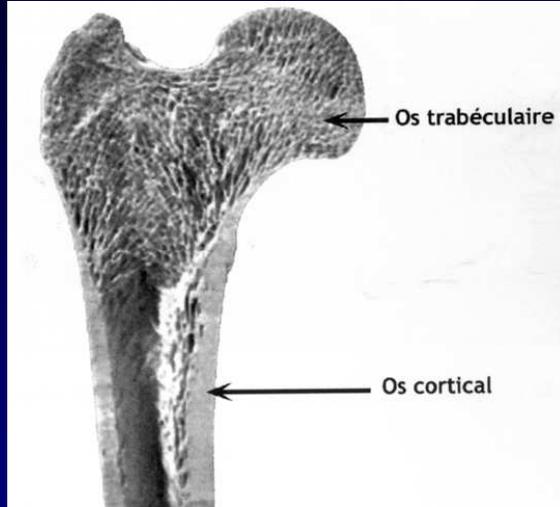




# **UTILITES CLINIQUES DES MARQUEURS BIOCHIMIQUES DU REMODELAGE OSSEUX**

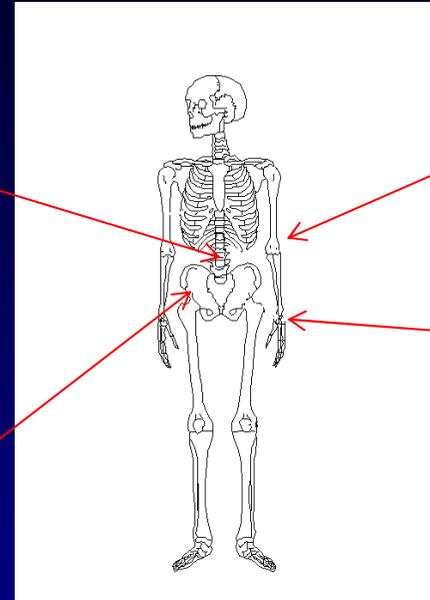
*Michel Brazier  
Faculté de pharmacie - UPJV  
Laboratoire de Biologie Endocrinienne - CHU Amiens  
INSERM ERI 12*

# Les structures osseuses



**os trabéculaire  
> 75%**

**75 % cortical  
25% trabéculaire**



**os cortical  
> 95%**

**50% cortical  
50% trabéculaire**

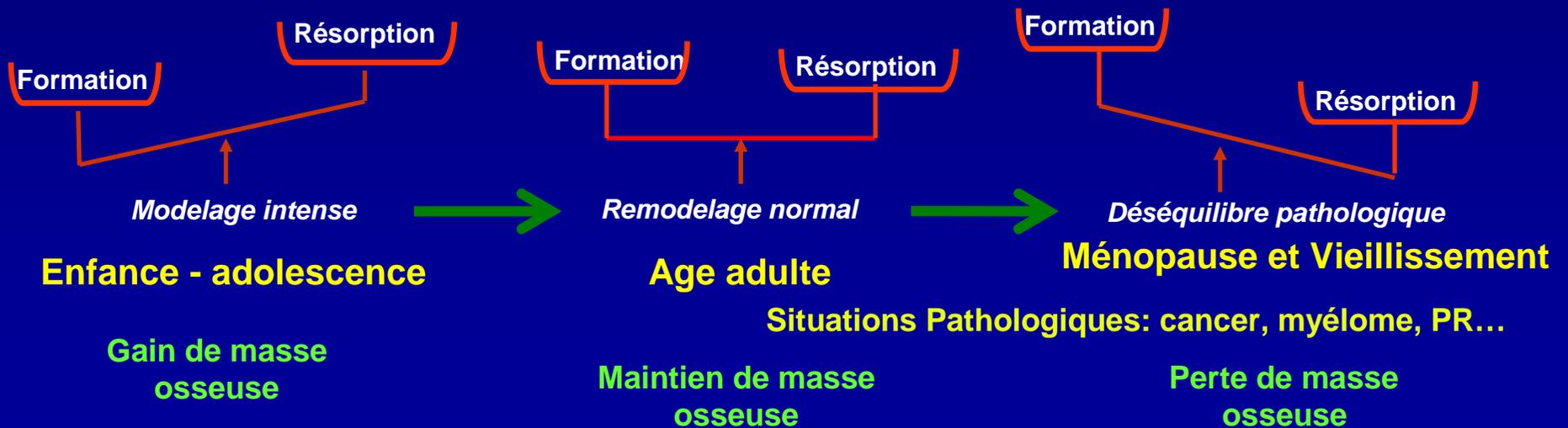
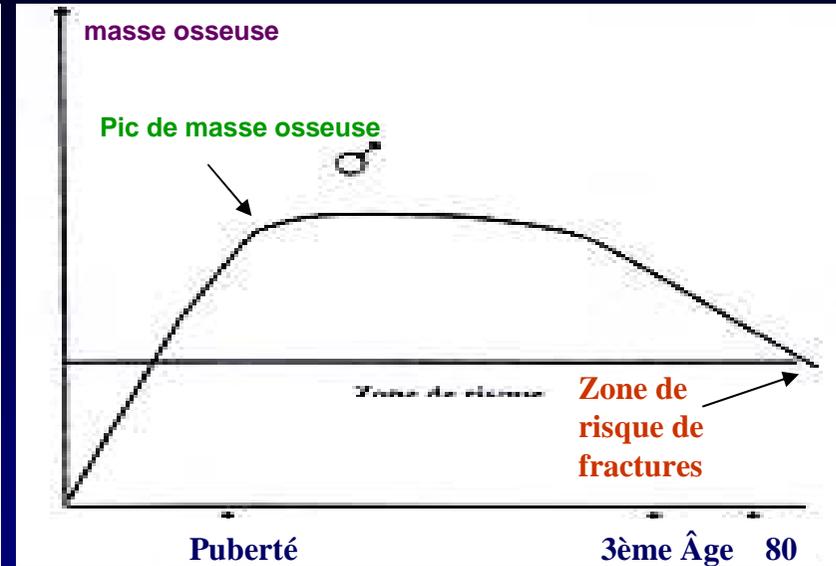
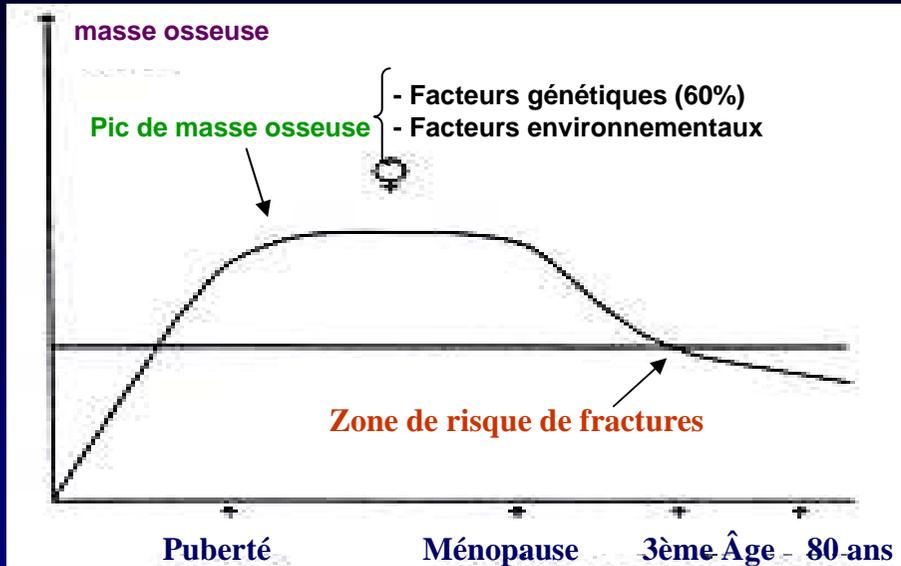
**Os cortical = 85-90 % os**

**Os spongieux ou trabéculaire = 10 à 15% des os**

**Renouvellement os trabéculaire = 5 x plus vite que l'os cortical**

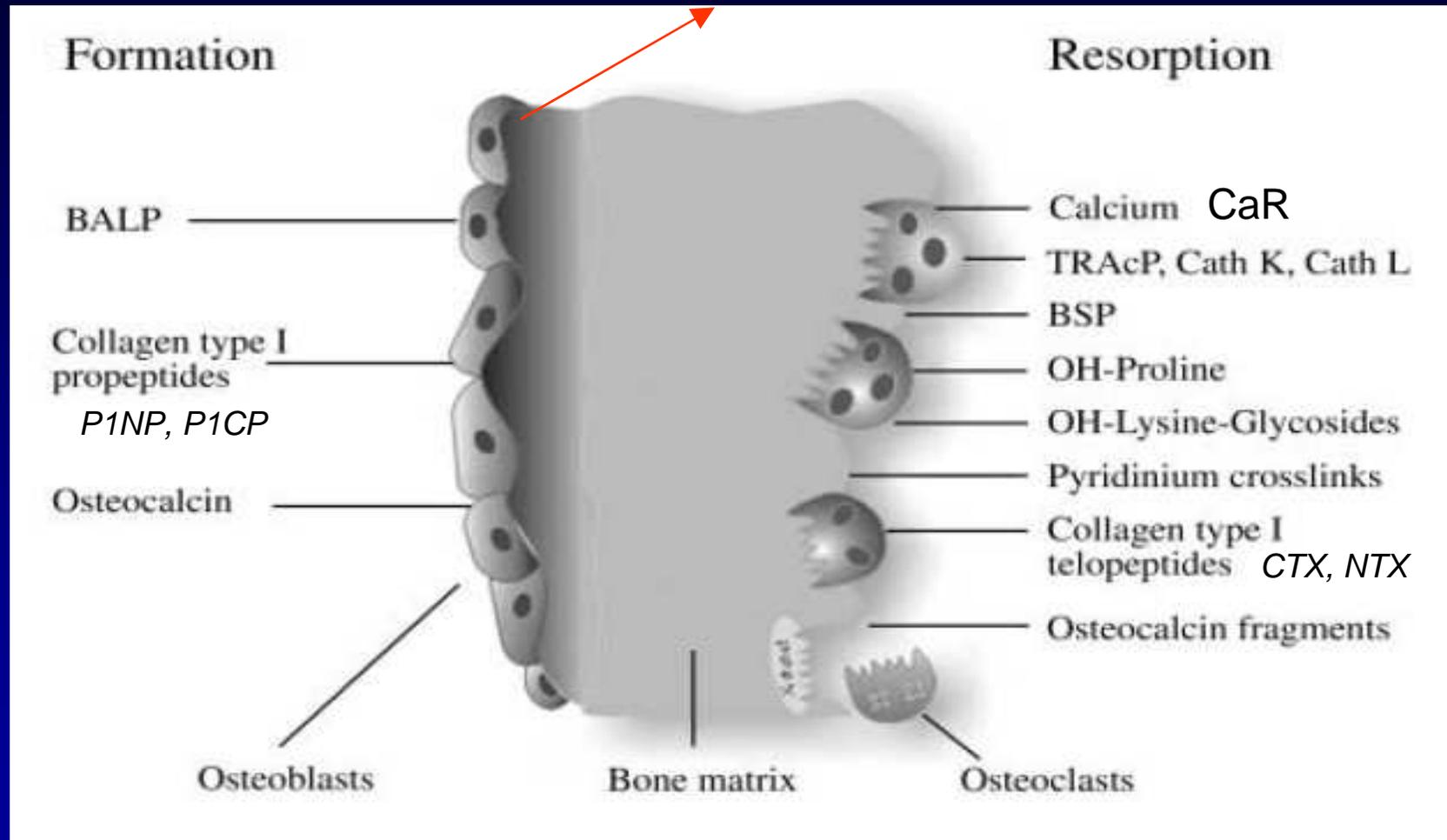
**Conséquence : os riches en os trabéculaire (vertèbres, poignet, ESF) plus fragiles**

