

ANNEE: 2010

THESE N°: 47

Relation entre les taux seriques des marqueurs
du renodelage osseux, la dmo et le risque fracturaire
chez une population de 222 femmes marocaines menopausees
(etude transversale, HMIMV)

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Fatiha RHARBAOUI

Née le 28 Décembre 1984 à Casablanca

Pour l'Obtention du Doctorat en
Pharmacie

MOTS CLES: Ostéoporose – Marqueurs osseux – Risque fracturaire – Densité minérale osseuse.

JURY

Mr. A. BEZZA

Professeur de Rhumatologie

PRESIDENT

Mme. Z. OUZZIF

Professeur Agrégé de Biochimie

RAPPORTEUR

Mme. S. TELLAL

Professeur Agrégé de Biochimie

Mme. S. BOUHSAIN

Professeur Agrégé de Biochimie

}
}

JUGES



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Ali BEN OMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur El Hassan AHELLAD

PROFESSEURS :

Décembre 1967

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

Février, Septembre, Décembre 1973

2. Pr. ARCHANE My Idriss* Pathologie Médicale
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Février 1977

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz Parasitologie
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia Hématologie
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida Radiologie

Février Mars et Novembre 1978

10. Pr. ARHARBI Mohamed Cardiologie
11. Pr. SLAOUI Abdelmalek Anesthésie Réanimation

Mars 1979

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

Mars, Avril et Septembre 1980

13. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam Neurochirurgie
14. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

- 15. Pr. BENOMAR Said*
- 16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
- 17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
- 18. Pr. HAMMANI Ahmed*
- 19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
- 20. Pr. SBIHI Ahmed
- 21. Pr. TAOBANE Hamid*

Anatomie Pathologique
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- 22. Pr. ABROUQ Ali*
- 23. Pr. BENOMAR M'hammed
- 24. Pr. BENSOUA Mohamed
- 25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
- 27. Pr. JIDAL Bouchaib*
- 28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Biophysique
Chirurgie Maxillo-faciale
Physiologie

Novembre 1983

- 29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 30. Pr. BALAFREJ Amina
- 31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 34. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
- 36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 38. Pr. NAJI M'Barek *
- 39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 40. Pr. BENJELLOUN Halima
- 41. Pr. BENSaid Younes
- 42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 43. Pr. IHRAI Hssain *
- 44. Pr. IRAQI Ghali
- 45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 46. Pr. AJANA Ali
- 47. Pr. AMMAR Fanid
- 48. Pr. CHAHED OUAZZANI ép.TAOBANE Houria
- 49. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
- 50. Pr. EL HAITEM Naïma
- 51. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 54. Pr. LACHKAR Hassan

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne

55. Pr. OHAYON Victor*
56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

57. Pr. BENHMAMOUCHE Mohamed Najib
58. Pr. DAFIRI Rachida
59. Pr. FAIK Mohamed
60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Noureddine
61. Pr. HERMAS Mohamed
62. Pr. TOULOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia
64. Pr. ACHOUR Ahmed*
65. Pr. ADNANOUI Mohamed
66. Pr. AOUNI Mohamed
67. Pr. AZENDOUR BENACEUR*
68. Pr. BENAMEUR Mohamed*
69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
70. Pr. CHAD Bouziane
71. Pr. CHKOFF Rachid
72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH
73. Pr. HACHIM Mohammed*
74. Pr. HACHIMI Mohamed
75. Pr. KHARBACH Aïcha
76. Pr. MANSOURI Fatima
77. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
78. Pr. SEDRATI Omar*
79. Pr. TAZI Saoud Anas
80. Pr. TERHZZAZ Abdellah*

Cardiologie
Chirurgicale
Médecine Interne
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
82. Pr. ATMANI Mohamed*
83. Pr. AZZOUZI Abderrahim
84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa
85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif
88. Pr. BENSOUDA Yahia
89. Pr. BERRAHO Amina
90. Pr. BEZZAD Rachid
91. Pr. CHABRAOUI Layachi
92. Pr. CHANA El Houssaine*
93. Pr. CHERRAH Yahia
94. Pr. CHOKAIRI Omar
95. Pr. FAJRI Ahmed*
96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
97. Pr. KHATTAB Mohamed
98. Pr. NEJMI Maati
99. Pr. OUAALINE Mohammed*
100. Pr. SOULAYMANI ép. BENCHEIKH Rachida

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pharmacologie

101. Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

- 102. Pr. AHALLAT Mohamed
- 103. Pr. BENOUDA Amina
- 104. Pr. BENSOUA Adil
- 105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
- 106. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
- 107. Pr. CHAKIR Nouredine
- 108. Pr. CHRAIBI Chafiq
- 109. Pr. DAOUDI Rajae
- 110. Pr. DEHAYNI Mohamed*
- 111. Pr. EL HADDOURY Mohamed
- 112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
- 113. Pr. FELLAT Rokaya
- 114. Pr. GHAFIR Driss*
- 115. Pr. JIDDANE Mohamed
- 116. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
- 117. Pr. TAGHY Ahmed
- 118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

- 119. Pr. AGNAOU Lahcen
- 120. Pr. AL BAROUDI Saad
- 121. Pr. ARJI Moha*
- 122. Pr. BENCHERIFA Fatiha
- 123. Pr. BENJAAFAR Nouredine
- 124. Pr. BENJELLOUN Samir
- 125. Pr. BENRAIS Nozha
- 126. Pr. BOUNASSE Mohammed*
- 127. Pr. CAOUI Malika
- 128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
- 129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah
- 130. Pr. EL AOUDAD Rajae
- 131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
- 132. Pr. EL HASSANI My Rachid
- 133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
- 134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
- 135. Pr. ERROUGANI Abdelkader
- 136. Pr. ESSAKALI Malika
- 137. Pr. ETTAYEBI Fouad
- 138. Pr. HADRI Larbi*
- 139. Pr. HDA Ali*
- 140. Pr. HASSAM Badredine
- 141. Pr. IFRINE Lahssan
- 142. Pr. JELTHI Ahmed
- 143. Pr. MAHFOUD Mustapha
- 144. Pr. MOUDENE Ahmed*
- 145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid*
- 146. Pr. OULBACHA Said
- 147. Pr. RHRAB Brahim
- 148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Pédiatrie
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métabolique
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie

149. Pr. SLAOUI Anas

Chirurgie Cardio-vasculaire

Mars 1994

- 150. Pr. ABBAR Mohamed*
- 151. Pr. ABDELHAK M'barek
- 152. Pr. BELAIDI Halima
- 153. Pr. BARHMI Rida Slimane
- 154. Pr. BENTAHILA Abdelali
- 155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
- 156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
- 157. Pr. CHAMI Ilham
- 158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
- 159. Pr. EL ABBADI Najia
- 160. Pr. HANINE Ahmed*
- 161. Pr. JALIL Abdelouahed
- 162. Pr. LAKHDAR Amina
- 163. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie - Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie -Obstétrique
Traumatologie -Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

- 164. Pr. ABOUQUAL Redouane
- 165. Pr. AMRAOUI Mohamed
- 166. Pr. BAIDADA Abdelaziz
- 167. Pr. BARGACH Samir
- 168. Pr. BELLAHNECH Zakaria
- 169. Pr. BEDDOUCHE Amocrane*
- 170. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
- 171. Pr. CHAARI Jilali*
- 172. Pr. DIMOU M'barek*
- 173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
- 174. Pr. EL MESNAOUI Abbes
- 175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
- 176. Pr. FERHATI Driss
- 177. Pr. HASSOUNI Fadil
- 178. Pr. HDA Abdelhamid*
- 179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
- 180. Pr. IBRAHIMY Wafaa
- 182. Pr. BENOMAR ALI
- 183. Pr. BOUGTAB Abdesslam
- 184. Pr. ER RIHANI Hassan
- 185. Pr. EZZAITOUNI Fatima
- 186. Pr. KABBAJ Najat
- 187. Pr. LAZRAK Khalid (M)
- 188. Pr. OUTIFA Mohamed*

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique

Décembre 1996

- 189. Pr. AMIL Touriya*
- 190. Pr. BELKACEM Rachid
- 191. Pr. BELMAHI Amin
- 192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
- 193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
- 194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
- 195. Pr. GAMRA Lamiae

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Anatomie Pathologique

196. Pr. GAOUZI Ahmed
 197. Pr. MAHFOUDI M'barek*
 198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
 199. Pr. MOHAMMADI Mohamed
 200. Pr. MOULINE Soumaya
 201. Pr. OUADGHIRI Mohamed
 202. Pr. OUZEDDOUN Naima
 203. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumo-phtisiologie
 Traumatologie – Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 205. Pr. BEN AMAR Abdesselem
 206. Pr. BEN SLIMANE Lounis
 207. Pr. BIROUK Nazha
 208. Pr. BOULAICH Mohamed
 209. Pr. CHAOUIR Souad*
 210. Pr. DERRAZ Said
 211. Pr. ERREIMI Naima
 212. Pr. FELLAT Nadia
 213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
 214. Pr. HAIMEUR Charki*
 215. Pr. KADDOURI Noureddine
 216. Pr. KANOUNI NAWAL
 217. Pr. KOUTANI Abdellatif
 218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 220. Pr. NAZZI M'barek*
 221. Pr. OUAHABI Hamid*
 222. Pr. SAFI Lahcen*
 223. Pr. TAOUFIQ Jallal
 224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie – Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Neurologie
 O.RL.
 Radiologie
 Neurochirurgie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie – Pédiatrique
 Physiologie
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Neurologie
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid*
 226. Pr. KHATOURI Ali*
 227. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
 Cardiologie
 Anatomie Pathologique

Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA
 229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
 230. Pr. ALOUANE Mohammed*
 231. Pr. LACHKAR Azouz
 232. Pr. LAHLOU Abdou
 233. Pr. MAFTAH Mohamed*
 234. Pr. MAHASSINI Najat
 235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 236. Pr. MANSOURI Abdelaziz*
 237. Pr. NASSIH Mohamed*
 238. Pr. RIMANI Mouna
 239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Gastro - Entérologie
 Pneumo-phtisiologie
 Oto- Rhino- Laryngologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Neurochirurgie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale
 Anatomie Pathologique
 Neurologie

Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed*	Pneumo-phtisiologie
241. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
242. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
245. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
248. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
250. Pr. EL OTMANYAzzedine	Chirurgie Générale
251. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
252. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
254. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
257. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed	Dermatologie
261. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
262. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
263. Pr. BENCHEKROUN Nabih	Ophtalmologie
264. Pr. BOUSSELMANE Nabile*	Traumatologie Orthopédie
265. Pr. BOUTALEB Najib*	Neurologie
266. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
268. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
269. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
270. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
273. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
274. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
276. Pr. RZIN Abdelkader*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
277. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
280. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
281. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
282. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
283. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
284. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
285. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie

286. Pr. BENELBARHDADI Imane
 287. Pr. BENNANI Rajae
 288. Pr. BENOUACHANE Thami
 289. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 290. Pr. BERRADA Rachid
 291. Pr. BEZZA Ahmed*
 292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 293. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 294. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 295. Pr. CHAT Latifa
 296. Pr. CHELLAOUI Mounia
 297. Pr. DAALI Mustapha*
 298. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 300. Pr. EL HIJRI Ahmed
 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 302. Pr. EL MADHI Tarik
 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 304. Pr. EL OUNANI Mohamed
 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 306. Pr. ETTAIR Said
 307. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 308. Pr. GOURINDA Hassan
 309. Pr. HRORA Abdelmalek
 310. Pr. KABBAJ Saad
 311. Pr. KABIRI El Hassane*
 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 313. Pr. LEKEHAL Brahim
 314. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 315. Pr. MEDARHRI Jalil
 316. Pr. MIKDAME Mohammed*
 317. Pr. MOHSINE Raouf
 318. Pr. NABIL Samira
 319. Pr. NOUINI Yassine
 320. Pr. OUALIM Zouhir*
 321. Pr. SABBAH Farid
 322. Pr. SEFIANI Yasser
 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 326. Pr. AMEUR Ahmed*
 327. Pr. AMRI Rachida
 328. Pr. AOURARH Aziz*
 329. Pr. BAMOU Youssef *
 330. Pr. BELGHITI Laila
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 332. Pr. BENBOUAZZA Karima
 333. Pr. BENZEKRI Laila
 334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Gynécologie Obstétrique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro – Entérologie

335. Pr. BERADY Samy*
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 337. Pr. BICHRA Mohamed Zakarya
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 339. Pr. CHKIRATE Bouchra
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 342. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 344. Pr. EL MANSARI Omar*
 345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 347. Pr. HADDOUR Leila
 348. Pr. HAJJI Zakia
 349. Pr. IKEN Ali
 350. Pr. ISMAEL Farid
 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 352. Pr. KRIOULE Yamina
 353. Pr. LAGHMARI Mina
 354. Pr. MABROUK Hfid*
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 359. Pr. OUJILAL Abdelilah
 360. Pr. RACHID Khalid *
 361. Pr. RAISS Mohamed
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 363. Pr. RHOU Hakima
 364. Pr. RKIOUAK Fouad*
 365. Pr. SIAH Samir *
 366. Pr. THIMOU Amal
 367. Pr. ZENTAR Aziz*
 368. Pr. ZRARA Ibtisam*

Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan
 370. Pr. AMRANI Mariam
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 375. Pr. BOULAADAS Malik
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 377. Pr. CHERRADI Nadia
 378. Pr. EL FENNI Jamal*
 379. Pr. EL HANCHI Zaki
 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 382. Pr. HACHI Hafid
 383. Pr. JABOUIRIK Fatima
 384. Pr. KARMANE Abdelouahed

- Médecine Interne
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Néphrologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

- Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie

385. Pr. KHABOUZE Samira
386. Pr. KHARMAZ Mohamed
387. Pr. LEZREK Mohammed*
388. Pr. MOUGHIL Said
389. Pr. NAOUMI Asmae*
390. Pr. SAADI Nozha
391. Pr. SASSENOU Ismail*
392. Pr. TARIB Abdelilah*
393. Pr. TIJAMI Fouad
394. Pr. ZARZUR Jamila

Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah
396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
398. Pr. ALLALI fadoua
399. Pr. AMAR Yamama
400. Pr. AMAZOUZI Abdellah
401. Pr. AZIZ Nouredine*
402. Pr. BAHIRI Rachid
403. Pr. BARAKAT Amina
404. Pr. BENHALIMA Hanane
405. Pr. BENHARBIT Mohamed
406. Pr. BENYASS Aatif
407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
408. Pr. BOUKALATA Salwa
409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
410. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
411. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
412. Pr. HAJJI Leila
413. Pr. HESSISSEN Leila
414. Pr. JIDAL Mohamed*
415. Pr. KARIM Abdelouahed
416. Pr. KENDOSSI Mohamed*
417. Pr. LAAROUSSI Mohamed
418. Pr. LYACOUBI Mohammed
419. Pr. NIAMANE Radouane*
420. Pr. RAGALA Abdelhak
421. Pr. REGRAGUI Asmaa
422. Pr. SBIHI Souad
423. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam
424. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Néphrologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Radiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio Vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Anatomie Pathologique
Histo Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
426. Pr. AFIFI Yasser
427. Pr. AKJOUJ Said*
428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
429. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
430. Pr. BENCHEIKH Razika
431. Pr. BIYI Abdelhamid*
432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine

Rhumatologie
Dermatologie
Radiologie
Dermatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie – Pédiatrique

433. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 434. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 436. Pr. DOGHMI Nawal
 437. Pr. ESSAMRI Wafaa
 438. Pr. FELLAT Ibteissam
 439. Pr. FAROUDY Mamoun
 440. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 441. Pr. HARMOUCHE Hicham
 442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed*
 443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 444. Pr. JROUNDI Laila
 445. Pr. KARMOUNI Tariq
 446. Pr. KILI Amina
 447. Pr. KISRA Hassan
 448. Pr. KISRA Mounir
 449. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 451. Pr. MANSOURI Hamid*
 452. Pr. NAZIH Naoual
 453. Pr; OUANASS Abderrazzak
 454. Pr. SAFI Soumaya*
 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 456. Pr. SEFIANI Sana
 457. Pr. SOUALHI Mouna
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo-Phtisiologie
 Pneumo-Phtisiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES **PROFESSEURS**

1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
 2. Pr. ALAOUI KATIM
 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
 4. Pr. ANSAR M'hammed
 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
 7. Pr. DRAOUI Mustapha
 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
 12. Pr. REDHA Ahlam
 13. Pr. TELLAL Saida*
 14. Pr. TOUATI Driss
 15. Pr. ZELLOU Amina

Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie – Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Microbiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique
 Biochimie
 Biochimie
 Pharmacognosie
 Chimie Organique

* Enseignants Militaires

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا
إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم
الحكيم

سورة الفاتحة

صَلِّ عَلَى اللَّهِ الْعَظِيمِ

Dédicaces



*Toutes les lettres ne sauraient trouver
les mots qu'il faut...*

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,
l'amour, le respect et la reconnaissance...*

Aussi, c'est tout simplement que

✿ Je dédie cette thèse à ... ✍



A Allah
Tout puissant
Qui m'a inspiré
Qui m'a guidé dans le bon chemin
Je vous dois ce que je suis devenue
Louanges et remerciements
Pour votre clémence et miséricorde



A mes très chers parents que j'adore

(RHARBAOUI MILOUD ET SAID HALIMA)

Je suis fière et contente de réaliser une partie de ce que vous avez tant espéré et attendu de moi.

Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur, l'ampleur de l'Amour, l'Attachement, la Reconnaissance et l'Admiration que j'éprouve pour vous.

Vous avez été pour moi au long de mes études le plus grand symbole d'amour, de dévouement qui ont ni cessé ni diminué.

Vos sacrifices et vos efforts sans limites furent pour moi un constant encouragement.

Ce travail représente le si peu avec lequel je pourrai vous remercier. Seul dieu tout puissant pourra vous récompenser.

Merveilleux parents, j'espère que j'ai été à la hauteur de vos espérances.

Que Dieu vous garde et vous accorde longue vie afin que je puisse à mon tour vous combler.



A mes très chers frères Abdelilah et Fouad

Pour l'affection qui nous lie, pour l'intérêt que vous portez à ma vie, pour votre soutien, votre compréhension et vos encouragements.

Veillez trouver dans ce travail, le témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux,

Que Dieu le tout-Puissant, vous accorde longue vie, prospérité et bonheur.

A mes très chères sœurs Fatna ,Nadia, Soukaina et Amina

Je suis très honorée d'avoir des sœurs comme vous, vous m'avez épaulé aux moments les plus durs, je vous dédie ce travail avec l'expression de mon amour et ma gratitude.

Que dieu vous bénisse et vous offre un avenir prospère.

A ma belle famille

Que ce travail soit le témoin de toute mon affection, ma gratitude, mon estime et mon attachement.



À Tous Mes enseignants tout au long de mes études.

À tous ceux qui ont participé de près ou de loin

à la réalisation de ce travail.

À tous ceux qui ont cette pénible tâche de soulager

les gens et diminuer leurs souffrances



Remerciements



*A Notre Maître Et Président De Thèse
Monsieur AHMED BEZZA
Professeur de Rhumatologie*

Permettez-nous de vous exprimer nos sincères remerciements. C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de cette thèse avec plaisir et sans conditions.

Nous gardons un vif souvenir de la simplicité et l'amabilité de votre abord.

Vos qualités humaines et professionnelles seront pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de notre métier.

Veillez trouver ici, l'expression de notre profonde gratitude et notre grande estime.



*A Notre Maître Et Rapporteur De Thèse
Madame ZOËRA OUZZIF
Professeur Agrégé de Biochimie*

Nous vous remercions vivement de nous avoir fait l'honneur de diriger ce travail.

Vous nous avez aidé jusqu'au dernier moment avec un grand savoir et des orientations éclairantes accompagnées d'une grande gentillesse.

Sans votre Clairvoyance, vos corrections méticuleuses, ce travail n'aurait pu être préparé et dirigé dans des conditions favorables.

Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles

Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.

Qu'ALLAH vous protège et vous accorde santé, bonheur et prospérité à vous et à vos enfants.



*A Notre Maître Et Juge De Thèse
Madame SAIDA TELLAL
Professeur Agrégé de Biochimie*

Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous sommes très sensible à votre gentillesse et à votre accueil très aimable.

Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre admiration ainsi que notre gratitude.

Veillez croire, cher maître, en nos sentiments les plus respectueux,



*A Notre Maître Et Juge De Thèse
Madame SANAE BOUHSAIN
Professeur Agrégé de Biochimie*

Nous sommes particulièrement touchés par la spontanéité et la gentillesse avec lesquelles vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.

Nous sommes très sensible à votre accueil très aimable.

C'est grâce à votre précieuse et généreuse aide que nous avons pu réaliser ce travail

Votre compétence et votre sérieux sont pour nous un noble idéal.

Veillez accepter, cher maître, ce travail avec toute notre estime et notre profond respect.



*A Monsieur le Pharmacien Colonel
M. DEROUCHE
CHEF DU SERVICE DE BIOCHIMIE DE
l'H.M.I.M.V- RABAT.*

*Je saisis cette opportunité pour vous remercier de m'avoir accueilli
au sein de votre service*

*Veillez trouver dans cet ouvrage le témoignage de notre profonde
reconnaissances et respect*



*A Monsieur Dr.ELARBI BOUAÏTI
Médecin spécialiste épidémiologie et santé publique service
d'hygiène et de médecine de collectivité HMIMV*

*Merci infiniment pour l'aide précieuse que vous m'avez apporté
pour réaliser l'analyse statistique de nos données*

*Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance la plus
sincère*



*Au personnel médical et paramédical du laboratoire
de biochimie et de toxicologie de l'HMIMV*

*Nous vous remercions pour votre aide malgré vos charges
personnelles*

*Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance la plus
sincère*



Sommaire



INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	4
A. Matériels	5
1. Recrutement des sujets	5
2. Critères d’inclusion et examens réalisés	5
3. Prélèvements sanguins.	6
B. Méthodes.....	7
1. Mesure de la DMO.....	7
2. Analyses biochimiques.....	10
2.1. Ostéocalcine	12
2.1.1. Principe du dosage	12
2.1.2. Limites et interférence	12
2.1.3. Valeurs de référence	13
2.2. β crossLaps	13
2.2.1. Principe du dosage	13
2.2.2. Limites et interférences	13
2.2.3. Valeurs de référence	14
2.3. PTH	14
2.3.1. Principe du dosage	14
2.3.2. Limites du test.....	14
2.3.3. Valeurs de référence.....	14
2.4. Détermination de l’activité enzymatique des PAL	15
2.4.1. Principe du dosage	15
2.4.2. Valeurs de référence	15
2.5. Autres paramètres biochimiques	15
2.5.1. La créatinine.....	15
2.5.2. Calcium	15
2.5.3. Phosphore	15
C. Analyse statistique	18

RESULTATS	19
A .Description de la population étudier	20
1. Répartition	20
2 .Données démographiques et cliniques	22
2.1. Données démographiques	23
2.2. Les données cliniques	24
2.2.1. IMC	24
2.2.2. Antécédents personnels de fractures	25
3. Résultats de la DMO	26
4. Résultats des analyses biochimiques.....	29
4.1. Ostéocalcine	30
4.2. PTH	31
4.3. Cross laps.	32
4.4. Activité enzymatique des PAL	33
4.5. Risque fracturaire (RF)	33
B. étude des corrélations	35
1. DMO et paramètres cliniques et biologiques.....	35
2. Activité enzymatique des PAL et des paramètres cliniques et biologiques.....	37
3. Taux sérique d'ostéocalcine et paramètres cliniques et biologiques.....	38
4. Taux sérique du cross laps et paramètres cliniques et biologiques	39
5. Risque fracturaire avec la DMO du col fémoral et du rachis lombaire et avec les marqueurs du remodelage osseux.....	40
C. Paramètres prédictifs de la DMO du rachis lombaire et du col fémoral	42

DISCUSSION	44
I. Ostéoporose	45
A. Définition	45
B. Epidémiologie	46
1. Données générales.....	46
2. Ostéoporose au Maroc	47
C. Remodelage osseux dans l'ostéoporose	48
D .Evaluation de la perte osseuse	55
1. Mesure de la masse osseuse ou ostéodensitométrie.....	55
1.1. Les indications de la densitométrie osseuse	55
1.2. Techniques	57
1.3. Site de mesure	58
1.4. Résultat et mode d'expression	58
2. le dosage des Marqueurs biologiques du remodelage osseux	59
II. Marqueurs du remodelage osseux	60
A. Quels sont ces marqueurs ?.....	60
1. marqueurs classiques.....	61
1.1. De résorption	61
1.2. De formation	68
2. Les nouveaux marqueurs biologiques du métabolisme osseux	71
B .Dosage des marqueurs classiques.....	76
1. Phase préanalytique.....	76
2. phase analytique.....	78
3. phase post analytique	81

3.1. Valeurs de référence.....	81
3. 2.Recommandation pour une bonne utilisation en pratique quotidienne.....	82
3.3. Éléments à prendre en compte dans l'interprétation des résultats	84
4. Utilisation cliniques des marqueurs du remodelage osseux dans l'ostéoporose	84
III. Discussion des résultats de la présente étude	89
A. Estimation de la prévalence de l'ostéoporose.....	89
B. Facteurs de risque	90
C. Relation Marqueurs du remodelage osseux et DMO.....	94
2.1. Marqueurs de la résorption et DMO	94
2.2. Marqueurs de formation et DMO	95
D. Evaluation du risque fracturaie	99
 CONCLUSION.....	 105
RESUMES	
ANNEXES	
BIBLIOGRAPHIE	

Liste des abréviations

ATCD	: Antécédent personnels de fracture
BMU	: Bone Modeling Units
CF	: Col fémoral
CRRF	: Centre de Rhumatologie et Réadaptation Fonctionnelle
CTX	: β cross laps
DXA	: Absorptiométrie biphotonique à rayons X
DMO	: Densité minérale osseuse
DS	: Déviation standard
D-Pyr	: Désoxypyridinoline
ESF	: Extrémité supérieur du fémur
Elisa	: Enzyme linked immunosorbent assay
GH	: Galactosyl-hydroxylysine
HPLC	: Chromatographie en Phase Liquide a Haute Performance
HMIMV	: Hopital Militaire d'Instruction Mohammed V
IMC	: Indice de Masse Corporelle
MG	: Matière Grasse
OC	: Ostéocalcine
OHP	: Hydroxyproline
OPN	: Ostéopontine
QCT	: Quantitative computed tomography

PAL : Phosphatases alcalines

PAO : Phosphatase alcaline osseuse

PICP : Peptide d'extension carboxyterminal du procollagène de type I

PTH : Hormone Parathyroïdienne

Pyr : Pyridinoline

PINP : Peptide d'extension aminoterminal du procollagène de type I

RANK-L : Ligand du récepteur activateur de NF- κ B

RCH : Rectocolite Hémorragique

RF h : Risque fracturaire au niveau de la hanche

RF mo : Risque fracturaire majeur d'origine ostéoporotique

RF : Risque fracturaire

RL : Rachis lombaire

SIBLING : Small Integrin-Binding Ligand N-linked Glycoprotein

TGF β : Transforming growth factor beta

TRAP : phosphatase Acide Résistante à l'acide Tartrique

Liste des tableaux

Tableau I	Noms des trousse des réactifs ainsi que les principes analytiques des différents paramètres biochimiques étudiés.	Page 11
Tableau II	Caractéristiques de la population.	Page 22
Tableau III	Répartition des antécédents personnels de fractures dans la population étudiée	Page 25
Tableau IV	Caractéristiques biochimiques	Page 29
Tableau V	L'ostéocalcine sérique moyenne dans chaque groupe.	Page 30
Tableau VI	Moyenne du risque fracturaire sur 10ans.	Page 34
Tableau VII	Corrélation de la DMO avec les paramètres cliniques et biologiques.	Page 36
Tableau VIII	Corrélation de l'activité des PAL avec les paramètres cliniques et biologiques.	Page 37
Tableau IX	Corrélation du taux sérique de l'ostéocalcine avec les paramètres cliniques et biologiques.	Page 38
Tableau X	Corrélation du cross laps avec les paramètres cliniques et biologiques.	Page 39
Tableau XI	Corrélation du RF de la hanche avec la DMO et les marqueurs du remodelage osseux.	Page 40

Tableau XII	Corrélation du RF majeur d'origine ostéoporotique avec la DMO et les marqueurs du remodelage osseux.	Page 41
Tableau XIII	Paramètres prédictifs de la DMO du RL.	Page 42
Tableau XIV	Paramètres prédictifs de la DMO du CF.	Page 43
Tableau XV	Marqueurs Classiques du remodelage osseux.	Page 62
Tableau XVI	Méthodes de dosage des marqueurs de la formation osseuse.	Page 79
Tableau XVII	Méthodes de dosage des marqueurs de la résorption osseuse.	Page 80
Tableau XVIII	Les principales sources de variabilité des marqueurs osseux	Page 83
Tableau XIX	Etude Epidos : utilisation combinée de l'ostéodensitométrie et des marqueurs biochimiques de la résorption osseuse pour améliorer la prédiction du risque de fracture de la hanche chez la femme âgée.	Page 103

Liste des figures

Figure 1	Appareil Lunar prodigy vision, General Electric (CRRF, HMIMV)	Page 8
Figure 2	Résultat de la DMO au niveau du rachis et du col fémoral (CRRF, HMIMV)	Page 9
Figure 3	L'auto-analyseur Elecsys 2010 de la société Roche Diagnostics (Laboratoire de biochimie et de toxicologie, HMIMV)	Page 16
Figure 4	Auto-analyseur RXL Dimension® de la société Dade Behring (Laboratoire de biochimie et de toxicologie, HMIMV)	Page 17
Figure 5	Répartition de la population étudiée selon le résultat de la DMO	Page 21
Figure 6	Répartition de la population selon le T- score au niveau de chaque site de mesure	Page 21
Figure 7	Diagramme des moyennes d'âge	Page 23
Figure 8	Diagramme des moyennes d'IMC.	Page 24
Figure 9	Répartition des antécédents personnels de fracture dans la population étudiée.	Page 26
Figure 10	Diagramme des moyennes de DMO au niveau du col fémoral et de rachis lombaire	Page 28
Figure 11	Diagramme des moyennes du taux d'ostéocalcine sérique dans les différents groupes.	Page 31
Figure 12	Diagramme des moyennes du taux sérique de PTH.	Page 31
Figure 13	Diagramme des valeurs moyennes du cross laps.	Page 32

Figure 14	Diagramme des résultats de l'activité enzymatique moyenne des PAL.	Page 33
Figure 15	Risque fracturaire sur 10 ans dans les trois groupes.	Page 34
Figure 16	Incidence des fractures de la hanche chez les hommes (carré) et les femmes (triangle) dans la région de Rabat en 2002.	Page 48
Figure 17	Mécanismes d'acidification de la lacune de résorption.	Page 51
Figure 18	Le processus de remodelage osseux	Page 53
Figure 19	les dérèglements du remodelage responsables de l'ostéoporose post-ménopausique	Page 54
Figure 20	Fragments du collagène de type I: Marqueurs spécifiques de la résorption osseuse	Page 63
Figure 21	Isomérisation des C – télopeptides du collagène de type I	Page 66
Figure 22	structure de l'ostéocalcine : les 3 résidus de l' γ glutamate-Flèches : points de protéolyse	Page 69
Figure 23	Contrôle du remodelage osseux par le système OPG/RANKL	Page 75
Figure 24	Proportion de patientes présentant un T-score d'ostéoporose $\leq -2,5$ en fonction de l'âge dans une population de femmes caucasiennes (distribution gaussienne de la DMO).	Page 92
Figure 25	Relation entre la masse osseuse, le risque fracturaire et l'âge.	Page 100

Introduction



L'ostéoporose est une pathologie du squelette, associant une diminution de la masse osseuse et une dégradation micro-architecturale du tissu osseux, à l'origine d'une fragilité osseuse et d'une propension accrue aux fractures. Son diagnostic repose sur la mesure de la densité minérale osseuse (DMO).

L'ostéoporose apparaît, à l'heure actuelle, comme un problème majeur de santé publique dans le monde entier eu égard à sa fréquence, à sa gravité et à son coût. Elle demeure, cependant encore mal connue de la population. Particulièrement liée au vieillissement, sa prise en charge diagnostique et thérapeutique représente un déficit de santé publique.

Elle touche principalement les femmes ménopausées suite à la déplétion oestrogénique mais n'épargne pas les hommes. Actuellement, elle atteint plus de 200 millions de patients dans le monde [1], ce chiffre ne faisant qu'augmenter au fur et à mesure des années. Pathologie silencieuse, très souvent asymptomatique, elle est responsable de fractures sévères pouvant altérer notablement la qualité de vie des personnes atteintes. De plus, elle nécessite le plus souvent une hospitalisation de longue durée.

La perte osseuse post ménopausique résulte d'une altération du remodelage osseux. Un remodelage accéléré, associé à une insuffisance de la formation par rapport à la résorption, aboutit à une fragilisation osseuse pouvant être détectée par la mesure dans le sang ou l'urine de marqueurs biologiques osseux. Ceux-ci permettent une exploration globale du remodelage osseux et peuvent apporter des informations essentielles dans l'évaluation et le suivi du patient ostéoporotique.

Le présent travail se propose d'étudier l'apport de certains marqueurs du remodelage osseux chez la population marocaine féminine ménopausée et ce dans le but de :

- Évaluer le niveau du remodelage selon les résultats de la DMO,
- Analyser des corrélations éventuelles entre les marqueurs biochimiques du remodelage osseux, les paramètres cliniques et la DMO,
- Calculer le risque fracturaire en combinant des paramètres cliniques et démographiques.

