



XVIème Journée scientifique du **GRIO** - PARIS 17 janvier 2003

Suivi des traitements antirésorptifs de l'ostéoporose par les marqueurs biochimiques du remodelage osseux.

Patrick Garnero, PhD. INSERM unité 403 et Synarc, Lyon France.

Les marqueurs biochimiques du remodelage osseux développés depuis une vingtaine d'années sont plus spécifiques du tissu osseux que les marqueurs conventionnels et, de ce fait, de nombreuses études ont montré que leurs modifications sont plus sensibles aux variations du remodelage osseux dans l'ostéoporose. Actuellement, les marqueurs les plus sensibles de la formation osseuse sont l'ostéocalcine, la phosphatase alcaline osseuse (bALP) et le propeptide N-terminal du collagène de type I (PINP) mesurés dans le sang. Pour évaluer la résorption osseuse, les dosages immunologiques des molécules de pontage du collagène (pyridinoline, désoxypyridinoline) et des peptides associées (CTX, NTX) dans le sang ou l'urine sont actuellement les marqueurs les plus performants. La plupart de ces dosages sont aujourd'hui disponibles sur des méthodes automatisées de meilleure reproductibilité que les techniques manuelles et permettant la réalisation de dosages en grande série. Comme toutes les maladies chroniques, la surveillance et l'évaluation de l'efficacité du traitement de l'ostéoporose sont un déficit pour le clinicien. Le but du traitement est de réduire la survenue des fractures, mais l'incidence est faible et l'absence d'événement fracturaire pendant la ou les premières années du traitement n'implique pas nécessairement que celui-ci est efficace. L'utilisation de marqueurs de substitution permettant une évaluation plus précoce est donc indispensable à une surveillance efficace du traitement. La mesure de la densité minérale osseuse (DMO) par absorptiométrie aux rayons X (DXA) est un marqueur intermédiaire de substitution qui a été largement utilisé dans les essais cliniques. Son utilisation dans le suivi thérapeutique individuel n'est toutefois pas validée. Étant donnée l'erreur de reproductibilité de la mesure de DMO, de l'ordre de 1 à 1.5% à la colonne et à la hanche, les variations individuelles doivent être supérieures de 3 à 5% pour être significatives. Avec des bisphosphonates comme l'alendronate ou le risedronate, la répétition de la mesure de DMO deux ans après le début du traitement est apte à déceler si le malade est répondeur, tout au moins à la colonne. En revanche avec des traitements comme le raloxifène qui n'induisent qu'une faible augmentation de DMO, la DXA n'est pas la méthode de choix pour le suivi thérapeutique. Une non réponse au traitement peut être liée à une mauvaise observance, probablement un des facteurs les plus importants, à une mauvaise absorption intestinale, notamment pour les bisphosphonates, ou à d'autres paramètres qui peuvent induire une perte osseuse. La surveillance au traitement par les marqueurs osseux peut avoir l'avantage d'améliorer l'observance thérapeutique, bien que cela reste à être démontré.

Plusieurs études contrôlées ont montré que les traitements antirésorptifs comme le traitement hormonal substitutif (THS), les bisphosphonates et le raloxifène induisaient des diminutions rapides des marqueurs de la résorption osseuse dès les premières semaines de traitement avec un plateau atteint après 3 à 6 mois (revue en 2). La diminution des marqueurs de la formation osseuse est retardée, reflétant le couplage physiologique entre résorption et formation osseuse, avec un plateau atteint après 6 à 12 mois de traitement (3, 4). L'amplitude de la diminution ainsi que la période à laquelle est atteint le plateau est fonction de la puissance du médicament (diminution plus importante avec les bisphosphonates), du mode d'administration (voie orale ou transdermique pour le THS, traitement quotidien ou cyclique pour les bisphosphonates) et du marqueur utilisé (2). Comme nous le verrons ci-dessous, ces modifications précoces des marqueurs biochimiques peuvent être utilisées comme marqueurs de l'efficacité du traitement.

