

Atelier B2 - collaboration du CNBH - Modérateur : Hana.Talabani-Boizot

Biomarqueurs du remodelage osseux : conditions d'utilisation et intérêts en clinique

Marie-Hélène Lafage-Proust^a, Amélie Moreau^b, Yannick Tholance^c

a- Sainbiose, Inserm U1059, 42055, Saint-Etienne ; Service de rhumatologie, CHU Saint-Etienne, 42270, Saint-Priest-en-Jarez

b- Laboratoire de biochimie et pharmacologie, Secteur Biochimie, CHU Saint-Etienne, 42270, Saint-Priest-en-Jarez

c- Laboratoire de biochimie et pharmacologie, Secteur Biochimie, CHU Saint-Etienne, 42270, Saint-Priest-en-Jarez



Plan

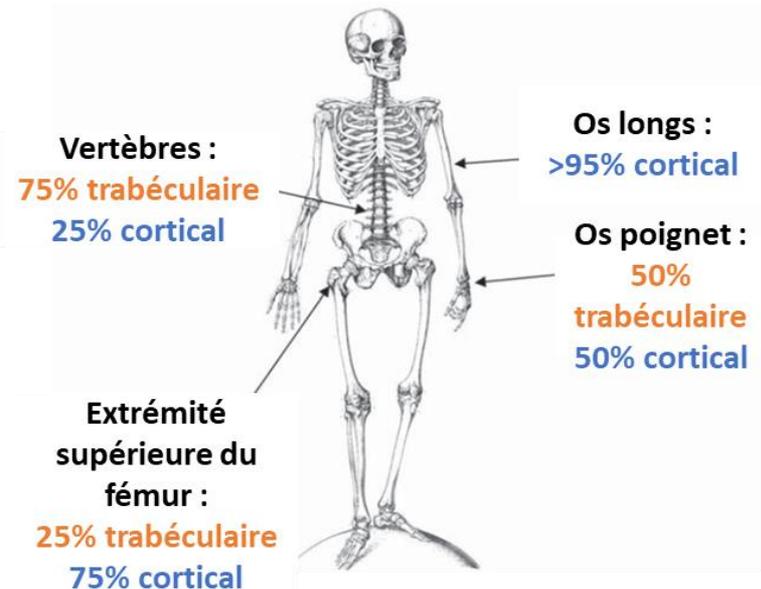
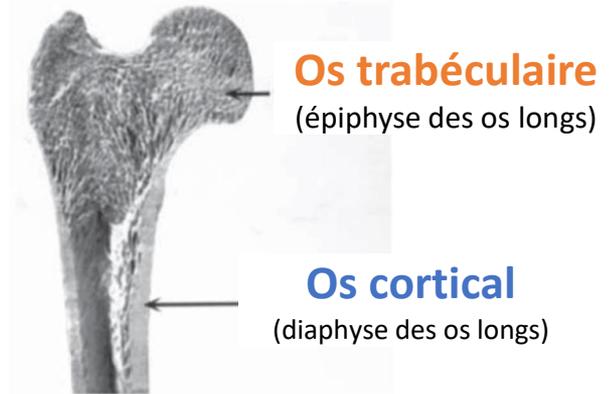
- Rappels sur le tissu osseux : rôles et structure
- Remodelage osseux et sa régulation
- Evolution de la masse osseuse, ostéoporose et physiopathologie
- Biomarqueurs du remodelage osseux
 - Marqueurs de résorption, de formation et autres marqueurs
 - Types de dosages
 - Sources de variabilité de ces marqueurs et recommandations associées
 - Indications de ces marqueurs :
 - **Ostéodystrophie dans l'insuffisance rénale chronique : Pr. Marie-hélène Lafage-Proust**
 - **Anorexie mentale et retentissement osseux : Dr. Amélie Moreau**

Introduction

- Tissu osseux : **association d'éléments inorganiques (ions calcium et phosphates) + matrice organique protéique (collagène +++)** => rigidité du squelette
- Rôles : soutien/protection des organes, locomotion, **homéostasie phosphocalcique, fonction hématopoïétique (moelle osseuse)**
- Os adulte : continuellement soumis à des remaniements = **remodelage osseux** (alternance de résorption/formation osseuse)
- **Remodelage osseux** :
 - processus complexe faisant intervenir des **cellules spécialisées** (ostéoclastes, ostéoblastes, ostéocytes) et dont la régulation fait intervenir des **facteurs systémiques hormonaux et des facteurs locaux**
 - Intégrité du squelette et la régulation de l'homéostasie phosphocalcique dépendent étroitement de cet équilibre résorption/formation
 - Déséquilibre résorption/formation : **perte de masse osseuse, fragilisation des os et risque de fracture => ostéopénie/ostéoporose**

