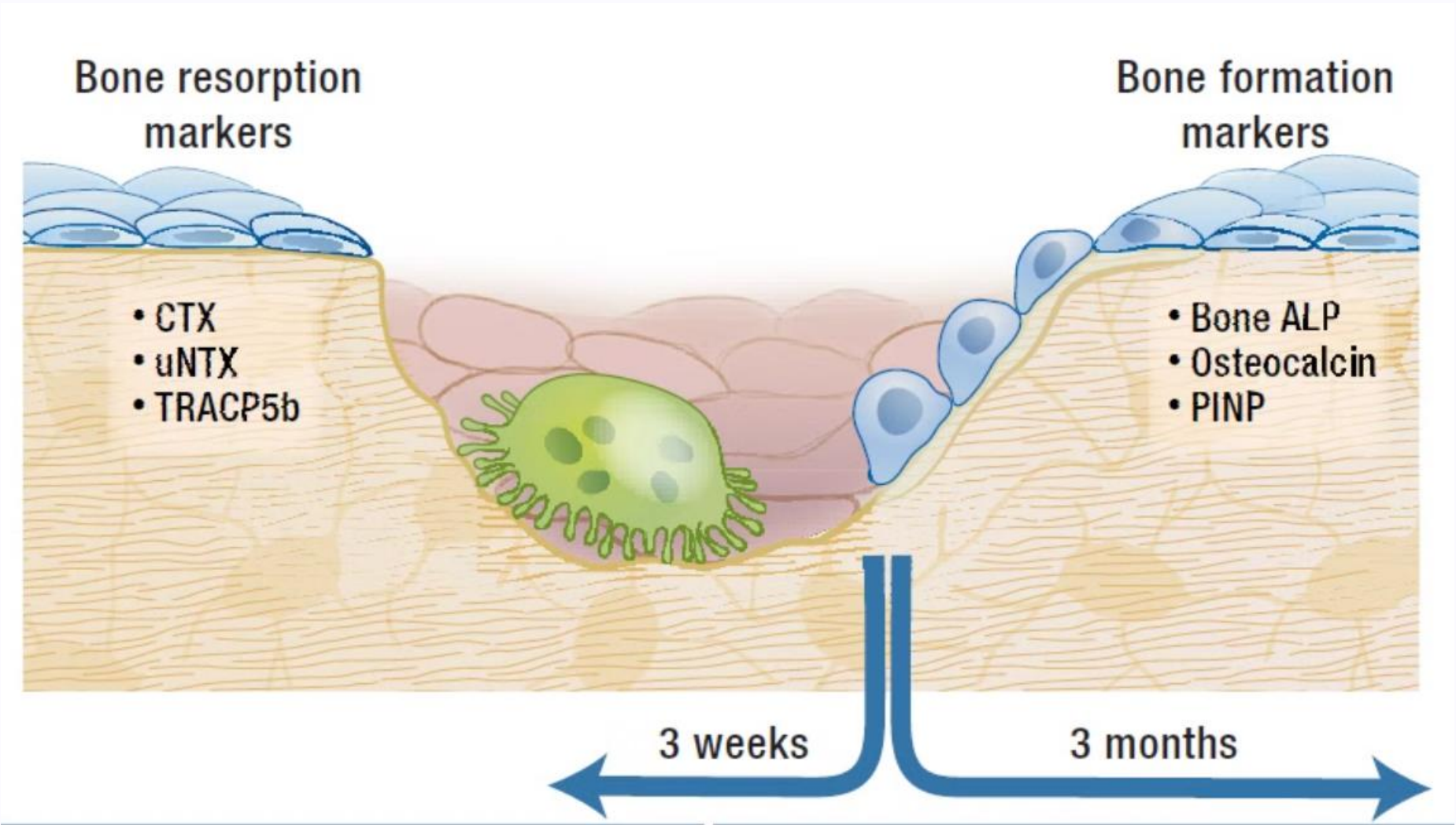
Fonction

Phosphatase de protéines tyrosine. Dégrade l'ostéopontine, favorisant la migration des ostéoclastes.

Signification clinique

Reflète le nombre et le volume des ostéoclastes plutôt que leur activité. Marqueur de résorption osseuse.

Marqueurs de formation/résorption





Méthodes de mesure des marqueurs osseux



ELISA

Méthode manuelle utilisant des anticorps spécifiques.

Technique historique encore utilisée pour certains marqueurs.



Immunoessais automatisés



Validation

Nécessite détermination de la précision, limites de détection, linéarité, réactivité croisée et effets du stockage.

Validation technique des dosages de PINP

PINP intact

Mesure la forme trimérique. Dosages: Orion UniQ (RIA manuel) et iSYS-IDS (CLIA automatisé). Limite de détection: 1,0-2,3 µg/L.

PINP total

Mesure les formes trimérique et monomérique. Dosages: Roche (ECLIA) et Uscn (ELISA). Limite de détection: 5,0 µg/L pour Roche.

Harmonisation

Efforts en cours par l'IOF et l'IFCC pour standardiser les dosages commerciaux de PINP.

Validation technique des dosages de CTX

CTX urinaire

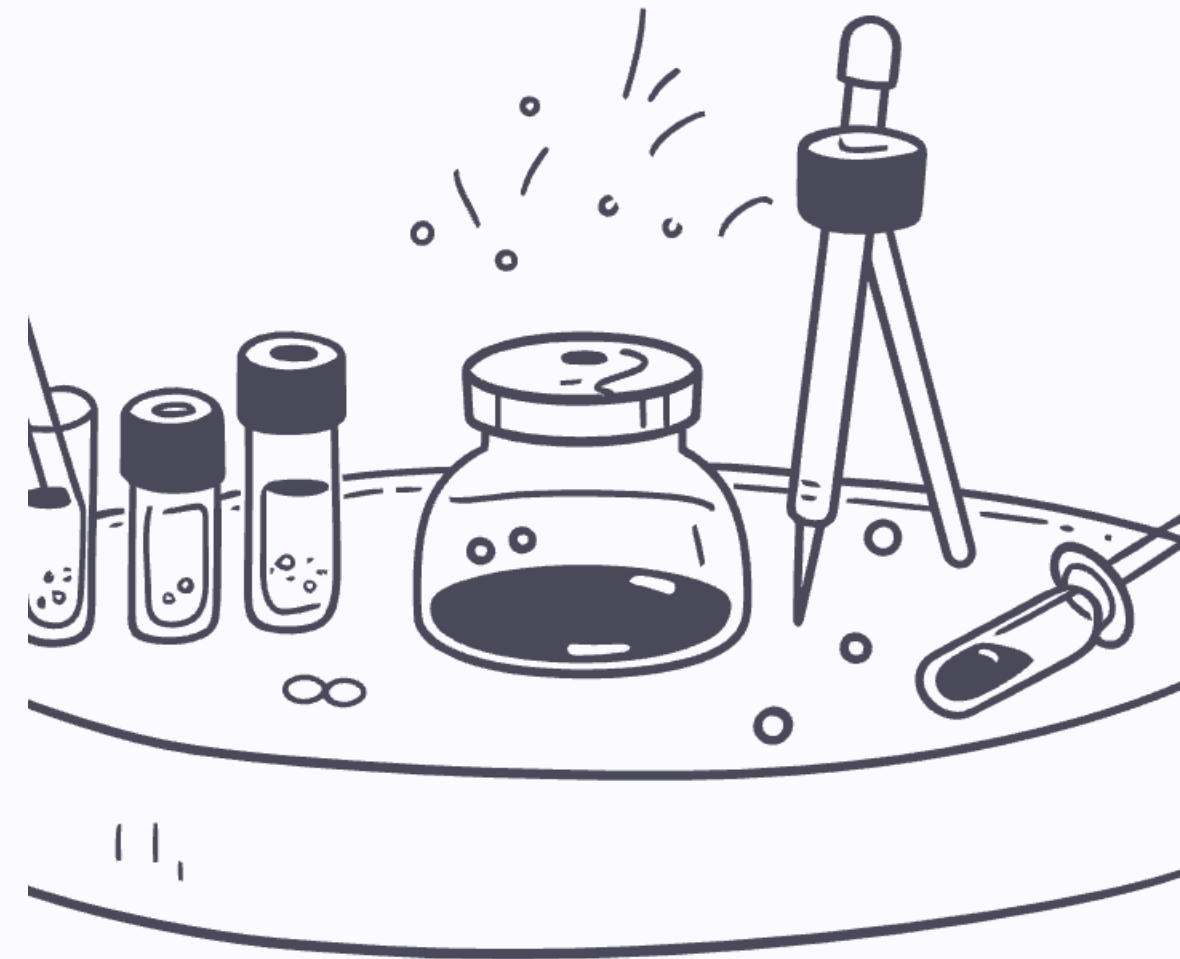
Détecte les fragments α et β par ELISA. Nécessite correction pour la créatinine urinaire.

