

TELOPEPTIDES DU COLLAGÈNE OSSEUX DE TYPE 1

DEFINITION

Ce sont des peptides réticulés produits par la dégradation des extrémités C- et N-terminales du collagène de type 1 au cours de l'ostéolyse.

Synonymes : CTx = Crosslaps®, NTx.

PHYSIOLOGIE

La forme majoritaire de collagène du tissu osseux est de type 1. Le collagène 1 est formé initialement de l'entrelacement de 3 molécules de pro-collagène sans liaison inter-chaînes. Le clivage des extrémités C et N terminales non réticulées, et la formation de liaisons covalentes inter-chaînes, assurent successivement la stabilisation du collagène de type 1.

Le tissu osseux sain est en constant remodelage et il existe un équilibre physiologique entre la synthèse et la résorption. En phase de résorption, la dégradation du collagène de type 1 libère des fragments réticulés provenant de ses extrémités N et C terminales (NTx et CTx). La résorption osseuse varie physiologiquement selon le sexe et l'âge, en fonction du rythme nyctéméral, de l'activité physique, des apports alimentaires en calcium, du stock de vitamine D, de la production hormonale (PTH, androgènes et estrogènes principalement) et après une fracture osseuse.

BIOPATHOLOGIE

Toutes les circonstances qui favorisent l'augmentation du remodelage osseux s'accompagnent d'une augmentation des CTx et NTx. Un haut niveau de remodelage osseux ou un déséquilibre chronique/prolongé en faveur de l'ostéolyse sont des facteurs de fragilisation du tissu osseux. Au cours de la ménopause, le déficit en estrogènes s'accompagne d'une augmentation relative de la destruction osseuse. Ce phénomène est particulièrement important dans les 5 années qui précèdent la ménopause.

INDICATIONS DU DOSAGE

■ OSTEOPOROSE

Les marqueurs de résorption n'ont pas de valeur diagnostique ; la corrélation entre la densité minérale osseuse (DMO) et les concentrations de NTx et CTx est faible.

L'augmentation des marqueurs de résorption chez les femmes ménopausées peut aider à la décision thérapeutique, selon le contexte clinico-radiologique.

Les marqueurs du remodelage osseux permettent de suivre l'efficacité des traitements inhibiteurs de la résorption : une diminution de 30 à 50 % de la concentration des CTx et NTx, 3 à 6 mois après le début du traitement, est un critère de bonne observance et d'efficacité thérapeutique.

■ INDICATIONS SECONDAIRES (CAS PARTICULIERS)

Maladie de Paget.

Hyperparathyroïdies.

Mise en évidence d'un processus ostéolytique.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

Les recommandations suivantes sont à respecter : toujours utiliser un seul et même marqueur, qu'il soit sérique ou urinaire, pour le suivi d'un traitement (dosage avant la mise en place et cinétique sous traitement pour s'assurer de l'observance et de l'efficacité du traitement choisi).

■ PRELEVEMENT - CONSERVATION - TRANSPORT

- Sérique : prélever le matin, à jeun avant 9 heures, si possible, à la même heure pour des mesures successives.

- Urines : urines de 1^e ou 2^e miction du matin à jeun et avant 9 heures (ou urines de 24 h en précisant la diurèse).

Les marqueurs osseux urinaires peuvent être dosés sur la 1^e ou la 2^e miction du matin (à jeun et avant 9h), ou sur les urines de 24 heures (préciser la diurèse). Les dosages sur urines de 24 heures sont un meilleur reflet de l'activité globale de résorption sur un jour, mais leur fiabilité dépend de l'obtention d'un recueil de 24 heures complet. Les urines de 1^e et 2^e miction sont pratiques à collecter, mais nécessitent une correction par la créatininurie. *In fine*, il apparaît que les valeurs moyennes pour les urines de la nuit et celles de 2^e miction sont significativement plus élevées que celles des urines de 24 heures (environ 30 à 40 %), reflétant vraisemblablement le pic de résorption osseuse de la nuit. En revanche, les valeurs moyennes entre urines de 1^e et de 2^e miction sont très voisines et la performance clinique pour prédire la perte osseuse post-ménopausique est similaire pour les trois types de prélèvement urinaire.

Ne pas prélever en cas d'hématurie.

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions précises de prélèvement et conservation-transport.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Traitements ? Estrogènes, androgènes, rH-PTH, corticoïdes, héparine ?

Carence en vitamine D ?

Pathologies intercurrentes (alitement prolongé récent) ?
 Fracture récente ?

METHODES DE DOSAGE

Sérum : trousse ELISA ou chimiluminescence.
 Urines : trousse ELISA par compétition entre un antigène fixé dans les puits et un antigène à doser, soluble, vis-à-vis d'un anticorps anti-CTX.

VALEURS DE REFERENCE

Le principe est de maintenir après la ménopause des valeurs de périménopause. Il ne faut pas «autoriser» une augmentation du relargage osseux après la ménopause.

CTX sériques

- Homme EIA : 300-7200 pmol/l ou Electrochimiluminescence : 0,16-0,44 µg/l
- Femme EIA : 780-2900 pmol/l ou Electrochimiluminescence : 0,16-0,44 µg/l

CTX urinaires

- Homme : 20-400 µg/mmol de créatinine
- Femme : 20-408 µg/mmol de créatinine

NTx urinaires

- Femmes : 5-41 nmol/mmol de créatinine
- Hommes : 3-51 nmol/mmol de créatinine.

VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

- Origine ethnique: le niveau de densité minérale osseuse et l'incidence fracturaire diffèrent entre populations noire et caucasienne: les marqueurs de résorption osseuse sont abaissés chez les enfants noirs, par rapport aux enfants blancs ; en revanche, il n'y a pas de différence selon l'origine chez l'adulte jeune quel que soit le sexe. De plus, chez les femmes périménopausées et ménopausées, les concentrations sériques des marqueurs osseux sont plus faibles de 5 à 15 %, chez les femmes noires comparées aux femmes blanches.

- Les marqueurs osseux ont un rythme circadien avec un pic en fin de nuit (4 à 8 h) et un nadir en fin d'après-midi. Ce rythme est indépendant du cycle d'activité diurne/nocturne et persiste chez le sujet âgé. Toutefois, il disparaît chez les anorexiques et reprend lorsqu'il y a reprise du poids.

- A jeun ? La variabilité intra-individuelle est de 7 % sur les prélèvements du matin à jeun et de 14 % si les sujets ne sont pas à jeun. De plus, le CTX mesuré sur sérum du matin à jeun est prédictif du risque fracturaire alors qu'il ne l'est pas s'il est dosé le matin non à jeun. De fait, les dosages réalisés sur sérum prélevé à jeun permettent une évaluation plus fiable du niveau de remodelage osseux.

- La phase de réparation d'une fracture récente s'accompagne d'un haut remodelage osseux localisé dont la conséquence est une augmentation de la concentration des marqueurs de formation et de résorption. Cette augmentation peut durer plusieurs mois (jusqu'à un an) après une fracture de l'avant-bras, de la cheville ou de la jambe. Elle est le reflet non pas d'une perte osseuse mais plutôt d'une « réparation » osseuse.

- Le niveau des MO peut être modifié par l'altération de leurs clairances en cas de pathologie rénale ou hépatique.

- L'alitement et l'immobilisation entraînent une augmentation de la résorption osseuse. Les marqueurs de résorption augmentent significativement dès les premiers jours d'alitement et jusqu'à 30 à 50 % après 7 j. Après mobilisation, ils reviennent progressivement à la normale, mais plus lentement que ne survient l'augmentation liée à l'alitement.

- Augmentation des marqueurs osseux pendant la grossesse et l'allaitement, et cela jusqu'au moins trois mois après la fin de celui-ci.

INTERPRETATION - VALEUR DIAGNOSTIQUE

■ L'interprétation doit tenir compte et faire rechercher les circonstances où une augmentation des marqueurs de résorption est attendue :

- alitement de plus de 2 jours,
- dans les 6 mois qui suivent une fracture,
- au cours d'une corticothérapie, d'un traitement par héparine,
- en cas de carence en vitamine D,
- en cas de métastases osseuses, de maladie de Paget, de myélome multiple

■ Facteurs de variabilité intra-individuelle :

La variation intra-individuelle est estimée à 25-55 %. Les principaux facteurs de variation sont :

- le rythme nyctéméral (prélever de préférence le matin à la même heure),
- le mode d'alimentation (prélever de préférence à jeun),
- le degré d'activité physique (éviter un alitement de plus de 2 jours avant dosage),
- une consommation excessive d'alcool et de tabac.

■ Une augmentation significative est attendue dans les pathologies suivantes (après estimation de la variabilité intra-individuelle) :

- maladie de Paget en phase de résorption (au cours de la maladie de Paget, seul le NTx est informatif, pas le CTx),
- hyperthyroïdie.

biomnis – biomnis

biomnis – biomnis

■ Évaluation de l'efficacité d'un traitement inhibiteur de la résorption osseuse :

Sous traitement par bisphosphonates, il convient de demander un dosage avant la mise sous traitement puis entre 3 et 6 mois après. La diminution est significative (critère de bonne observance et d'efficacité thérapeutique) :

- si elle est de 30 % environ pour le CTx sérique ;
- et/ou si elle est de 50 % pour le NTx urinaire.

Sous traitement hormonal substitutif de la ménopause, il peut être utile de doser un marqueur de la résorption osseuse (CTx, NTx ou désoxypyridinoline) au bout de 2 à 3 mois de traitement avec la plus petite dose contrôlant les symptômes climatiques : un résultat dans les valeurs de référence (pré-ménopausiques) permettra de conclure à un bon contrôle du remodelage osseux.

Sous traitement par raloxifène, il est recommandé de doser plutôt un marqueur de formation (P1NP par exemple) après 1 an de traitement : si la valeur est dans les valeurs de référence pré-ménopausiques, le traitement est efficace et il convient de le poursuivre. Si la valeur est supérieure, prévoir une densitométrie osseuse 1 an plus tard (c'est-à-dire à 2 ans) et continuer le traitement : si la DMO à 2 ans est stable ou a augmenté par rapport à la valeur avant traitement, continuer le traitement ; si elle a diminué, changer de traitement.

Sous téraparotide, il sera recherché une augmentation significative du P1NP (de l'ordre de 10 µg/l) après 3 mois de traitement. Sous ranélate de strontium, les marqueurs biologiques osseux n'ont pas *a priori* d'utilité en suivi.

POUR EN SAVOIR PLUS

- Cormier C, Souberbielle JC. Exploration biologique des ostéoporoses. Réalités en Rhumatologie. 2008 ;3:27-31.
 - Garnero P, Souberbielle JC. Les dosages biologiques dans l'ostéoporose. Cahier de formation Biologie médicale (Bioforma Ed) 2007;n°39:103-106.
 - Emile C, d'après une communication de P. Panaia-Ferrari. Le préanalytique en hormonologie. Carnet du biologiste n° 20, 2012. www.biomnis.com
-