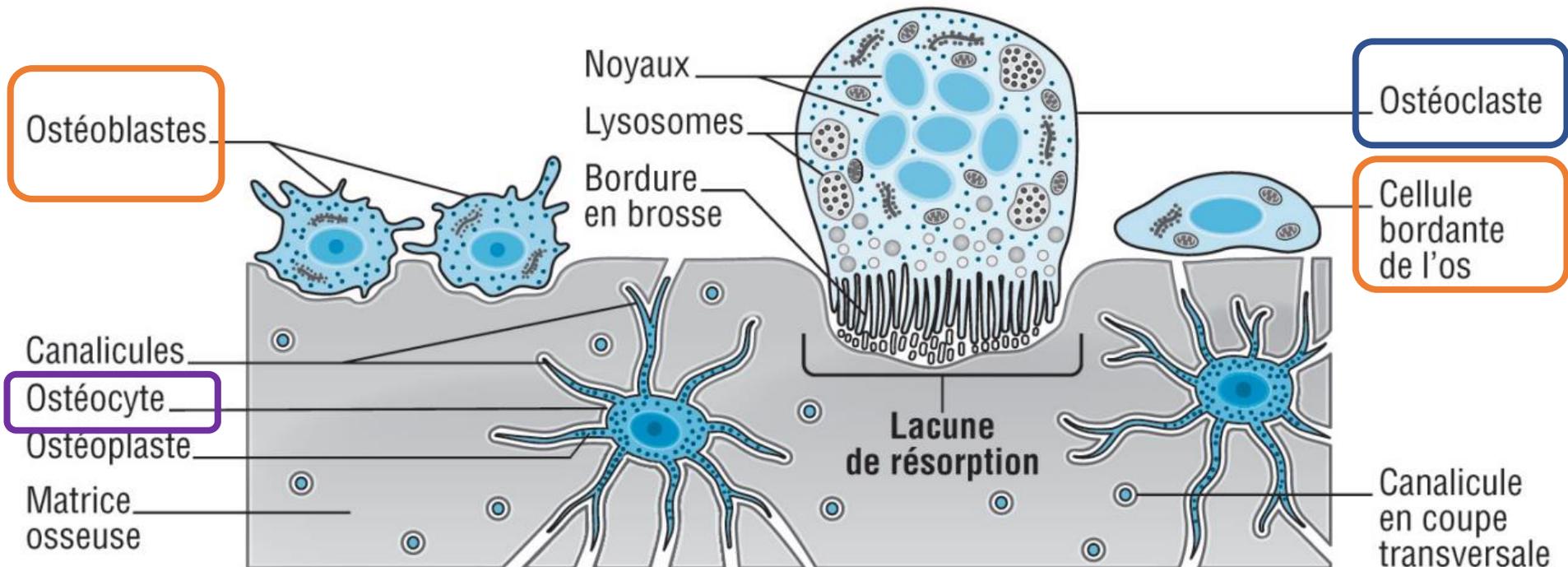
Tissu osseux : structure

- Tissu osseux = tissu conjonctif spécialisé constitué de cellules dispersées dans une matrice extracellulaire abondante pouvant se calcifier => rigidité
- Deux grands types :
 - **Os cortical ou lamellaire** : 80-95% du squelette ; matrice osseuse = 90% du volume ; rôle plus mécanique/protection
 - **Os trabéculaire ou spongieux** : ≈ 15% du squelette ; occupé majoritairement par le tissu hématopoïétique ; matrice osseuse = 15-25% ; rôle prépondérant dans les échanges métaboliques (équilibre phosphocalcique) => renouvellement 5x > os cortical => plus fragile en cas de déséquilibre



Tissu osseux : cellules osseuses

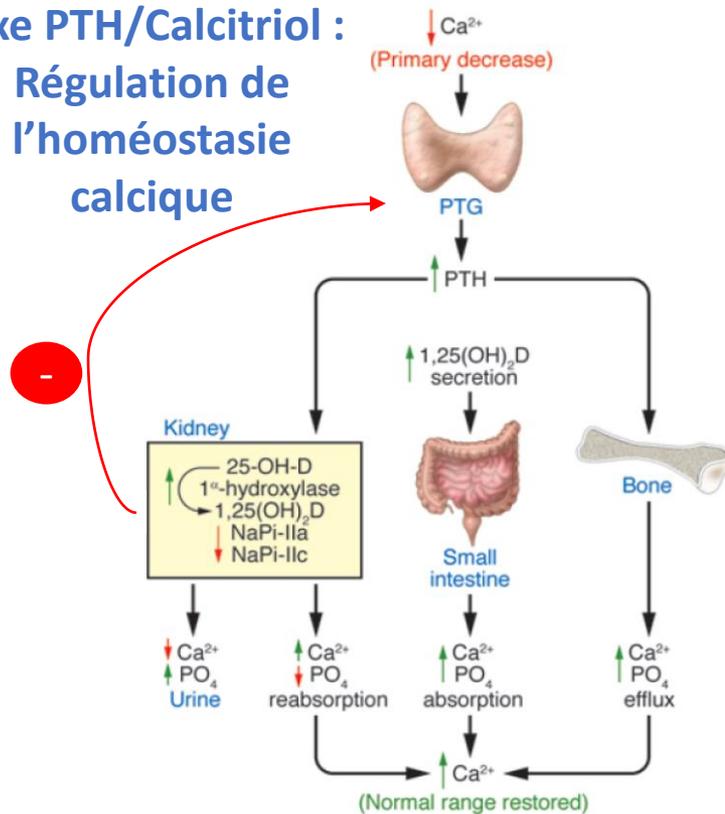
- **Impliquées dans le remodelage osseux** : **ostéoclastes** (cellules souches hématopoïétiques – lignée monocytes/macrophages) ; **ostéoblastes** (cellules souches d'origine mésenchymateuses) ; **ostéocytes** (95% des cellules, initiation et contrôle cellulaire du remodelage osseux)
- **Rôle direct dans l'homéostasie phosphocalcique** (sécrétion FGF23) par ostéocytes/ostéoblastes