CTX sérique/plasmatique

Mesure les molécules contenant deux chaînes EKAHD β GGR (β CTX) liées de façon covalente.

Stabilité

Plus stable dans le plasma EDTA que dans le sérum. Stable jusqu'à 24h à 4°C mais diminue de 14% à température ambiante.



Validation technique des dosages de NTX et TRACP5b

NTX urinaire

Mesuré par ELISA Osteomark ou immunoessai automatisé Vitros ECI. Exprimé en nM BCE/mM créatinine.

Précision: CV inter $\leq 10,0\%$, CV intra 4,3-26,6%.

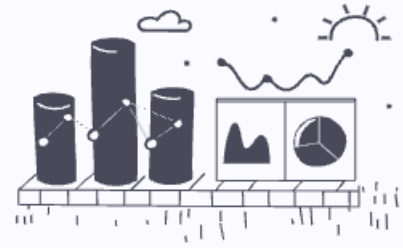
TRACP5b

Plusieurs dosages disponibles: Bone TRAP Finland, BoneTRAP IDS, BoneTRAP iSYS-IDS et TRACP5b Nittobo.

Stable 2 jours à température ambiante et 3 jours à 4°C. Pour stockage long terme, conserver à -70°C.

Plan

- 1 — Ostéoporose : généralités en 2025
- 2 — Rappel de physiologie osseuse
- 3 — Historique et différents marqueurs osseux
- 4 — Intervalles de références et variabilités
- 5 — Utilisations pratiques
- 6 — Conclusions



Intervalles de référence

Établissement

Pour les femmes: basés sur des femmes préménopausées jeunes et en bonne santé. Pour les hommes: basés sur des hommes entre 40 et 60 ans.

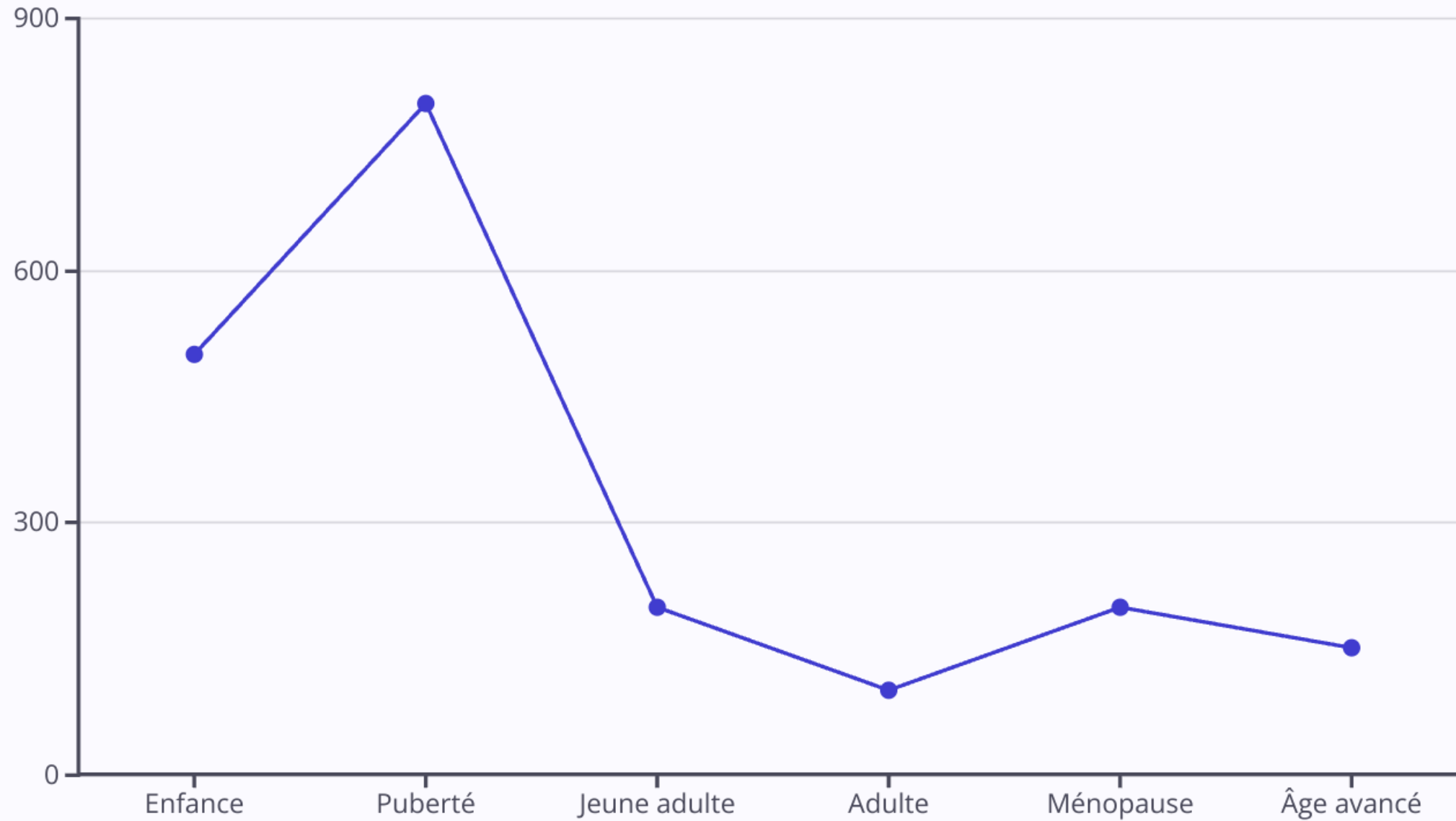
Facteurs de variation

Différences régionales associées à l'ethnicité, tabagisme, exercice, cycle menstruel, statut en vitamine D.

Utilité clinique

Permet de comparer les résultats d'un patient avec une population de référence ou avec des personnes du même âge.

Variabilité liée à l'âge



Les marqueurs osseux atteignent un pic à la puberté (stade Tanner II-III), puis diminuent progressivement jusqu'à l'âge adulte. Chez la femme, on observe une augmentation marquée à la ménopause. Chez l'homme, les niveaux restent plus stables avec l'âge.

Variabilité liée au genre

Enfance

Niveaux similaires chez les garçons et les filles avant la puberté.

Puberté

Pic de marqueurs osseux environ 2,5 ans plus tard chez les garçons que chez les filles.

Âge adulte

Hommes adultes ont des niveaux plus élevés que les femmes jusqu'à la ménopause. Après la ménopause, les femmes ont des niveaux plus élevés.

Variabilité liée au cycle menstruel et à la grossesse

Cycle menstruel

Variations faibles (moins de 20%) des marqueurs osseux durant le cycle.
Augmentation de 10-20% de PAO, CTX et NTX en phase folliculaire.

Grossesse

Les marqueurs de résorption (CTX, NTX) augmentent progressivement pendant la grossesse, avec une augmentation marquée au dernier trimestre.

Signification clinique

Variations durant le cycle menstruel non cliniquement significatives.
Variations durant la grossesse à prendre en compte dans l'interprétation.



Variabilité liée à l'ethnicité

1 Comparaisons Noirs/Blancs

Résultats inconsistants.

Certaines études montrent des niveaux d'OC plus élevés chez les Blancs, d'autres ne trouvent pas de différence.