La diminution des marqueurs du remodelage osseux sous traitement antirésorptif, habituellement exprimée en pourcentage de la valeur initiale, est fortement corrélée avec l'augmentation de la DMO. Au cours des dix dernières années de nombreuses études du THS et de l'alendronate ont montré que la diminution des marqueurs à court terme (3 à 6 mois) est significativement corrélée avec l'augmentation de la DMO à un, deux ou trois ans mesurée à la colonne lombaire ou au radius (2, 4-7). Une diminution importante des marqueurs est associée à une augmentation de la DMO, alors que les malades dont la DMO n'augmente pas ont de faibles variations de marqueurs. Pour le clinicien, le souci principal est d'identifier les non répondeurs, c'est à dire ceux dont la DMO n'augmentera pas significativement après deux ans de traitement. L'analyse rétrospective récente de plusieurs essais thérapeutiques contrôlés utilisant le THS ou l'alendronate, suggère que pour un marqueur donné un seuil de diminution sous traitement pourrait être défini, avec une valeur prédictive positive satisfaisante vis à vis de la réponse de la DMO après deux à trois ans de traitement. Pour les marqueurs de la formation osseuse, la diminution est d'amplitude similaire pour l'ostéocalcine, la bALP

et le PINP. Pour la résorption osseuse, la réduction du CTX et du NTX est la plus forte. La désoxypyridinoline libre est un marqueur de la résorption osseuse sensible aux traitements par THS mais sa diminution sous bisphosphonate est faible et peu reproductible. Pour un marqueur donné, la diminution sous alendronate est plus prononcée que sous THS et de ce fait les seuils exprimés en pourcentage de modification par rapport à la valeurs initiale sont environs 20% plus bas pour l'alendronate que pour le THS. Pour prédire un gain de DMO significatif (>3%) avec une haute spécificité (par exemple 90% avec moins de 10% de faux positifs), il faut choisir un seuil de diminution bas (par exemple -45% et -65% pour le CTX ou le NTX urinaire, avec un traitement par THS et alendronate, respectivement). Si en revanche l'objectif est d'identifier les répondeurs avec une forte sensibilité, un seuil plus élevé, correspondant à une diminution plus faible devra être choisi. Lorsque la diminution du marqueur est équivoque, il est recommandé de réaliser un dosage trois mois plus tard. Ces seuils recommandés qui sont dérivés d'un certain nombre d'études (revues en 2 et 9) devraient à présent être testés dans d'autres cohortes afin de confirmer leur validité clinique. La validité des modifications de la DMO pour prédire le risque de fracture sous traitement est un sujet actuellement très débattu, notamment pour certains médicaments comme le raloxifène qui induisent des réductions de 30 à 50% du risque de fractures vertébrales en dépit d'une augmentation faible de la DMO. L'analyse rétrospective de différents essais cliniques suggère que les changements de DMO sous traitement pourraient en réalité n'expliquer qu'une faible partie (< 30%) de l'efficacité des traitements antirésorptifs sur le risque de fractures vertébrales (10-12). Ainsi, les changements de la DMO ne sont peut être pas un critère adéquat pour analyser la fiabilité des marqueurs à prédire le risque de fractures. Il existe néanmoins peu d'études ayant corrélé les modifications des marqueurs avec le risque de fractures sous traitement. Dans une étude du THS contre placebo, Riggs et coll (13) ont suggéré que les modifications du remodelage osseux (évalué par histomorphométrie) pourraient prédire le risque de fractures vertébrales avec une efficacité similaire à celle de la DMO chez des femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose. Plus récemment, une étude effectuée dans un sous groupe de l'étude MORE a montré que les changements à 6 mois de l'ostéocalcine et de la bALP sérique sous raloxifène étaient associés avec le risque ultérieur de fractures vertébrales, alors que les changements de DMO n'étaient pas prédictifs (14). De même dans un sous groupe de femmes ostéoporotiques participant aux études VERT, nous avons montré que les modifications du CTX et du NTX urinaire après 3 à 6 mois de traitement étaient significativement associées au risque de fractures vertébrales évalué après 1 et 3 ans, les changements des marqueurs osseux expliquant 50 à 70% de l'efficacité du traitement sur les fractures incidentes (15). De façon intéressante, nous avons montré dans cette étude que la relation entre l'amplitude de diminution du CTX et du NTX, exprimée en pourcentage de la valeur avant traitement, et le risque de fractures vertébrales n'était pas linéaire. Il pourrait donc exister un seuil de diminution des marqueurs au dessous duquel il n'y aurait pas de gain supplémentaire d'efficacité du traitement sur le risque de fracture. Plus récemment, une relation significative a été rapportée entre la diminution de la bALP, du PINP et du CTX sérique à un an et le risque de fractures vertébrales après 3,6 ans chez les femmes traités par l'alendronate participant à l'étude FIT (16). Pour la bALP, cette relation était aussi significative pour le risque de fractures non vertébrales et pour les fractures de la hanche. En définitive, les seuils de diminution des marqueurs sous traitement devront être établis sur la base d'études prospectives dont le critère d'évaluation est l'incidence des fractures