Matériels et Méthodes



A. MATERIELS

1. Recrutement des sujets

Il s'agit d'une étude transversale, menée sur une période de 12 mois allant d'octobre 2008 à fin Novembre 2009. *Cinq cent* (500) femmes marocaines volontaires ménopausées ont formulé leur consentement éclairé pour participer à l'étude. Leur recrutement a eu lieu au niveau du centre de prélèvements de l'HMIMV.

Un questionnaire (fiche d'inclusion), établi en concertation avec le CRRF de l'HMIMV (voir annexe 1) a été renseigné et comportait les données démographiques, les antécédents pathologiques, les thérapies utilisées, ainsi que d'autres informations.

2. Critères d'inclusion et examens réalisés

Seules les femmes ayant répondu aux critères suivants ont été incluses :

- Une aménorrhée de plus de 24 mois,
- L'absence de fractures ostéoporotiques,
- L'absence de prise de suppléments hormonaux (traitement hormonal substitutif) ou médicaments affectant la minéralisation osseuse (corticoïdes, héparine, thyroxine, anticonvulsivants, biphosphonates...).
- L'absence de pathologies interférant avec le métabolisme osseux, notamment les maladies thyroïdiennes et parathyroïdiennes, les hépatopathies chroniques, les atteintes rénales, le myélome multiple, le diabète, les rhumatismes inflammatoires chroniques, les pathologies intestinales chroniques type : Crohn et RCH...

A l'issu de ce questionnaire de sélection, deux cent vingt deux (222) participantes ont été retenues.

Chacune d'elles a bénéficié d'une mesure de la DMO au CRRF de l'HMIMV, et d'un bilan biologique sanguin au laboratoire de biochimie du même hôpital.

Ce bilan, réalisé ultérieurement, inclut le dosage des paramètres sériques suivants : calcium, phosphore, créatinine, PAL, PTH, ostéocalcine et β - Cross laps.

3. Prélèvements sanguins

Ils ont été effectués à jeun par ponction veineuse, le matin entre 7h et 9h, dans des tubes sans anticoagulant (tube sec). Les échantillons sanguins ainsi prélevés, ont été rapidement acheminés au laboratoire et centrifugés pendant 15 minutes à 3000 tours/min. Cette exigence de transfert et de centrifugation immédiate est requise étant donné la vulnérabilité et la fragilité de certains paramètres notamment l'ostéocalcine ; le cross laps et la PTH. Les sérums décantés après centrifugation ont été congelés respectivement à -70°C , en fractions aliquotes dans des cryotubes jusqu' au dosage.

B. METHODES

1. Mesure de la DMO

La DMO a été mesurée chez toutes les patientes au niveau du rachis lombaire et du col fémoral par la technique d'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) sur le même appareil Lunar prodigy vision, General Electric (figure 1), selon le même protocole et par la même équipe constituée de deux techniciennes.

L'examen est indolore et dure environ quinze minutes. L'immobilité est nécessaire pendant toute cette durée. La patiente est allongée sur une table de radiologie, un générateur de photons situé sous la table passe lentement sous le site de mesure. Une caméra à rayons X, située au-dessus de la table, suit la trajectoire du générateur.

Pour la mesure au rachis lombaire en incidence antéropostérieure, la patiente est installée en décubitus dorsal, ses jambes sont surélevées (supportées sur une boîte coussinet) et ses cuisses en flexion à 45° pour aplanir la région pelvienne et le rachis lombaire (en diminuant la lordose lombaire physiologique). La DMO est calculée par la moyenne de densité minérale du site étendu entre L1-L4.

Pour le col fémoral, la mesure a été pratiquée aussi bien à droite qu'à gauche avec évaluation de la moyenne arithmétique des deux valeurs obtenues. Pour cela la patiente reste en décubitus dorsal. Les membres inférieurs sont fixés en extension et en rotation interne d'environ 30°. Un système de contention est nécessaire au contrôle de cette position.

Les résultats sont recueillis sous forme de densité surfacique exprimée en g/cm² avec le T-score correspondant (figure 2).

La définition de l'OMS a été retenue pour classer les patientes en ostéoporotiques (T-score \leq -2.5), ostéopéniques (-2.5 < T-score < -1) et normales (T-score \geq -1). La population de référence utilisée était constituée de jeunes femmes marocaines choisies au hasard dans la ville de Rabat.



Figure 1 : Appareil Lunar prodigy vision, General Electric
(CRRF, HMIMV)

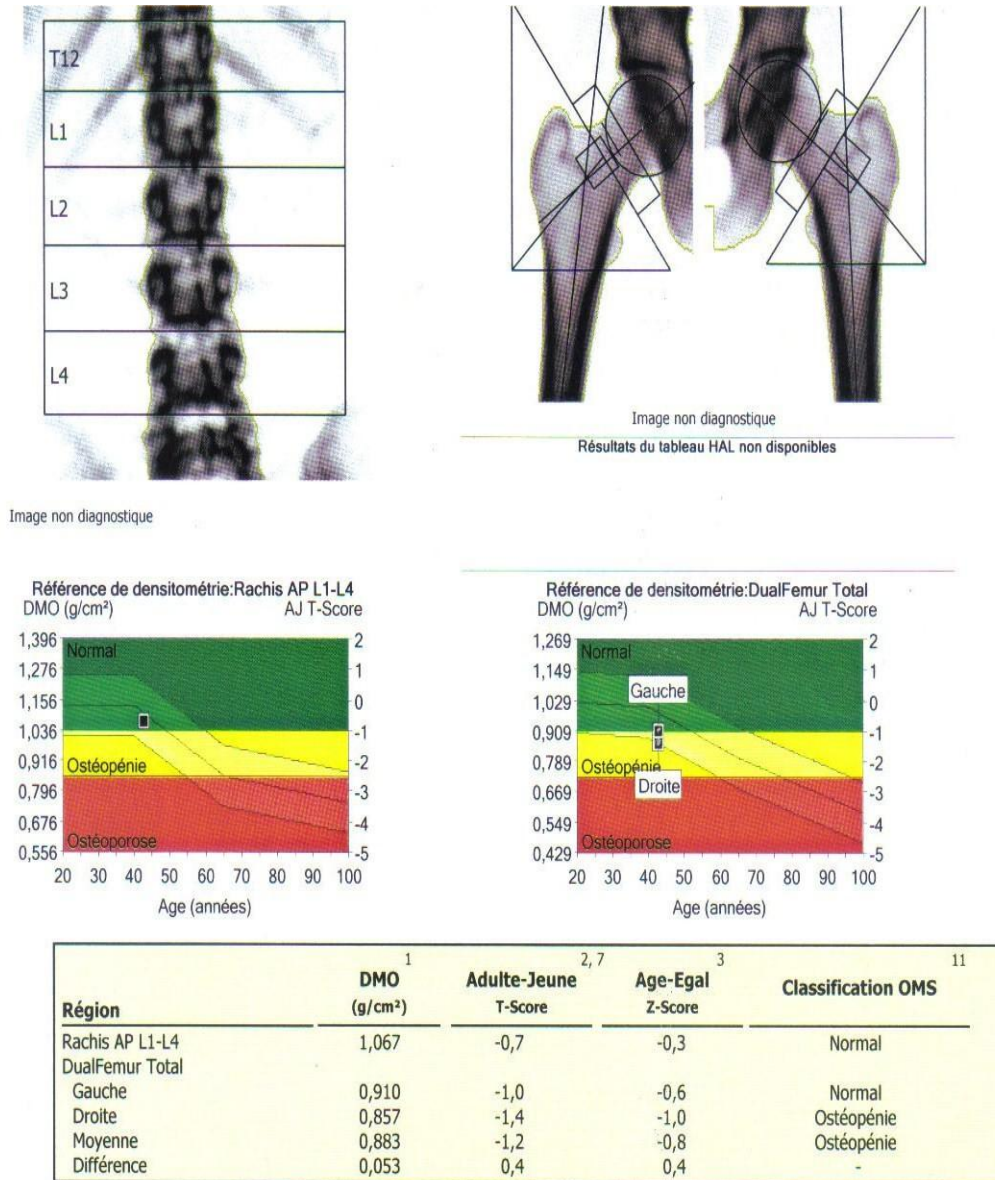


Figure 2 : Résultat de la DMO au niveau du rachis et du col fémoral (CRRF, HMIMV)

2. Analyses biochimiques

Comme cela a été précisé, les patientes incluses dans la présente étude ont bénéficié d'un dosage sérique des paramètres biochimiques suivants : Calcium ; phosphore ; PTH ; ostéocalcine et PAL (en tant que marqueurs de formation osseux) ; β cross-laps (en tant que celui de la résorption osseuse).

Pour des raisons d'indisponibilité du réactif du dosage de la vitamine D au moment de l'étude, ce paramètre n'a pu être dosé. De même la calciurie n'a pas été mesurée en raison des difficultés du recueil des urines.

Les noms des trousse des réactifs ainsi que les principes analytiques des différents paramètres biochimiques étudiés dans ce travail sont répertoriés dans le tableau I.

Tableau I .: Noms des trousse des réactifs ainsi que les principes analytiques des différents paramètres biochimiques étudiés.

Analyse biochimique	Principe analytique	Nom de la trousse	Automate	fabriquant
ostéocalcine	Electro-chimiluminescence (ECLIA, Tech. Sandwich)	Elecsys N-MID Osteocalcin	Elecsys 20-10® (Fig 3)	Roche Diagnostics
CTX	Electrochimiluminescence (ECLIA, Tech. Sandwich)	Elecsys β- Cross-Laps	Elecsys 20-10®	Roche Diagnostics
PTH	Electrochimiluminescence (Méthode Sandwich)	Elecsys PTH Intacte	Elecsys 20-10®	Roche Diagnostics
Créatinine	Colorimétrie Cinétique bichromatique (Méthode de jaffé modifiée)	Flex® CREA	RXL dimension® (Fig 4)	Siemens Healthcare Dignosics Inc
Calcium	Complexométrie Technique bichromatique en point finale	Flex® CA	RXL dimension®	Dade Behring
Phosphore	Complexométrie (Méthode classique au phosphomolibdate modifiée)	Flex® PHOS	RXL dimension®	Dade Behring
PAL	Méthode enzymatique	Flex® PAL	RXL dimension®	Siemens Healthcare Dignosics Inc

2.1. Ostéocalcine [2]

2.1.1. Principe du dosage

C'est un test immunologique par électrochimiluminescence mettant en jeu la méthode « sandwich » sur l'automate Elecsys 20-10®.

Le test Elecsys N-MID Osteocalcin utilise deux anticorps monoclonaux spécifiques d'épitopes : le premier biotinylé dirigé contre le fragment N-MID (acides aminés 1-43) et le deuxième marqué au ruthénium dirigé contre le fragment N-terminal d'ostéocalcine encore intacte.

2.1.2. Limites et interférences

Chez les patients traités par de fortes doses de biotine (> 5 mg/jour), il est recommandé d'effectuer le prélèvement de l'échantillon au moins 8 heures après la dernière administration.

Comme dans tous les tests contenant des anticorps monoclonaux de souris, les échantillons de patients ayant reçu des préparations d'anticorps monoclonaux de souris à des fins thérapeutiques ou diagnostiques peuvent donner des résultats erronés.

Les risques d'interactions immunologiques entre les composants du réactif et les constituants de certains sérums sont rares et sont minimisés par l'utilisation d'additifs appropriés.

Dans de rares cas, des titres très élevés d'anticorps anti-ruthénium peuvent conduire à des interférences.

Pour le diagnostic, les résultats doivent toujours être confrontés aux données de l'anamnèse du patient, au tableau clinique et aux résultats d'autres examens.

2.1.3. Valeurs de référence

Femmes saines	
• Préménopausées, > 20 ans	11-43 ng/ml
• Postménopausées (sans THS)	15-46 ng/ml
Patientes ostéoporotiques	
	13-48 ng/ml

2.2. β crossLaps [2]

2.2.1. Principe du dosage

Le test Elecsys β crossLaps/sérum est spécifique des fragments cross linked isomérisé du collagène de type I indépendamment de la nature de la molécule de pontage. C'est un test par électrochimiluminescence formant un complexe immunologique par méthode « sandwich » lors de la fixation d'un premier anticorps monoclonal anti β crossLaps spécifique biotinylé et d'un deuxième anticorps monoclonal anti β crossLaps spécifique marqué au ruthénium. Ce test permet donc de quantifier tous les fragments de dégradation du collagène de type I contenant deux fois l'octapeptide isomérisé β -8AA (β CTX).

2.2.2. Limites et interférences

Elles sont les mêmes que celles précisées plus haut.

Les résultats peuvent être influencés par des conditions cliniques agissant sur le métabolisme osseux (hyperparathyroïdie ou hyperthyroïdie, par ex.).

Chez les sujets présentant une insuffisance rénale, les concentrations en β -CTx dans le sérum peuvent être augmentées en raison d'une réduction de l'élimination du β -CTx. Les résultats de ces sujets doivent donc être interprétés avec réserve.

2.2.3. Valeurs de référence

• femmes préménopausées	0,299 ng/ml
• femmes postménopausées	0,556 ng/ml

2.3. PTH [2]

2.3.1. Principe du dosage

Également réalisé sur l'auto-analyseur Elecsys 2010 de la société Roche Diagnostics, par électrochimiluminescence, ce test fait appel à la méthode « sandwich ». L'Ac monoclonal anti-PTH biotinylé réagit avec la région N-terminale (1-37) alors que l'anticorps monoclonal anti-PTH marqué au ruthénium reconnaît le fragment C-terminal (38-84). Les anticorps utilisés dans le test réagissent avec des épitopes situés dans les séquences d'acides aminés 26-32 et 37-42.

2.3.2. Limites du test

Sont identiques à celles vue avec l'ostéocalcine.

2.3.3. Valeurs de référence

Elles sont comprises entre 15 et 65pg/ml.

2.4. Détermination de l'activité enzymatique des PAL [3]

2.4.1. Principe du dosage

La mesure de l'activité des PAL totales est réalisée à l'aide d'une technique bichromatique (405 et 510nm) sur l'auto analyseur RXL Dimension® .

2.4.2. Valeurs de référence

50 à 136UI/L.

2.5. Autres paramètres biochimiques [4]

Les autres paramètres biochimiques étudiés notamment : la créatinine, le calcium, le phosphore ont été dosés sur l'automate multiparamétrique RXL Dimension®.

2.5.1. Créatinine

La créatinémie a été mesurée par une technique cinétique bichromatique (510 et 600 nm) (Jaffé modifiée).

Par cette méthode, les valeurs usuelles sont comprises entre **6-13 mg/l**.

2.5.2. Calcium

Le dosage de la calcémie est effectué à l'aide d'une technique bichromatique (577 et 540nm) en point final.

Les valeurs normales sont de **85 à 101mg/l**.

2.5.3. Phosphore

La méthode employée pour le dosage de la phosphorémie, repose sur une modification de la méthode classique au phosphomolibdate introduit par Fiske et Subbarow. Il s'agit d'une technique bichromatique (340 et 383nm) en point final.

Les valeurs usuelles sont de **25-49mg/l**.



Figure 3 : L'auto-analyseur Elecsys 2010 de la société Roche Diagnostics
(Laboratoire de biochimie et de toxicologie, HMIMV)



Figure 4 : Auto-analyseur RXL Dimension® de la société Dade Behring
(Laboratoire de biochimie et de toxicologie, HMIMV)

C. ANALYSE STATISTIQUE

Les données ont été saisies et traitées par les logiciels Excel 2007 et SPSS10.0 pour Windows. Les résultats ont été exprimés par la moyenne \pm écart type pour les variables continues et par pourcentage (effectif) pour les variables discontinues.

L'analyse descriptive de la population a été réalisée avec le test (ONE WAY). L'analyse de la variance (ANOVA) a été utilisée pour la comparaison des variables continues entre groupes. Le coefficient de Pearson a été utilisé pour évaluer la corrélation des paramètres cliniques et biochimiques. La régression multiple a été effectuée pour identifier les paramètres prédictifs de la DMO, d'ostéocalcine, du cross laps, de PAL et de la PTH.

Le risque fracturaire sur 10 ans est calculé à l'aide d'un outil d'évaluation du risque absolu de fracture : **FRAX** disponible sur le lien suivant (www.shef.ac.uk/FRAX).

Les résultats sont considérés statistiquement significatifs à partir d'une valeur de $p \leq 0,05$.

Résultats



A .DESCRIPTION DE LA POPULATION ETUDIEE

1. Répartition

Les 222 femmes retenues ont été classées en trois groupes selon leur T-score (figure 5).

- groupe de femmes Normales ($T\text{-score} \geq -1$) : **30.6%** des cas (**n=68**),
- groupe de femmes Ostéopéniques ($-2.5 < T\text{-score} < -1$) : **37.38%** des cas (**n=84**)
- groupe de femmes Ostéoporotiques ($T\text{-score} \leq -2.5$) : **31.5%** des cas (**n=70**).

La répartition de la même population selon le T-score et en fonction du site de mesure est illustrée par la figure 6.