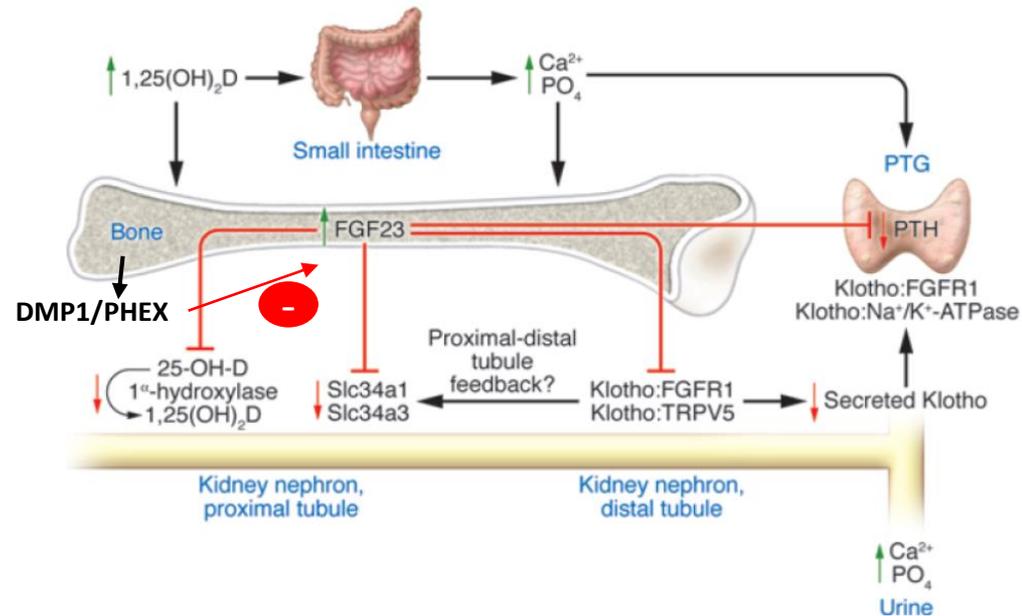
Tissu osseux et homéostasie phosphocalcique

- Tissu osseux : rôle fondamental dans cet équilibre, **99% des réserves de calcium et 90% des réserves de phosphates de l'organisme**
- Echanges permanent entre le squelette et les autres tissus **grâce au remodelage osseux** : mise en réserve / apport (≈ 300 mg/jour)