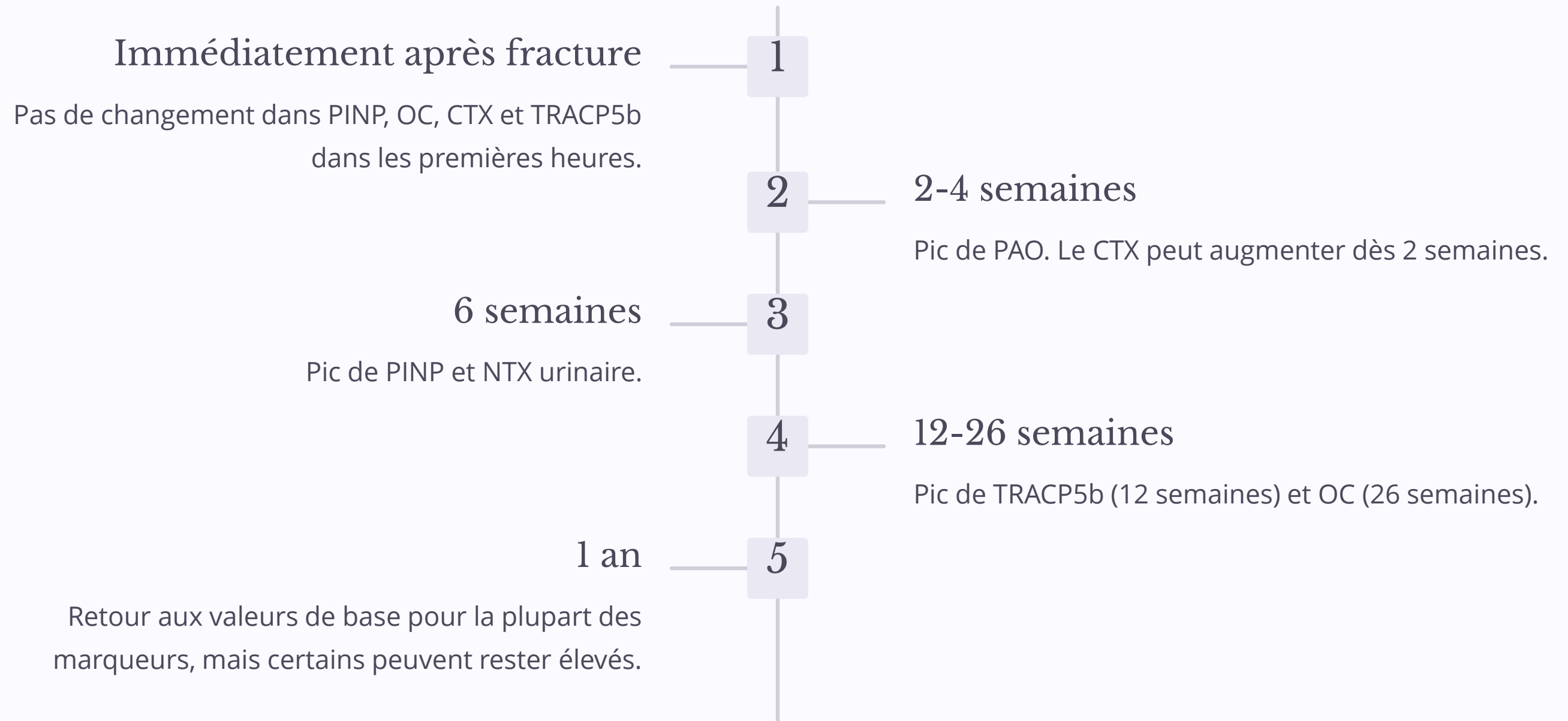
2 Population chinoise

Résultats contradictoires selon le pays de résidence. Certaines études montrent des niveaux d'OC et NTX plus bas chez les Chinois vivant aux États-Unis.

3 Conclusion

Malgré les variations ethniques et géographiques rapportées, il n'existe pas de schéma cohérent de variation.

Variabilité liée aux fractures



Variabilité saisonnière



Données contradictoires

Certaines études ne rapportent aucune variation saisonnière pour OC, PINP, PAO et CTX. D'autres montrent des variations.

Mécanisme potentiel

Variations possiblement liées aux fluctuations de la vitamine D et, par conséquent, de la PTH.

Signification clinique

Malgré des résultats contradictoires, la variation saisonnière n'est généralement pas considérée comme cliniquement significative.



Variabilité liée à l'exercice



Exercice aigu

Réponse variable selon l'âge, le sexe et le type d'exercice. Peu de changement dans OC et PAO chez les adultes âgés.



Type d'exercice

PAO augmente après le cyclisme et la marche. CTX plus sensible aux protocoles d'exercice prolongés (>60 minutes).



Recommandation

Les sujets devraient s'abstenir d'exercice pendant au moins 24 heures avant le prélèvement d'échantillons.

Variabilité liée à l'immobilisation

Immobilisation aiguë

14 jours d'immobilisation entraînent une augmentation du CTX chez les hommes jeunes et âgés, tandis que le PINP diminue uniquement chez les jeunes hommes.

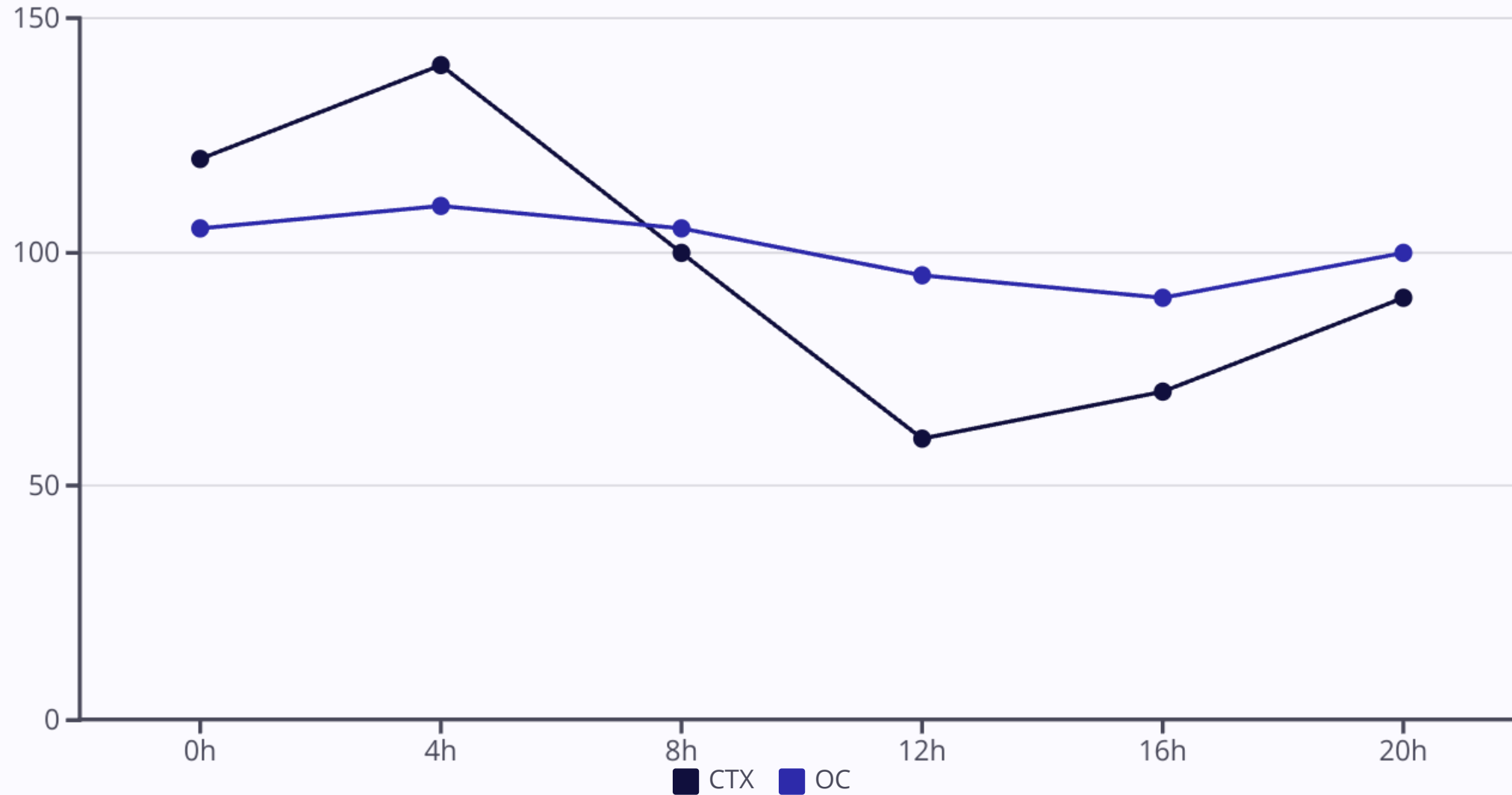
Immobilisation chronique

L'immobilisation >6 mois due à un AVC chez les femmes ménopausées entraîne une augmentation du CTX et de la PAO.

Vols spatiaux

Le NTX urinaire double pendant les vols spatiaux, tandis que l'augmentation observée avec le repos au lit n'est que d'environ 50%.

Rythme circadien



Le CTX montre la plus grande fluctuation diurne, avec des pics entre 01h30 et 04h30 (40-60% au-dessus de la moyenne sur 24h) et un nadir entre 11h00 et 15h00 (40-60% en dessous). L'OC suit un schéma similaire mais avec une variation plus faible (20%). Le PINP montre la plus petite variation.

Variabilité liée à l'alimentation



État à jeun/nourri

L'alimentation matinale diminue le PINP (3,8%), l'OC (4,1%), le NTX urinaire (7,9%) et le CTX (17,8%). La PAO ne varie pas significativement.

Mécanisme

La variation du CTX semble être médiée par la libération de l'hormone intestinale GLP-2 induite par les nutriments.

Recommandation

Pour réduire la variabilité, les échantillons devraient être prélevés à jeun, surtout pour le CTX.



Variabilité liée au régime alimentaire



Calcium

L'ingestion de calcium diminue significativement le CTX (jusqu'à 20%) dans la première heure et cet effet persiste après 28 jours.



Vitamines

La supplémentation en vitamine D diminue les marqueurs osseux (principalement CTX). La vitamine K réduit les niveaux d'ostéocalcine sous-carboxylée.