# Evolution du remodelage osseux au cours de la vie : influence sur la masse osseuse



# Les marqueurs du Remodelage osseux

Les marqueurs de la régulation  
ostéoclastique: OPG/ RANK-L



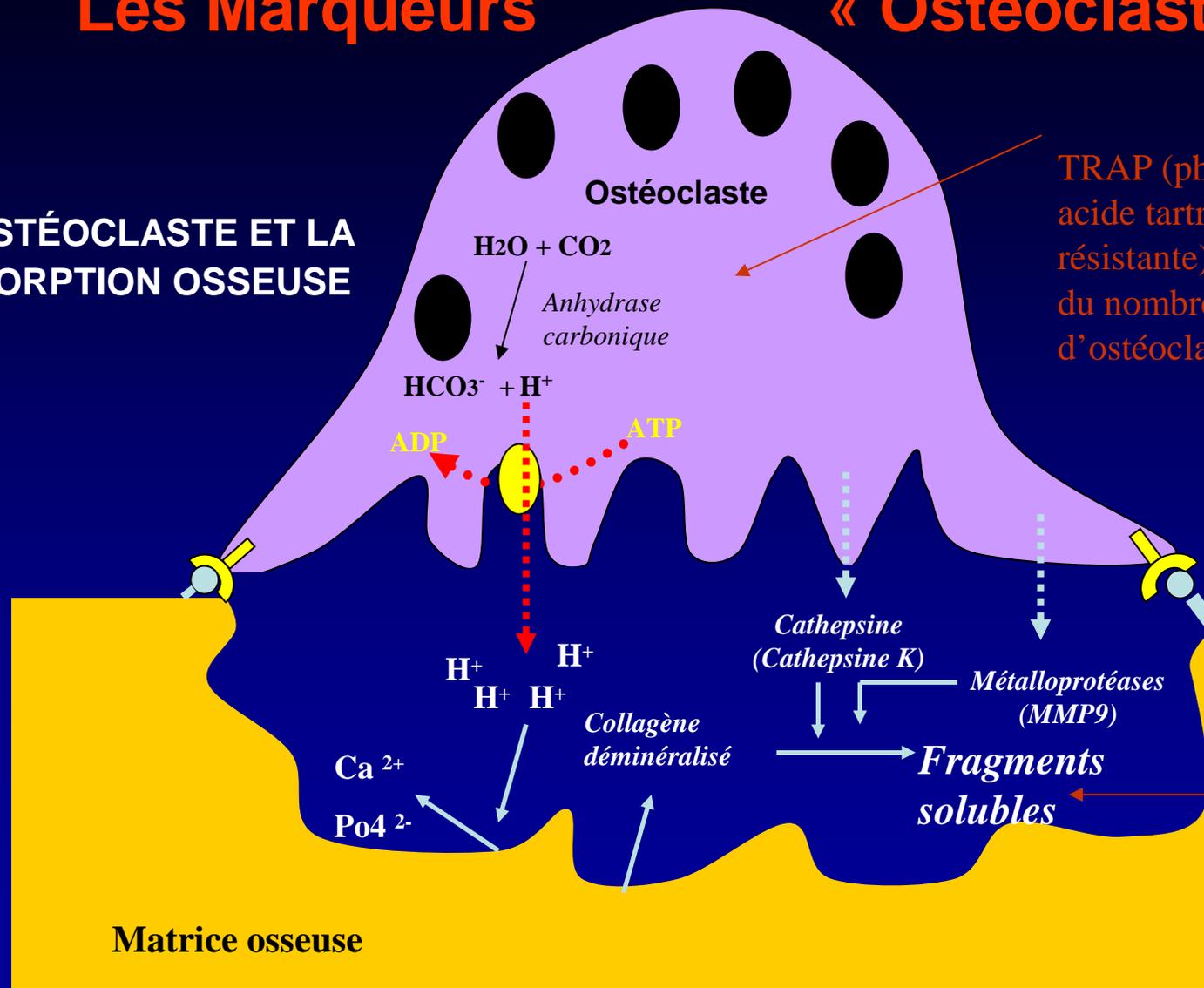
D'après M. Seibel *Clinical Endocrinology*, 2007, 68:839-49

# Marqueurs de la résorption osseuse

## Les Marqueurs

## « Ostéoclastiques »

L'OSTÉOCLASTE ET LA  
RÉSORPTION OSSEUSE

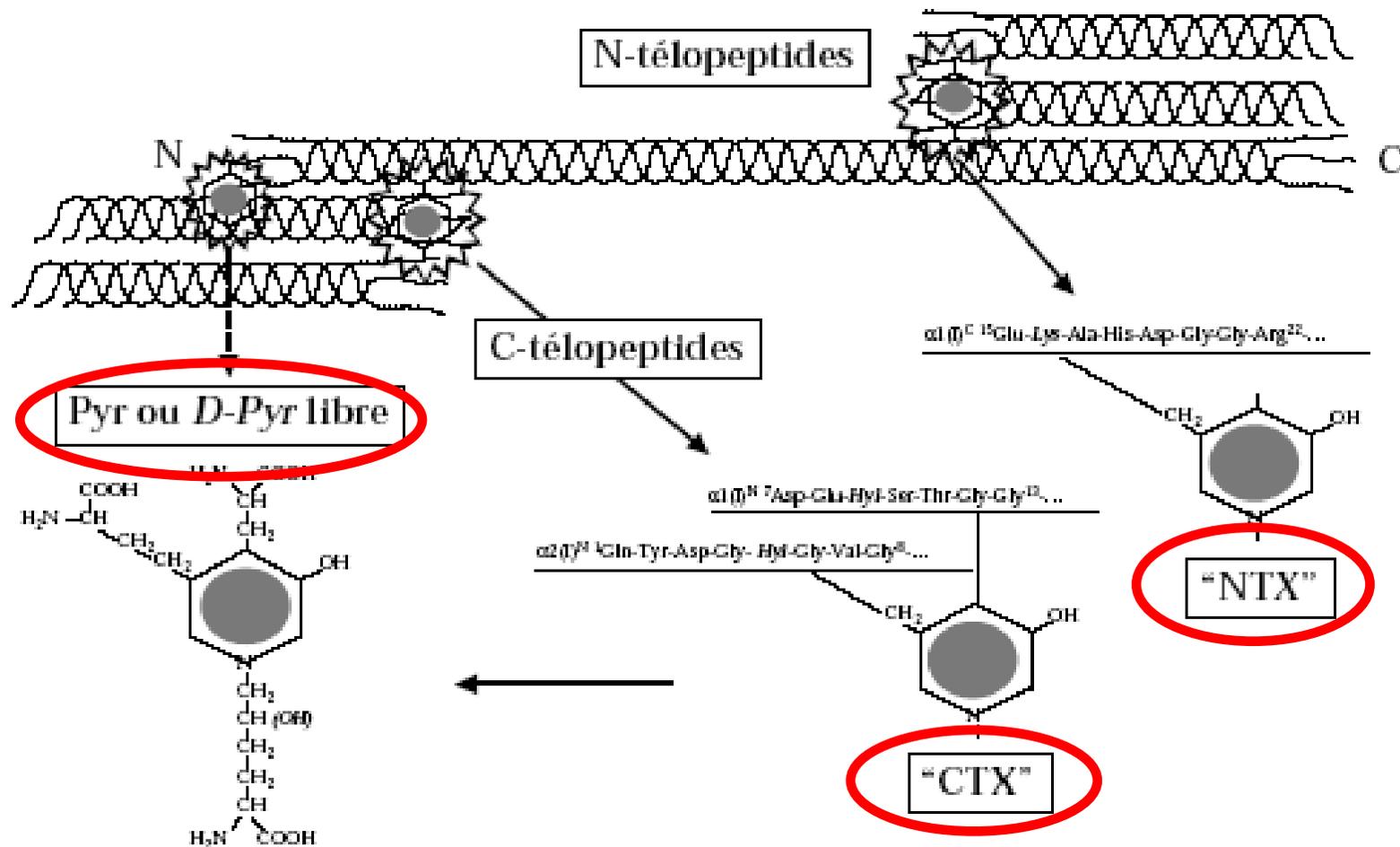


TRAP (phosphatase acide tartrate résistante) = marqueur du nombre d'ostéoclastes activés

Produits de dégradation du collagène = marqueurs de la quantité de matrice dégradée