Axe PTH/Calcitriol : Régulation de l'homéostasie calcique

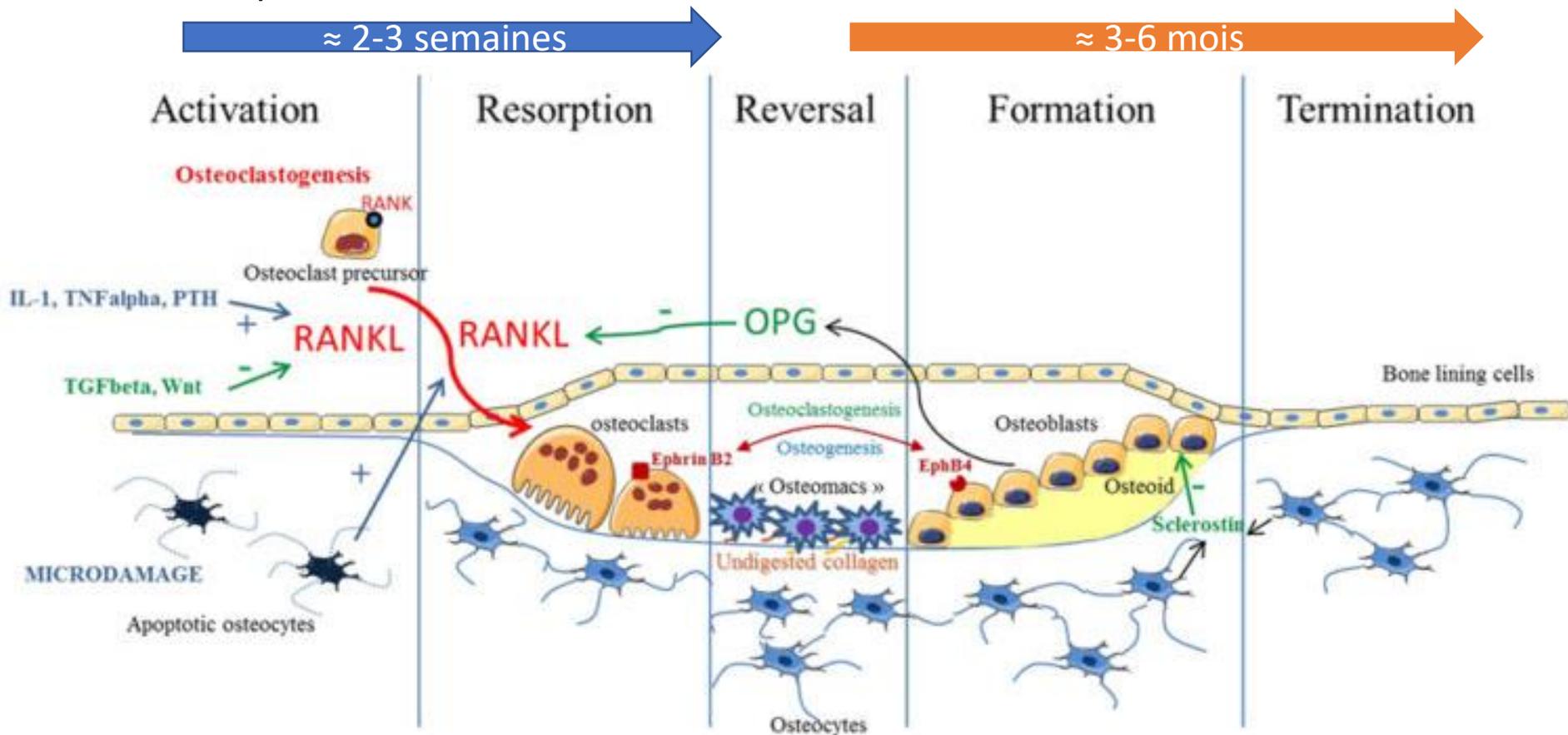


Axe FGFR23/Klotho : Régulation de l'homéostasie phosphatémique (contre l'action HRCa et HRPPh de l'excès de calcitriol)



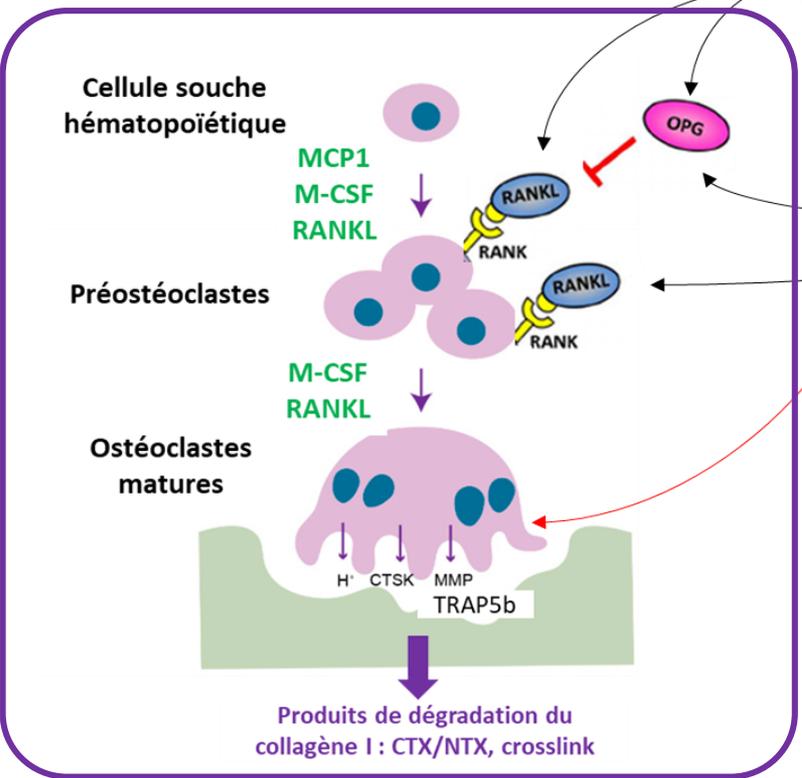
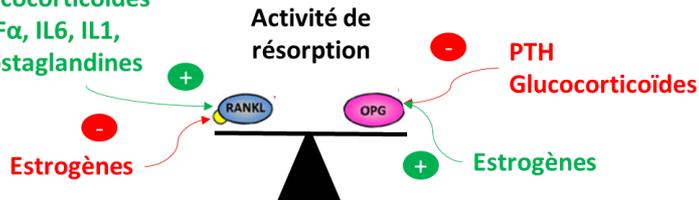
Remodelage osseux

- Différentes phases successives couplés dans le temps et dans l'espace faisant intervenir des unités fonctionnelles de remodelage (BMU) composées d'un ensemble multicellulaire associant OC/OB/ostéocytes
- 10% du squelette adulte renouvelé /an