Régimes spécifiques

Le régime végétalien est associé à une augmentation de PAO et PINP par rapport aux omnivores. Les données sur les régimes pauvres en glucides sont contradictoires.

Variation jour à jour et changement significatif

Variation intra-individuelle

Les échantillons prélevés chez un même individu en bonne santé montrent des fluctuations physiologiques, appelées coefficient de variation intra-individuelle (CV).

Changement significatif minimal

Pour s'assurer qu'un changement des marqueurs osseux est significatif, il doit dépasser cette variation physiologique. Calculé comme $LSC = 2,77 \times CV$.

Application clinique

Concept utilisé pour surveiller l'efficacité des traitements, similaire à l'utilisation de l'hémoglobine A1C dans le diabète.

Variabilité liée aux médicaments: contraception hormonale

Contraception orale combinée

Associée à une diminution des marqueurs osseux. Réduction de 24% pour OC, 17% pour PAO et 28% pour NTX urinaire.

Progestatifs seuls

Associés à une augmentation des marqueurs osseux. Avec l'acétate de médroxyprogestérone (DMPA), le NTX urinaire était 20% plus élevé que chez les témoins.

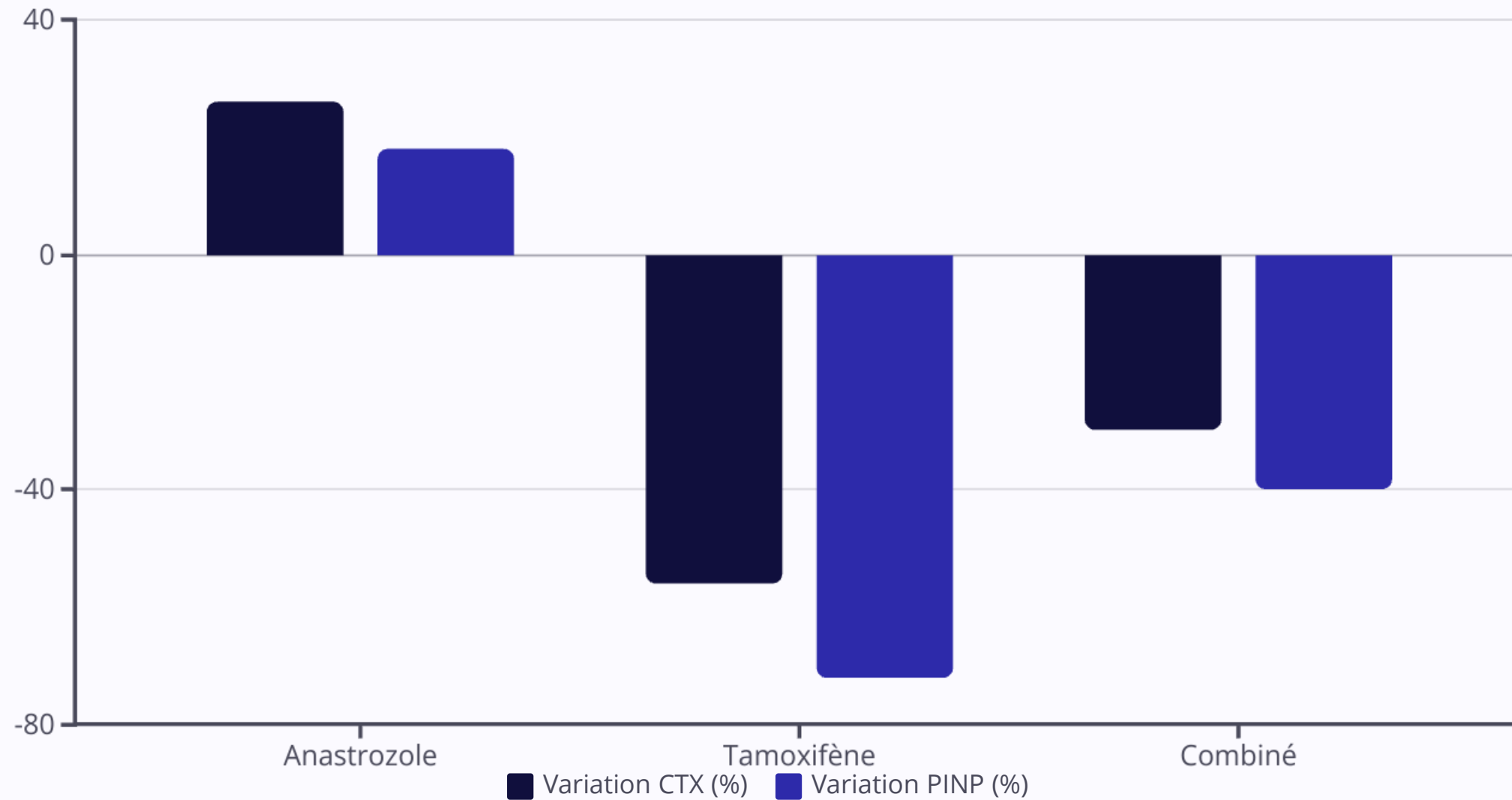
Durée d'utilisation

Une utilisation plus longue de DMPA est associée à une plus grande augmentation de l'OC: 70% chez les utilisatrices de moins d'un an, doublement chez celles de plus de 5 ans.

Variabilité liée aux médicaments: antiépileptiques

Médicament	Effet sur 25OHD	Effet sur les marqueurs osseux
Phénytoïne	Diminution	Augmentation PAO, NTX urinaire
Phénobarbital	Diminution	Augmentation PAO, CTX
Carbamazépine	Diminution	Augmentation PAO, OC, NTX urinaire
Acide valproïque	Pas d'effet	Augmentation PAO, OC
Lamotrigine	Pas d'effet	Pas d'effet

Variabilité liée aux médicaments: anti-œstrogènes



Malgré leur activité anti-œstrogénique commune, les inhibiteurs de l'aromatase et le tamoxifène ont des effets opposés sur le remodelage osseux. Les inhibiteurs de l'aromatase réduisent les niveaux d'œstrogènes de 90%, entraînant une perte osseuse et une augmentation du remodelage osseux.

Variabilité liée aux médicaments: anti-androgènes

Traitement de privation androgénique (TPA)

Utilisé dans le cancer de la prostate. Entraîne une augmentation du remodelage osseux, une diminution de la DMO et un risque accru de fractures.

Effet sur les marqueurs

Augmentation progressive de PINP, NTX urinaire, PAO et OC après 6 et 12 mois de TPA. Augmentation de 30% du NTX urinaire par rapport aux témoins sains.

Acétate de cyprotérone

Contrairement au TPA, n'a montré aucun changement de PINP, TRACP5b ou CTX, mais une diminution de 40% de PAO et 12% d'OC après 2-4 mois.

Plan

- 1 — Ostéoporose : généralités en 2025
- 2 — Rappel de physiologie osseuse
- 3 — Historique et différents marqueurs osseux
- 4 — Intervalles de références et variabilités
- 5 — Utilisations pratiques
- 6 — Conclusions

Utilisation clinique: prédiction de la perte osseuse

Corrélation avec la perte osseuse

Des marqueurs osseux élevés sont associés à une perte osseuse plus rapide à différents sites squelettiques (colonne vertébrale, hanche, col fémoral, radius). Cela a été établie de manière claire en périménopause mais de manière moins évidente chez la femme âgée.

Facteurs à considérer

La précision dépend du site squelettique, de la durée du suivi, de l'erreur de précision et du nombre de mesures.

Absence d'essais cliniques prospectifs randomisés visant à évaluer l'efficacité et le rapport coût-efficacité d'un programme de dépistage

Limites

L'utilisation des marqueurs n'est pas actuellement recommandée comme mesure de santé publique pour identifier les patients présentant un risque accru de perte osseuse rapide.

Utilisation clinique: prédiction des fractures



1

Études prospectives

Association entre au moins un marqueur du remodelage osseux et le risque ultérieur de fracture, plus cohérente avec les marqueurs de résorption.

2

Méta-analyses

Association significative mais modeste. Gradient de risque pour les fractures ostéoporotiques majeures: CTX (HR 1,18) et PINP (HR 1,23).

3

Limites actuelles

L'augmentation des marqueurs de résorption n'est liée à une augmentation du risque de fracture que pendant une période allant jusqu'à 5 ans après le dosage initial, car cette association n'est pas détectable dans les études de suivi à plus long terme.

Malgré ces données il existe peu de données concernant l'utilité de ces mesures dans la pratique clinique courante. Les analyses ROC n'ont pas réussi à démontrer que la combinaison d'une faible DMO et d'une augmentation des marqueurs permet de détecter d'avantage de femmes à risque de fracture que la faible DMO seule.

Utilisation clinique: sélection du traitement

1 Marqueurs de base

Question: les marqueurs osseux élevés au départ sont-ils associés à une meilleure efficacité du traitement?

3 Tériparatide

Résultats également contradictoires concernant l'association entre marqueurs de base et augmentation de la DMO.