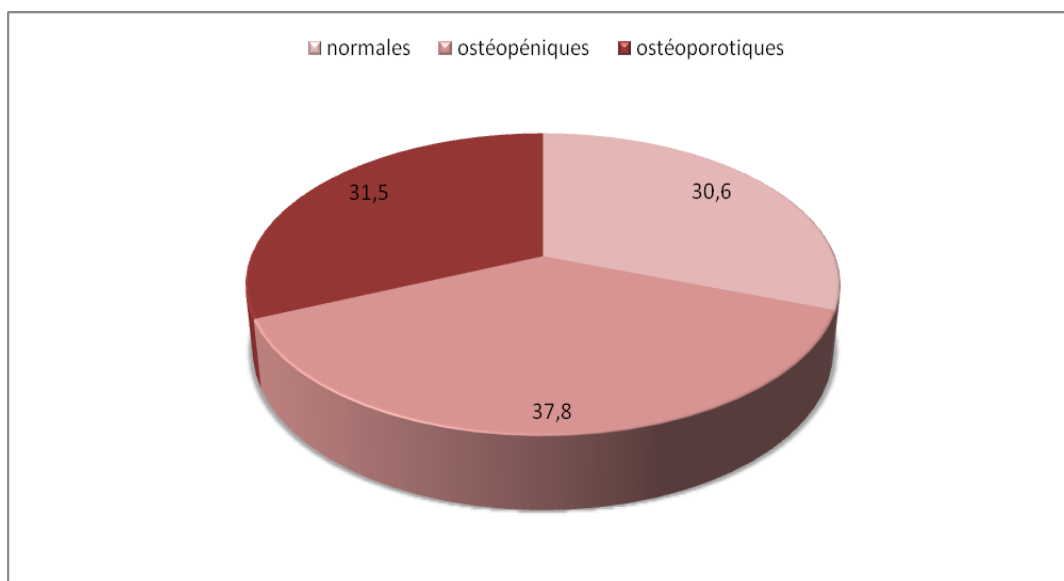


Figure 5 : Répartition de la population étudiée selon le résultat de la DMO

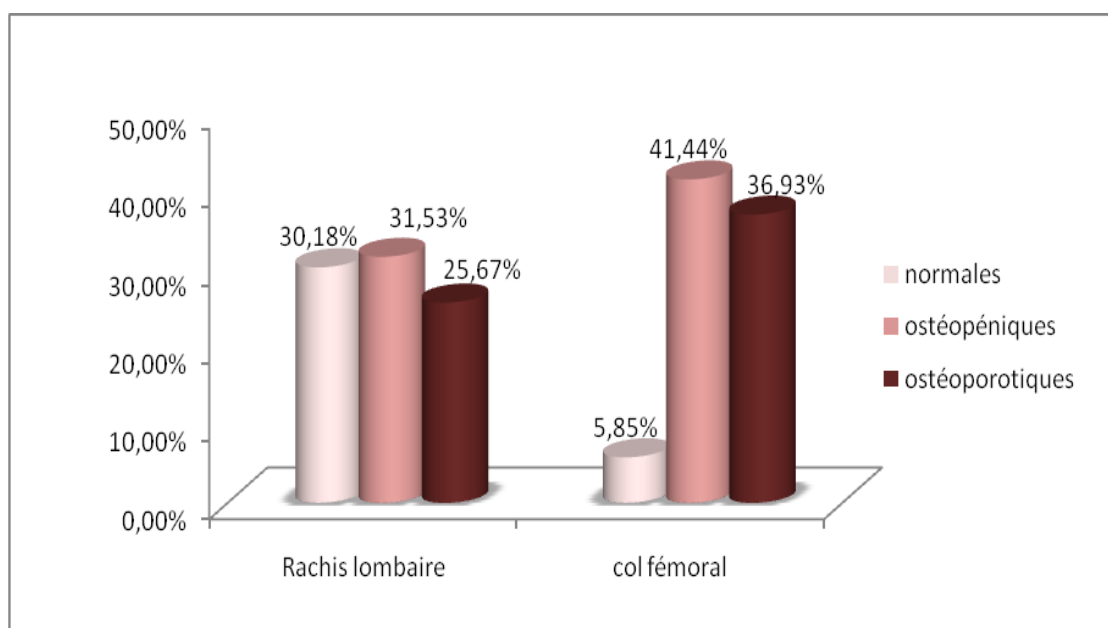


Figure 6 : Répartition de la population selon le T- score au niveau de chaque site de mesure

2 .Données démographiques et cliniques

Les caractéristiques démographiques et cliniques de la population étudiée sont reprises dans le tableau II.

Tableau II : Caractéristiques de la population

	Normales N=68	Ostéopéniques N=84	Ostéoporotiques N=70	P
Age (ans)	53.68±4.64	58.88±7.38	62.36±9.09	<0.001
Poids (kg)	79.68±16.97	74.60±10.9	70.56±9.71	<0.001
Taille (cm)	159±6.4	156 .39±5.63	154.53±6.67	<0.001
IMC (kg/m ²)	32.40±6.01	30,52 ± 4,60	28,60 ± 4,31	<0.001
DMO du CF (g/cm ²)	1.07±0.16	0.89±0.09	0.79±0.01	<0.001
DMO du RL (g/cm ²)	1.15±0.12	0.95±0.085	0.8±0.07	<0.001
% en MG	47.152±5.95	47.349±4.41	45.75±6.29	0.182

2.1. Données démographiques

Dans le groupe de femmes ostéoporotiques, l'âge moyen était de 62.36 ± 9.09 ans significativement ($p < 0,001$) plus grand que l'âge moyen dans le groupe des femmes normales (53.68 ± 4.64 ans). De même, les femmes ostéopéniques (58.88 ± 7.38 ans) sont significativement ($p < 0,001$) plus âgées que les femmes normales.

Il existe également une différence significative d'âge ($p < 0,001$) entre femmes ostéoporotiques et ostéopéniques. Ce résultat est illustré par le diagramme des moyennes d'âge (fig. 7)

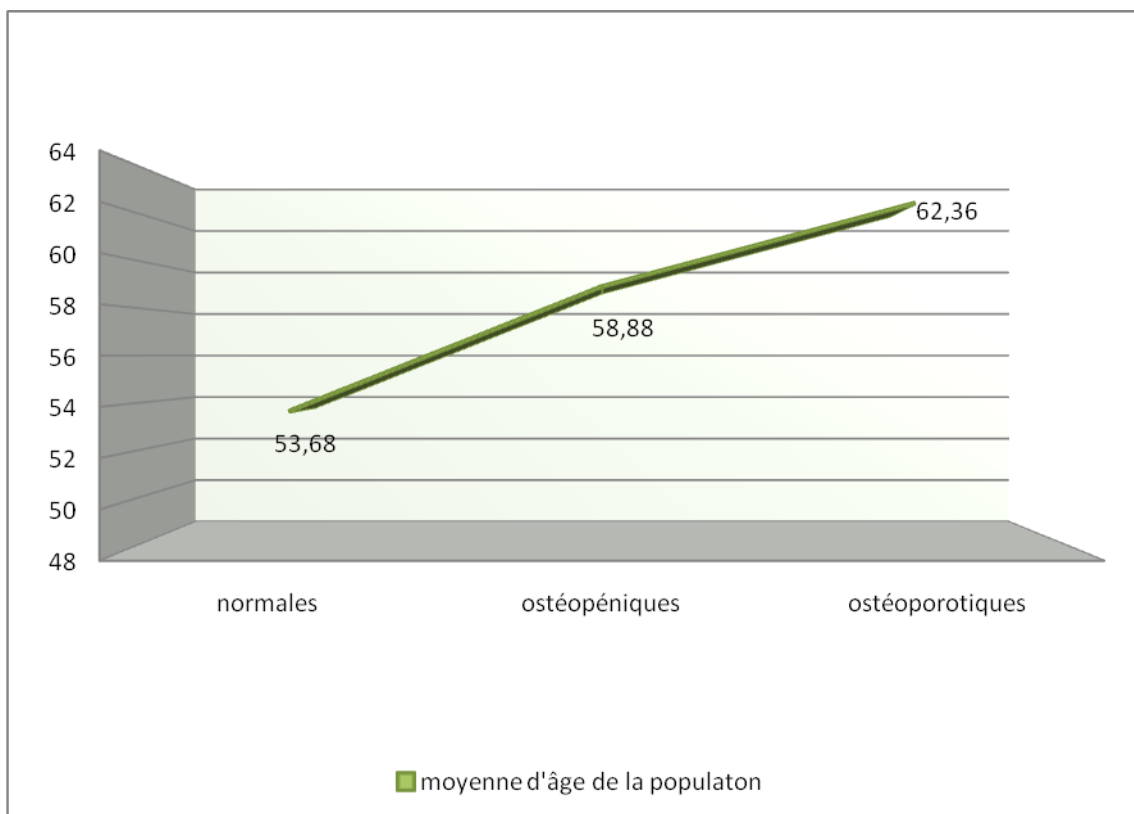


Figure 7 : Diagramme des moyennes d'âge

2.2. Les données cliniques

2.2.1. IMC (fig. 8)

L'IMC diffère significativement dans les 3 groupes ($p < 0,001$). Les femmes ostéoporotiques avaient un IMC moyen de $28,60 \text{ kg/m}^2 \pm 4,31$, significativement diminué ($p = 0,034$) comparé à l'IMC moyen des femmes ostéopéniques ($30,52 \text{ kg/m}^2 \pm 4,60$) et très significativement diminué par rapport aux femmes normales ($32,40 \text{ kg/m}^2 \pm 6,01$) ($p < 0,001$).

Comparativement aux femmes normales, les femmes ostéopéniques avaient un IMC moyen significativement diminué ($p = 0,032$).

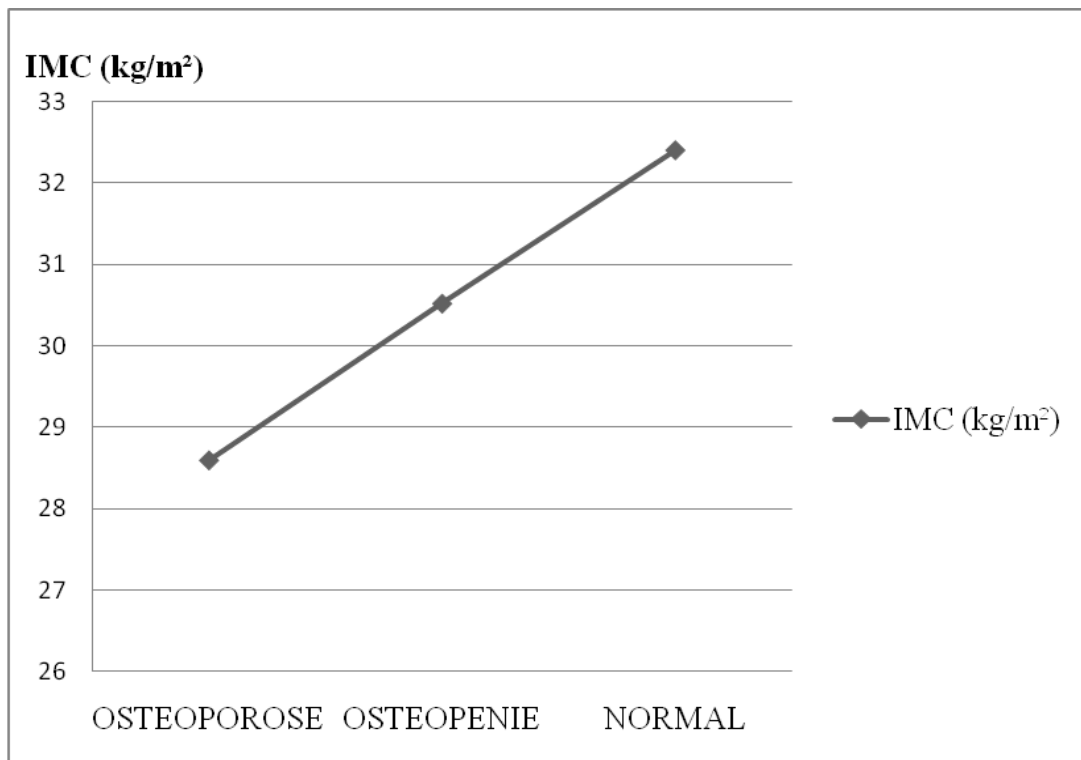


Figure 8 : Diagramme des moyennes d'IMC.

2.2.2. Antécédents personnels de fractures

L'anamnèse a révélée la présence d'antécédents personnel de fractures chez 28 patientes. Ces fractures concernaient la cheville, l'avant-bras, le poignet, le code et l'épaule. Leur répartition dans les 3 groupes est représentée dans le tableau III.

Tableau III: Répartition des antécédents personnels de fractures dans la population étudiée

	Nombre	Pourcentage (%)
Normales	5	18
Ostéopéniques	13	46
Ostéoporotiques	10	36
Total	28	100

La proportion des femmes ayant des antécédents de fractures et celles n'ayant pas ces antécédents à travers les 3 groupes, ne diffère pas significativement ($p = 0,567$), selon le test de khi deux de Pearson (fig. 9).

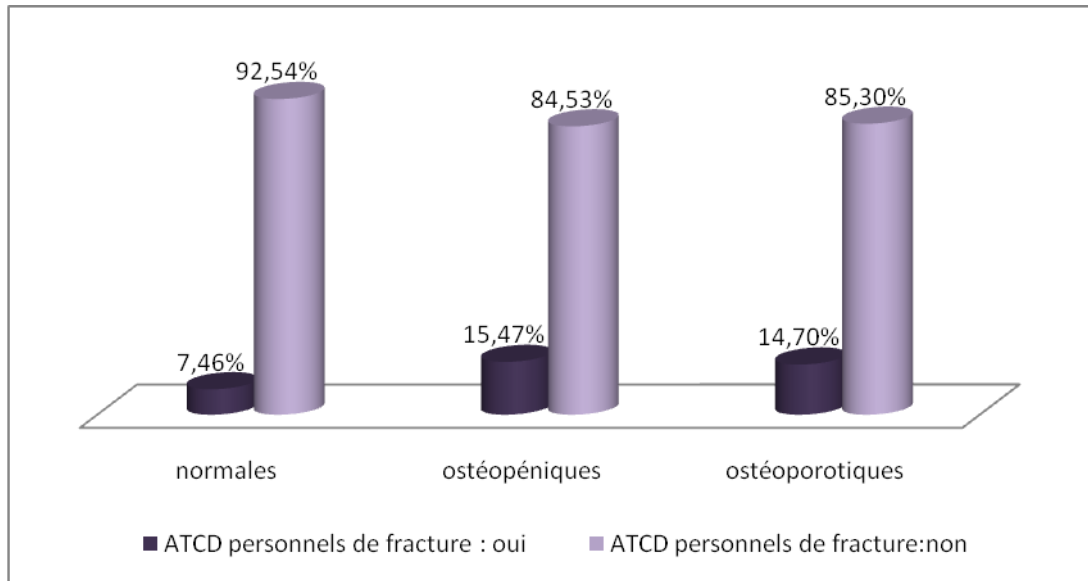


Figure 9 : Répartition des antécédents personnels de fracture dans la population étudiée.

3. Résultats de la DMO

- La DMO moyenne des femmes ostéoporotiques était de $0,79 \pm 0,07$ g/cm² [IC 95% ; 0,77-0,81] au niveau du rachis lombaire et de $0,79 \pm 0,09$ g/cm² [IC 95% ; 0,77-0,82] au niveau du col fémoral.
- Celle des femmes ostéopéniques était de $0,95 \pm 0,08$ g/cm² [IC 95% ; 0,93-0,97] au niveau du rachis lombaire et de $0,89 \pm 0,09$ g/cm² [IC 95% ; 0,87-0,91] au niveau du col fémoral.
- Les femmes normales avaient une DMO moyenne de $1,15 \pm 0,12$ g/cm²
[IC 95% ; 1,13-1,18] au niveau rachis lombaire et de $1,07 \pm 0,16$ g/cm²
[IC 95% ; 1,02-1,08] au niveau du col fémoral.

Une comparaison bi variée entre les DMO des trois groupes nous a permis de noter que :

- Au niveau du RL

Les femmes normales avaient une DMO moyenne significativement plus élevée par rapport aux femmes ostéopéniques ($p < 0.001$) et celles ostéoporotiques ($p < 0.001$).

Les femmes ostéopéniques avaient une DMO moyenne très significativement plus grande par rapport aux femmes ostéoporotiques ($p < 0.001$).

- Au niveau du CF

Les femmes ostéoporotiques ont la plus basse DMO dans l'ensemble de la population, avec une différence très significative ($p < 0.001$).

Les femmes ostéopéniques ont une DMO moyenne significativement plus basse que celle des femmes normales ($p < 0.001$).

Ces résultats sont illustrés par la figure 10.

