

Mise au point

Recommandations pour le suivi des traitements antirésorptifs au cours de l'ostéoporose postménopausique ☆

Recommendations for monitoring antiresorptive therapies in postmenopausal osteoporosis

Christian Roux *, Patrick Garnero, Thierry Thomas, Jean-Pierre Sabatier, Philippe Orcel,
Maurice Audran, pour le comité scientifique du GRIO ¹

Service de rhumatologie B, hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France

Reçu le 3 février 2004 ; accepté le 1 juillet 2004

Disponible sur internet le 11 septembre 2004

Résumé

Les traitements antirésorptifs sont efficaces dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose postménopausique, sous réserve d'une bonne observance. Le suivi clinique, qui comporte la mesure répétée de la taille des sujets, n'est pas toujours suffisant pour assurer cette observance. La mesure de la densité osseuse est indispensable à la mise en route d'un traitement, et sa répétition est possible sous réserve du respect des procédures de contrôle qualité, dans un délai minimum de deux ans. L'interprétation de sa variation dépend du calcul de la plus petite variation significative calculée à partir de la reproductibilité in vivo du centre considéré. Il n'y a pas de lien entre la variation densitométrique et le bénéfice antifracturaire des traitements antirésorptifs. Les marqueurs biologiques du remodelage osseux peuvent être utilisés à court terme (3 à 6 mois) après maîtrise de leur variabilité. Ils sont indiqués en cas de difficulté d'observance, ou de difficulté thérapeutique. © 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Antiresorptive agents are effective in preventing and treating postmenopausal osteoporosis, provided they are taken as directed. Regular physical examinations including height measurements may fail to ensure optimal compliance. Bone mineral density (BMD) measurement is indispensable for determining whether treatment is warranted. The measurement can be repeated after two years at least, provided quality-control procedures are adequate. BMD changes over time should be compared to the least significant change calculated from the in vivo BMD reproducibility at the measurement center. However, BMD changes are not correlated with the fracture risk reduction induced by antiresorptive treatment. Biochemical markers for bone turnover can be monitored after only three to six months provided steps are taken to control for intraindividual variability. They are useful when patient compliance is poor or the treatment response inadequate. © 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Ostéoporose postménopausique ; Marqueurs biologiques de l'os ; Ostéodensitométrie ; Estrogènes ; SERMS ; Bisphosphonates

Keywords: Postmenopausal osteoporosis; Bone markers; Bone densitometry; Estrogens; SERMS; Bisphosphonates

☆ Pour citer cet article, utiliser ce titre en anglais et sa référence dans le même volume de *Joint Bone Spine*.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : christian.roux@cch.ap-hop-paris.fr (C. Roux).

¹ Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (GRIO).

Secrétariat : service de rhumatologie, hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg St-Jacques, 75014 Paris, France. Comité scientifique du GRIO : E. Atflan, M. Audran, B. Basse-Cathalinat, C.L. Benhamou, C. Bergot, B. Cortet, P. Dargent-Molina, E. Drapier-Faure, P. Fardellone, C. Jeandel, P.O. Kotzki, M.A. Limouzin-Lamothe, X. Marchandise, Y. Maugars, P.J. Meunier, P. Orcel, J. Puget, C. Ribot, C. Roux, J.P. Sabatier, B. Sutter, F. Trémollières, T. Thomas, M.C. de Vernejoul, G. Weryha.

1. Introduction

L'efficacité des traitements de l'ostéoporose est établie sur leur capacité à prévenir les fractures, mais ce critère ne peut être utilisé pour le suivi des patientes. L'absence de fracture au cours de la première année de traitement ne signifie pas forcément son efficacité ; à l'inverse une situation de grande fragilité peut induire une fracture dans les premiers mois d'un traitement. La contrainte, la durée prolongée, et les éventuels effets secondaires des traitements antirésorptifs sont autant d'éléments qui vont intervenir sur l'observance et la persistance. Améliorer ces paramètres est indispensable à l'efficacité du traitement.

Il peut donc être envisagé, en plus du suivi clinique des patientes, l'utilisation de critères intermédiaires d'efficacité : densitométrie, et marqueurs biologiques du remodelage osseux. Nous nous proposons de revoir ici les avantages et les limites de ces paramètres à partir de l'analyse de la littérature. Nous proposons ensuite des recommandations pour leur usage, sous la forme d'une opinion d'experts.