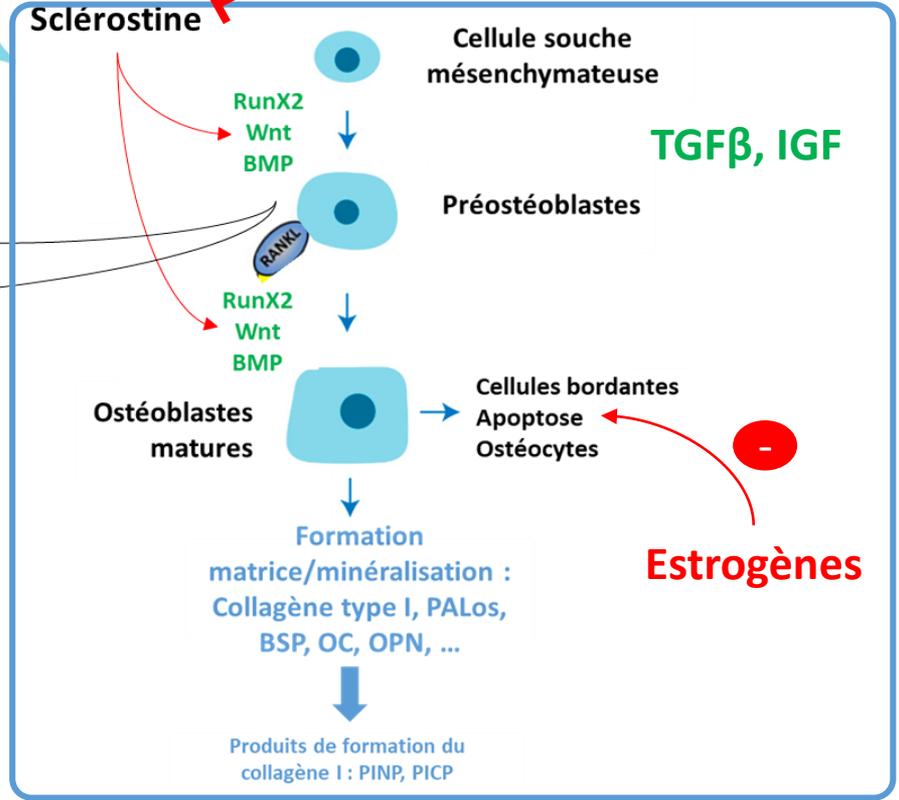


Remodelage osseux : régulation

PTH, PTHrp, Calcitriol
Glucocorticoïdes
TNF α , IL6, IL1,
Prostaglandines

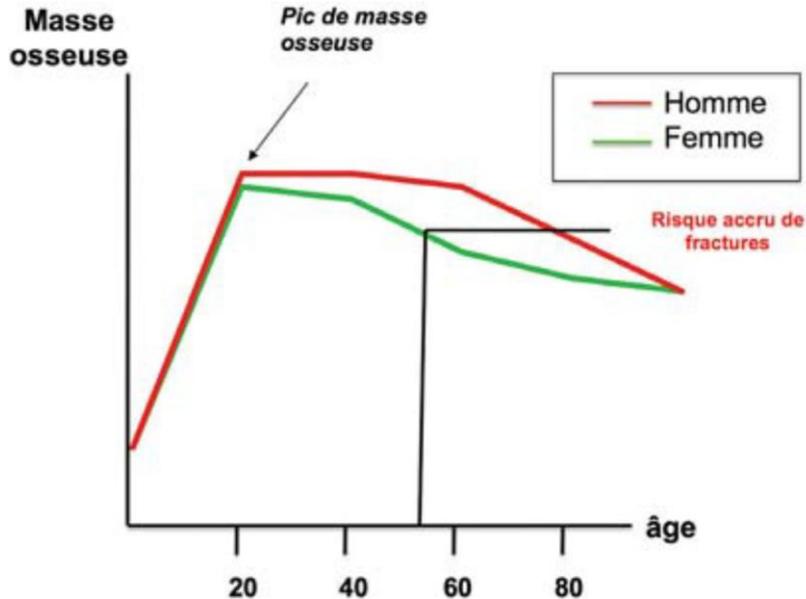


Ostéoclastogénèse

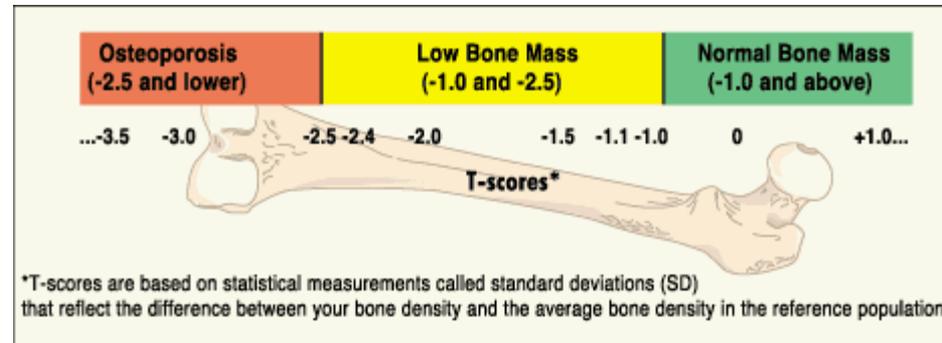


Ostéoblastogénèse

Masse osseuse et ostéoporose



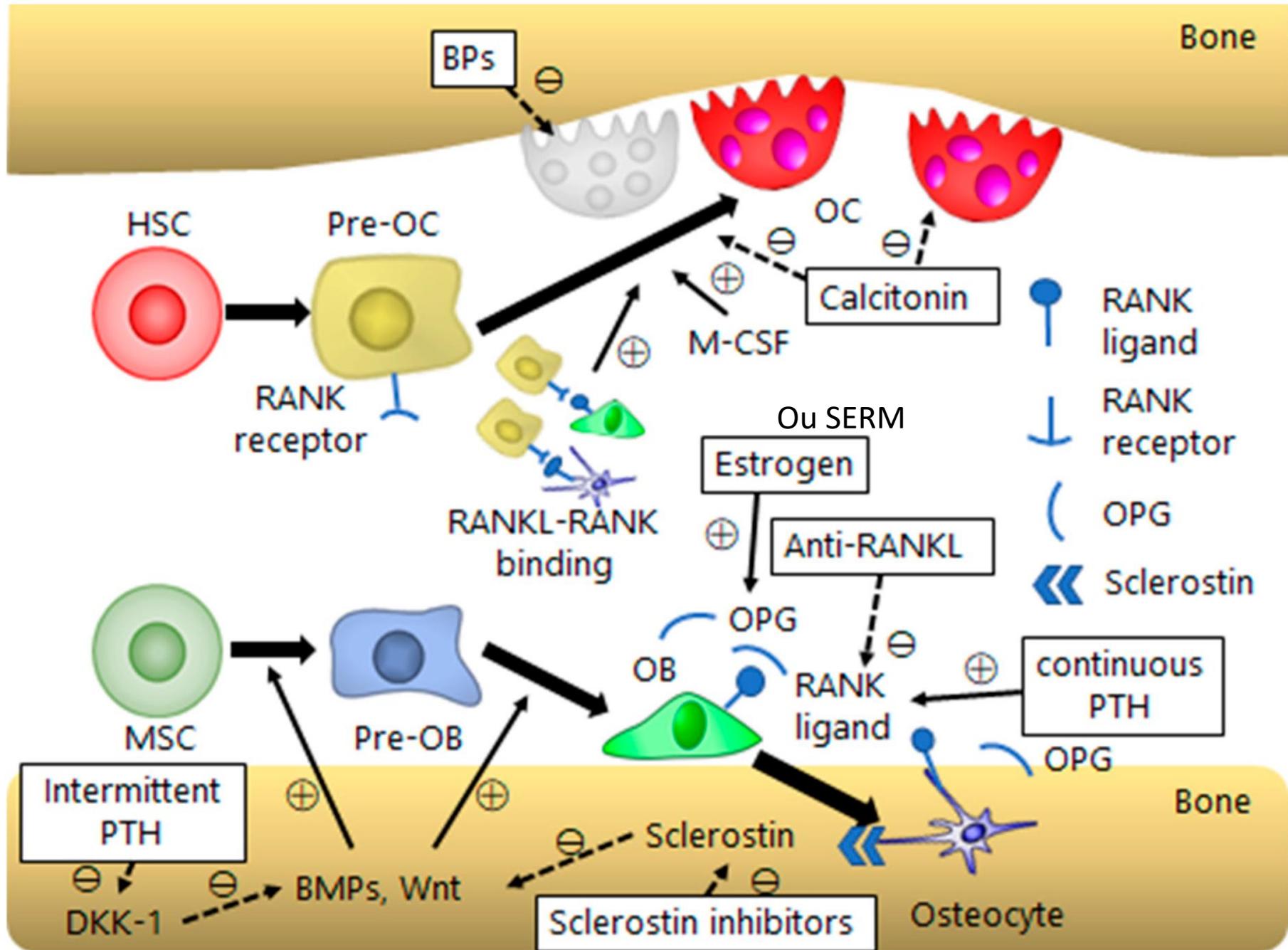
- Mesure de la densité minérale osseuse (absorptiométrie biphotonique aux rayons-X)



- Physiopathologie/étiologies :
 - Déséquilibre entre résorption/formation
 - **Période péri-post ménopausique** : carence estrogénique (\searrow OPG, \nearrow RANKL)
 - **Viellissement** : insuffisance en VitD et HRparathyroïdie secondaire, diminution production de facteurs de croissance
 - **Ostéoporoses secondaires** : hypercorticismes d'origine iatrogène ou lié au syndrome de Cushing, HRpara I, HRthyroïdie, acromégalie, PR, myélome multiple, etc...

- **Ostéoporose = diminution de la densité de l'os et détérioration de sa micro-architecture (fragilité, risque de fracture)**





Biomarqueurs du remodelage osseux

Reflet du métabolisme et du remodelage au niveau osseux

Formation osseuse	Résorption osseuse	Régulateurs du remodelage osseux
<i>Sérum/plasma</i>	<i>Sérum/plasma</i>	<i>Sérum/Plasma</i>
Propeptide N-term du procollagène de type I (PINP)	Télopeptide C-term du collagène de type I (CTX-I)	RANKL
Ostéocalcine (OC)	Isoforme 5b de la phosphatase acide tartrate-résistante sérique (TRAP5b)	OPG