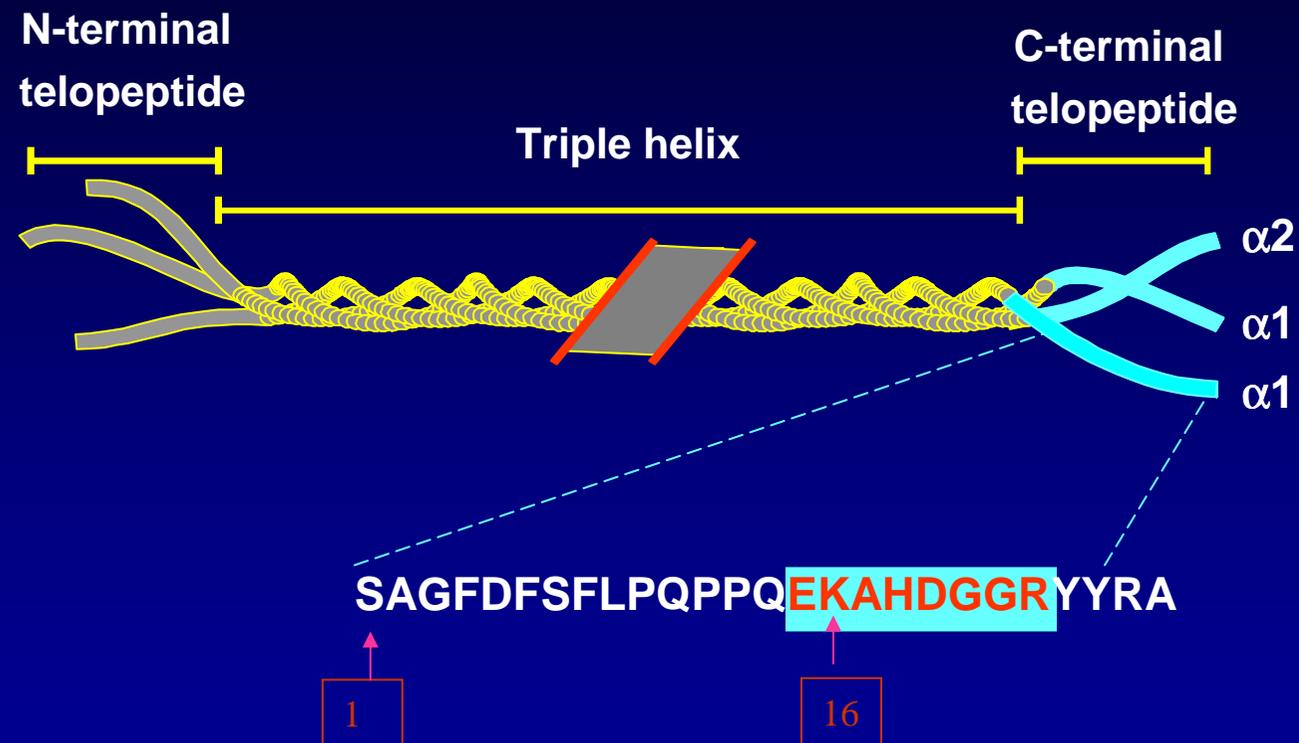
# La matrice Osseuse: les marqueurs de résorption

*Agents de pontage du collagène osseux : dérivés pyridinolines libres et liés à des résidus de chaînes du collagène*



# Mesure des fragments peptidiques C terminaux du collagène de type I

⇒ **Crosslaps® = CTX (dosage sanguin et urinaire)**

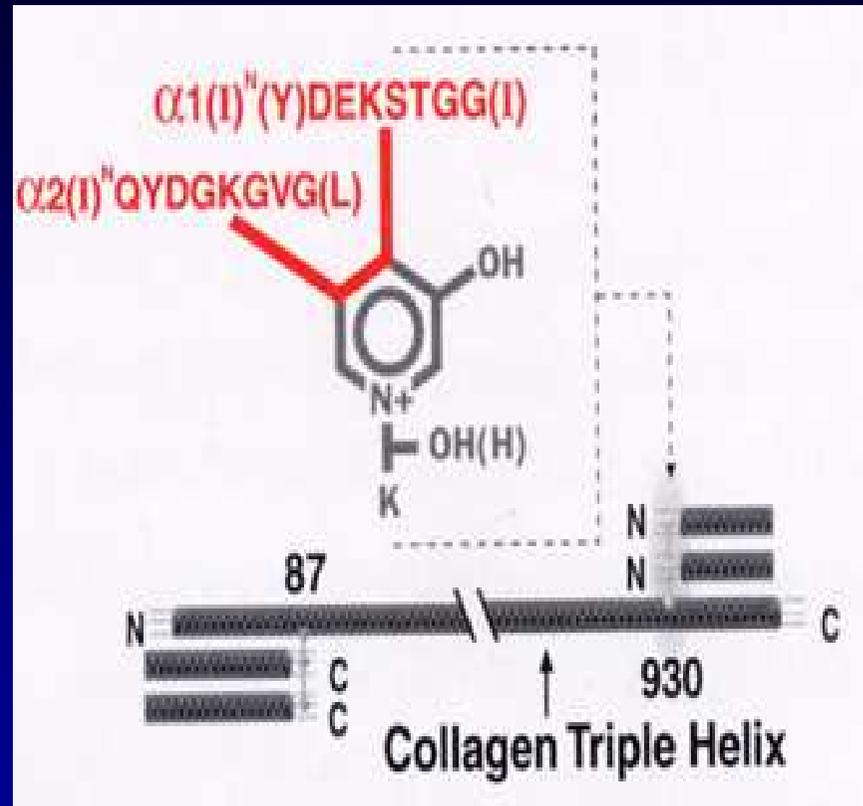


⇒ **Spécificité osseuse (collagène type I) +++**

# Mesure des fragments peptidiques N terminaux du collagène de type I

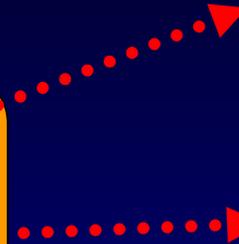
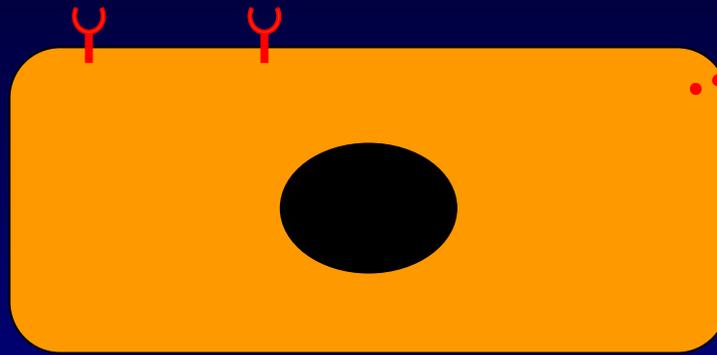
⇒ **Ostéomark® NTX (dosage sanguin et urinaire)**

Antigène NTX



**P.A.O = enzyme impliquée dans la minéralisation de l'os**

**Ostéocalcine: BGP**



**PINP = marqueur de la synthèse collagénique**

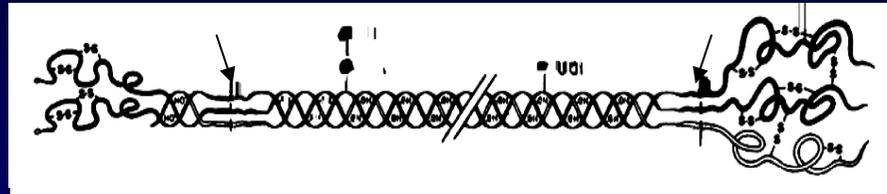
**Ostéoblaste**

## **MARQUEURS DE FORMATION OSSEUSE**

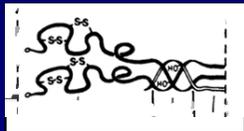
### **Les Marqueurs Ostéoblastiques**

# MARQUEURS DE FORMATION OSSEUSE

## Pro-peptides N et C terminal du collagène de type I



Procollagène (I, II, III ...)

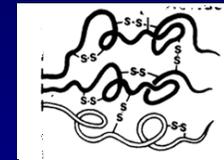


Propeptide N terminal  
(PINP)

PICP et PINP



Collagène

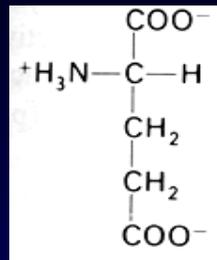


Propeptide C terminal  
(PICP)

→ Marqueurs de synthèse du tissu osseux (spécificité ± )

# Les protéines non collagéniques:

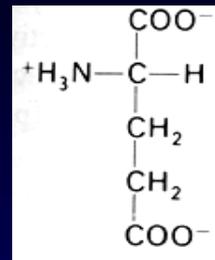
Gla-protéine = ostéocalcine, 5700 Da



Glutamate

*$\gamma$ carboxylase*

*Vitamine K*



Carboxyglutamate (17, 21, 24)

$\cdot\text{OOC}$

Rôle biologique : minéralisation osseuse ?

Spécificité ostéoblastique +++

**Remarque: MGP**

**(Vaisseaux et calcifications)**

## Protéines à séquence RGD (Arg-Gly-Asp)

Ostéopontine

Sialoprotéine osseuse

Thrombospondine

fibronectine

Protéines d'adhérence cellulaire (intégrines)

(Interactions cellules-matrice)

## Facteurs de croissance

TGF $\beta$  (Transforming growth factor  $\beta$ )

Insulin like growth factor (IGF)

FGF (fibroblast growth factor)

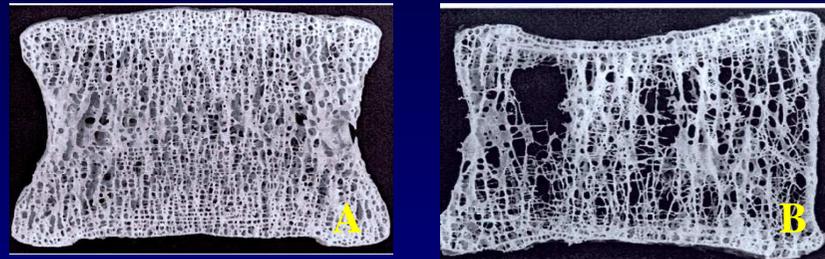
Contrôle du remodelage osseux

# Les ostéoporoses

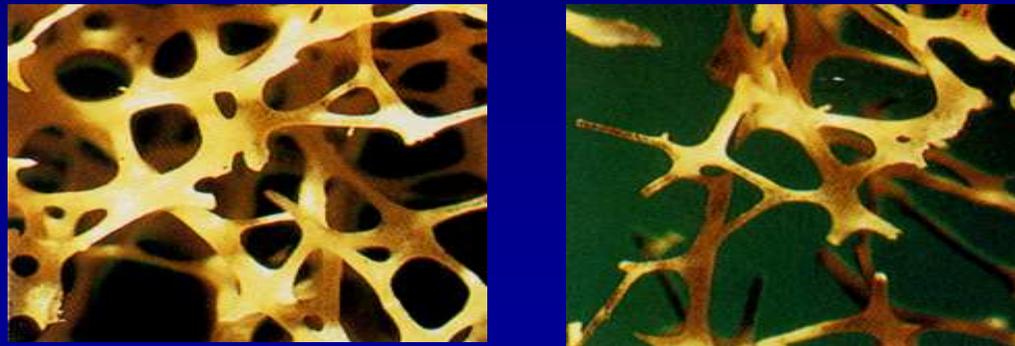
**Ostéoporose = maladie systémique du squelette**