2. Le suivi clinique

Le suivi clinique est indispensable afin de vérifier à chaque consultation le respect des conditions de prise des traitements antirésorptifs, et leur tolérance.

La mesure de la taille est un geste utile chez la femme ménopausée ; il manque de spécificité mais sa sensibilité permet de révéler certaines pathologies du rachis : fracture vertébrale, pincement discal, exagération des courbures, scoliose... La mesure de la taille nécessite des précautions : on doit s'assurer visuellement que la ligne joignant le tragus au nez est parallèle au sol. La taille varie au cours de la journée. Elle diminue en moyenne de 0,6 à 1 cm en 12 heures [1–3]. La reproductibilité de la mesure de la taille dépend de l'instrument. La déviation standard de la moyenne des mesures est de 0,9–1,7 mm [3]. Lors des mesures dupliquées, réalisées par deux observateurs différents, la déviation standard est de 2,4–3,2 mm [4]. La plupart des patientes n'ont qu'une idée approximative de leur taille et la mesure systématique à la cinquantaine servira de référence. On peut considérer qu'une diminution de taille de plus de 3 cm par rapport à cette référence peut justifier une enquête étiologique, et en particulier des radiographies du rachis [5], lors du diagnostic. D'autres seuils peuvent être choisis lors du suivi individuel.

3. La densitométrie

La mesure de la densité osseuse est indispensable à la mise en route d'un traitement antiostéoporotique, car il n'existe pas de preuve (sauf pour le traitement hormonal substitutif) que ces traitements soient utiles chez les femmes ayant seulement des facteurs cliniques de risque de fracture. Le suivi des traitements par les mesures densitométriques doit se discuter d'un double point de vue : métrologique et clinique.

3.1. Propriétés métrologiques de la densitométrie

La reproductibilité des mesures de densité osseuse est bien meilleure que celle de la plupart des dosages biologiques. Il est habituel de considérer une reproductibilité de 1 à 2 % au rachis en incidence antéropostérieure, et de 2 à 3 % à l'extrémité supérieure du fémur chez des sujets à densité normale ; cette différence est due à une plus grande difficulté de repositionnement et d'analyse du fémur. Toutefois, ces données, obtenues dans des conditions quasi expérimentales, sont difficilement applicables en pratique. La reproductibilité dépend en fait des procédures d'assurance-qualité, c'est-à-dire d'une part du contrôle de qualité et des performances de la machine, et d'autre part, de la formation de l'utilisateur. La performance de la machine est évaluée par la mesure quotidienne d'un fantôme (anthropomorphique ou non), ce qui permet de calculer la reproductibilité *in vitro* exprimée par un coefficient de variation (CV *in vitro*) et de vérifier le bon fonctionnement à court terme et à long terme (absence de dérive) de la machine. Pour l'usage clinique, cette étude *in vitro* n'est pas suffisante, et il est recommandé de calculer pour chaque centre la reproductibilité *in vivo*. Pour cela on peut mesurer soit trois fois 15 patients, soit deux fois 30 patients, et calculer le coefficient de variation (m/σ) à partir de la moyenne (m) et de l'écart-type (σ) de ces mesures répétées. Ce coefficient de variation s'exprime en pourcentage et est dépendant de la moyenne des valeurs de densité [6]. L'écart-type lui, représente l'incertitude de la mesure, qui caractérise la performance de la machine, et ne dépend pas de la valeur mesurée. Il permet alors de calculer la plus petite variation significative (PPVS) mesurable dans le centre ; pour un intervalle de confiance souhaité, généralement 95 %, cette PPVS = $2,77\sigma$. Dans la pratique on peut donc comparer deux valeurs absolues (g/cm^2) [7], plutôt que des pourcentages. Lors de la comparaison de deux mesures, une variation ne sera attribuée à l'effet du traitement que si elle dépasse la valeur de la PPVS (en g/cm^2). Sinon, elle peut être liée à l'erreur de mesure.