2 Résultats contradictoires

Pour les bisphosphonates, certaines études montrent une meilleure réponse avec des marqueurs élevés, d'autres non.

4 Conclusion

Données insuffisantes pour recommander l'utilisation des marqueurs de base dans la décision thérapeutique.

Monitorer les traitements

Les concentrations initiales des marqueurs et les réponses des BTM tôt après le début du traitement de l'ostéoporose permettent de prédire les modifications de la DMO et la réduction du risque de fracture.

Les concentrations initiales de PINP présentent une corrélation positive avec les changements induits par la tériparatide dans la DMO de la colonne vertébrale et de la hanche aux mois 18 et 24.

Les augmentations précoces du PINP aux mois 1 et 3 étaient des prédicteurs des augmentations de la DMO de la colonne vertébrale à 1 ou 2 ans avec le tériparatide.

Les diminutions précoces des BTM avec les bisphosphonates et le dénosumab étaient corrélées à des augmentations à long terme (2-3 ans) de la DMO





Surveillance du traitement: bisphosphonates

Mécanisme d'action

Les bisphosphonates oraux diminuent d'abord les marqueurs de résorption, puis ceux de formation en raison du couplage.

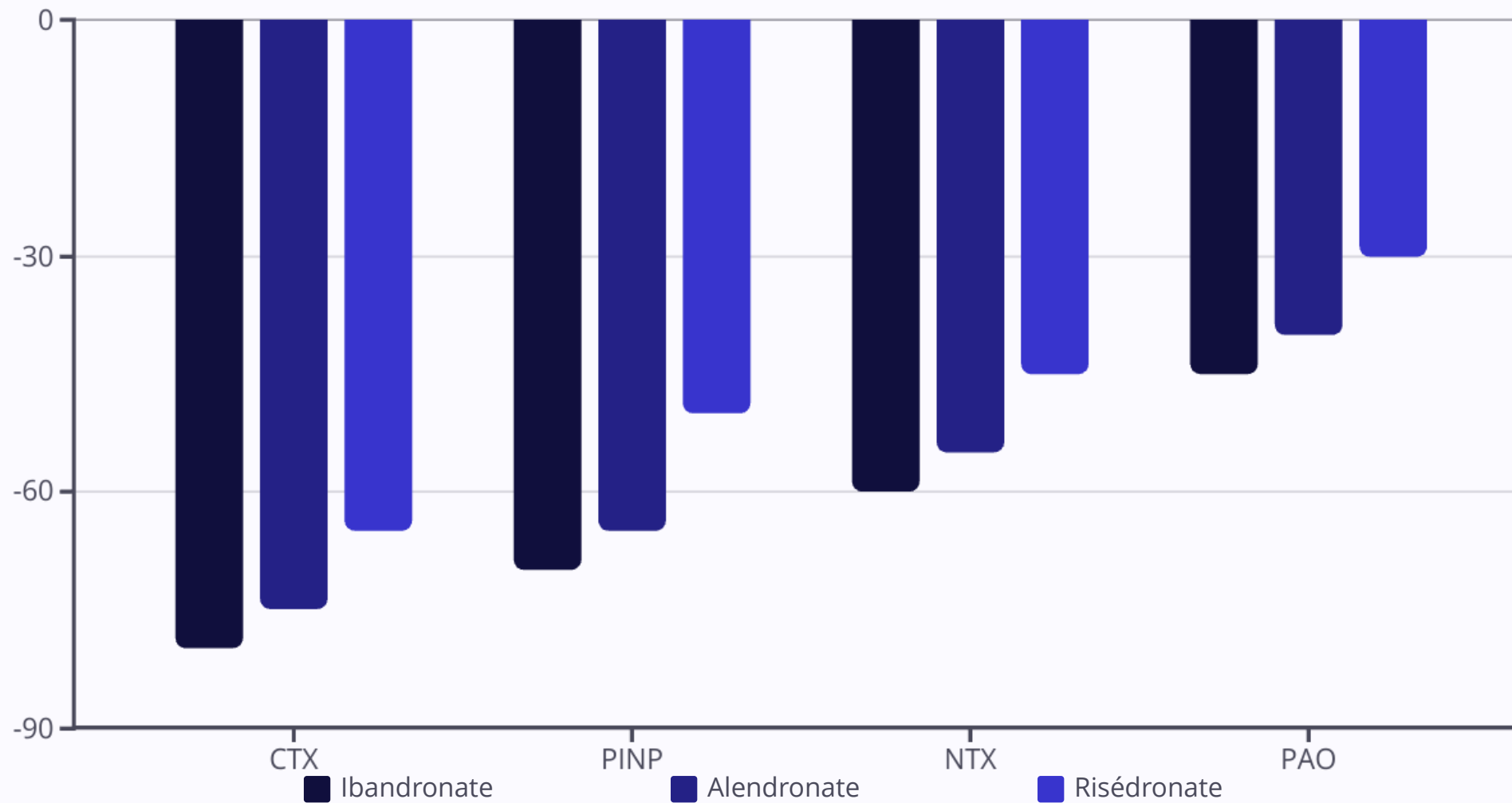
Stratégies de surveillance

Mesure des marqueurs avant traitement, puis à 3 mois pour évaluer si la diminution dépasse le changement significatif minimal (LSC).

Approche alternative

Utiliser la valeur moyenne des femmes préménopausées jeunes comme référence ("approche de la moyenne de référence").

Étude TRIO: réponse aux bisphosphonates oraux



Dans l'étude TRIO, au moins 70% des femmes ont obtenu une bonne réponse pour CTX et PINP. L'ampleur de la réponse était plus grande pour l'alendronate et l'ibandronate que pour le risédronate. Le LSC utilisé était de 56% pour CTX et 38% pour PINP.

Serum PINP, $\mu\text{g/L}$

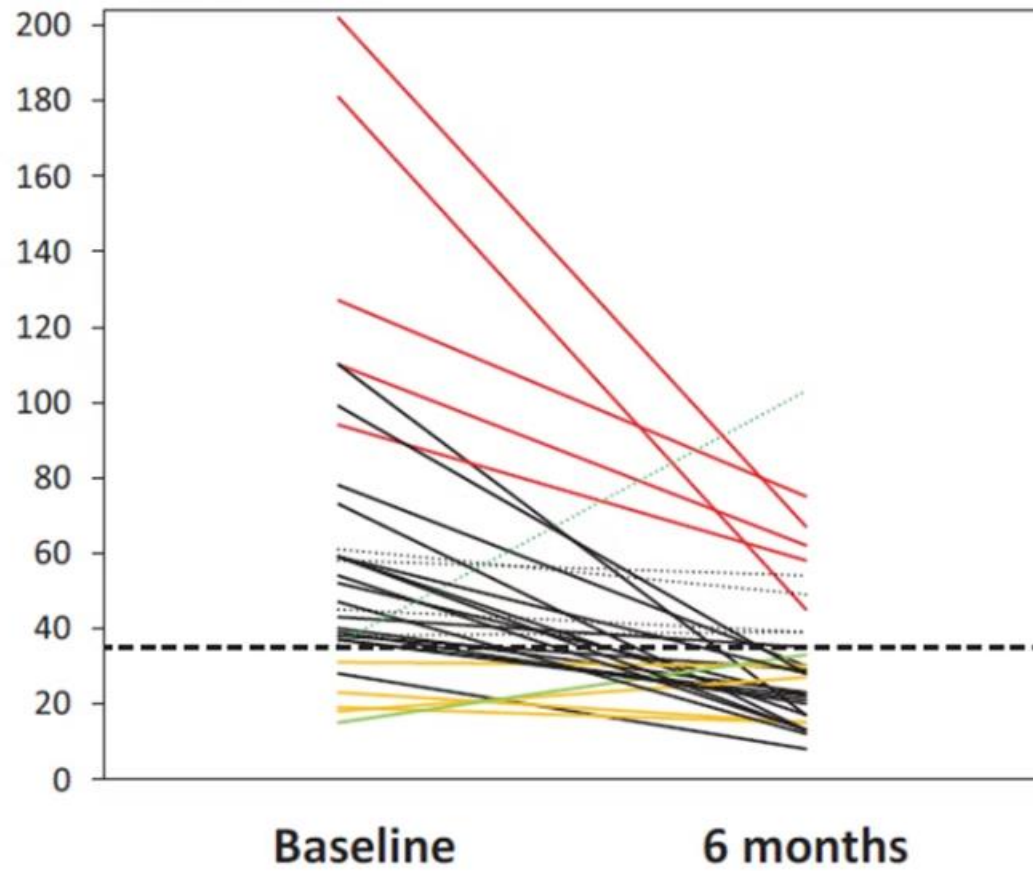


Figure 2

Serum PINP ($\mu\text{g/L}$) measured using Roche Cobas in patients starting anti-resorptive therapy in 34 patients based in general practice setting. Solid lines indicate response with a