- masse osseuse basse
- détérioration de l'architecture osseuse

⇒ **Risque fracturaire +++**



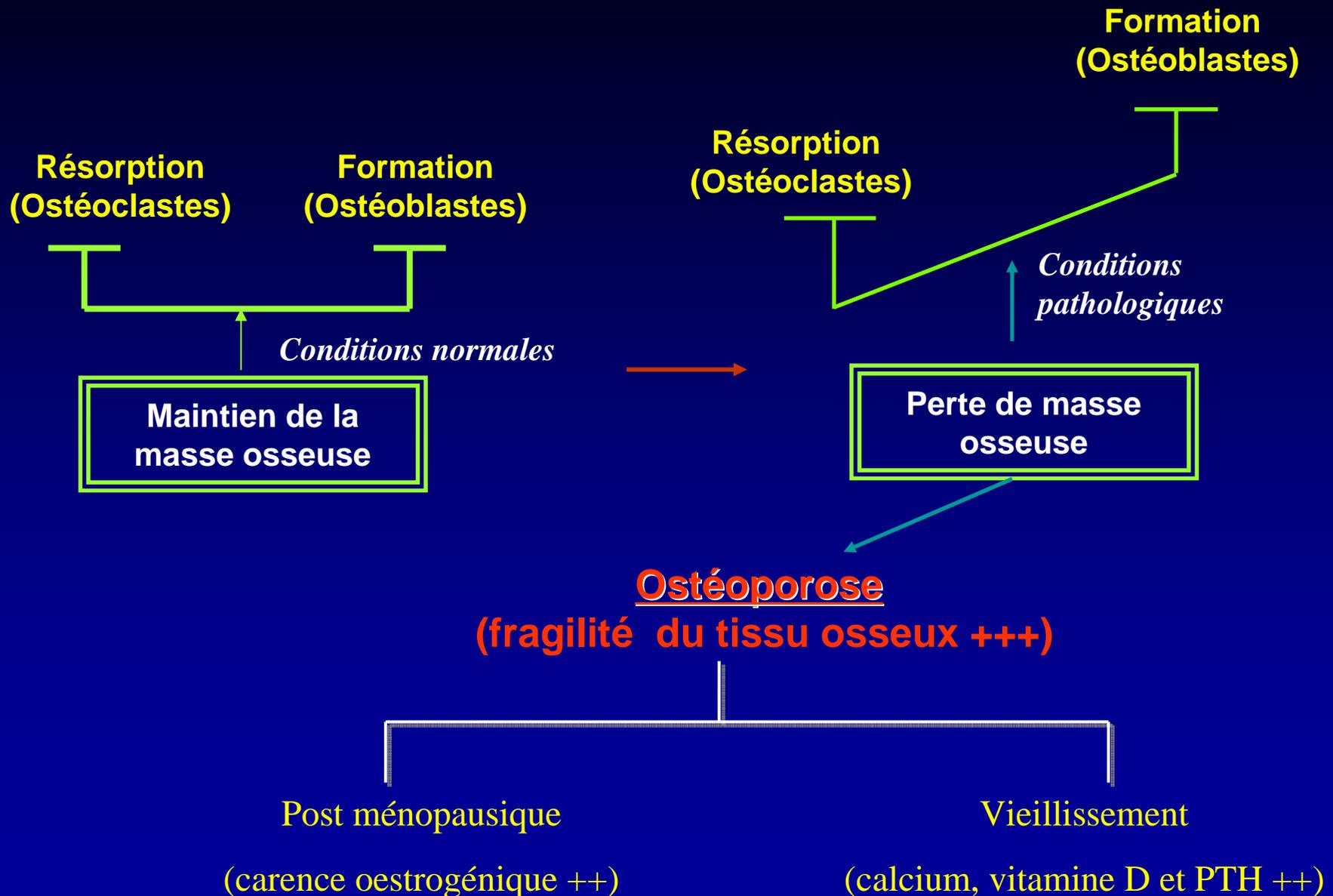
*Coupe transversale d'une vertèbre normale (A) et d'un patient ostéoporotique (B)*



**Diagnostic : mesure de masse osseuse (DMO: T-score <-2,5 DS)**

**Ostéoporose avérée: fractures (faible énergie)**

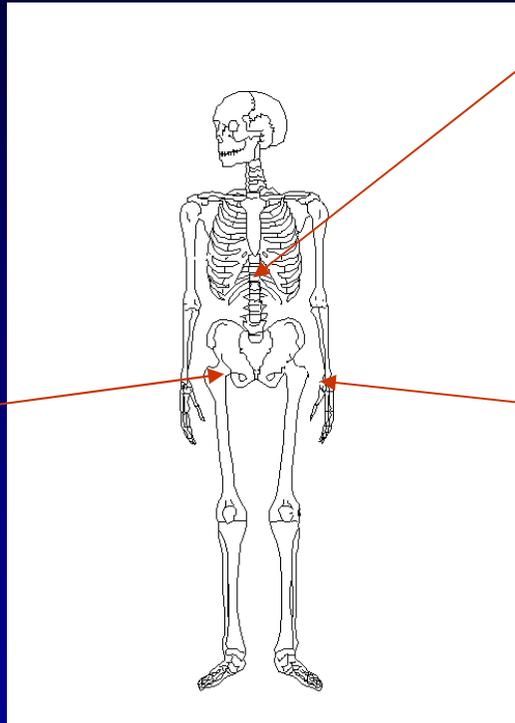
# LES OSTÉOPOROSSES: PRINCIPAUX MÉCANISMES DE DÉRÉGULATION PATHOLOGIQUE DU REMODELAGE OSSEUX



# Ostéoporose : Principales manifestations cliniques

## ⇒ Fractures

**Col fémoral, FESF**  
(mortalité et morbidité +++)



**Vertébrales**

(tassements vertébraux)

⇒ ↓ taille

**Poignet =**

**Fr. Pouteau-Colles**

**Prédiction des fractures: DMO, Marqueurs biologiques ?**

**INVASION MÉTASTATIQUE DU TISSU OSSEUX (OS TUMORAL):  
PRINCIPAUX MÉCANISMES DE DÉRÉGULATION PATHOLOGIQUE DU  
REMODELAGE OSSEUX :**

- **Tissu osseux = site secondaire +++ nombreux cancers (ostéophilie ?)**

- **Métastases osseuses = complications de nombreux cancers**

Tumeurs solides (sein, prostate)

Hémopathies malignes (myélome multiple)

- **Les métastases sont responsables :**

- Fractures ++

- Douleurs osseuses ++

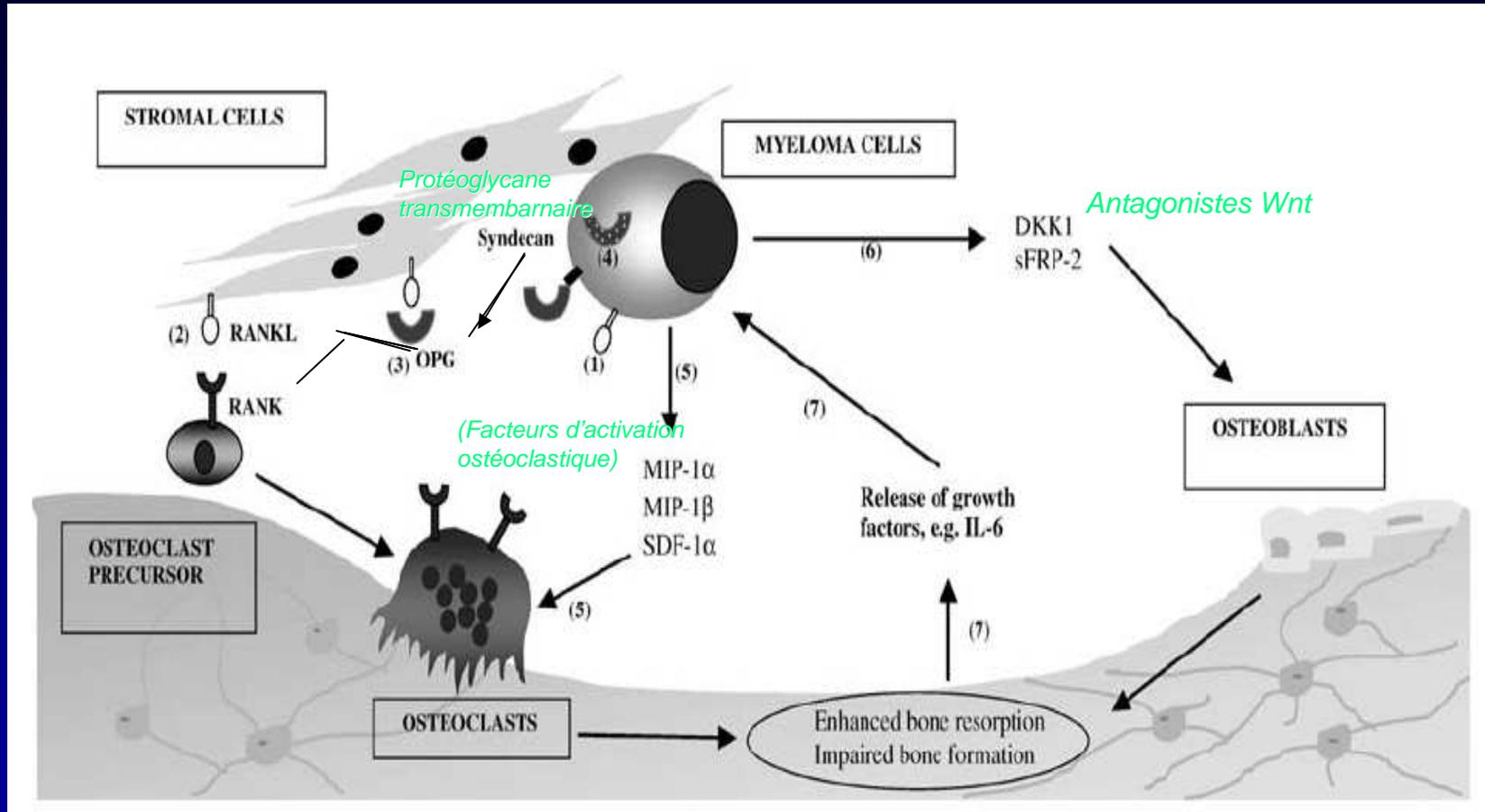
- syndromes de compression nerveuse

- Episodes d'hypercalcémie

**Morbidité +++**

- **Traitements très difficiles et encore rares**

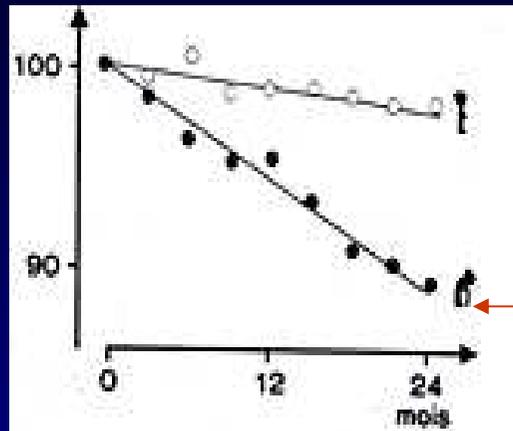
# Remodelage Osseux et Processus métastatique: . Le myélome multiple: découplage