Cette notion va permettre d'estimer le délai minimum à respecter entre deux mesures, qui résulte de la comparaison de cette PPVS avec la variation attendue. La variation attendue est dépendante du site de mesure (trabéculaire ou cortical). Par exemple, pour des PPVS au col fémoral de l'ordre de $2,77 \times 0,011 g/cm^2$ soit environ $30 mg/cm^2$, on ne peut envisager de juger de l'effet d'un traitement antirésorptif à court terme. Au rachis lombaire en incidence antéropostérieure, en revanche, pour une PPVS de l'ordre de $2,77 \times 0,009 g/cm^2$ soit environ $25 mg/cm^2$, il sera possible d'estimer l'augmentation provoquée par un traitement par bisphosphonate après deux ans. Ces chiffres montrent que les faibles variations provoquées par le raloxifène ne pourront pas être mise en évidence à l'échelle individuelle. Ils montrent aussi un paradoxe de la mesure rachidienne : elle n'est pas toujours la mesure la plus pertinente pour le diagnostic, en raison de l'arthrose, mais c'est la mesure la plus sensible pour le suivi.

Le calcul de la PPVS permet de prendre en compte une propriété habituelle des variations des paramètres biologiques, connue sous le nom de régression vers la moyenne [8]. Son principe est de considérer que les sujets tendent à évoluer comme la moyenne d'un groupe, autrement dit que les individus ayant le gain de densité osseuse le plus important à un an vont perdre de l'os à deux ans, et inversement. Cette notion théorique est largement gommée par la prise en compte de la PPVS, qui montre que les variations ainsi observées à l'échelle d'un individu sont des fluctuations des erreurs de mesure, plus que des variations biologiques vraies [7].

3.2. Intérêt clinique de la mesure

Une fois contrôlée la technique de répétition des mesures, se pose le problème de son intérêt, et plusieurs éléments sont à prendre en compte. Le calcul des PPVS montre qu'avec les traitements antirésorptifs, un délai de deux ans est le minimum à respecter entre deux mesures pour pouvoir mettre en évidence une variation biologique, et s'affranchir d'une erreur de mesure. En dehors du traitement hormonal substitutif, il n'existe pas d'adaptation possible des doses des traitements, sur la base des variations densitométriques. Il n'existe aucune preuve que la répétition des mesures augmente la compliance aux traitements, puisque ceux-ci sont le plus souvent abandonnés du fait de leurs contraintes, de leurs effets secondaires, ou d'un manque d'intérêt, dans les premiers mois. Surtout, la densitométrie n'est qu'un marqueur intermédiaire du risque de fracture, et sa variation ne rend compte que très partiellement de ce bénéfice. Bien que les traitements n'aient pas été comparés au sein d'une même étude, on peut estimer que les bisphosphonates, le raloxifène, le traitement hormonal substitutif réduisent le risque fracturaire vertébral dans des proportions comparables : 30 à 50 %, alors que les variations densitométriques qu'ils provoquent sont très différentes, aux différents sites. Il a ainsi été montré que l'augmentation de la densité osseuse n'explique qu'une faible proportion du bénéfice antifracturaire vertébral : 28 % pour le risédronate [9], 16 % pour l'alendronate [10], 4 % pour le raloxifène [11]. Plusieurs auteurs ont insisté récemment sur le lien entre le pourcentage de variation densitométrique, et la variation du risque relatif de fracture [12]. Certains ont proposé une relation linéaire entre ces deux paramètres ; elle est très faible : une augmentation de 1 % de la densité osseuse rachidienne est associée à une réduction de 3 % du risque relatif de fracture vertébrale [10]. Pour les fractures périphériques en revanche, il est plus facile de montrer que son risque diminue d'autant plus que le gain densitométrique est large [13].

Des données préliminaires indiquant qu'une variation négative de la densité osseuse sous traitement était néanmoins associée à une diminution du risque de fracture, n'ont pas été confirmées [14]. Le bon sens veut qu'une variation positive de la densité osseuse sous traitement est préférable à une variation négative. Mais, les données prospectives montrent

que le risque de fracture dépend plus de la densité osseuse de départ, que de sa variation sous traitement [15].

3.3. Conclusion

Le suivi densitométrique des traitements antirésorptifs actuels (bisphosphonates, raloxifène, THS) de l'ostéoporose :

- est possible à la condition de respecter des procédures de contrôle-qualité, et de calculer la plus petite variation significative à partir de la reproductibilité in vivo du centre considéré, afin d'estimer la signification de la variation observée, en valeur absolue ;
- n'est pas recommandé avant deux ans ;
- a d'abord pour objectif de vérifier l'absence de perte osseuse, avant de quantifier le gain de densité osseuse.