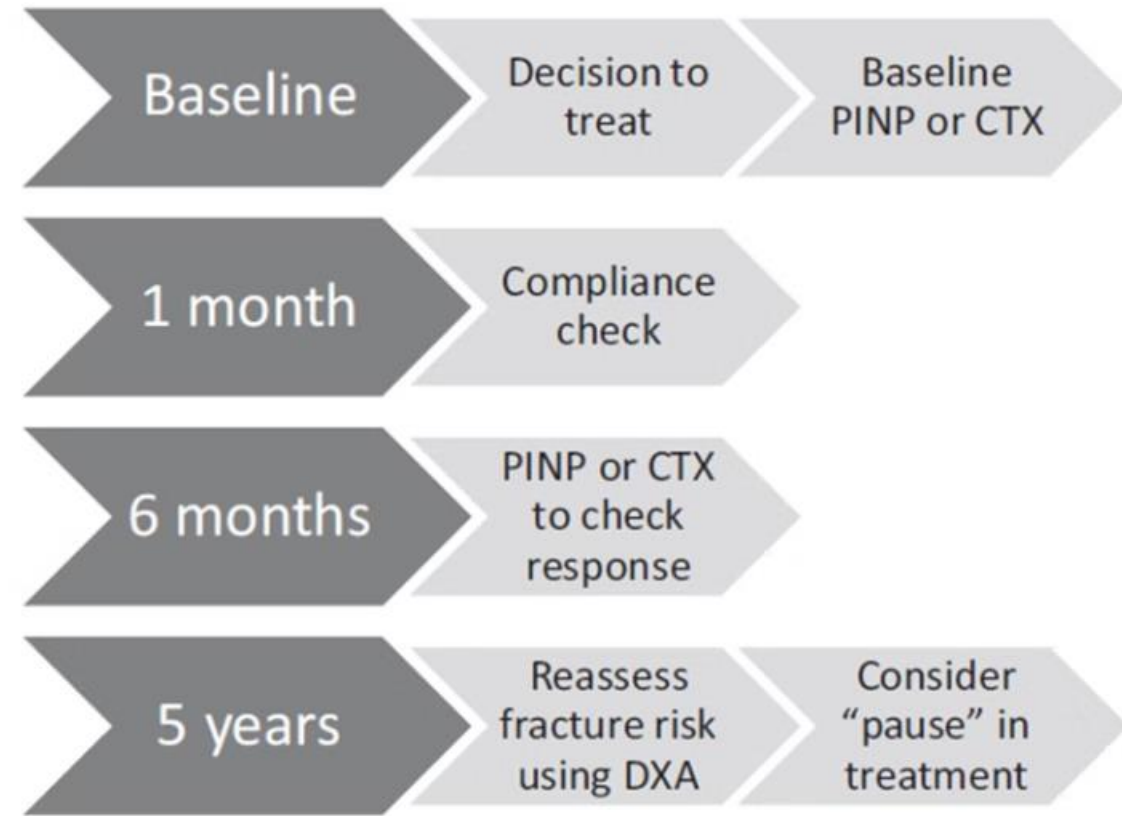


Figure 1

Sheffield PINP monitoring algorithm for anti-resorptive treatment. Optimal treatment response with PINP is a decrease of $10\mu\text{g/L}$ to below $35\mu\text{g/L}$. Optimal treatment response with CTX is a decrease of 100ng/L to below 280ng/L .

Utilisation comme objectif thérapeutique

Traitement antirésorbeur (bisphosphonate, denosumab)

- Supérieur au plus petit changement significative:
 - ❖ soit une diminution de 25% de la valeur initiale
 - ❖ Pour CTX (diminution de 100 ng/l) et P1NP (diminution de 10ug/l)
- Inférieur au seuil associé avec le risque le plus faible de fracture
 - ❖ <35 ug/l pour le P1NP
 - ❖ <280 ng/ pour CTX

Traitement ostéoformateur (teriparatide)

- Supérieur au plus petit changement significative:
 - ❖ soit une augmentation de 25% de la valeur initiale
 - ❖ P1NP augmentation de 10ug/l)
- Supérieur au seuil d'efficacité
 - ❖ >69 ug/l pour le P1NP

Surveillance de l'arrêt des bisphosphonates

Durée recommandée

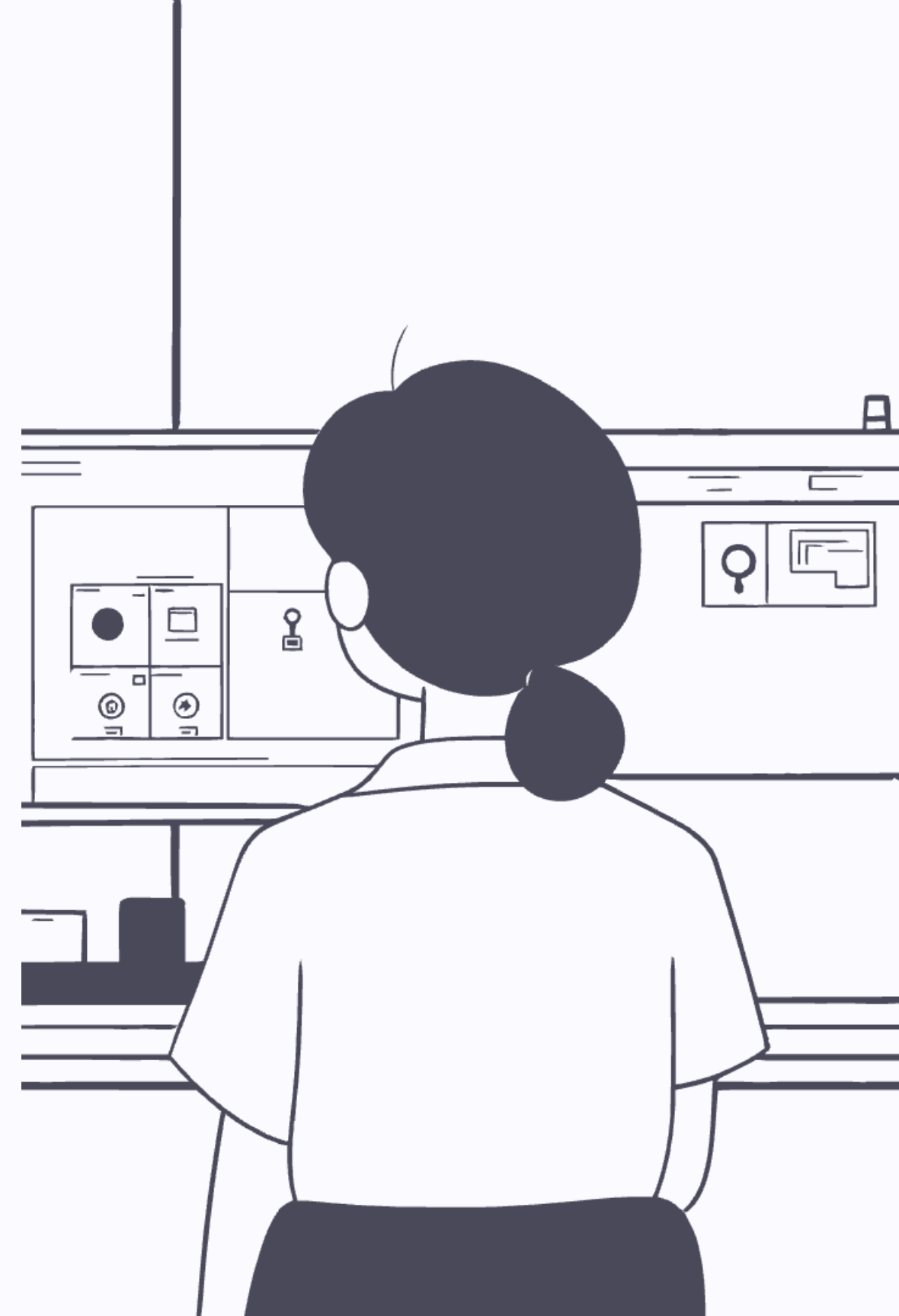
Bisphosphonates oraux: 5 ans.
Bisphosphonates intraveineux:
3 ans. Ensuite, envisager une
pause thérapeutique.