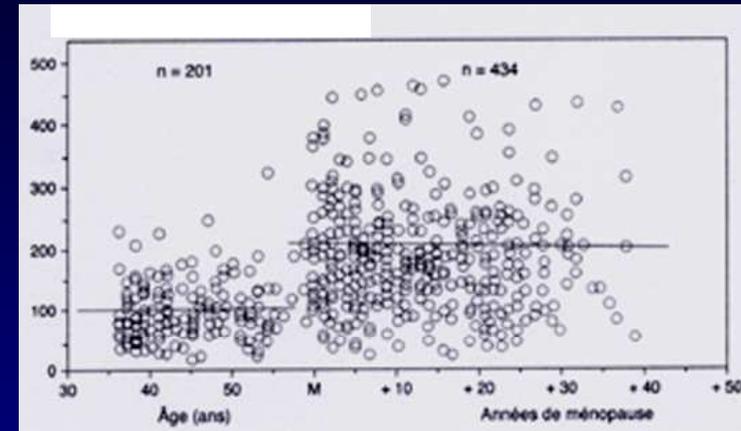
Différenciation et activation des ostéoclastes par la dérégulation du système RANKL/OPG (ratio ↗)  
 Suppression de la différenciation et de la fonction ostéoblastiques: DKK-1 et FRP-2

**Les marqueurs du remodelage osseux  
peuvent-ils être utiles pour le  
« management » clinique de  
L'OSTÉOPOROSE?**

# 1 - IDENTIFICATION DES FEMMES À RISQUE de FRAGILITE OSSEUSE



*Fast looser bone*

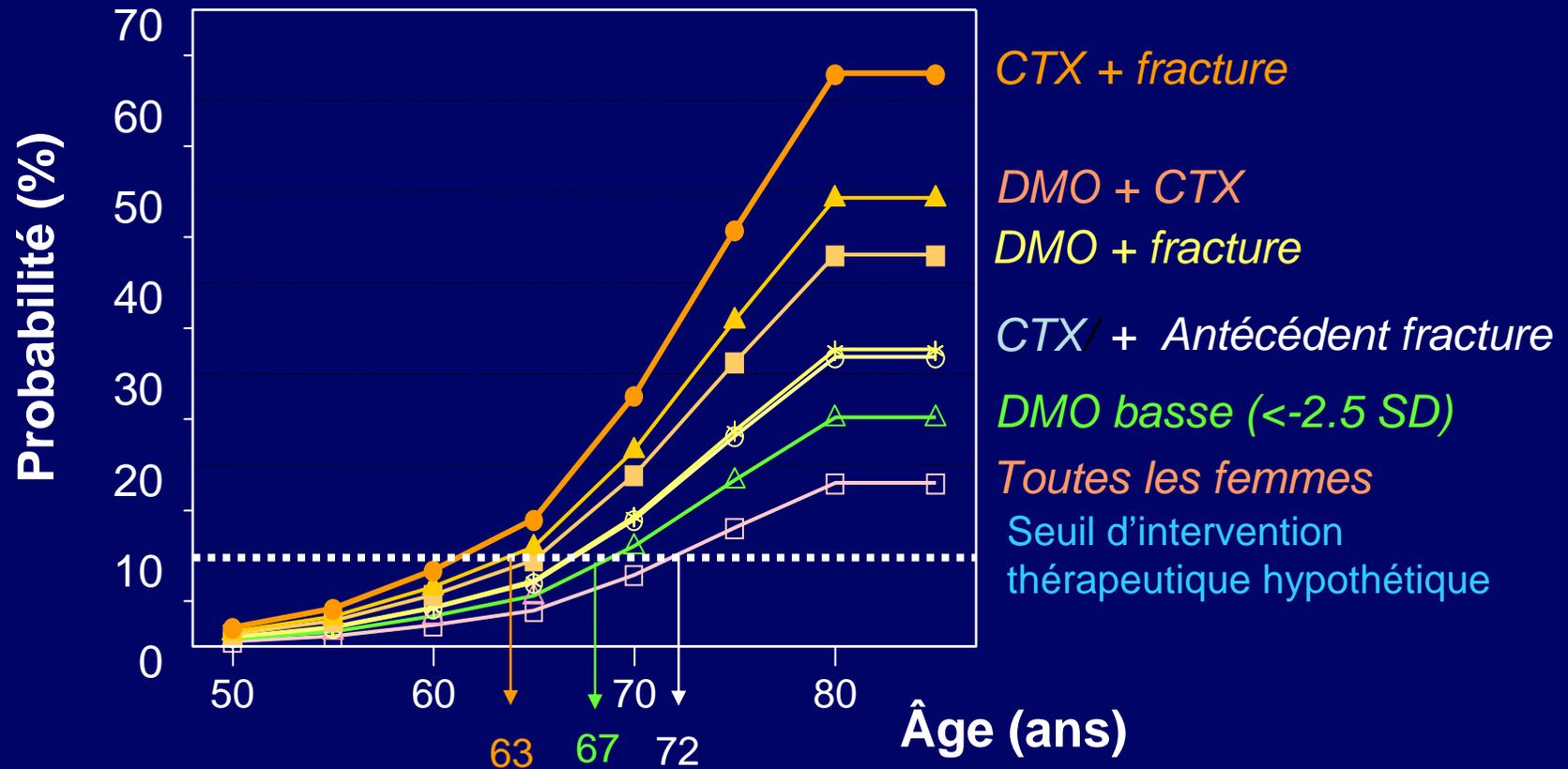


**Evolution de la masse osseuse après la ménopause**

**Concentration d'un marqueur de résorption (NTX urinaire) en fonction de l'âge, chez la femme pré et post ménopausique**

Valeur  $> 2$  SD % à la moyenne = haut niveau de remodelage

## 2- MESURE DU CROSSLAPS ET PRÉDICTION DU RISQUE FRACTURAIRE



La mesure du Crosslaps en association avec la DMO ou un antécédent de fracture améliore la prédiction du risque fracturaire

Garnero et al, J Bone Miner Res. 2000 Aug;15(8):1526-36

## 2- MARQUEURS DE LA RÉSORPTION OSSEUSE ET FRACTURES INCIDENTES

Cohorte	Âge (ans)	Fracture	Marqueur	Risque relatif (95 CI) pour niveaux > femmes non ménopausées
EPIDOS (Garnero, 1996)	> 75 ans	Hanche	U-CTX	2,2 (1,3-3,6)
			DPD	1,9 (1,1-3,2)
Rotterdam (Van Daele, 1996)	> 75 ans	Toutes	DPD	1,9 (1,2-3,8)
Malmö (Gerdhem, 2004)	> 75 ans	Toutes	TRACP-5b	2,2 (1,2-4,2)
			U-OC	2,1 (1,1-4,1)
OFELY (Garnero, 2000)	Moy : 64	Toutes	U-CTX	2,3 (1,3-4,1)
			S-CTX (Crosslaps)	2,1 (1,1-3,6)
HOS (Ross, 2000)	Moy : 69	Toutes	U-CTX	1,6 (1,2-2,0)

Un taux élevé des marqueurs de la résorption osseuse est associé à un risque multiplié ~ 2 de fractures incidentes

*Garnero, Mol Diagn Ther, 2008*

### **3- SURVEILLANCE DU TRAITEMENT DE L'OSTÉOPOROSE**

#### **Pourquoi**

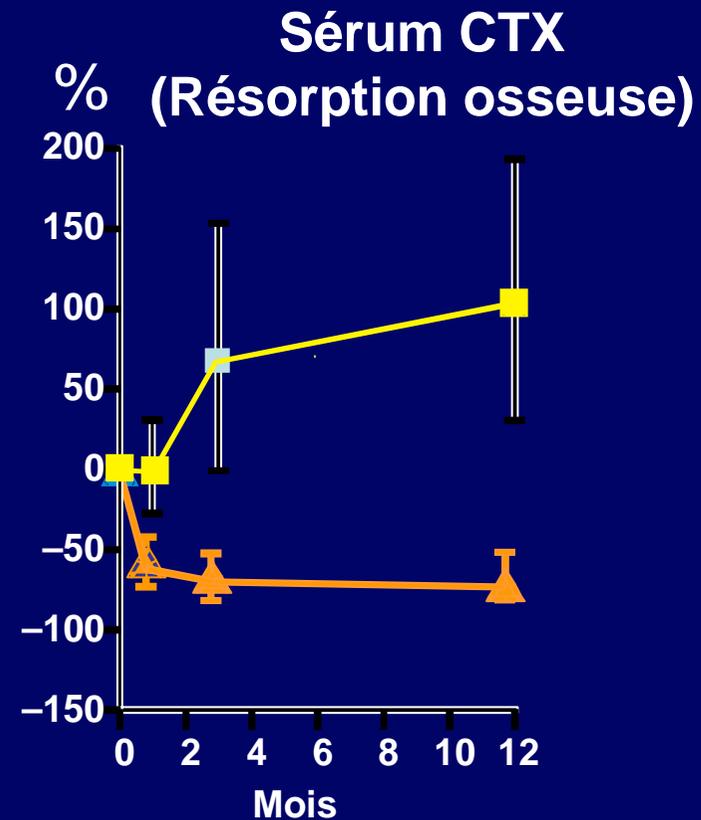
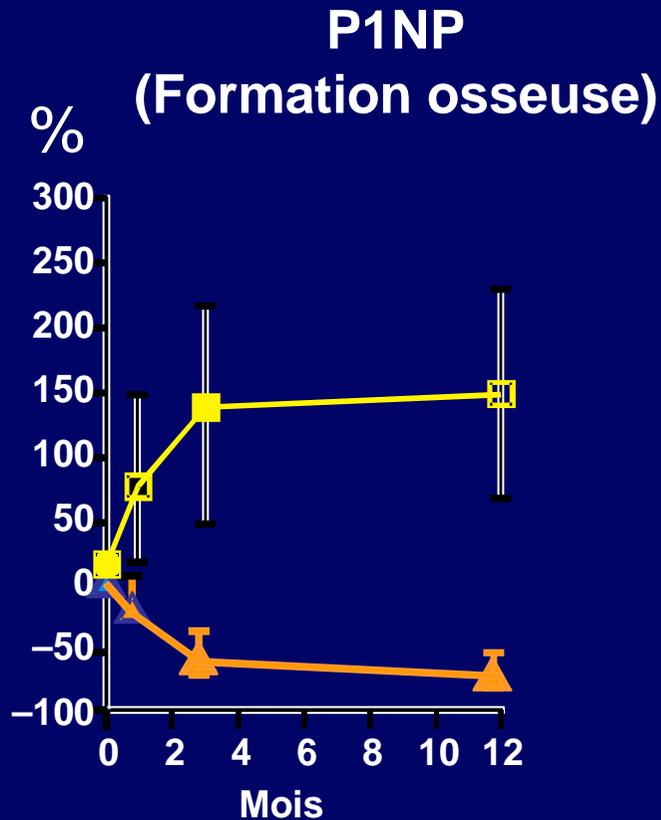
- un traitement long est nécessaire pour  
    ↳ le risque de fracture
- l'observance au traitement est mauvaise
  - ~50 % des patientes arrêtent le traitement durant la première année
- la surveillance peut améliorer l'observance
- une bonne observance améliore l'efficacité du traitement