Ce point doit être clairement expliqué aux patientes, qui attendent parfois une « normalisation » de leur densité. Enfin, il est indiqué à la fin d'une séquence thérapeutique afin d'établir la nouvelle valeur de base.

4. Les marqueurs biologiques du remodelage

Les principaux marqueurs du remodelage sont dans les Tableaux 1 et 2.

Leur évaluation n'est pas recommandée actuellement de manière systématique lors de la mise en route d'un traitement pour décider de celui-ci ; une étude a montré que l'efficacité d'un traitement antirésorptif n'était pas dépendante du niveau initial du remodelage osseux [16]. Leur usage dans le suivi nécessite de prendre en compte leur variabilité.

4.1. Variabilité des marqueurs biologiques

La variabilité intra-individuelle des marqueurs est une limite à leur usage, mais cette variabilité peut être limitée, par l'analyse de ses déterminants préanalytiques et analytiques. La plupart des marqueurs peuvent aujourd'hui être mesurés par des dosages manuels et/ou automatisés, avec des reproductibilités analytiques intra- et interséries de l'ordre de 3 à 10 % [17]. Il existe des facteurs de variabilité préanalytiques non contrôlables : âge, sexe, statut hormonal, fonction rénale ou hépatique, pathologie, fracture récente, traitement en cours ; ces éléments doivent être connus pour l'interprétation correcte de la valeur des marqueurs [18]. D'autres au contraire sont parfaitement contrôlables : heure de prélèvement, nature et mode de conservation des échantillons, jeûne. La Fig. 1 illustre la variation circadienne de la concentration sérique de CTX et l'effet de l'alimentation. Des échantillons de sang ont été collectés toutes les trois heures pendant 24 heures chez 11 femmes ménopausées au cours de deux périodes consécutives. Au cours de la première période, les femmes étaient à jeun pendant toute l'étude alors que dans la deuxième période, l'alimentation était permise. La variabilité moyenne sur 24 heures était de 13,6 % et de 34 %,

Tableau 1

Marqueurs biochimiques du remodelage osseux

En gras sont indiqués les marqueurs pouvant être utilisés en dehors de la recherche clinique

Formation	Résorption
Sérum	Plasma/sérum
<ul style="list-style-type: none"> • Ostéocalcine • Phosphatase alcaline totale et osseuse (PAO) 	<ul style="list-style-type: none"> • Phosphatase acide résistante à l'acide tartrique (TRAP 5b) • Télopeptides N (NTX) et C (CTX)-terminaux du collagène de type I
Propeptides C et N-terminaux du collagène de type I (PICP et PINP)	
	Urine
	<ul style="list-style-type: none"> • Pyridinoline (PYD) et déoxypyridinoline (DPD) libres • Télopeptides N (NTX) et C-terminaux (CTX) du collagène de type I • Peptide Helicoidal de la chaîne alpha I du collagène de type I • Calciurie • Hydroxyprolinurie • Galactosylhydroxylysine

Tableau 2

Variabilité intra-individuelle exprimée en coefficient de variation (CV%) des marqueurs biologiques du remodelage osseux chez la femme ménopausée non-traitée (adaptée de Hannon et Eastell, [30])

	Formation osseuse			Résorption osseuse	
	Court-terme	Long-terme		Court-terme	Long-terme
	CV % (1–5 semaines)	CV % (3 mois–3 ans)		CV % (1–5 semaines)	CV % (3 mois–3 ans)
Sérum :			Sérum :		
Ostéocalcin	7–13	8	NTX	3,3	7,5
PAO	7–13	9	CTX	8 (à jeun) 14(non-à jeun)	9–18
PINP	–	7,5	Urine :		
PICP	10,6	8,6	DPD totale (HPLC)	12–24	17–63
			DPD Libre (ELISA)	12	9–13
			CTX	–	18–24
			NTX	10–18	16–25

PAO : phosphatases alcalines osseuses ; PINP : propeptide N terminal du collagène de type I ; PICP : propeptide C terminal de collagène de type I ; DPD : desoxypyridinoline ; NTX : N télopeptide du collagène de type I ; CTX : C télopeptide du collagène de type I.