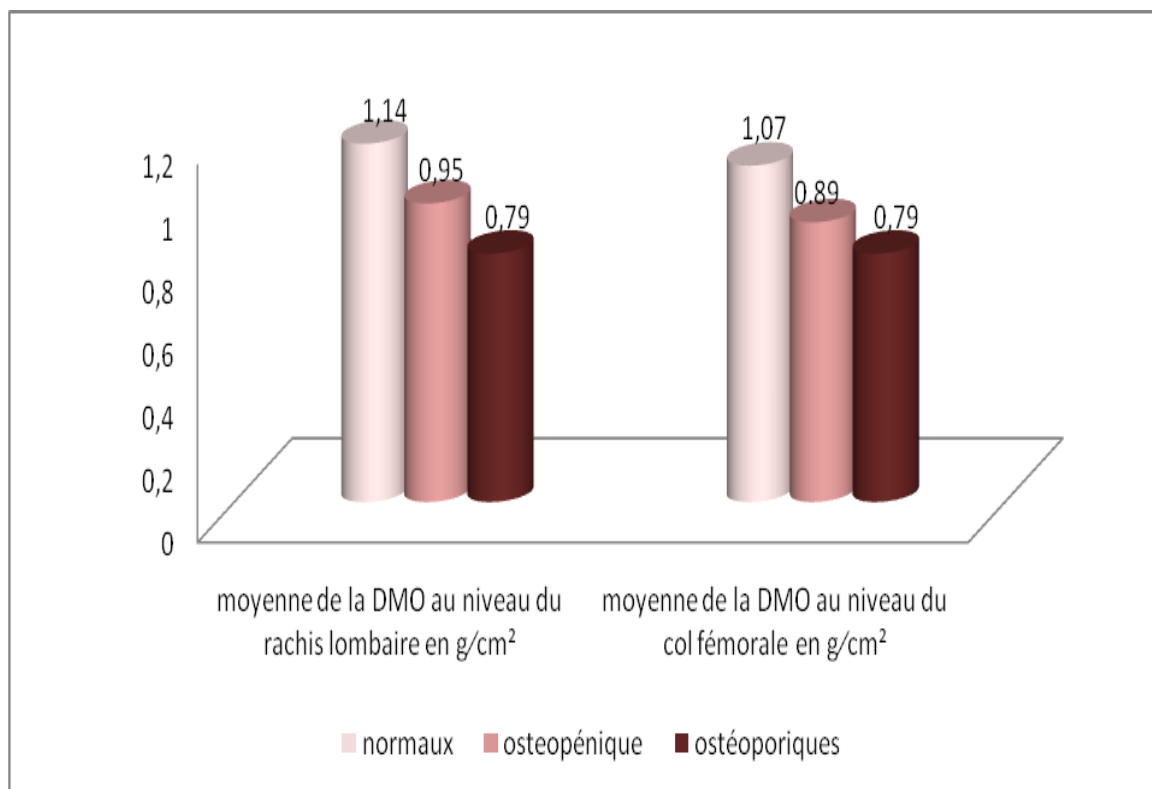


Figure 10 : Diagramme des moyennes de DMO au niveau du col fémoral et de rachis lombaire

4. Résultats des analyses biochimiques

Les caractéristiques biochimiques de la cohorte étudiée sont répertoriées dans le tableau IV.

Tableau IV: Caractéristiques biochimiques

	Normales N=68	Ostéopéniques N=84	Ostéoporotiques N=70	P
PTH (pg/ml)	43.34±21.50	30.84±14.77	39.16±30.88	0.003
Calcium (mg/l)	98.45±16.40	97.39±6.38	95.74±10.01	0.398
Créatinine (mg/l)	8.50±1.99	8.60±1.89	8.08±2.45	0.425
Ostéocalcine (ng/ml)	20.15±9.37	21.21±8.97	26.90±14.55	0.001
Cross laps (ng/ml)	0.32±0.25	0.65±3.01	0.38±0.26	0.503
Phosphore (mg/l)	41.73±9.83	38.83±5.38	39.61±13.86	0.299
PAL (U/L)	84.28±26.84	80.94±27.27	89.45±35.48	0.236

4.1. Ostéocalcine

Pour un intervalle de confiance de 95%, la valeur moyenne de l'ostéocalcine sérique est indiquée, selon le groupe, dans le tableau V et la figure 11.

Tableau V : L'ostéocalcine sérique moyenne dans chaque groupe.

Groupe	Moyenne ±écart type (ng/ml)	Borne <	Borne >
Normal	20.15±9.37	17.86	22.43
Ostéopéniques	21.21±8.97	19.25	23.17
ostéoporotiques	26.90±14.55	23.37	30.42

Une comparaison bivariée entre les trois groupes montre que la valeur moyenne de l'ostéocalcine sérique est significativement plus élevée chez les femmes ostéoporotiques par rapport aux femmes ostéopéniques ($p=0.002$) et celles normales ($p=0.001$).

Néanmoins, il n'y a pas de différence significative entre les femmes ostéopéniques et les femmes normales ($p=0.56$).

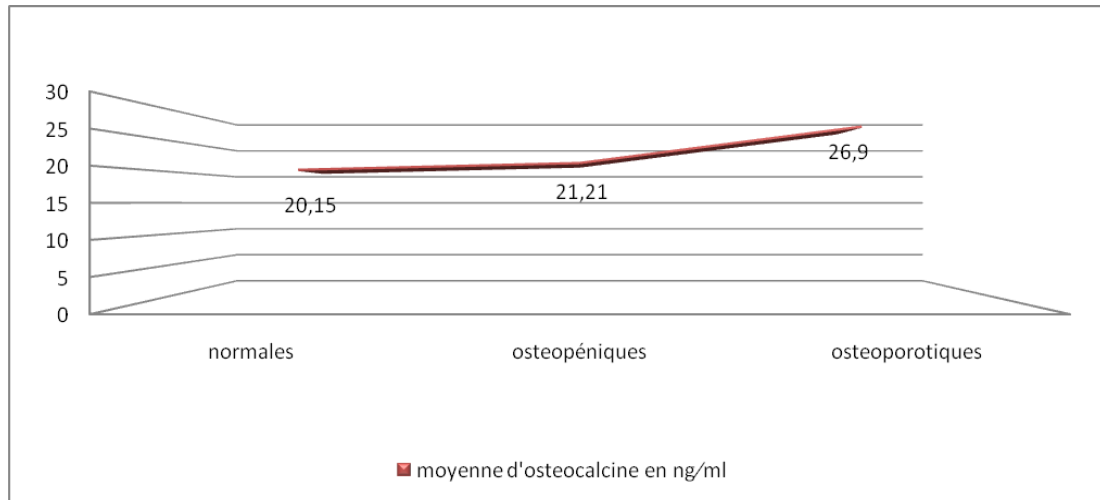


Figure 11 : Diagramme des moyennes du taux d'ostéocalcine sérique dans les différents groupes.

4.2. PTH

Le taux moyen de PTH sérique dans chaque groupe est représenté dans la figure 12.

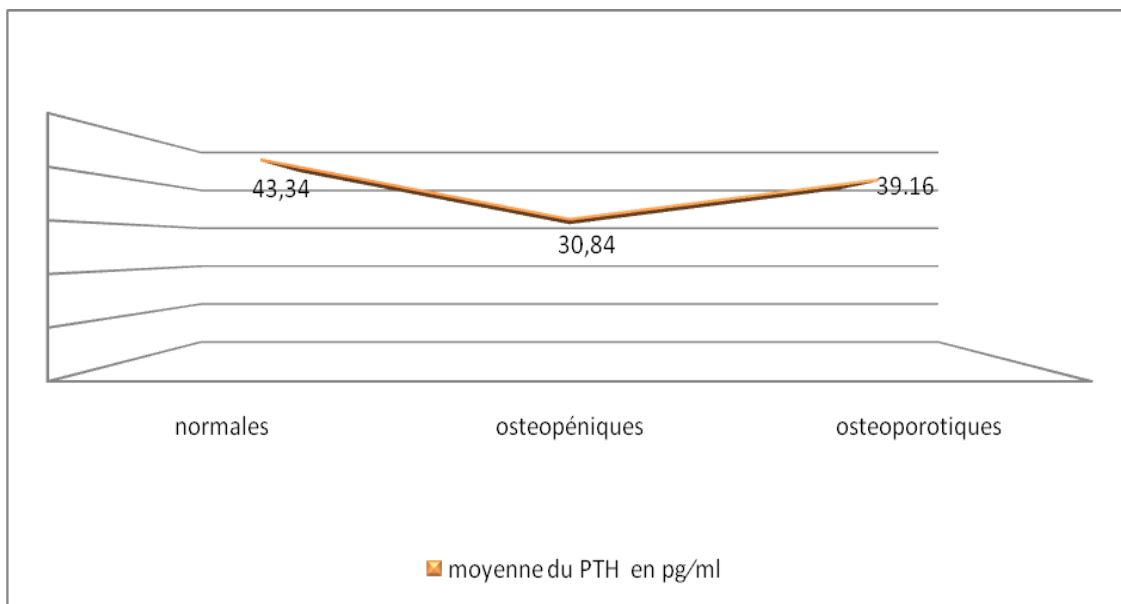


Figure 12 : Diagramme des moyennes du taux sérique de PTH.

La comparaison bi variée des moyennes entre les trois groupes montre que :

Le taux moyen de PTH chez les femmes ostéoporotiques était significativement plus élevé que celui des femmes ostéopéniques ($p=0.028$).

Mais il n'y avait pas de différence significative entre les femmes ostéoporotiques et les femmes normales ($p=0.29$).

4.3. Cross laps

La valeur moyenne du cross laps sérique dans chaque groupe est indiquée dans la figure 13.

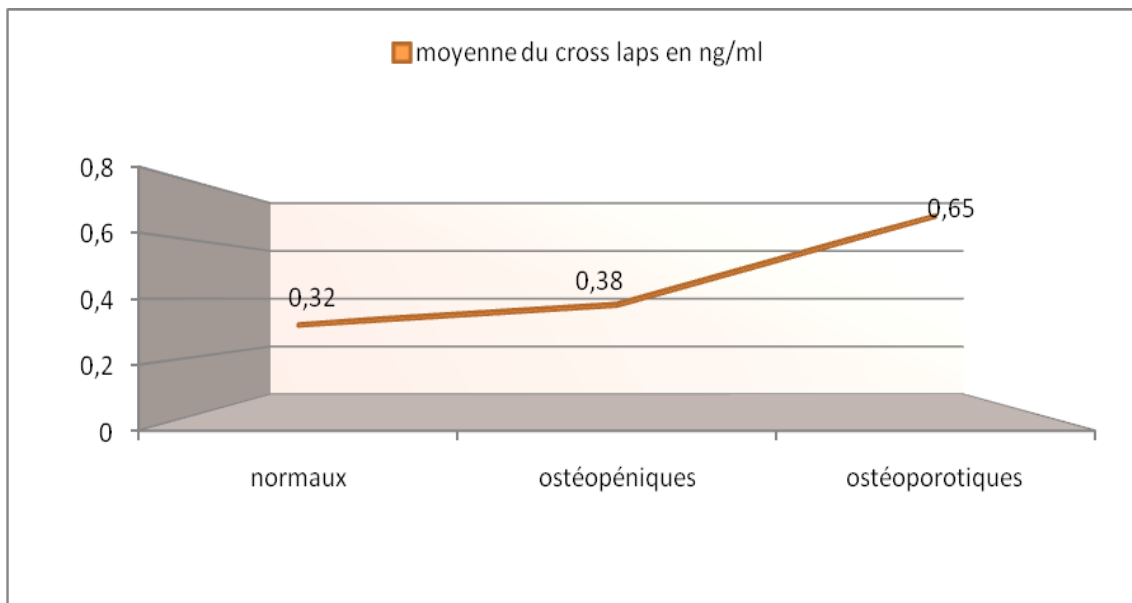


Figure 13: Diagramme des valeurs moyennes du cross laps

La comparaison bi variée n'a montré aucune différence significative entre les trois groupes ($p>0.05$).

4.4. Activité enzymatique des PAL

Les résultats de l'activité enzymatique moyenne des PAL dans chaque groupe de la présente cohorte sont représentés par la figure 14.

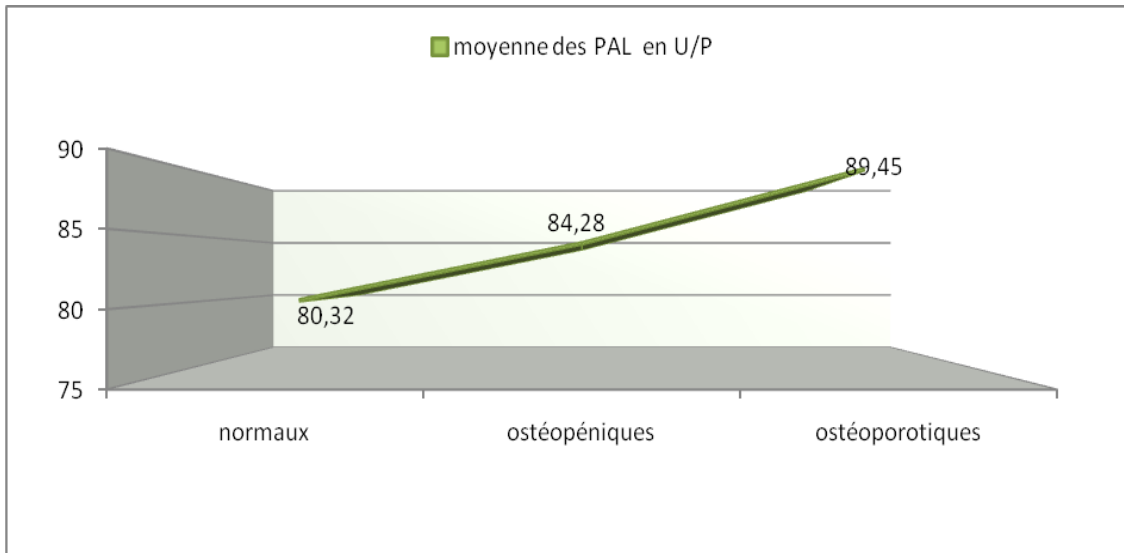


Figure 14 : Diagramme des résultats de l'activité enzymatique moyenne des PAL

La comparaison multiple des résultats de l'activité enzymatique moyenne montre que la différence n'est pas significative entre femmes ostéoporotiques et ostéopéniques ($89,45 \pm 35,48$ versus $84,28 \pm 26,84$; $p=0,39$) et entre femmes ostéoporotiques et femmes normales ($89,45 \pm 35,48$ versus $80,94 \pm 27,27$; $p=0,09$) et entre femmes ostéopéniques et femmes normales ($84,28 \pm 26,84$ versus $80,94 \pm 27,27$; $p=0,56$).

4.5. Risque fracturaire (RF)

Les résultats du calcul du risque fracturaire dans les trois groupes de la cohorte étudiée sont répertoriés dans le tableau VI et la figure 15.

Tableau VI : Moyenne du risque fracturaire sur 10ans

	Normales	Ostéopéniques	Ostéoporotiques
Moyenne du RF au niveau de la hanche (RFh) ± écart type	0,145±0,166	0,651±0,696	2,337±3,357
Moyenne du RF majeur d'origine ostéoporotique(RFmo) ±écart type	2,438±0,727	3,965±1,942	6,840±5,927

Le risque fracturaire moyen chez les femmes ostéoporotiques est significativement plus élevé que celui des femmes ostéopéniques et des femmes normales ($p < 0.001$).

Ce risque est significativement plus important chez les femmes ostéopéniques comparativement aux femmes normales ($p = 0.04$).

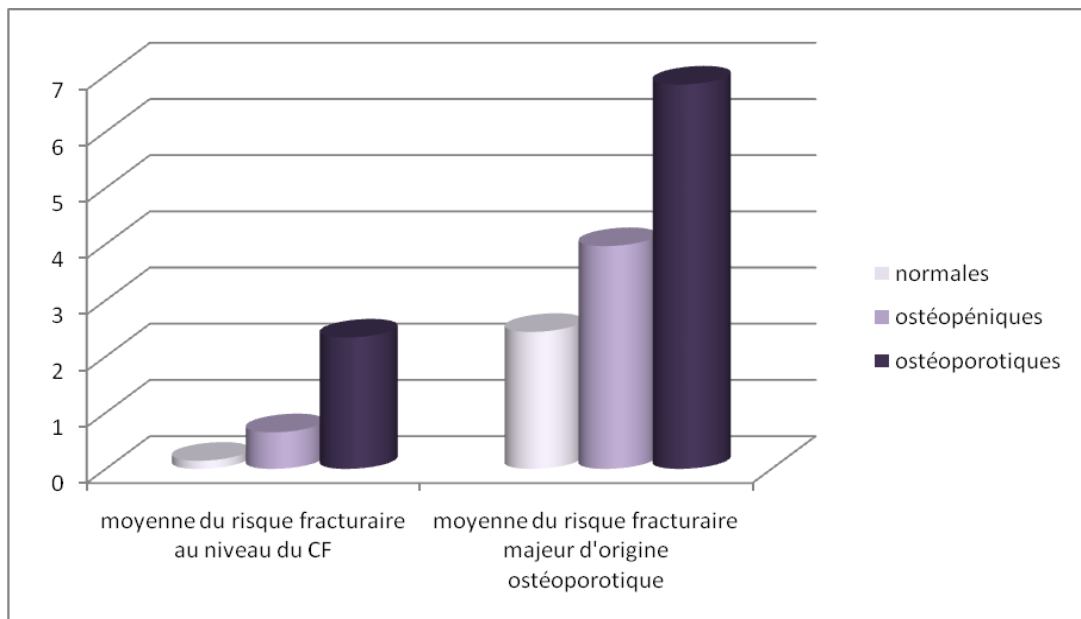


Figure 15 : Risque fracturaire sur 10 ans dans les trois groupes

B. ETUDE DES CORRELATIONS

1. DMO et paramètres cliniques et biologiques (Tableau VII)

Les valeurs de la DMO mesurées au niveau du rachis lombaire corrélaient positivement et significativement avec l'IMC ($p < 0.001$), la calcémie ($p = 0.047$), la composition en matières grasses ($p = 0.006$), négativement avec l'âge ($p < 0.001$) et l'ostéocalcine ($p = 0.007$).