### **3- SURVEILLANCE DU TRAITEMENT DE L'OSTÉOPOROSE :**

#### **COMMENT ?**

- **Survenue de fracture(s)**
- **Modification de la DMO**
  - Réponse lente (au moins 1 an)
  - Peu (pas) prédictive de l'efficacité anti-fracturaire avec les bisphosphonates et le raloxifène
- **Modification des taux de marqueurs osseux**

### 3- LE REMODELAGE OSSEUX au cours du Traitement par la PTH et les Bisphosphonates



■—■ PTH 1-84 (sous cutanée n=119)

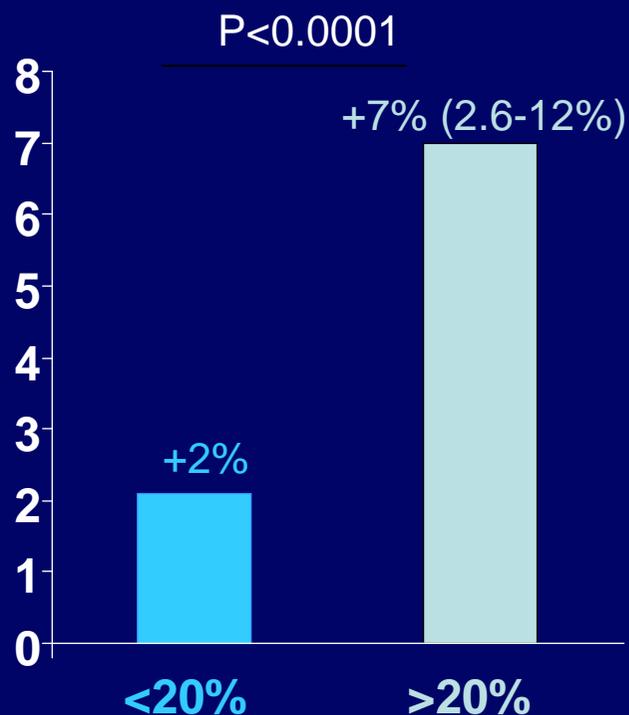
▲—▲ Biphosphonate oral, 10 mg/j (n=60)

La PTH augmente le remodelage osseux et les bisphosphonates le diminuent

*Black et al., NEJM, 2003*

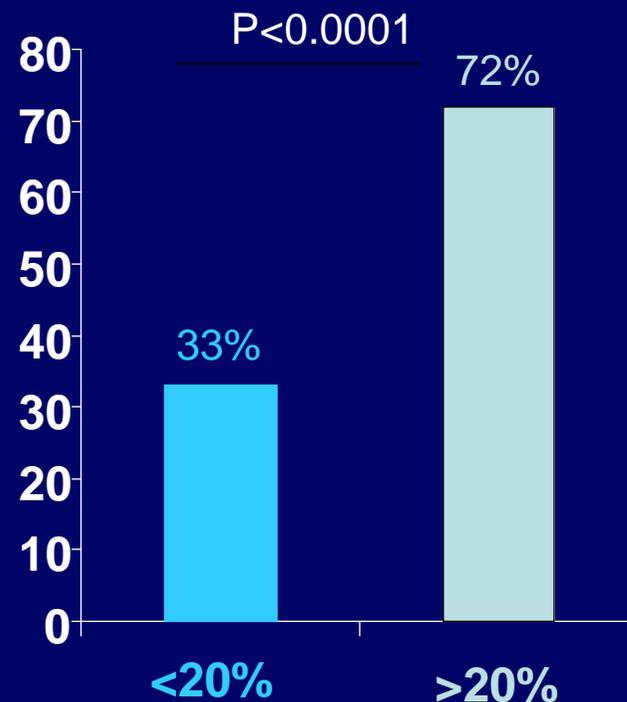
### 3- LE PINP DANS L'ÉTUDE PATH

% augmentation de DMO à 1 an



Augmentation du PINP à 3 mois

% femmes présentant une augmentation de DMO >+3% à 1 an



Augmentation du PINP à 3 mois

Une augmentation de PINP > 20 % (~ 10 ng/ml) après 3 mois de traitement par la PTH est un bon indicateur d'un gain de DMO à la colonne lombaire à 12 mois

Garnero et al., Clin Chem (2008)

# Les marqueurs du remodelage osseux peuvent-ils être utiles pour le « management » clinique des atteintes métastatiques des cancers ?

- **Diagnostic:** *différenciation des patients avec ou sans métastase(s)*
- **Pronostic:** *prédiction de la sévérité des lésions métastatiques*
- **Origine** *ostéoblastique ou ostéoclastique des lésions*
- **Précocité** *de la détection des lésions*
- **Monitoring** *des traitements.*

# Diagnostic: Présence ou non des lésions métastatiques

Leeming, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006

Cancers:  
sein  
poumon,  
prostate

BM:  
- pas de métastases  
+ métastases

Marqueurs:

$\alpha\alpha$  CTX

$\beta\beta$  CTX

NTX

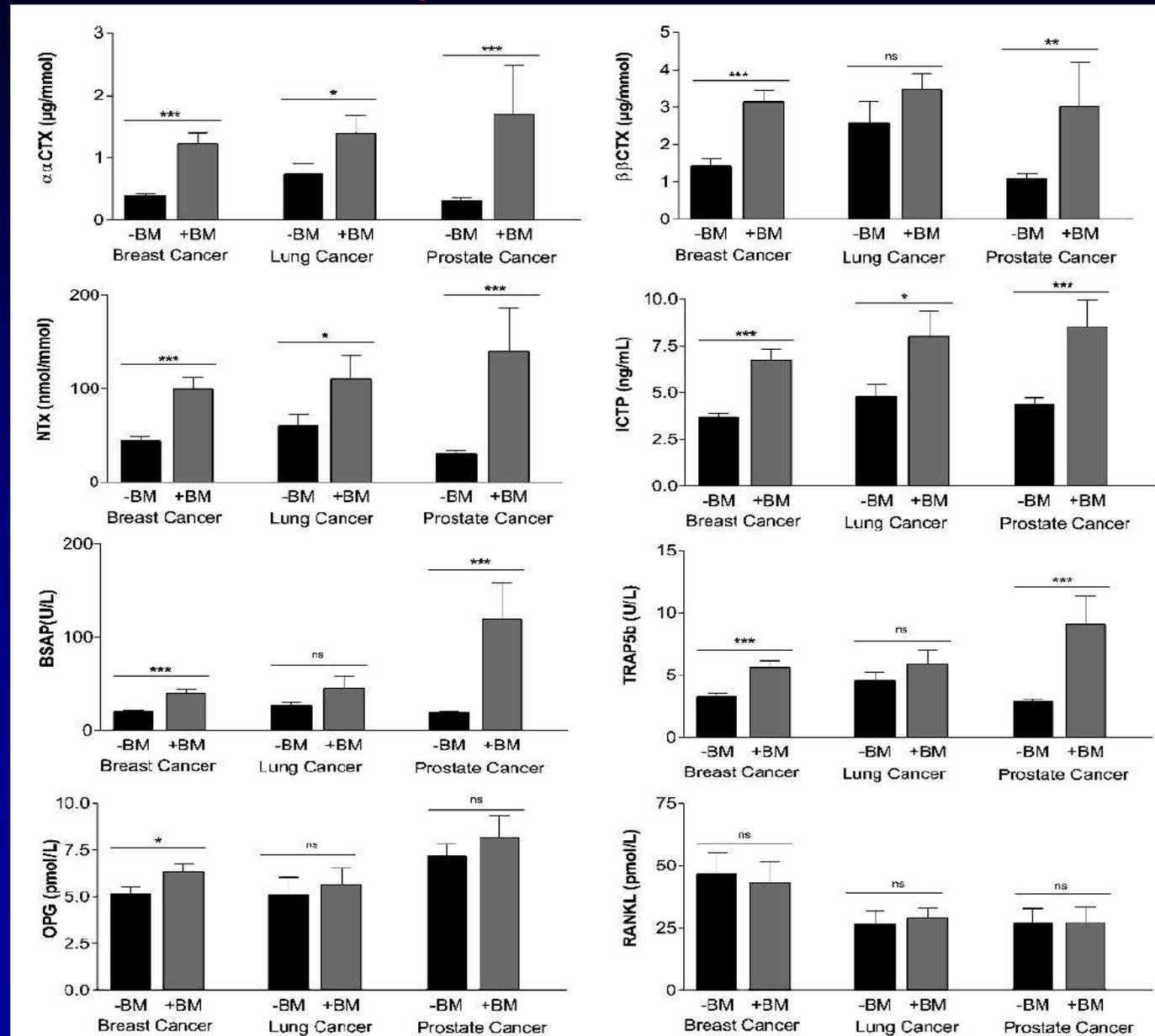
ICTP

PAL

TRAP 5b

OPG

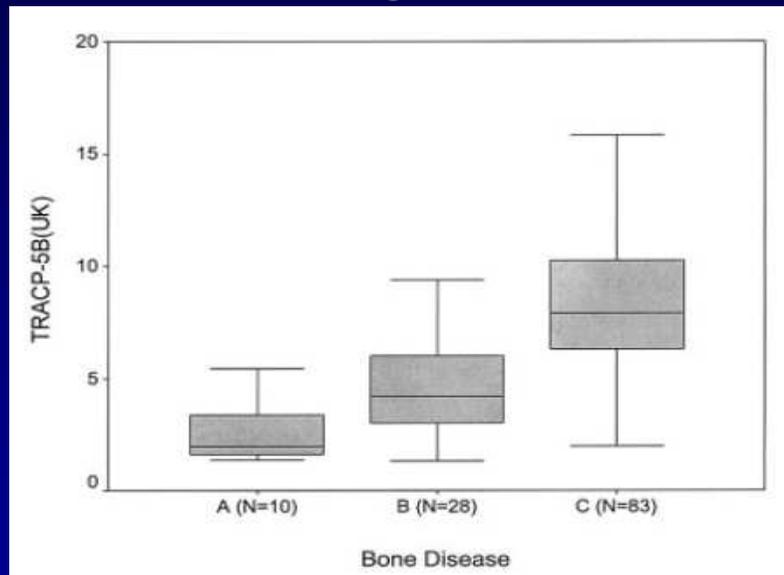
RANK-L



# Diagnostic: Présence ou non des lésions métastatiques

## Myélome Multiple

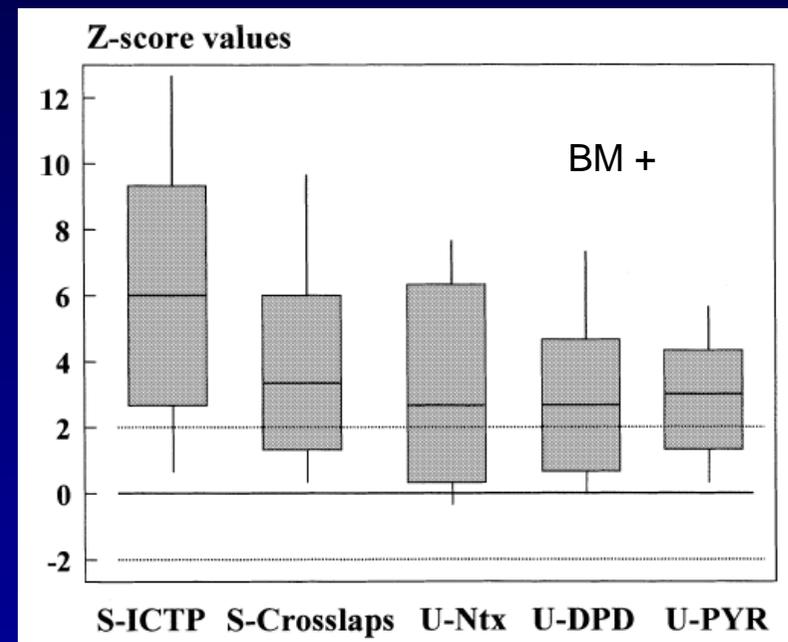
N = 121, âge : 68 ans



A : sans lésions lytiques (3%)  
B : 1-3 lésions lytiques (26%)  
C : > 3 lésions lytiques (71%)

*Terpos, Int J Cancer 2003*

N = 34, non traités, 19 F/ 15 H ( 73 / 70 ans)



*Abildgaard, British J Hematol 2003*

# PRONOSTIC:

## Prédiction de la sévérité des lésions métastatiques

### Prédiction des événements osseux

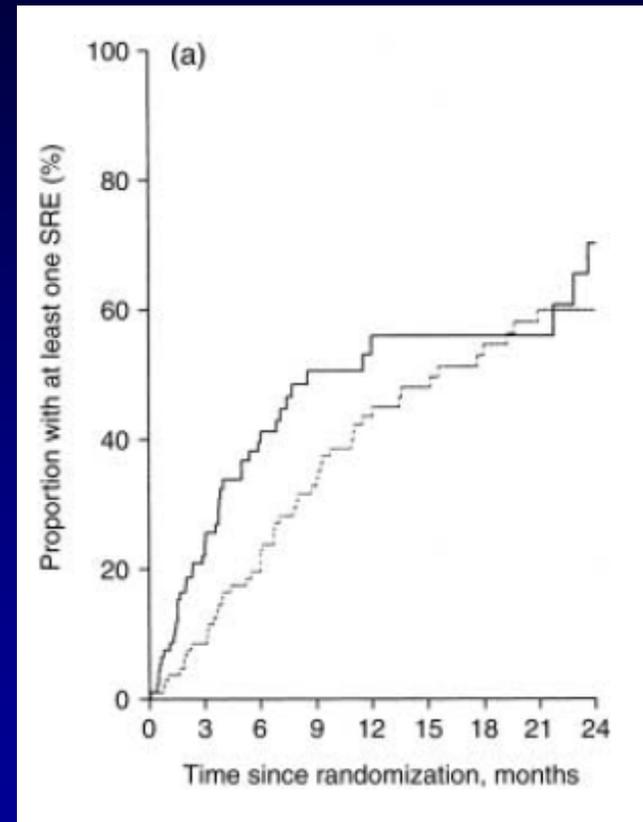
Cancer Prostate: n = 238

NTX ↗ RR : 3.25 (95 % : 2.26-4.68)

#### NTX urinaire:

NTX < 100 nmol/mmol Cr .....

NTX > 100 nmol/mmol Cr ———



*Brown, J Nat Cancer Inst, 2005*

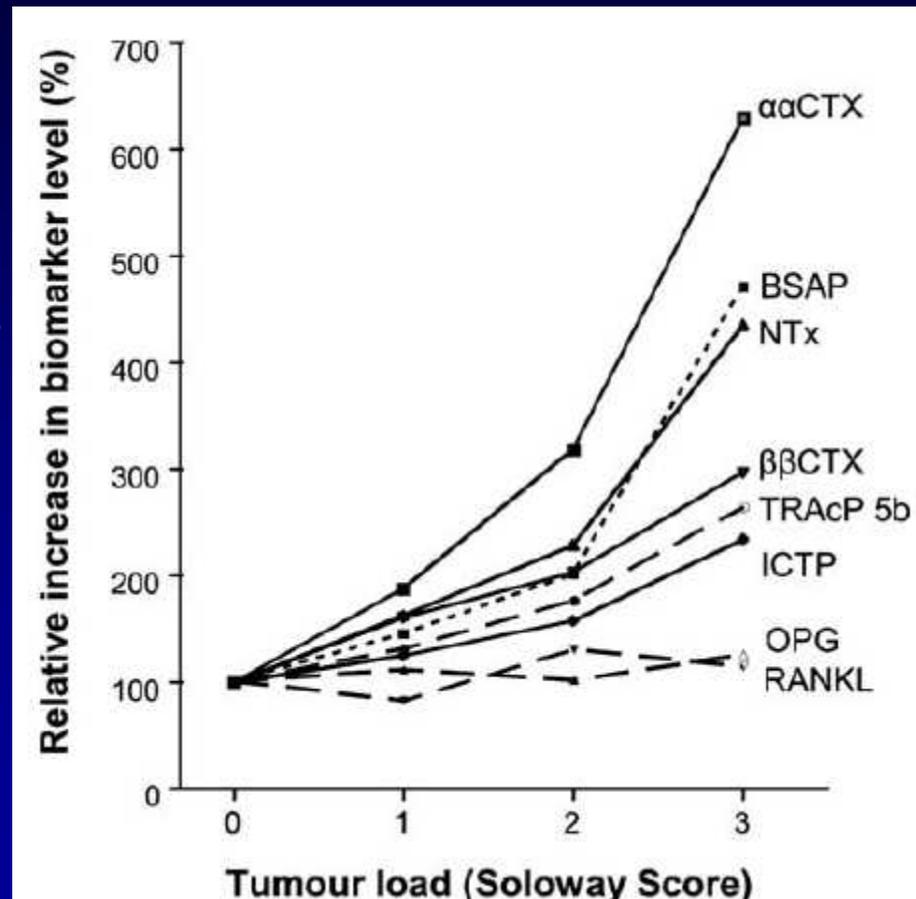
# PRONOSTIC:

## Prédiction de la sévérité des lésions

Cancers sein, prostate  
(n = 132)

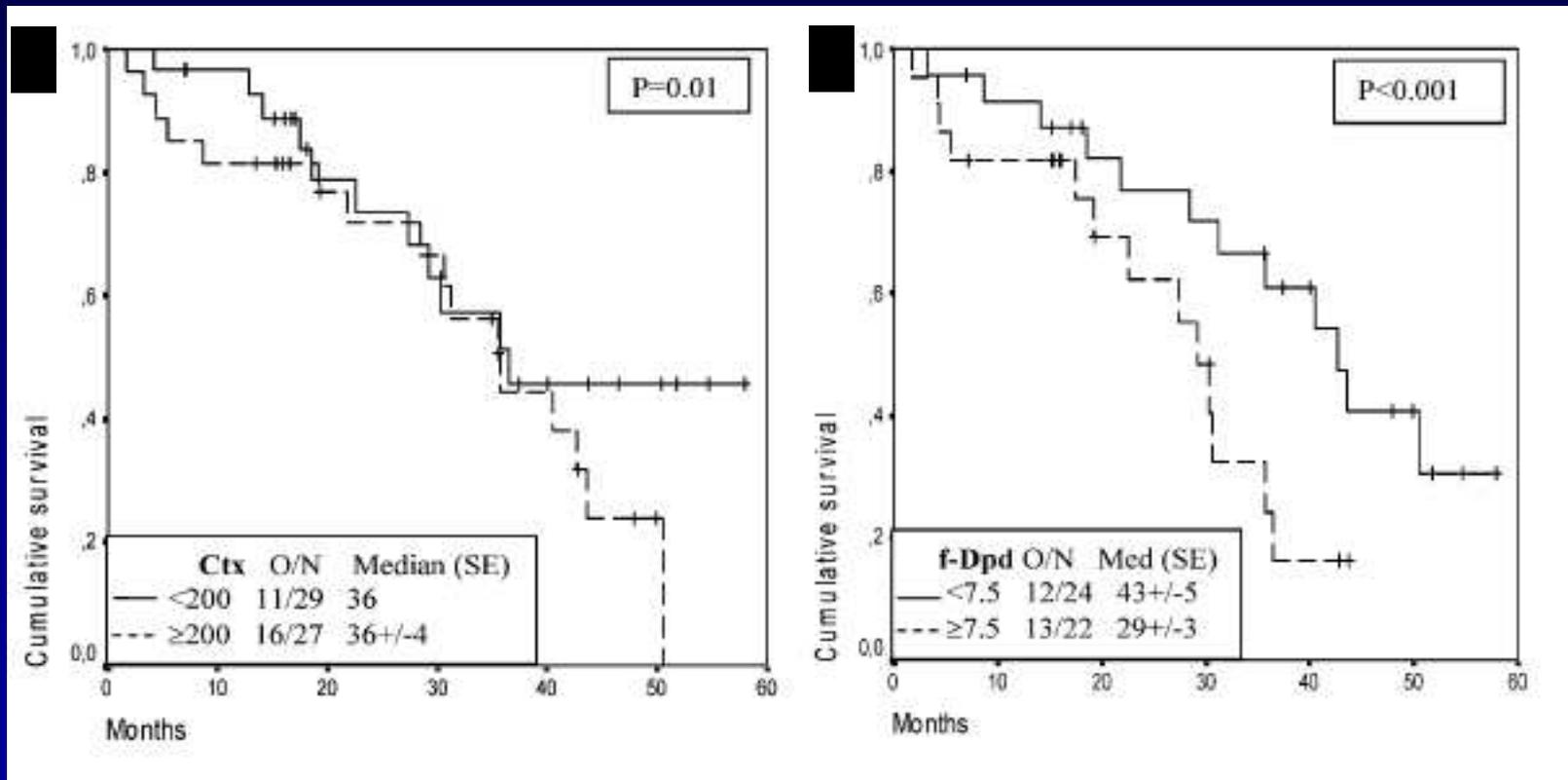
Score Soloway: (scintigraphie)  
Sévérité des métastases osseuses  
Score 0: pas de métastases  
Score 1: < 6 métastases  
Score 2: < 20 métastases  
Score 3: > 20 métastases  
Score 4: > 75% complications  
des cotes, vertèbres et pelvis