% de variation par rapport à la moyenne

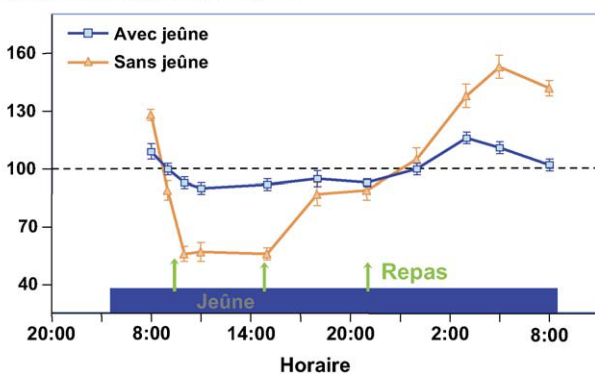


Fig. 1. Variation circadienne de la concentration sérique de CTX et effet de l'alimentation (d'après Quist et al. [18]).

respectivement chez les femmes à jeun et non à jeun [19]. Ainsi, pour obtenir des dosages reproductibles chez un patient, il est indispensable de réaliser les prélèvements sériques et urinaires le matin, avant neuf heures de préférence pour le sang, après une nuit de jeûne, et pour les urines :

première ou deuxième miction du matin, à jeun, avec correction des valeurs des marqueurs par la créatinine urinaire. Dans ces conditions, la variabilité intra individuelle des marqueurs sériques de la formation et de la résorption chez la femme ménopausée (non traitée) est de l'ordre de 5 à 15 % ; celle des marqueurs urinaires de résorption est de l'ordre de 12 à 25 %. Ainsi, pour chaque paramètre, peut être calculée, dans des conditions optimales de réalisation, une « plus petite variation significative » (PPVS). Lors du suivi de plus de 2000 femmes ostéoporotiques traitées par un bisphosphonate, on peut ainsi montrer que 65 % d'entre elles ont à trois mois une diminution de l'excrétion urinaire de NTX supérieure à la PPVS, et 84 % de ces femmes sont classées de la même manière lors du contrôle du marqueur à six mois.

4.2. Effet des traitements sur les marqueurs biologiques

Les traitements antirésorptifs provoquent une diminution des marqueurs de résorption osseuse dans les premières semaines de traitement, puis un plateau après trois à six mois, et une diminution retardée des marqueurs de formation avec un

plateau atteint après 6 à 12 mois. L'amplitude de la diminution dépend de la puissance du médicament (les diminutions les plus importantes sont observées avec les bisphosphonates) et du marqueur utilisé. Le mode d'administration (voie d'administration du THS, ou traitement continu ou cyclique pour les bisphosphonates) joue également un rôle. Après six mois de traitement par le 17 bêta-estradiol oral à 2 mg/j, l'excrétion urinaire de CTX et de NTX diminue de 60 % environ, celle de la déoxypyridinoline libre de 30 % [20]. Des variations comparables sont observées avec le 17 bêta-estradiol administré par voie percutanée et, transdermale, ou intra-nasale [21,22]. Dans les 3 premiers mois de traitement, la réponse des marqueurs de la formation peut être différente selon la voie d'administration : diminution de 30 % de l'ostéocalcine chez les femmes traitées par un estrogène oral, pas de variation en cas d'administration par voie percutanée, ou intranasale ; on attribue au premier passage hépatique, et donc à l'effet sur l'IGF 1, ces différences d'effet sur les marqueurs de formation [23]. Lors de l'administration des bisphosphonates, par voie orale, en traitement continu, la diminution la plus importante est observée pour les marqueurs peptidiques du collagène de type 1 (CTX, NTX, peptide hélicoïdal), intermédiaire pour l'excrétion totale de pyridinoline et déoxypyridinoline, faible ou nulle pour l'excrétion urinaire de pyridinoline et déoxypyridinoline libre. Ce mode différent de réponse pourrait être lié au mécanisme enzymatique de dégradation du collagène, aux effets différents des différents bisphosphonates sur ces processus enzymatiques, et sur le métabolisme rénal des peptides de la pyridinoline. Avec l'alendronate oral à 10 mg/jour, est observée une diminution d'environ 70 % du NTX et CTX urinaires, et 50 % de la déoxypyridinoline totale. Avec le risédronate oral à 5 mg/jour, les diminutions des marqueurs peptidiques de la pyridinoline (NTX urinaire, CTX sérique) sont de l'ordre de 35 à 50 %

La diminution des marqueurs de résorption est identique lors des administrations quotidienne ou hebdomadaire de l'alendronate et du risédronate. Avec l'ibandronate ou le pamidronate intraveineux on observe une diminution rapide des marqueurs de la résorption osseuse après l'injection, puis une augmentation progressive dont le délai et l'amplitude sont fonction de la dose et du rythme des injections. Le zolédronate a un effet biologique prolongé.