Phosphatase alcaline osseuse (PALos)	Cathepsine K	Dickkopf-1 (DDK-1)
Propeptide C-term du procollagène de type I (PICP)	<i>Urine</i>	Sclérostine
	Télopeptide C et N-term du collagène de type I (CTX-I et NTX-I)	Protéines SIBLING (Small Integrin Binding Ligand N-linked Glycoprotein) : sialoprotéine osseuse (BSP), Osteopontin (OP)
	Crosslinks : Desoxypyridinoline (DPD), Pyridinoline (PYD)	Périostine
	Calcium	FGF23 / klotho
	Hydroxyproline/hydroxylysine	
	Fragments de l'ostéocalcine	

Types de dosage

Dosages automatisés (immunodosages)

Liaison XL -Diasorin



PALos
OC
Sclérostine (RUO)
FGF23

Module immuno Roche



CTX-I
P1NP total
OC
FGF23 (RUO)

Immulite - Siemens



OC
DPD

ISYS - IDS



CTX-I
P1NP intact
OC
PALos
TRAP5b

VITROS - Ortho



NTX

Dosages manuels ou autres méthodes

Immunodosages : ELISA, RIA
HPLC

CTX, PINP, Dpd, NTX	NABM	B69 (7310)
PALos	NABM	B90 (7309)
OC	NABM	B85 (1138)
FGF23	RIHN	24,3 (I061)
OPG	Liste compl	35,1 (k185)

Sources de variabilité

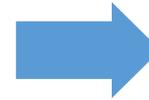
Pré-analytique

- Sources liées aux patients
- Sources liées aux prélèvements et à l'échantillon biologique



Analytique

- Variation intra et inter laboratoire



Post-analytique

- Interprétation sans la prise en compte de ces sources de variabilité



Alliance nationale pour la santé osseuse (NBHA) : recommandations sur la standardisation des prélèvements biologiques et la préparation des patients
Szulc et al. Ann Biol Clin (2018); 76(4):373-91.