Quant aux résultats de la DMO mesurés au niveau du col fémoral, ils montrent une corrélation négative et très significative avec l'âge ($p < 0.001$) et l'ostéocalcine ($p = 0.01$), positive avec la composition en matières grasses ($p = 0.017$) et la DMO du RL ($p < 0.001$).

Tableau VII : Corrélation de la DMO avec les paramètres cliniques et biologiques

	DMO du RL		DMO du CF	
	r	p	r	P
Age	-0.3	<0.001	-0.39	<0.001
IMC	0.280	<0.001	0.32	<0.001
PTH	-0.10	0.15	-0.115	0.11
créatinine	0.13	0.11	-0.01	0.85
Calcium	0.14	0.047	-0.07	0.28
phosphore	0.13	0.86	-0.02	0.74
PAL	0.003	0.97	0.03	0.67
% en MG	0.19	0.006	0.17	0.017
DMO du RL	-	-	0.60	<0.001
DMO du CF	0.60	<0.001	-	-
ostéocalcine	-0.19	0.007	-0.18	0.01
Cross laps	-0.02	0.73	-0.02	0.74

2. Activité enzymatique des PAL et paramètres cliniques et biologiques (Tableau VIII)

L'activité enzymatique des PAL corrélait positivement et significativement avec le taux sérique de la PTH ($p < 0.001$), l'ostéocalcine ($p < 0.001$) et le calcium ($p = 0.01$).

Tableau VIII : Corrélation de l'activité des PAL avec les paramètres cliniques et biologiques

	PAL	
	R	P
Age	0.18	0.80
IMC	0.030	0.68
PTH	0.39	<0.001
Créatinine	-0.102	0.22
Calcium	0.17	0.01
Phosphore	-0.003	0.68
%en MG	0.108	0.14
DMO du RL	0.003	0.97
DMO du CF	0.03	0.67
Ostéocalcine	0.306	<0.001
Cross laps	0.076	0.30

3. Taux sérique de l'Ostéocalcine et paramètres cliniques et biologiques

Une corrélation positive et très significative de l'ostéocalcine avec le taux de la PTH ($p < 0.001$), la créatininémie ($p = 0.008$) et l'activité enzymatique des PAL ($p < 0.001$) est révélée. Par ailleurs, ce paramètre corrélait négativement et significativement avec la DMO du RL ($p = 0.007$) et celle du CF ($p = 0.01$).

Ces résultats sont reportés dans le tableau IX.

Tableau IX: Corrélation du taux sérique de l'ostéocalcine avec les paramètres cliniques et biologiques

	Ostéocalcine	
	R	P
Age	0.075	0.27
IMC	-0.10	0.14
PTH	0.25	<0.001
Créatinine	0.22	0.008
Calcium	0.04	0.57
Phosphore	-0.04	0.58
PAL	0.306	<0.001
%en MG	0.013	0.85
DMO du RL	-0.19	0.007
DMO du CF	-0.18	0.01
Cross laps	0.044	0.51

4. Taux sérique du cross laps et paramètres cliniques et biologiques

Le cross laps corrélait positivement et très significativement (tableau X) avec la créatininémie ($p=0.009$) et avec la calcémie ($p=0.008$).

Tableau X : Corrélation du cross laps avec les paramètres cliniques et biologiques

	Cross laps	
	R	P
Age	0.07	0.30
IMC	-0.65	0.35
PTH	0.08	0.22
Créatinine	0.22	0.009
Calcium	0.19	0.008
Phosphore	0.029	0.68
PAL	0.76	0.30
%en MG	-0.003	0.96
DMO du RL	-0.024	0.73
DMO du CF	-0.024	0.74
Ostéocalcine	-0.04	0.51

5. Risque fracturaire, DMO du col fémoral et du rachis lombaire et marqueurs du remodelage osseux (Tableaux XI et XII)

Le risque fracturaire au niveau de la hanche corrélait négativement et très significativement avec la DMO du CF ($p < 0.001$) et du RL ($p < 0.001$).

Tableau XI : Corrélation du RF de la hanche avec la DMO et les marqueurs du remodelage osseux

Risque fracturaire au niveau de la hanche		
	R	P
DMO CF	-0.517	<0.001
DMO RL	-0.378	<0.001
Cross laps	-0.20	0.781
Ostéocalcine	0.126	0.072
PAL	0.062	0.401

Le risque fracturaire majeur d'origine ostéoporotique corrélait négativement et très significativement avec la DMO du CF et du RL $p < 0.001$.

Tableau XII : Corrélation du RF majeur d'origine ostéoporotique avec la DMO et les marqueurs du remodelage osseux

Risque fracturaire majeur d'origine ostéoporotique		
	R	P
DMO CF	-0.538	<0.001
DMO RL	-0.391	<0.001
Cross laps	-0.028	0.757
Ostéocalcine	0.098	0.161
PAL	0.051	0.481

C. PARAMETRES PREDICTIFS DE LA DMO DU RACHIS LOMBAIRE (TABLEAU XIII) ET DU COL FEMORAL (TABLEAU XIV)

La régression logistique basée sur la méthode entrée pas à pas, a montré que les principaux paramètres prédictifs de la DMO du rachis sont l'âge, l'IMC, la calcémie et l'ostéocalcine. Ces quatre facteurs expliquaient respectivement 11%, 7.8% et ,2% et 3.9 de la variance de la DMO du rachis.

Concernant la DMO du col fémoral, les principaux paramètres prédictifs sont l'âge, l'IMC et le taux sérique d'ostéocalcine. Ces paramètres expliquaient respectivement 15,9%, 10,8% et 3,5% de la variance de la DMO du col fémoral.

Tableau XIII : Paramètres prédictifs de la DMO du RL

DMO du RL				
variables indépendantes	Coefficient Beta	% de variance	SE	P
Age	-0.006	11	0.0012	<0.001
IMC	0.0006	7.8	0.0024	0.007
PTH	-0.0003	1.2	0.0005	0.46
Calcium	0.0025	2	0.001	0.01
Phosphate	-0.00015	0.01	0.001	0.88
PAL	0.00017	0	0.0003	0.65
% en MG	0.0019	3.8	0.0023	0.42
Ostéocalcine	-0.002	3.9	0.0009	0.03
Cross laps	0.0033	0.06	0.0052	0.52
R²=0.20	F=6.40		P<0.001	

Tableau XIV : Paramètres prédictifs de la DMO du CF

DMO du CF				
variables indépendantes	Coefficient Beta	% de variance	SE	P
Age	-0.007	15.9	0.001	<0.001
IMC	0.009	10.8	0.002	<0.001
PTH	-0.0005	1.5	0.0005	0.28
Calcium	0.0014	0.57	0.00096	0.12
Phosphate	-0.0007	0.06	0.00097	0.45
PAL	0.0004	0.07	0.0003	0.27
% en MG	-0.0001	3.02	0.0022	0.94
Osteocalcine	-0.0017	3.5	0.0009	0.04
Cross laps	-0.0017	0.06	0.004	0.72
	R²=0.25	F=8.12	P<0.001	

SE : erreur standard.

R² : variance ajustée

Discussion



I. OSTEOPOROSE

A. Définition

L'ostéoporose est une maladie chronique invalidante, caractérisée par la réduction de la masse et du contenu minéral osseux et une détérioration de l'architecture trabéculaire osseuse conduisant à une fragilité osseuse. [5]

la mesure de la DMO par absorptiométrie biphotonique aux rayons X a permis une autre définition de l'ostéoporose. On utilise alors l'expression en T-score correspondant au nombre d'écarts –types par rapport à la DMO moyenne obtenue dans une population d'adultes de 20-25 ans du même sexe et de la même origine ethnique.

L'ostéoporose est ainsi définie par une $DMO \leq -2.5$ T-score (c'est-à-dire 2.5 écarts-types au dessous de la moyenne des adultes jeunes quel que soit le site osseux mesuré).

Une situation intermédiaire entre la normalité et l'ostéoporose est appelée ostéopénie qui se définit par une DMO comprise entre -1 et -2.5 T-score.

Normal	DMO > -1 T-score
Ostéopénie	DMO entre -1 et -2.5 T-score
Ostéoporose	DMO < ou = -2.5 T-score
Ostéoporose sévère ou compliquée	Ostéoporose avec une ou plusieurs fractures ostéoporotiques

Cette définition densitométrique souligne également le fait que l'ostéoporose n'est pas obligatoirement accompagnée de fracture mais se

caractérise par une augmentation du risque fracturaire (chaque diminution de DMO d'un écart-type doublant approximativement le risque fracturaire). Lorsque des fractures sont associées à une DMO basse, on parle d'ostéoporose sévère ou compliquée. [6]

B. Epidémiologie

1- Données générales

L'ostéoporose est devenue un véritable problème de santé publique. Cela s'explique en partie par l'augmentation importante de l'espérance de vie en un siècle dépassant actuellement de 30 ans l'âge de la ménopause qui est autour de 50 ans.

Sa compréhension nécessite de rappeler son importance épidémiologique :

- L'ostéoporose est rare avant 50 ans. Sa prévalence est de 20 % vers 65 ans et de 40 % à 75 ans [7].
- L'ostéoporose affecte plus de deux cents millions (200 millions) de femmes dans le monde entier. Ses conséquences fracturaires sont une cause de mortalité et de morbidité importante [8].
- De nombreuses études d'épidémiologie descriptive ont montré que le nombre annuel de fractures ostéoporotiques est en constante augmentation depuis une soixantaine d'années, en relation avec le vieillissement de la population mondiale.
- La fracture la plus importante est celle vertébrale qui est souvent un signe précoce d'ostéoporose avant la cascade vertébrale : une femme sur cinq a une nouvelle fracture vertébrale dans l'année suivant sa première

fracture vertébrale et a un risque relatif de fracture fémorale multiplié par trois.

- Les fractures les plus fréquemment rencontrées après celle des vertèbres sont celles touchant l'extrémité inférieure du radius (poignet) et supérieure du fémur (hanche).
- La fracture la plus grave est celle du col fémoral : une femme sur cinq décédera de ses complications dans la première année. Son épidémiologie est utilisée comme indicateur de l'épidémiologie de l'ostéoporose dans le monde [9].
- Seulement 19% des femmes ayant eu une fracture, reçoivent un traitement de l'ostéoporose.
- La race blanche est plus exposée que la race noire qui a une masse osseuse supérieure. L'ostéoporose est en effet beaucoup plus rare en Afrique.
- Des études comparatives montrent qu'en Amérique du Nord, les femmes noires ont, par rapport aux blanches, un contenu minéral osseux de 5 à 10 % plus élevé et une densité minérale osseuse plus élevée de 5 %.
- Dans la race jaune, les travaux sont contradictoires : cette race est la plus exposée.

2- L'ostéoporose au Maroc

Il y a très peu d'études épidémiologiques concernant l'ostéoporose au Maroc.

Dans une étude menée dans la région de Rabat-Salé-Zemmour-Zaïr [8], l'incidence de l'ostéoporose est estimée à près de 52,1 pour 100 000 habitants pour les femmes et de 43,7 pour 100000 pour les hommes (chiffre intermédiaire entre les hautes incidences observées en Europe et aux USA et les faibles incidences observées en Afrique Noire).

L'incidence des fractures du col chez le sujet âgé de plus de 50 ans a également été évaluée dans cette étude (figure 16).

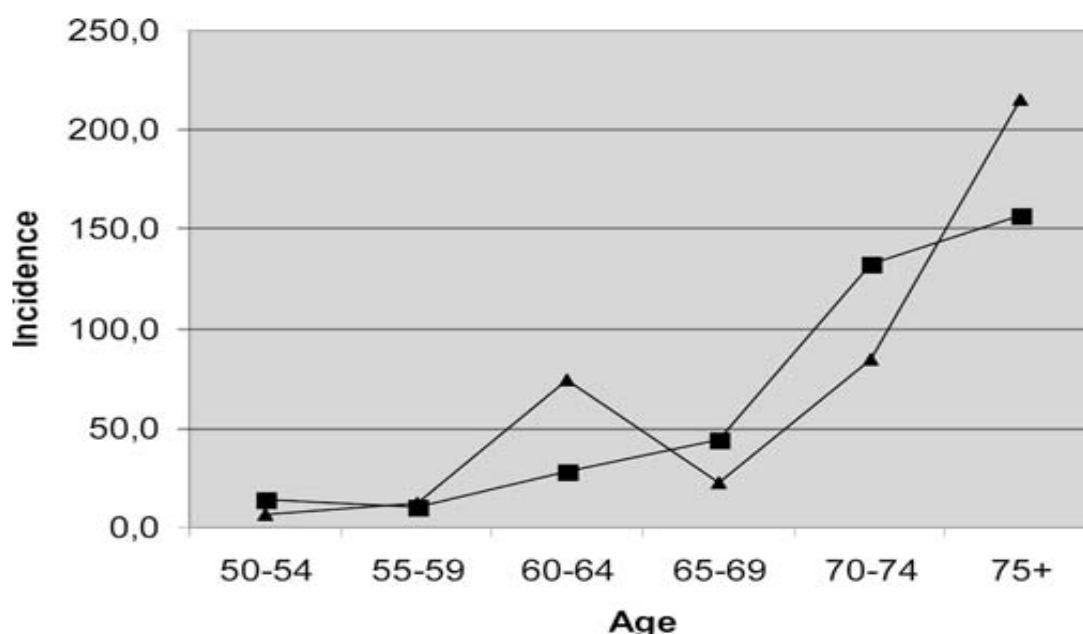


Figure 16: Incidence des fractures de la hanche chez les hommes (carré) et les femmes (triangle) dans la région de Rabat en 2002 [8]

C. Remodelage osseux dans l'ostéoporose

L'os est un tissu en perpétuel renouvellement. Le remodelage osseux est un processus complexe au cours duquel de l'os « ancien » est détruit et remplacé par de l'os « neuf » sous l'action couplée de deux types de cellules : les

ostéoclastes, responsables de la destruction osseuse (ou résorption) et les ostéoblastes, responsables de la formation osseuse. La perte osseuse associée à la ménopause, au vieillissement ou à certaines pathologies, est obligatoirement due à une balance négative entre l'activité ostéoclastique et l'activité ostéoblastique (c'est-à-dire que la résorption excède la formation) [10].

Ce phénomène appelé remodelage osseux s'effectue dans des unités de remodelage d'environ 100 µm de diamètre, les BMU pour Bone Modeling Units. Ces BMU, situées aussi bien dans l'os cortical que dans l'os trabéculaire, sont indépendantes et ne sont pas activées en même temps (adulte jeune 10 % activées). Chez l'adulte, chaque cycle de remodelage comprend une phase de résorption osseuse (durée d'environ 1 à 2 semaines) suivie d'une phase de formation osseuse sur une période d'environ 3 mois [11].

Différentes étapes ont été définies durant le remodelage osseux :

➤ *Phase de quiescence*

Cette phase, dans des conditions normales, peut être longue et durer des années. Elle se caractérise par la présence, à l'état latent, de cellules bordantes (cellules aplaties provenant des ostéoblastes et formant une couche cellulaire à la surface de la matrice nouvellement formée) recouvrant la majorité de la surface osseuse empêchant ainsi l'accès de cette surface aux ostéoclastes.

➤ *Phase d'activation*

Cette phase qui est sous la dépendance de signaux hormonaux et physiques est caractérisée par la migration vers la surface osseuse des préostéoclastes ; la fusion de ces cellules immatures aboutit à la formation des ostéoclastes, grosses cellules polynucléées.

Sous l'action conjuguée de la PTH, de la 1,25(OH)₂ vitamine D₃ et de la prostaglandine E₂, les cellules bordantes vont se rétracter.

Les ostéoclastes vont s'attacher à la matrice osseuse. Cette association est assurée par une intégrine (la b₃av) spécifique de l'ostéopontine, cette phase d'attachement est nécessaire pour que ces cellules puissent exercer leur action de résorption osseuse.

➤ ***Phase de résorption***

Une fois associée à la matrice osseuse, les ostéoclastes, qui possèdent une pompe à protons de type vacuolaire [12], vont acidifier le micro compartiment (pH 5) par libération de protons, cette acidification va permettre la dissolution de la matrice minérale. Les ostéoclastes vont également synthétiser et sécréter dans le micro-compartiment plusieurs enzymes (cathepsines, hydrolases.). Qui vont dégrader la composante organique de la matrice osseuse.