À l'arrêt du traitement par alendronate, il existe une augmentation du remodelage, démontrant la reprise de l'activité cellulaire. À l'arrêt d'un traitement suivi cinq ans, l'augmentation du remodelage, de l'ordre de 20 %, ne permet pas de revenir aux valeurs préthérapeutiques [24]. Un tel effet rémanent est à prendre en compte dans les stratégies thérapeutiques. L'évolution des paramètres osseux à l'arrêt du traitement par risédronate est à l'étude. Le raloxifène oral provoque une diminution des marqueurs d'amplitude moins importante que les bisphosphonates ou le THS : 30 à 40 % environ de réduction pour les CTX urinaires, 20 à 30 % pour les marqueurs de formation [25]. Au plan pratique il est important de savoir que le calcium et la vitamine D, à doses

physiologiques, provoquent des diminutions faibles mais significatives des marqueurs de résorption de 10 à 20 % [26].

4.3. Intérêt clinique de la mesure des marqueurs

Dans les études prospectives, les variations de marqueurs du remodelage sont liées aux variations de la densité minérale osseuse, bien que les coefficients de corrélation entre les changements de ces deux paramètres soient faibles. Certains ont proposé de dépister par la variation des marqueurs les patientes qui n'auront pas de réponse positive en densitométrie : pour prédire un gain de BMD > 3 % avec une spécificité de 90 %, il faut choisir une réduction d'un marqueur urinaire de résorption (CTX ou NTX) de 45 % pour un traitement pour le THS, et de 65 % pour un traitement par l'alendronate. Mais, l'intérêt pratique des marqueurs est plutôt dans la prédiction de l'effet antifracturaire du traitement. Avec le raloxifène, il a été montré que les changements après six mois de traitement de l'ostéocalcine ou de la phosphatase alcaline osseuse sérique étaient associés avec le risque ultérieur de fracture vertébrale, alors que les variations de densité osseuse dans la même période ne l'étaient pas [27]. Au cours du traitement par le risédronate, les variations du CTX et NTX urinaires après trois et six mois expliquent 50 à 70 % de l'efficacité du traitement sur les fractures vertébrales, et 54 à 74 % sur les fractures non vertébrales ; dans cette étude (Fig. 2), la relation entre l'amplitude de diminution du marqueur, et le risque de fracture vertébrale, n'est pas linéaire, indiquant l'absence de gain supplémentaire d'efficacité antifracturaire du risédronate pour des diminutions de CTX urinaire au-delà de 60 %, et de 40 % pour le NTX urinaire [28]. Cette notion très importante en pratique devra être étudiée pour les autres traitements. Pour l'alendronate on dispose seulement d'un abstract montrant une relation significative entre la diminution de la phosphatase alcaline osseuse, du propeptide N-terminal du collagène de type I (PINP) et du CTX sérique à un an, et le risque de fracture vertébrale au cours d'un suivi de près de quatre ans [29].

4.4. Conclusion

Le suivi biologique des traitements antirésorptifs actuels (bisphosphonates, raloxifène, THS) de l'ostéoporose :

- est possible à condition de tenir compte seulement des variations dépassant la plus petite variation significative propre à chaque paramètre, et de choisir le marqueur biologique le plus pertinent pour la molécule considérée ;
- n'est pas recommandé avant trois à six mois pour les marqueurs de résorption, et six mois pour les marqueurs de formation ;
- n'est pas recommandé de manière systématique aujourd'hui ;
- est indiqué lors de difficulté d'observance et de respect des conditions de prise, ou en cas d'échec d'un traitement, afin d'ajuster au mieux le traitement de deuxième intention.