Références

1. Garnero P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover: Applications for osteoporosis. In Osteoporosis Watts NB (ed). Endocrinol Metab Clin N Am, 27: 303-323, (1998).
2. Delmas P.D. Markers of bone turnover for monitoring treatment of osteoporosis with antiresorptive drugs. Osteoporos Int, suppl. 6:S66-S76 ; (2000)
3. Cooper C, Stakkestad JA, Radowicki S, Hardy P, Pilate C, Dain MP, Delmas PD. Matrix delivery transdermal 17 ? estradiol for the prevention of bone loss in postmenopausal women. Osteoporos Int, 9:358-366, (1999)
4. P Garnero, WJ Shih, E Gineyts, D Karpf, PD Delmas Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate. J Clin Endocrinol Metab 79:1693-1700 (1994)
5. PD Delmas, P Hardy, P Garnero, MP Dain. Monitoring individual response to hormone replacement therapy with bone markers. Bone 26:553-560 (2000)
6. Bjarnason NH, Christiansen C. Early response in biochemical markers predicts long-term response in bone mass during hormone replacement therapy. Bone; 26:561-569 (2000)
7. P Ravn, B Clemmesen, C Christiansen. Biochemical markers can predict the response in bone mass during alendronate treatment in early postmenopausal women. Bone, 24:237-244 (1999).
8. P Garnero, C Darte, PD Delmas. A model to monitor the efficacy of alendronate treatment in women with osteoporosis using a biochemical markers of bone turnover. Bone, 24:603-609 (1999).

9. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporos Int*; 11 (suppl 6): S2-S17 (2000)
10. Cummings SR, Karpf DB, Harris F, Genant HK, Ensrud K, LaCroix AZ, Black DM. Improvement in spine density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med*, 112:281-289; (2002)
11. Sarkar S, Mitlak BH, Wong M, Stock JL, Black DM, Harper KD. Relationships between bone mineral density and incident fracture risk with raloxifene therapy. *J Bone Miner Res*, 17:1-10; (2002)
12. Li Z, Meredith MP, Hoseyni MS A method to assess the proportion of treatment effect explained by a surrogate endpoint. *Stat Med* 20(21):3175-88 (2002).
13. BL Riggs, LJ Melton III, WM O'Fallon. Drug therapy for vertebral fractures in osteoporosis: evidence that decreases in bone turnover and increases in bone mass both determine antifracture efficacy. *Bone*, 18 (Suppl 3):197S-201S (1996).
14. Bjarnason NH, Christiansen C, Sarkar S, Mitlak B, Knickerbocker R, Delmas P, Cummings S, for the MORE Study Group. 6 months changes in biochemical markers predict 3-year response in vertebral fracture rate in postmenopausal, osteoporotic women : results from the MORE study. *Osteoporos Int*; 12:922-930; (2001)
15. Eastell T, Barton I, Hannon RA, , Chines A, Garnero P, Delmas PD. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate *J Bone Miner* (sous presse)
16. Bauer DC, Black DM, Garnero P, Hochberg M, Ott S, Schneider DL, Orloff J, Thompson D, Ewing S, Delmas PD. Reduction in bone turnover predicts hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate treated women: The fracture intervention trial. *J Bone Miner Res*, 17 (Suppl 1): S187 (2002)