Surveillance de l'effet résiduel

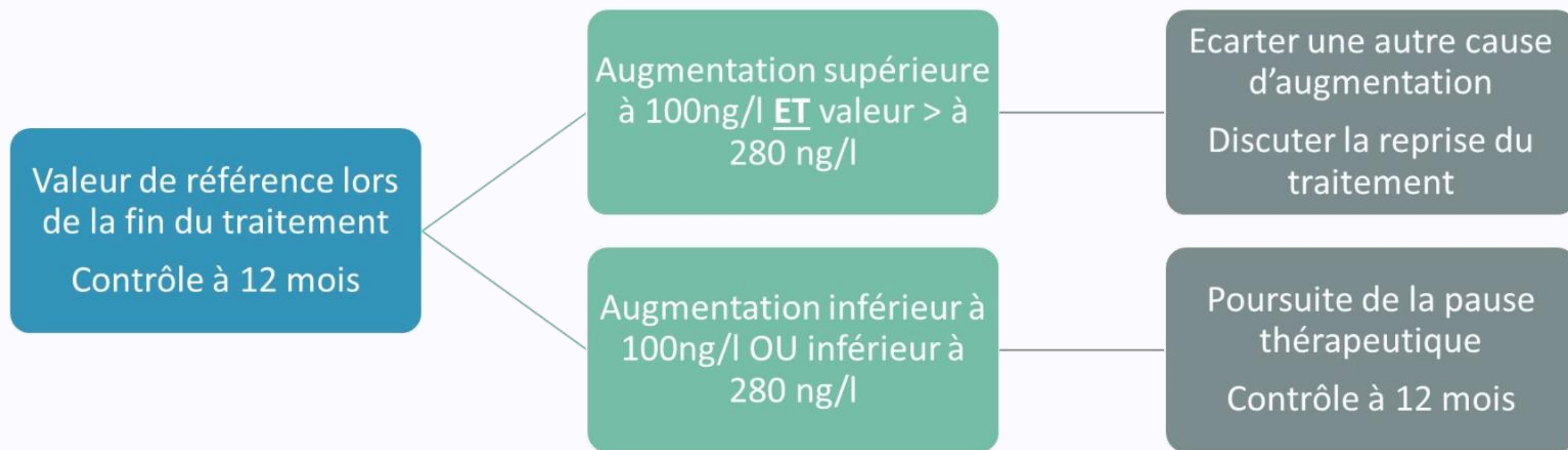
Deux méthodes proposées:
DMO et marqueurs osseux.
Les marqueurs semblent plus
sensibles que la DMO.

Résultats de l'extension TRIO

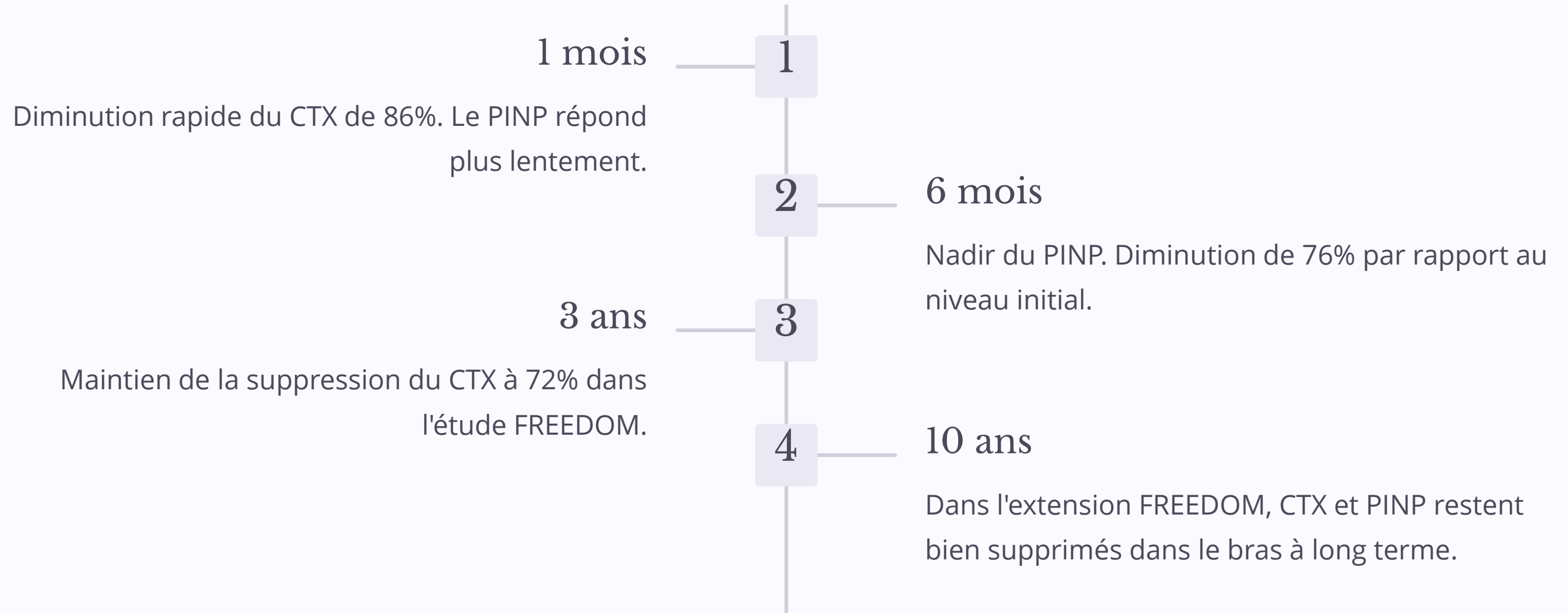
Augmentation supérieure au LSC observée chez 66% des femmes pour CTX et 72% pour PINP (48 semaines après l'arrêt).



Suivi des b-crosslaps à l'arrêt des bisphosphonates



Surveillance du traitement: denosumab



Arrêt du denosumab: effet rebond

Phénomène de rebond

Contrairement aux bisphosphonates, le denosumab circule dans le sang et n'est pas incorporé dans l'os. À l'arrêt, augmentation rapide du remodelage osseux.

Cinétique des marqueurs

Le CTX atteint un pic à 6 mois après l'arrêt (augmentation médiane de 63%) et le PINP à 12 mois (augmentation médiane de 47%).

Conséquences cliniques

Ce rebond peut entraîner une perte osseuse et des fractures vertébrales. Les niveaux reviennent à la ligne de base 2 ans après l'arrêt.

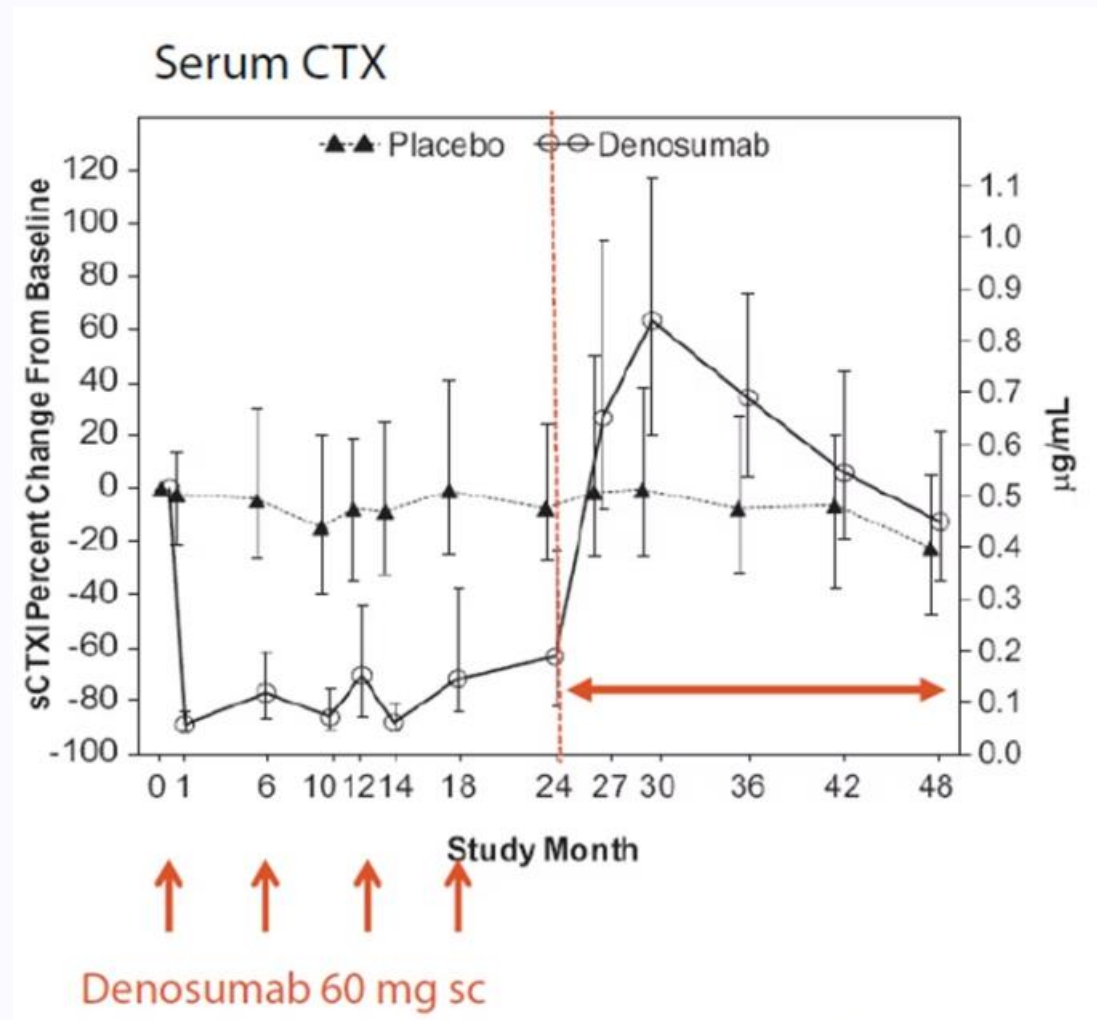
The screenshot shows a video player interface for a broadcast on the 36.9° channel. The top navigation bar includes 'PLAY RTS', 'Émissions', 'Directs', and 'Programme TV'. On the right, there are links for 'Connexion' and 'Recherche'. Below the navigation, there are options to 'TÉLÉCHARGER' and 'PLUS TARD'. The main title of the video is 'Ostéoporose: le remède peut être pire que le mal / Hôpitaux et EMS: Soigner c'est aussi bien nourrir!'. Below the title, there are navigation buttons for 'Accueil >', '36.9° >', and 'ST 24.01.2018 · 59 min'. The video description reads: 'Pierrette a perdu 7cm ! Toute sa colonne s'est effondrée. 11 fractures vertébrales ! A 56 ans, elle doit s'accrocher à un déambulateur pour réapprendre à marcher. En cause ? L'arrêt du denosumab ou Prolia, un médicament « révolutionnaire » pour soigner et prévenir l'ostéoporose. Hôpital ne rime pas avec gastronomie. En 2006, l'OFSP affirmait qu'un tiers des patients souffraient de dénutrition, et en subissaient les conséquences. 36.9° se demande comment mieux faire en matière de goût pour que la nourriture joue enfin son rôle dans le bien être des patients.' On the right side of the player, there is a video thumbnail showing a woman in a dark jacket, with a large '36.9' logo and the text 'Un regard critique sur la santé et la médecine'. Below the thumbnail is a button labeled 'PAGE DE L'ÉMISSION >'.