*Valeurs basales des marqueurs*



# PRONOSTIC: Prédiction de la sévérité

## MYELOME MULTIPLE: Survie

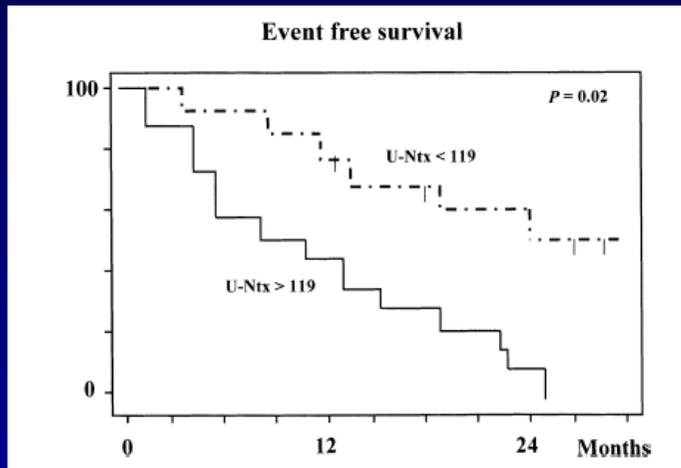


CTX et DPD Urinaires

Brazier M., Kamel S. *Annals Hematol*, 2005

# Précocité de la détection des lésions

Absence d'événements osseux après deux ans de survie



**U-NTX**

--- < 119 nmol/mmol Cr

— > 119 nmol/mmol Cr

■ Bone resorptive markers as predictors of early progression of bone disease in patients with multiple myeloma (MM) treated with melphalan-prednisolone.

Variable	Cut-off level	No. patients	Median time to first bone event (months)	P-value
U-Ntx (nmol/mmol crea)	≤ 119	13	24 ± 3	0.02
	> 119	19	10.5 ± 3	
S-ICTP (µg/l)	≤ 4.6	5	24 ± 4.5	0.02
	> 4.6	27	13.5 ± 4.5	
S-β-Crosslaps (µg/l)	≤ 0.59	8	24 ± 4.5	0.06
	> 0.59	24	13.5 ± 4.5	
U-PYR (nmol/mmol crea)	≤ 115	12	18 ± 3	0.28
	> 115	20	15 ± 2	
U-DPD (nmol/mmol crea)	≤ 43.8	15	18 ± 4.5	0.40
	> 43.8	17	15 ± 3	

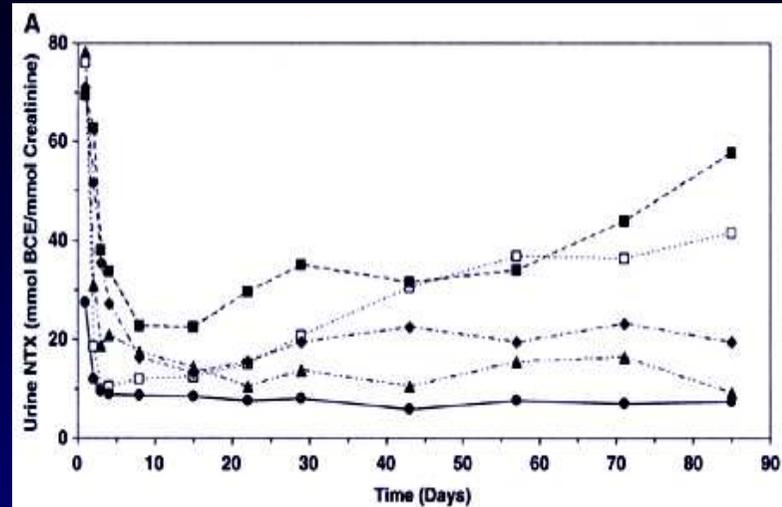
Cut-off levels were defined at mean + 2SD for a control group of 40 healthy, age-matched individuals. P-value according to the log-rank test.

Premier événement osseux

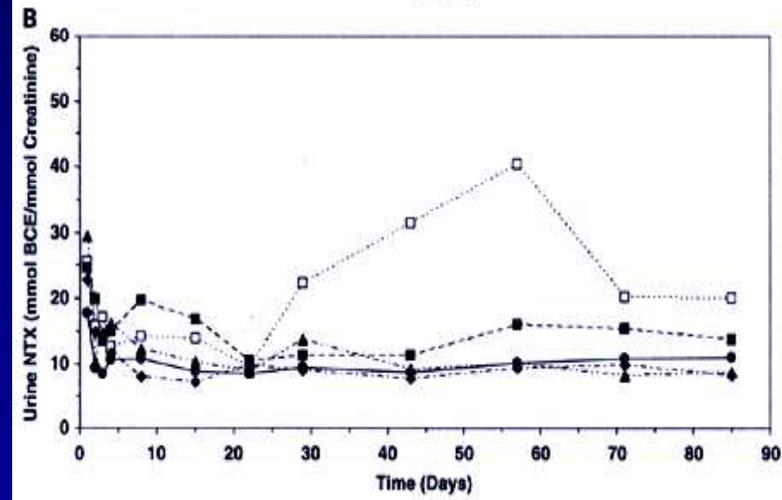
N. Abildgaard, Br J Haematology, 2003

# UTILISATION EN THERAPETIQUE HUMAINE D'UN ANTICORPS DIRIGE CONTRE LE RANKL (DENOSUMAB, AMGEN)

A



B



Effets du denosumab dans une population de femmes atteintes de métastases osseuses (A) et dans une population de sujets présentant un myélome avec une ostéolyse (B) sur un marqueur de résorption osseuse (NTX).

(Body et al, Clin Cancer Res, 2006) □

# Et les Pathologies inflammatoires articulaires: La PR...

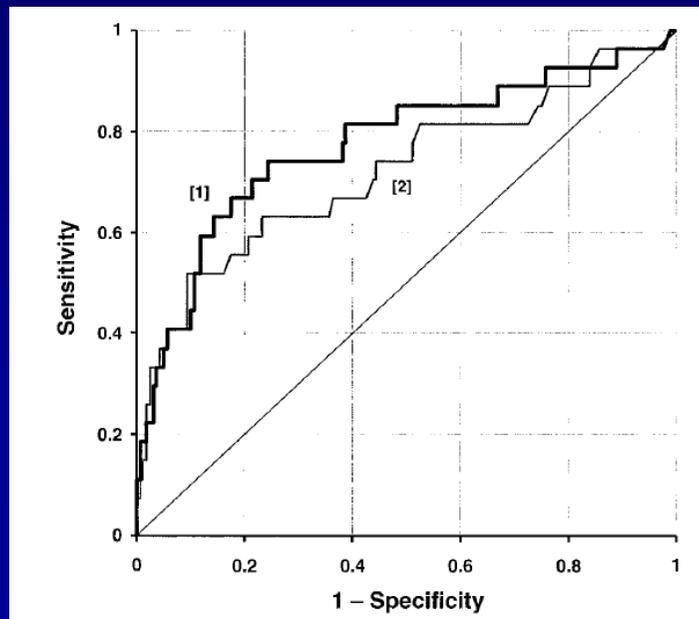
Table 5. Model predicting erosion(s) at 2 years of very early erosion-free arthritis according to different IgA-RF levels and pyridinoline concentrations\*

	Regression coefficient ( $\beta$ )	SE	P	OR (95% CI)	Positive predictive value, % (ratio)†
IgA-RF <5 IU/ml and pyridinoline <10 nM/liter				1	3.3 (3/90)
5 ≤ IgA-RF < 25 IU/ml and pyridinoline <10 nM/liter	1.53	0.71	0.03	4.61 (1.14–17.71)	13.7 (7/51)
IgA-RF <5 IU/ml and pyridinoline ≥10 nM/liter	2.11	0.99	0.03	8.29 (1.18–58.11)	22.2 (2/9)
IgA-RF ≥25 IU/ml and pyridinoline <10 nM/liter	2.57	0.71	0.0003	13.05 (3.24–52.61)	31.0 (9/29)
5 ≤ IgA-RF < 25 IU/ml and IgA-RF ≥25 IU/ml and pyridinoline ≥10 nM/liter‡	3.93	0.86	5 × 10 <sup>-6</sup>	50.75 (9.43–273.22)	63.6 (7/11)

\* IgA-RF = IgA rheumatoid factor; OR = odds ratio; 95% CI = 95% confidence interval.

† Number of patients with erosion(s)/all patients with or without erosion(s) at the given level.

‡ The 2 subgroups are combined to obtain a sufficient number of patients.



Définition d'un modèle prédictif  
(IgA-RF > 25 IU/ml - Pyr > 10 nM/L)  
du statut érosif à deux ans chez des  
patients (n=190) atteints d'un  
rhumatisme inflammatoire débutant  
(sans érosion)

X. Le Loët, M. Brazier, *Arth Care Res*, 2010

# Conclusions

✓ Détection précoce des métastases osseuses: priorité clinique

✓ Imagerie: limites (fréquence, sensibilité)

✓ Invasion tumorale de l'Os : remodelage osseux accéléré

 Exploration Biochimique

✓ Produits de dégradation du collagène de type I:

  $\alpha\alpha$ CTX et (U-)NTX sensibles

✓ Marqueurs de formation: PAL (Cancer Prostate)

✓ NTX, PAL: Prédiction lésions osseuses, progression, mort ?

✓ Marqueurs osseux ne remplacent pas les techniques d'Imagerie