Cette double action se traduit par la formation d'une cavité appelée lacune de résorption (**Figure 17**). Les ostéoclastes agissent par petits groupes pour creuser profondément la substance de l'os compact, la cavité néoformée va voir se mettre en place un capillaire sanguin au centre du tunnel dont les parois vont se tapisser d'ostéoblastes.

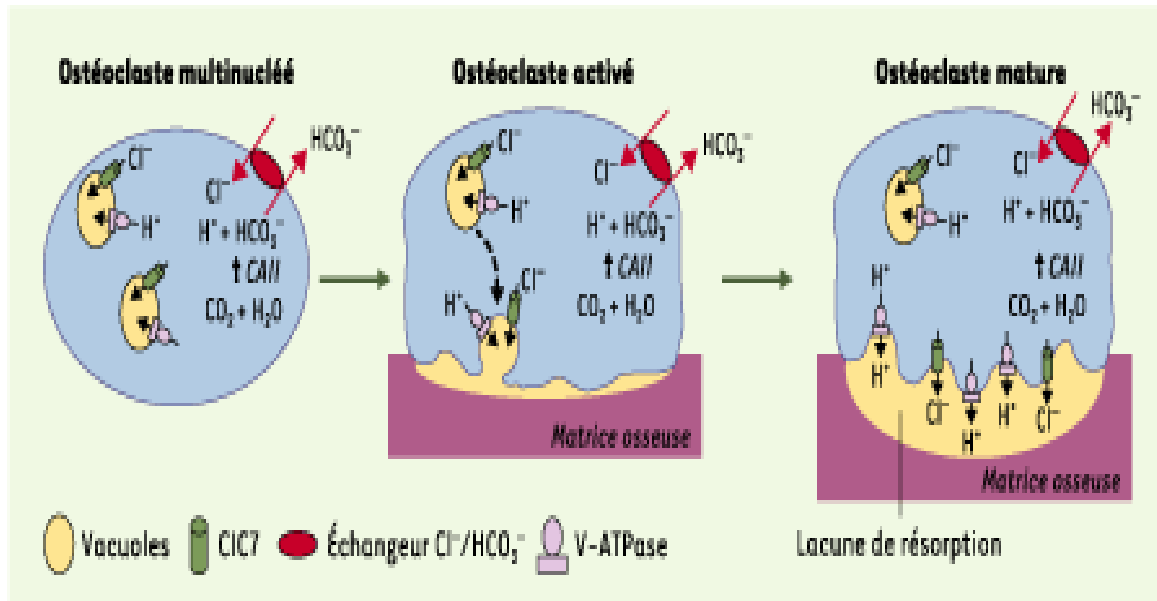


Figure 17 : Mécanismes d'acidification de la lacune de résorption [13].

➤ Phase d'inversion du processus

La dégradation de la matrice osseuse va se traduire par une augmentation du calcium dans la cavité de résorption. Ce calcium est absorbé par la cellule pour être ensuite relargué dans l'espace extra-cellulaire. Au cours du transit cellulaire, l'augmentation de la concentration en calcium va induire une désorganisation des phénomènes d'adhésion, entre autres la dissociation intégrine-ostéopontine.

De plus, lors de la phase d'activation, les ostéoclastes vont libérer des facteurs de croissance (TGFb) qui, stockés dans la cavité osseuse, attireront les préostéoblastes qui vont se différencier en ostéoblastes.

➤ ***Phase de formation***

La mise en place du processus de formation osseuse s'effectue au travers de la prolifération des ostéoblastes matures.

L'apposition par ces cellules de couches concentriques d'os néoformé et non calcifié (ostéoïde) va permettre de combler la lacune de résorption. Seul l'étroit canal, qui contient le vaisseau sanguin, persistera. Cette fabrication est un phénomène rapide (cette nouvelle matrice atteindra une épaisseur de 20 µm en 1 mois). Au cours de cette formation osseuse, certains ostéoblastes vont être piégés dans la matrice osseuse néoformée ; ils constitueront les ostéocytes.

Le processus de minéralisation de l'ostéoïde se met en place progressivement.

L'ensemble des phases du remodelage osseux est illustré dans la **Figure 18**.

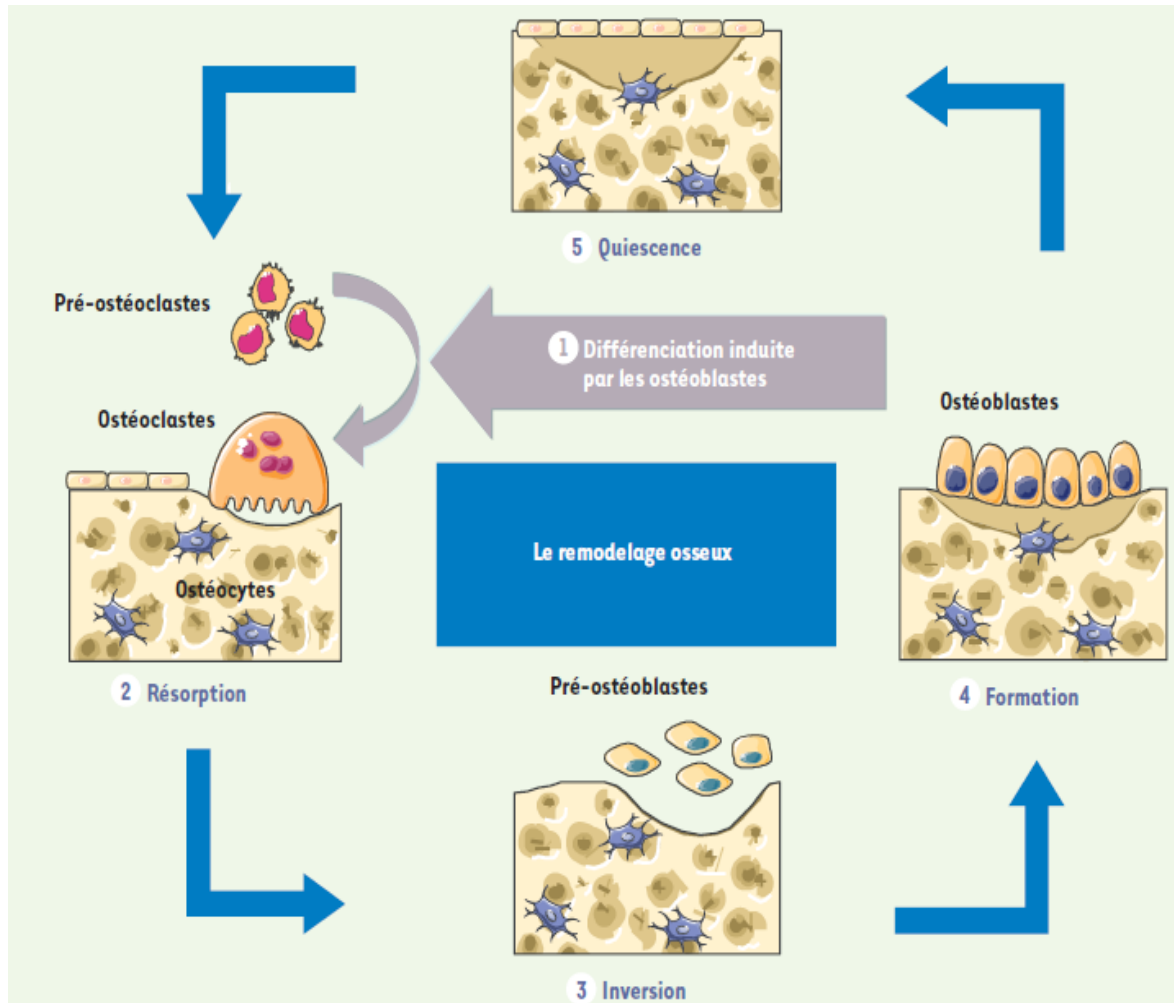


Figure18 : Le processus de remodelage osseux [14]

Le processus du remodelage osseux n'est pas totalement efficace, ainsi, un infime déficit osseux persiste après chaque cycle excepté pendant la croissance. Au cours de la vie, le remodelage osseux passe par trois phases.

Une phase de croissance, où le capital osseux se positive. Au cours de cette phase, les ostéoblastes synthétisent plus de matrice osseuse par rapport à l'activité de résorption. Cette phase passe par un maximum, atteint aux environs de trois ans après la puberté ; ce pic de masse osseuse est différent d'un individu à l'autre. Une phase d'équilibre va suivre cette phase de croissance et se

prolongera jusqu'aux environ de 35 ans. Cette phase est caractérisée par une balance osseuse équilibrée. Enfin, après cette phase d'équilibre, se met en place une phase de déficit qui persistera toute la vie. Cette phase est plus prononcée chez la femme que chez l'homme et présentera un maximum durant les 5 à 6 années post-ménopausiques. La perte osseuse observée correspond à un déséquilibre entre l'activité de formation osseuse, assurée par les ostéoblastes et la quantité d'os détruit par les ostéoclastes. [15]

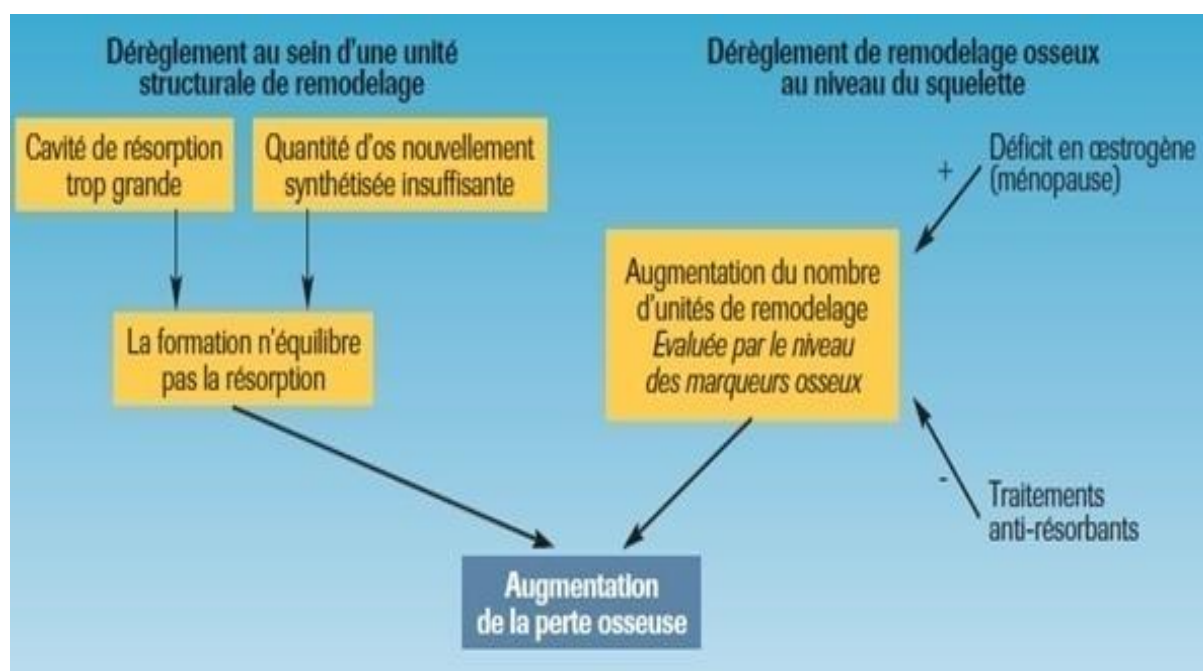


Figure 19 : les dérèglements du remodelage responsables de l'ostéoporose post-ménopausique. [16]

D .Evaluation de la perte osseuse

La perte osseuse, plus ou moins rapide, peut être appréciée par la répétition des mesures ostéodensitométriques mais, surtout, par le dosage des marqueurs biochimiques sensibles et spécifiques reflétant la formation osseuse et sa résorption [17].

1. Mesure de la masse osseuse ou ostéodensitométrie

La mesure de masse osseuse est hautement prédictive du risque de fracture ostéoporotique, en particulier chez la femme en post-ménopause. Mais, en raison des autres facteurs qualitatifs impliqués, son résultat devra être confronté aux autres informations disponibles et en particulier l'âge, les antécédents fracturaires personnels et familiaux, le contexte étiologique de l'ostéoporose (ménopause, corticothérapie, intoxication alcoolotabagique...) et le risque de chute.

1.1. Les indications de la densitométrie osseuse [18]

Les indications de la densitométrie sont particulièrement nombreuses :

- Le dépistage à la ménopause pour inciter à la mise en route d'un traitement préventif de la perte osseuse et des fractures.
- Le dépistage de l'ostéoporose vers 65 ans chez les femmes dont la ménopause n'est pas traitée. Cette indication de dépistage systématique vers 65 ans n'est cependant pas totalement consensuelle en France ;

- Le dépistage de l'ostéoporose chez les hommes et les femmes qui présentent un contexte pathologique (ou thérapeutique) associé à la survenue d'une ostéoporose secondaire : syndrome de Cushing, hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, hypogonadisme, anorexie mentale, dénutrition, syndrome de malabsorption, maladie digestive chronique, immobilisation prolongée, intoxication alcoolique ou tabagique, corticothérapie prolongée, chimiothérapie, traitement par les anti-aromatases, les anti-androgènes, les hormones thyroïdiennes ;
- La confirmation du caractère ostéoporotique d'une fracture et en particulier à l'occasion d'une fracture de l'avant-bras ou d'une première fracture vertébrale, survenue après une chute ou un traumatisme minime ;
- L'évaluation de l'efficacité des traitements reste une indication discutée.

Le gain de densité osseuse observé avec les thérapeutiques usuelles (bisphosphonates, estrogènes, raloxifène) est assez modeste. Il n'existe qu'une faible corrélation entre le gain de masse osseuse et l'efficacité antifracturaire (parce que les traitements agissent aussi sur la qualité osseuse). Enfin, la reproductibilité des mesures constitue un facteur limitant : les variations de densité osseuse, observées chez un même individu, ne sont significatives, en pratique, que si elles dépassent 3 % sur le rachis et 5 % sur l'ESF.

1.2. Techniques

✓ *L'absorptiométrie monophotonique à rayons X*

C'est une méthode simple, peu onéreuse, reproductible mais qui reste réservée à l'étude des os superficiels (radius, calcaneum).

✓ *La tomодensitométrie quantitative (QCT : quantitative computed tomography)*

Elle permet de mesurer une densité minérale osseuse vraie (par unité de volume) et une étude séparée du tissu osseux trabéculaire et cortical de la vertèbre

✓ *L'exploration par les ultrasons [19]*

✓ *L'absorptiométrie biphotonique à rayons X [20]*

C'est la méthode de référence et la méthode la plus utilisée peu irradiante, reproductible, rapide et très polyvalente elle permet de mesurer la densité osseuse sur les sites habituels des fractures : avant-bras, rachis, ESF.

Son utilisation chez la femme après la ménopause a été validée par de nombreuses études longitudinales.

1.3. Sites de mesure

Différents sites de mesure de la DMO sont possibles :

➤ ***Mesure vertébrale antéropostérieure***

➤ ***L'extrémité supérieure du fémur (ESF)***

➤ ***Le poignet***

➤ ***En pratique***

- Avant 70 ans, la mesure couplée du rachis lombaire et de l'ESF apporte toutes les informations utiles ;
- Après 70 ans, la mesure de l'ESF seule peut être suffisante car la mesure lombaire est souvent artéfactée par l'arthrose ;
- La mesure du poignet n'est utile en routine que chez les patients pour qui les autres sites ne sont pas mesurables (arthrose lombaire et deux prothèses totales de hanche par exemple).

1.4. Résultat et mode d'expression

Les résultats peuvent être exprimés selon trois modalités :

- **En fonction de la valeur absolue, c'est-à-dire en g/cm²** : cette densité surfacique est bien sûr difficile à interpréter pour le clinicien en l'absence de valeur de référence.

De plus, ces valeurs absolues de densité osseuse, exprimées en g/cm², diffèrent selon les constructeurs. Cette densité surfacique est cependant intéressante à prendre en compte pour comparer deux mesures faites (sur le même appareil) à quelques années d'écart, afin de calculer le gain ou la perte osseuse. Il est également utile de vérifier lors de la mesure lombaire qu'il

n'existe pas une différence majeure entre les trois vertèbres choisies en raison par exemple d'une discarthrose L4- L5 ;

- **En fonction du Z-score** qui mesure l'écart, exprimé en déviation standard, entre la valeur du patient et la valeur moyenne des sujets normaux de même âge et même sexe. Cette présentation est exactement la même que celle utilisée en pédiatrie pour les courbes de taille et de poids des enfants ;

- **En fonction du T-score** qui est le critère habituel d'interprétation et qui mesure l'écart, exprimé en déviation standard, entre la valeur du patient et la valeur moyenne des adultes jeunes du même sexe.