Effet rebond du denosumab

Fractures multiples après 8 à 16 mois de la dernière dose

Gestion de l'effet rebond :

- β -crosslaps 1x/mois (CTX) dès 6 mois après la dernière injection de Denosumab
- $> 0.2 \mu\text{g/l}$ → Zolédronate® 5 mg IV
- puis CTX 1x / 3 mois, ad Zolédronate® 5 mg IV si $> 0.6 \mu\text{g/l}$
- Suivi CTX durant 24 mois (soit 30 mois après la dernière injection de Denosumab)



Surveillance des autres traitements de l'ostéoporose



SERM

Le raloxifène diminue l'OC de 26,3% et le CTX urinaire de 34% à 36 mois. Diminution du CTX supérieure au LSC chez 60% des patients à 48 semaines.



THS

Diminution des marqueurs osseux, mais réponse plus lente que les autres antirésorbants, prenant environ 6-9 mois pour une réponse complète.



Tériparatide

PINP a le meilleur rapport signal/bruit. Augmentation de PINP $>10 \mu\text{g/L}$ et $>69 \mu\text{g/L}$ considérée comme bonne réponse au traitement.



Surveillance d'un traitement ostéoformateur

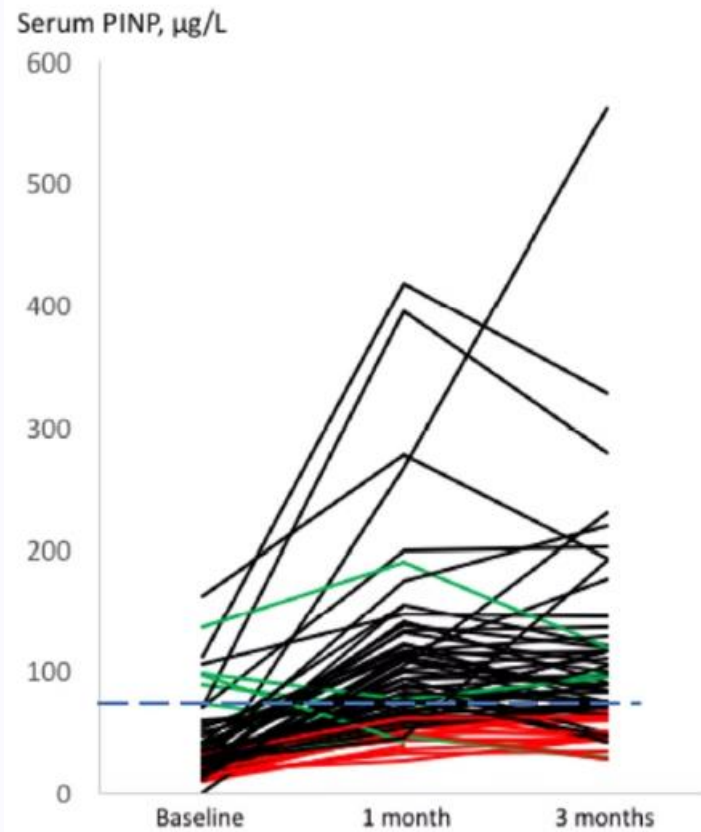


Figure 4
The absolute value of PINP ($\mu\text{g/L}$) measured using Roche Cobas at baseline, one and three months after starting teriparatide in 91 people for osteoporosis. The blue dashed horizontal line represents the upper limit of the reference interval for healthy young women ($69\mu\text{g/L}$). Overall, 95% responded with an

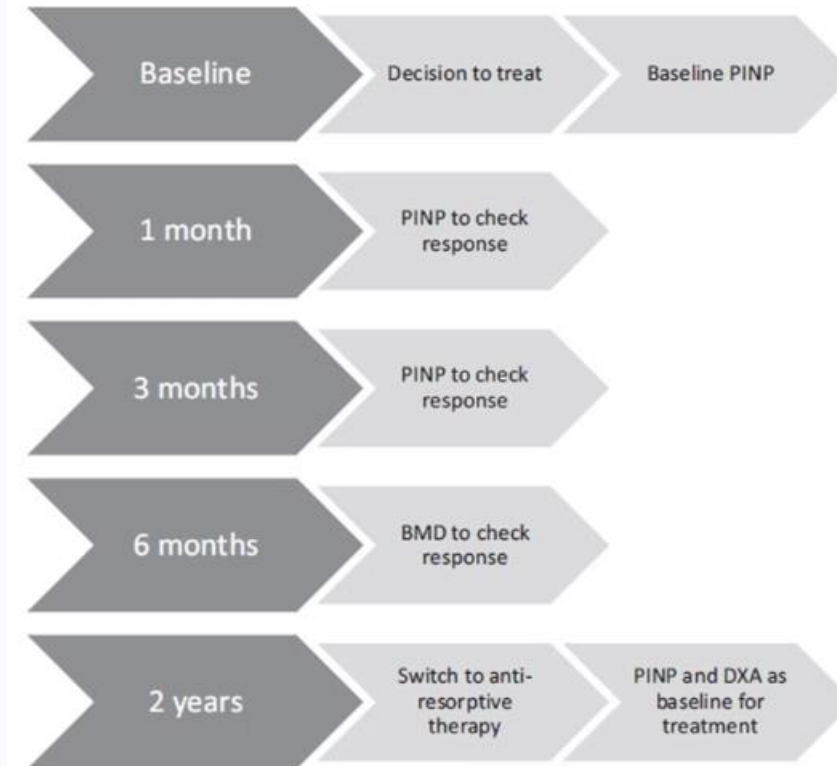


Figure 3
Sheffield PINP monitoring algorithm for anabolic treatment. An optimal response would be an increase in PINP of more than $10\mu\text{g/L}$ to above $69\mu\text{g/L}$.

Autres utilisations dans divers diagnostics

- Osteoporosis
- Primary hyperparathyroidism
- Osteomalacia
- Paget's disease
- Fibrous dysplasia
- Hypophosphatasia
- Metastatic bone disease
- Chronic kidney disease-mineral bone disorder

Plan

- 1 — Ostéoporose : généralités en 2025
- 2 — Rappel de physiologie osseuse
- 3 — Historique et différents marqueurs osseux
- 4 — Intervalles de références et variabilités
- 5 — Utilisations pratiques
- 6 — **Conclusions**

Variabilité des marqueurs de résorption / éléments préanalytiques

âge

cycle menstruel / grossesse

fracture

activité physique

immobilisation

rythme circadien

Alimentation / calcium

Médicaments (contraception / antiépileptiques / antioestrogène)



Matin entre 7h30 et
10h00



A jeun



Pas d'activité physique
depuis 48 heures

Utilité des marqueurs de résorption

Monitorer les traitements

Monitorer l'arrêt et/ou la reprise des traitements

Pas de rôle actuellement dans la prediction des fractures



Merci