Recommandations IOF/IFCC : s-PINP et s-CTX = référence ; standardisation/harmonisation
Vasikaran et al. Osteoporos Int (2011);22:391-420
Bhattoa et al. Clinica Chimica Acta (2021);515:16-20.

Table 2 Analytical performance specification (APS) for imprecision (CV_{APS}) and bias (B_{APS}) and reference change values (RCV) based on the biological variation (BV) estimates as reported in Table 1

	CV _{APS} (%) ^a	B _{APS} (%) ^b	RCV (%) ^c decrease; increase
OC	4.5	8.4	-19.2; 23.8
MGP	3.5	3.9	-20.3; 25.4
PINP	4.4	9.2	-19.9; 24.8
β-CTX	7.6	12.6	-30.8; 44.5
FGF23	7.0	7.5	-28.7; 40.2

Cavalier et al. Osteoporos Int (2020);31(8):1461-1470

Sources de variabilité pré-analytiques liées aux patients

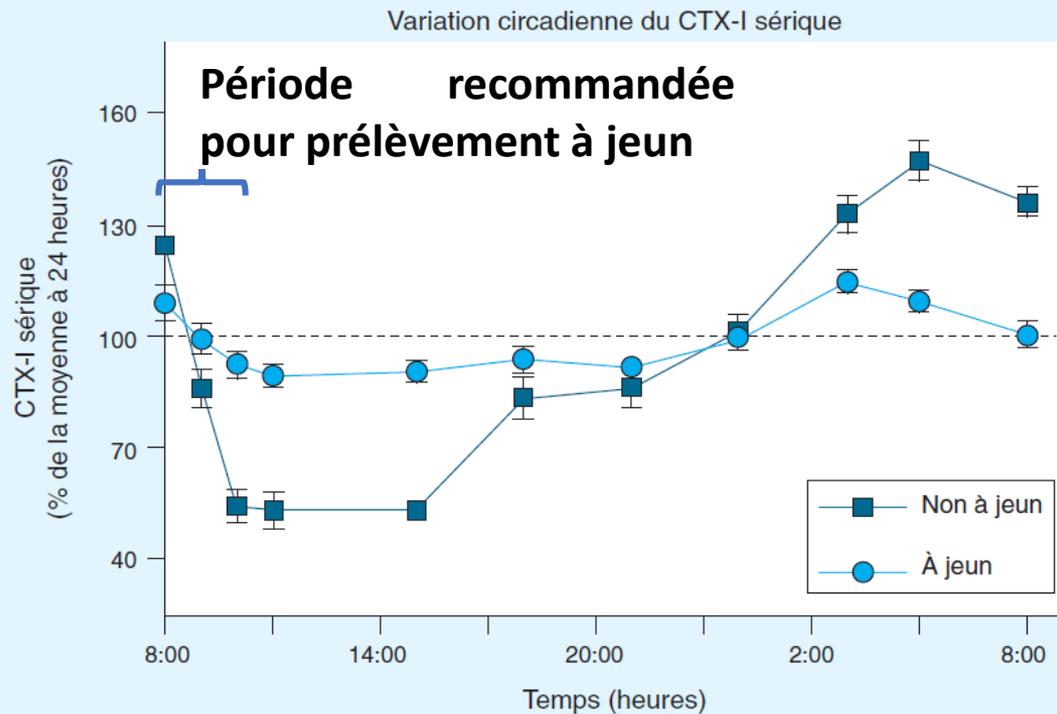
En général : marqueurs de formation < marqueurs de résorption et sérum/plasma < urine

Déterminants contrôlables	Déterminants incontrôlables
Variation circadienne	Age et sexe
Alimentation	Statut ménopausique
Cycle menstruel	Grossesse, allaitement
Saison	Géographie, ethnicité
Exercice physique	Variation journalière intra-individuelle
Mode de vie	Insuffisance rénale (privilégier PALos, PINP intact, TRAP5b)
	Situations avec remodelage élevé : HRpara I, HRthyroïdie, acromégalie, déficit en VitD, immobilisation, Fracture, maladie de Paget
	Situations avec remodelage bas : HOthyroïdie, HOparath, Déficit en GH,
	Patho avec dissociation : PR, myélome, Cushing, Crohn, Patho hépatique, VIH
	Traitements

Sources de variabilité pré-analytiques

En général : marqueurs de formation < marqueurs de résorption et sérum/plasma < urine

Sources liées aux patients



Sources liées aux prélèvements et à l'échantillon biologique

Type d'échantillon : plasma EDTA > sérum (surtout pour CTX)