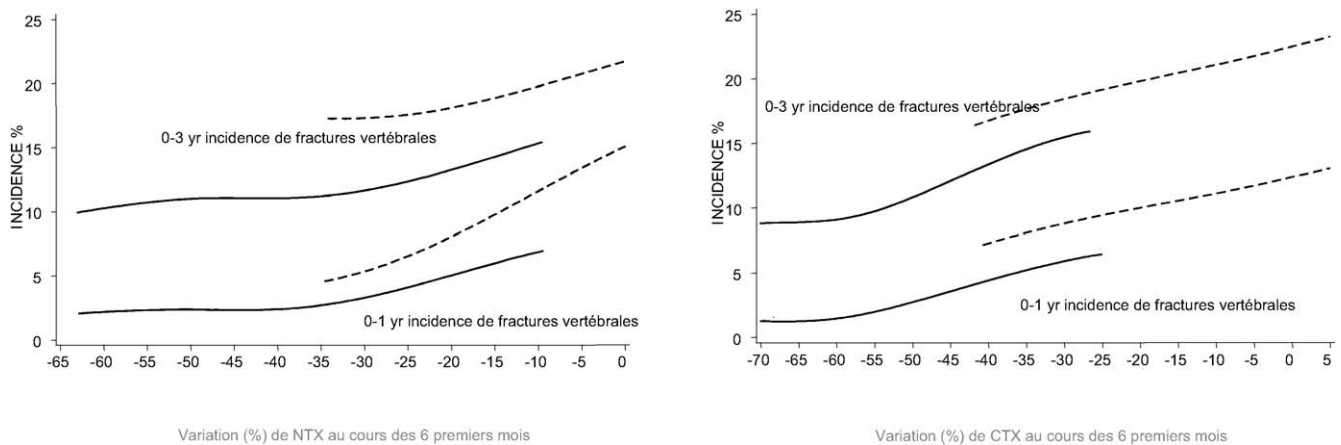


Fig. 2. Prédiction de l'efficacité du risédronate oral sur les fractures vertébrales incidentes par les marqueurs de la résorption osseuse (NTX et CTX urinaire) (d'après Eastell et al. [28]).

5. Conclusion

Le bon usage de la densitométrie et des marqueurs biologiques du remodelage osseux permet aujourd'hui de suivre l'effet des traitements antirésorptifs au cours de l'ostéoporose postménopausique. Ces outils ont leur limite, et ne permettent pas d'évaluer d'autres paramètres de la solidité osseuse, en particulier les variations de microarchitecture, qui font pour l'instant l'objet de recherches méthodologiques et technologiques. Toutefois, il serait paradoxal que l'ostéoporose soit la seule maladie chronique pour laquelle des traitements contraignants sont mis en route pour des durées très prolongées, sans point intermédiaire permettant au praticien et au malade de juger de l'effet du traitement. Ces paramètres vont prendre encore plus d'importance lors de la disponibilité des agents anabolisants capables de provoquer des variations densitométriques importantes à court terme, et dont l'efficacité passe par la capacité à stimuler le remodelage osseux en quelques mois.