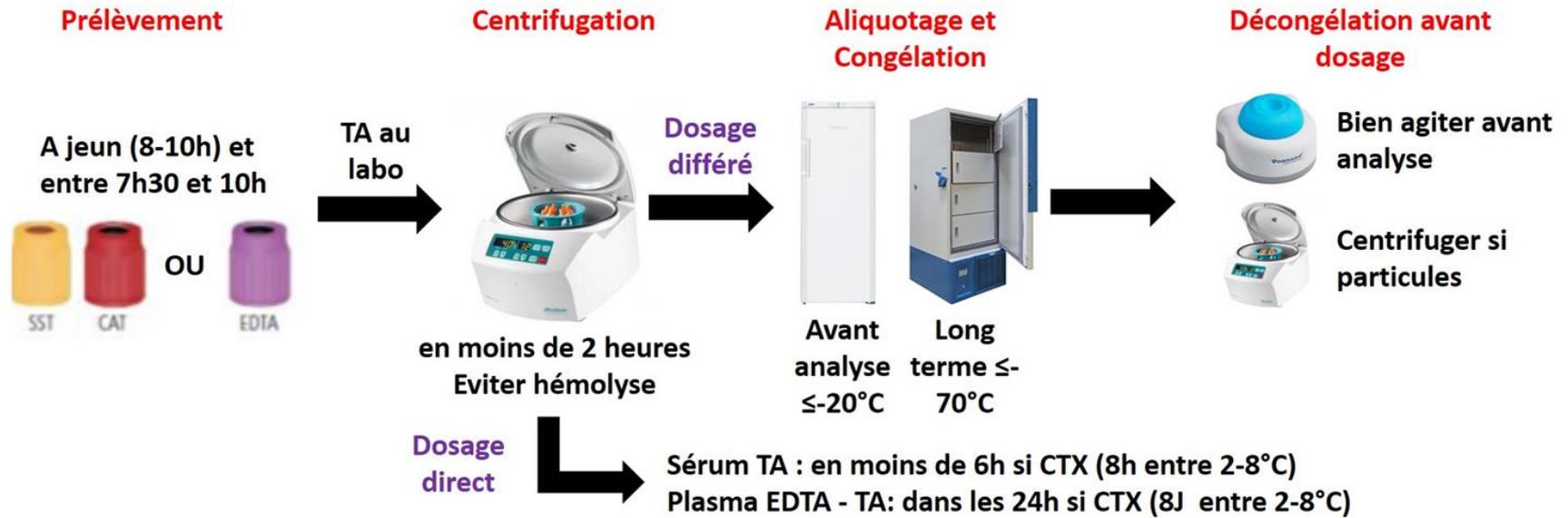
Prélèvement : à jeun le matin (CTX surtout)

Intégrité de l'échantillon : éviter hémolyse

Conditions de stockage avant et après analyse : centrifugation et congélation rapide à -20°C (long terme -70°C)

Sources de variabilité => recommandations

Standardisation de la préparation des patients et du traitement des échantillons



Bilan plus large (optimiser interprétation BTM et rechercher ostéoporose secondaire) :

- Bilan phosphocalcique (calcémie totale et corrigée, phosphorémie, PTH, 25-hydroxyvitamine D, calciurie, PALtotale)
- Bilan rénal (créatinine et DFG)
- Bilan hormonal (TSH, cortisol libre urinaire, IGF1)
- NFS, Electrophorèse des protéines sériques
- Autres bilans en fonction de la clinique

Valeurs de référence en fonction de l'âge, du sexe et du statut ménopausique à indiquer sur le CR

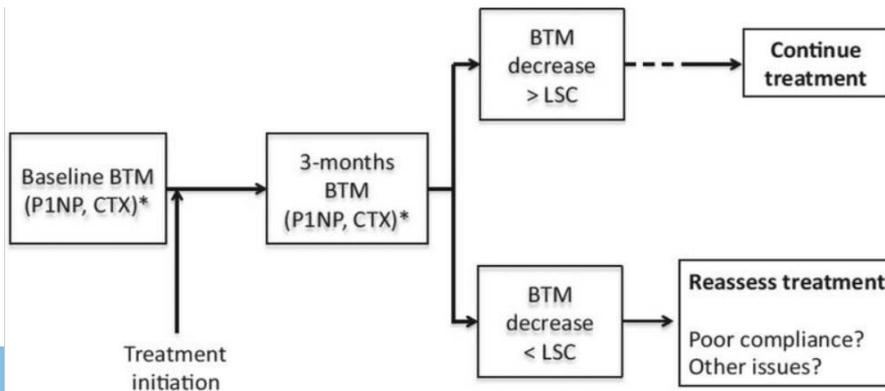
Indications des BTM

Ostéoporose post-ménopausique

- Diagnostic : pas d'intérêt
- Aide à la décision thérapeutique
 - Identification des femmes avec un risque important de fractures et celles qui répondront de manière plus efficace aux traitements
 - données controversées avec valeurs ajoutées limitées donc non recommandées dans cette indication
- **Suivi des traitements :**
 - **évaluation de l'efficacité des traitements**
 - **Amélioration de l'observance**

Autres applications

- Ostéoporose masculine : données limitées
- Détection et suivi d'ostéoporose/ostéopénie secondaire à d'autres pathologies ou traitement
 - Maladie de Paget : PALtotale, PALos, PINP (suivi de l'activité et de l'efficacité du traitement)
 - Métastases osseuses
 - Autres pathologies avec retentissement osseux : **insuffisance rénale et ostéodystrophie et anorexie mentale**
 - ...



Algorithm IOF-ECTS - bisphosphonate
Lorentzon et al. Adv Ther (2019);36(10):2811-2824.