Références

- [1] Renier JC, Audran M, Seret P, Secher V. Contribution à la connaissance de l'évolution naturelle de l'ostéoporose : 30 malades avec un recul moyen de 11 ans. *Rev Rhum Mal Osteoart* 1986;53:451–7.
- [2] Tyrrell AR, Reilly T, Troup JDG. Circadian variation in stature and the effects of spinal loading. *Spine* 1985;10:161–4.
- [3] Coles RJ, Clements DG, Evans WD. Measurement of height: practical considerations for the study of osteoporosis. *Osteoporos Int* 1994;4:353–6.
- [4] Marks GC, Habricht JP, Mueller WH. Reliability, dependability and precision of anthropometric measurements. *Am J Epidemiol* 1989;130:578–87.
- [5] Gunnes M, Lehmann EH, Mellström D, Johnell O. The relationship between anthropometric measurements and fractures in women. *Bone* 1996;19:407–13.
- [6] Glüer CC, Blake G, Lu Y, Blunt BA, Jergas M, Genank HK. Accurate assessment of precision errors: how to measure the reproducibility of bone densitometry techniques. *Osteoporos Int* 1995;5:262–70.
- [7] Ravaud P, Reny JL, Giraudeau B, Porcher R, Dougados M, Roux C. Smallest detectable difference in individual bone mineral density measurements. *J Bone Miner Res* 1999;14:1449–56.
- [8] Cummings SR, Palermo L, Browner W, Marcus R, Wallace R, Pearson J, et al. Monitoring osteoporosis therapy with bone densitometry. Misleading changes and regression to the mean. *JAMA* 2000;283:1318–21.
- [9] Li Z, Meredith MP, Hoseyni MS. A method to assess the proportion of treatment effect explained by a surrogate end-point. *Statist Med* 2001;20:3175–88.
- [10] Cummings SR, Karpf DB, Harris F, Genant HK, Ensrud K, Lacroix AZ, et al. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med* 2002;112:281–9.
- [11] Sarkar S, Mitlak BH, Wong M, Stock JL, Black DM, Harper KD. Relationship between bone mineral density and incident vertebral fracture risk raloxifene therapy. *J Bone Miner Res* 2002;17:1–0.
- [12] Wasnich RD, Miller P. Antifracture efficacy of antiresorptive agents are related to changes in bone density. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:231–6.
- [13] Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, Miller P, Thompson DE, Ross PD. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1586–92.
- [14] Cummings SR, Palermo L, Ensrud KE, Hochberg MC. Are non responders responding? *J Bone Miner Res* 2000;15(suppl):144 (abstract).
- [15] Hochberg MC, Ross PD, Black D, Cummings SR, Genant HK, Nevitt MC, et al. Larger increases in bone mineral density during alendronate therapy are associated with a lower risk of new vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Arthr Rheum* 1999;42:1246–54.
- [16] Seibel MJ, Naganathan V, Barton I, Grauer A. Relationship between pretreatment bone resorption and vertebral fracture incidence in postmenopausal osteoporotic women treated with risendronate. *J Bone Miner Res* 2004;19:394–401.
- [17] Garnerio P, Bianchi F, Carlier MC, Genty V, Jacob N, Kamel S, et al. Biochemical Markers of Bone Remodeling: Pre-analytical Variations and Guidelines for their Use. *Ann Bio Clin (Paris)* 2000;58:683–704.
- [18] Qvist P, Christgau S, Pedersen BJ, Schlemmer A, Christiansen C. Circadian variation in the serum C-terminal telopeptide of type I collagen (Serum CTx): Effects of gender, age, menopausal status, posture, daylight, serum cortisol and fasting. *Bone* 2002;31:57–61.
- [19] Delmas PD, Garnerio P. Utility of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, editors. *Osteoporosis*. New York: Academic Press; 1996. p. 1075–85.

- [20] Cooper C, Stakkestad JA, Radowicki S, Hardy P, Pilate C, Dain MP, et al. Matrix delivery transdermal 17 β -Estradiol for the prevention of bone loss in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1999;9:358–66.
- [21] Garnero P, Tsouderos Y, Marton I, Pelissier C, Varin C, Delmas PD. Effects of intranasal 17 β -Estradiol on bone turnover and serum insulin-like growth factor I in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2390–7.
- [22] Ho KKY, Weissenberg AJ. Impact of short-term estrogen administration on growth hormone secretion and action: distinct route-dependent effects on connective and bone tissue metabolism. *J Bone Miner Res* 1992;7:821–7.
- [23] Bellantoni MF, Harman DM, Cho DE, Blackman MR. Effects of progestin-opposed transdermal estrogen administration on growth hormone and insulin-like growth factor-I in postmenopausal women of different ages. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:172–8.
- [24] Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, Rodriguez-Portales JA, Menkes CJ, Wasnich RD, et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3109–15.
- [25] Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997;337:1641–7.
- [26] Grados F, Brazier M, Kamel S, Mathieu M, Hurtebize N, Maamer M, et al. Prediction of bone density variation by bone remodeling markers in postmenopausal women with vitamin D insufficiency treated with calcium and vitamin D supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5175–9.
- [27] Bjarnason NH, Christiansen C, Sarkar S, Mitlak B, Knickerbocker R, Delmas P, et al. for the MORE Study Group. Six months changes in biochemical markers predict three-year response in vertebral fracture rate in postmenopausal, osteoporotic women: results from the MORE study. *Osteoporos Int* 2001;12:922–30.
- [28] 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 Res* 2003;18:1051–6.
- [29] Bauer DC, Black DM, Garnero P, Hochberg M, Ott S, Schneider DL, et al. Reduction in bone turnover predicts hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate treated women: The fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 2002;17(Suppl 1):S187.
- [30] Hannon R, Eastell R. Preanalytical variability of biochemical markers of bone turnover. *Osteoporos Int* 2000;11(suppl 6):S30–S44.