La densité osseuse « idéale », associée au risque de fracture ostéoporotique le plus faible, est celle des sujets jeunes entre 20 et 30 ans. Il est donc logique, pour évaluer le risque de fracture, de mesurer l'écart entre cette densité osseuse « idéale » et celle du patient. C'est bien cet écart qui est traduit par le T-score.

En revanche, il est clair que la valeur du T-score dépend des caractéristiques de la population de référence qui aura été choisie. Un individu, dont le T-score est à -2 , peut être mesuré à $-2,5$ si l'on change la population de référence en choisissant par exemple des patients « super normaux » (sportifs, non fumeurs, avec une forte ration calcique alimentaire etc.)

De même la valeur du T-score peut varier en fonction des sites de mesure, de l'âge du patient et du contexte étiologique.

2. le dosage des Marqueurs biologiques du remodelage osseux

Il fera l'objet du paragraphe suivant.

II. MARQUEURS DU REMODELAGE OSSEUX

A. Quels sont ces marqueurs ?

Le niveau de remodelage osseux est une des composantes de la qualité osseuse car son augmentation entraîne une perte osseuse et des désordres architecturaux. Le remodelage peut être exploré grâce à des marqueurs biochimiques. Ceux-ci dérivent des protéines de la matrice extracellulaire, qu'elles soient apposées par les ostéoblastes ou encore dégradées par les ostéoclastes. Les dosages sériques ou urinaires de ces protéines sont un bon reflet de l'activité des cellules osseuses, aussi bien leur nombre que leur activité.

Ces marqueurs sont nombreux et peuvent être dosés dans le sang ou dans les urines.

L'exploration des marqueurs biochimiques du remodelage osseux a participé, au cours des dernières années, à l'amélioration de la connaissance des mécanismes physiopathologiques de l'ostéoporose.

Cependant, la place devant être occupée en pratique courante par cette exploration parmi les examens complémentaires utilisés au cours de l'ostéoporose n'est pas aujourd'hui clairement établie. [21, 22, 23-24].

1. Marqueurs classiques (Tableau XV)

1.1. De résorption

✓ *Molécules de pontage du collagène osseux*

Dans la matrice extracellulaire, les fibrilles de collagène nouvellement déposées sont stabilisées par des molécules de pontage (*cross-links*) intra- et intermoléculaires. Les principales molécules de pontage du collagène du tissu osseux sont la désoxypyridinoline (D-Pyr) et la pyridinoline (Pyr). La Pyr est le *cross-link* le plus abondant dans la plupart des tissus. La D-Pyr est la plus abondante dans l'os et on considère qu'elle est le marqueur osseux le plus spécifique. En effet, l'os est le plus grand réservoir de collagène et son remodelage est plus rapide que celui des autres tissus collagéniques. Le fait que de fortes corrélations lient les taux de D-Pyr aux taux de résorption osseuse mesurés par des traceurs radiocinétiques renforce cette conclusion [25]. Parce qu'elles ne sont formées qu'au stade final de la formation des fibrilles collagéniques, qu'elles ne sont pas affectées par la dégradation du collagène néosynthétisé ni métabolisées ou réutilisées dans la biosynthèse collagénique, Pyr et D-Pyr constituent des marqueurs sensibles de la dégradation osseuse. La Pyr et la D-Pyr sont excrétées dans les urines sous forme libre (40 % à 50 %) et sous forme peptidique (50 % à 60 %). Des techniques de dosage des pyridinolines totales (libres et liées aux peptides) utilisant l'hydrolyse acide de l'urine (pour libérer les formes conjuguées et liées aux peptides), l'extraction en phase solide, la séparation par passage sur colonne HPLC, en phase inverse et la détection fluorimétrique ont été mises au point [26]. De nombreux kits commerciaux sont maintenant disponibles, mesurant à la fois la D-Pyr et la Pyr, les dosages se faisant par *enzyme linked immunosorbent assay* (Elisa) ou par *immunoassay* direct [27].

Tableau XV: Marqueurs Classiques du remodelage osseux [28]

Marqueurs de formation	Marqueurs de résorption
<ul style="list-style-type: none">- Ostéocalcine (OC)- Ostéocalcine non carboxylée- Phosphatase alcaline osseuse (PAO)- P1CP- P1NP	<ul style="list-style-type: none">- Phosphatase acide tartrate résistante (TRAP)- Hydroxyproline- Pyridinoline- Désoxypyridinoline (DPD)- Télopeptides du collagène de type I : β CTX (β cross-laps) et NTX- αCTX (α cross-laps)- CTX-MMP (ICTP)- Peptide hélicoïdal 620-633

✓ *Télopeptides associés aux molécules de pontage*

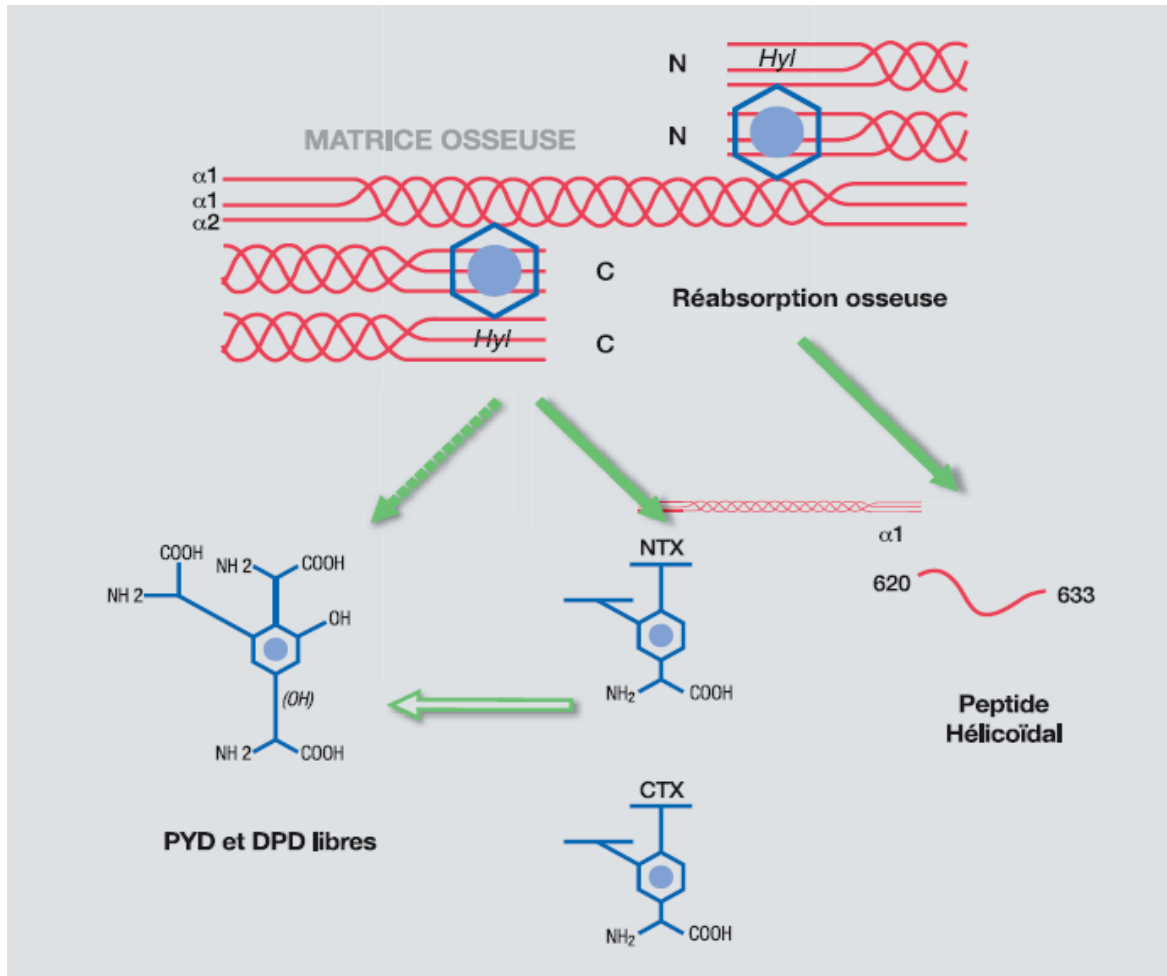


Figure 20: Fragments du collagène de type I
Marqueurs spécifiques de la résorption osseuse. [29]

Dans la matrice osseuse, les molécules de collagène de type I (formées par l'association en triple hélice de 2 chaînes alpha 1 et d'une chaîne alpha 2) sont liées entre elles par des molécules de pontage [pyridinoline (PYD) et désoxypyridinoline (DPD)] au niveau des téllopeptides amino (N) et carboxy (C) terminaux. La pyridinoline se différencie de la désoxypyridinoline par la présence d'un groupement hydroxyle (OH) représenté en italique sur le schéma.

Ces molécules assurent la stabilité des fibres de collagène au sein de la matrice osseuse.

Au cours de la résorption ostéoclastique de la matrice osseuse, des fragments du collagène provenant soit des télépeptides (CTX, NTX) soit de la région hélicoïdale (peptide $\alpha 1$: 620-633) sont libérés dans la circulation et excrétés dans les urines. Une partie des peptides de la pyridinoline est secondairement dégradée en PYD et DPD libres au niveau du rein. [29]

Le développement d'anticorps spécifiques aux séquences des régions non hélicoïdales des télépeptides du collagène ont donné le jour à des dosages connus sous le nom de télépeptide NH₂-terminal (NTX) et de télépeptide COOH-terminal ou CTX. Un essai biologique basé sur un anticorps monoclonal, dirigé contre un télépeptide isolé à partir d'urines d'un patient pagétique, a été développé [30]. Cet anticorps reconnaît spécifiquement une séquence du télépeptide $\alpha 2$ -(I)-N pour laquelle la lysine est impliquée dans le pontage trivalent [31, 32, 33].

*✓ Modifications post-traductionnelles du collagène de type I :
marqueurs biologiques de la qualité de la matrice osseuse.*

Les marqueurs biologiques décrits ci-dessus apportent des informations sur les modifications quantitatives du remodelage osseux. L'identification de marqueurs biologiques reflétant des altérations qualitatives de la matrice osseuse est susceptible d'apporter des informations complémentaires sur les déterminants de la fragilité osseuse, notamment sur les propriétés mécaniques de ductilité, la rigidité osseuse étant essentiellement déterminée par le contenu en minéral [34,35]. Le collagène de type I, constituant organique majoritaire de la

matrice osseuse, est le siège de plusieurs modifications post traductionnelles dépendantes de processus enzymatiques ou spontanés. Celles-ci sont probablement à l'origine des propriétés mécaniques de la matrice organique.

Les modifications post-traductionnelles enzymatiques comprennent notamment l'hydroxylation des résidus de proline et de lysine, la glycosylation des résidus d'hydroxylisine essentiellement par le galactose et la formation des molécules de pontages au niveau des télépeptides [36,37]. Des études biochimiques comparant des pièces osseuses de patients ostéoporotiques et de sujets sains ont montré des altérations de ces processus avec, notamment, une hyperhydroxylation des résidus de lysine et une diminution de la concentration de certaines molécules de pontage du collagène [38–39].

Les modifications post-traductionnelles spontanées du collagène comprennent les produits glycatés de Maillard (ou advanced glycation end products [AGEs]) et l'isomérisation des acides aspartiques. De nombreux produits glyqués ont été décrits. Certains forment des pontages intermoléculaires comme la pentosidine – aujourd'hui le produit glycaté de Maillard le mieux caractérisé – ou la vesperlysine [35]. Chez le sujet non diabétique, la concentration de pentosidine augmente de manière exponentielle avec l'âge dans l'os cortical [40] et le plasma [41]. Des taux osseux et plasmatiques élevés de pentosidine et de CML ont également été rapportés chez des patients ostéoporotiques par rapport à des sujets sains [42–43]. Plus récemment il a été montré que des taux augmentés de pentosidine dans les vertèbres humaines étaient associés à une diminution des propriétés biomécaniques de ductilité et de la résistance jusqu'à fracture [44,45].

L'isomérisation des résidus d'acide aspartique est une autre modification post-traductionnelle spontanée qui a été mise en évidence au cours du processus de vieillissement des matrices extracellulaires et notamment au niveau des C-télopeptides du collagène de type I dans l'os [46, 47]. Ces modifications du degré d'isomérisation du collagène osseux peuvent être détectées in vivo par le dosage urinaire des produits de dégradation des formes native (α CTX) et isomérisée (β CTX) (**figure 21**) [48, 49].

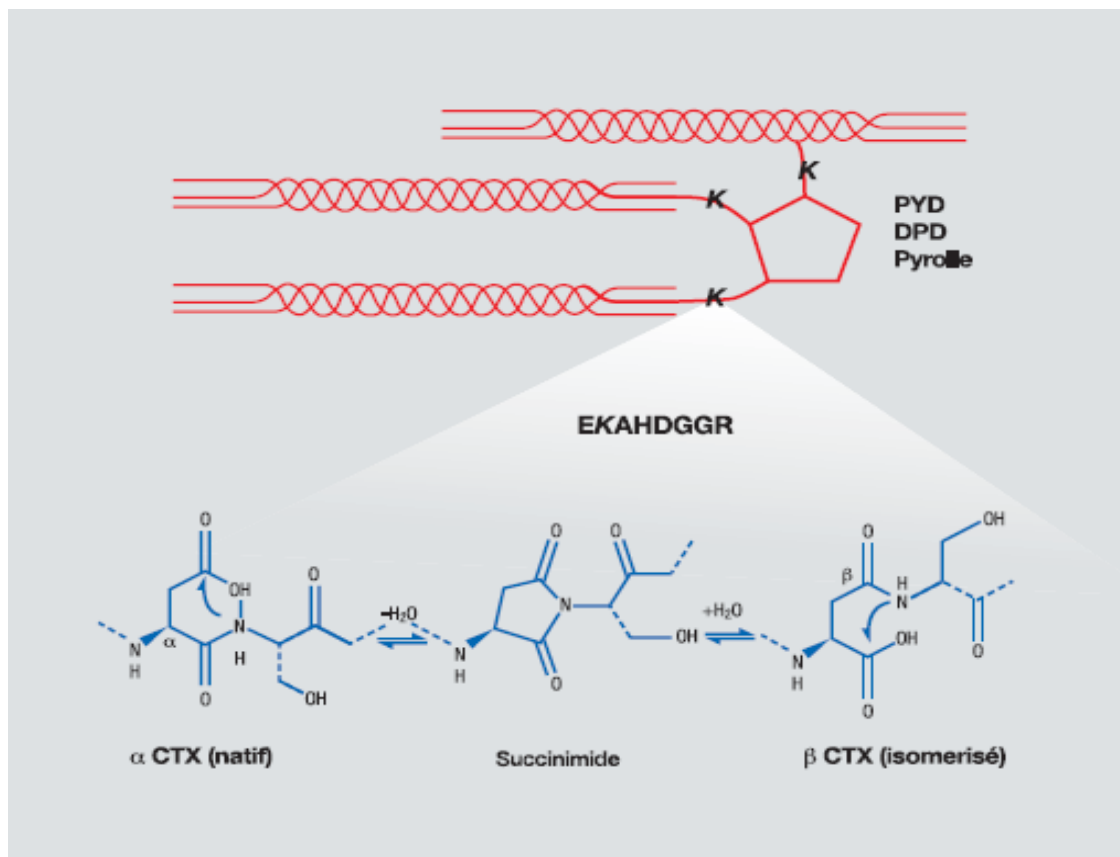


Figure 21 : Isomérisation des C – télopeptides du collagène de type I [29]

L'efficacité antifracturaire des traitements antirésorbants (bisphosphonates, raloxifène et calcitonine) ou anaboliques (l'hormone parathyroïde) utilisés dans l'ostéoporose n'est expliquée qu'en partie par les modifications de DMO mesurée par DXA.

Cela suggère que d'autres facteurs comme des modifications de la matrice organique de l'os interviennent dans les mécanismes d'efficacité de ces traitements. Des études cliniques récentes ont montré que les bisphosphonates alendronate et ibandronate entraînaient des diminutions du rapport α/β CTX urinaire, suggérant une augmentation de la maturation du collagène avec ce type de traitement. En revanche, d'autres inhibiteurs de la résorption moins puissants comme le raloxifène [50] et la calcitonine [51] ne produisent aucune modification significative du rapport urinaire α/β CTX. Il a été montré récemment que des injections quotidiennes de PTH 1-84 s'associent à des augmentations du rapport α/β CTX [52] suggérant une diminution de la maturation du collagène avec ce type de traitement anabolique.

✓ *Hydroxyproline (OHP)*

La mesure de l'OHP urinaire s'effectue par des méthodes colorimétriques de chromatographie liquide. Jadis la plus utilisée comme reflet de la dégradation du collagène osseux, cette mesure est maintenant très largement supplantée par d'autres marqueurs de résorption. En effet, l'OHP produite par le catabolisme tissulaire est en grande majorité réabsorbée par les tubules rénaux, puis subit le catabolisme hépatique, 10 % seulement de l'OHP étant excrétée dans les urines. Son manque de spécificité pour l'os, la nécessité d'un régime alimentaire pauvre en gélatine et autres aliments riches en collagène pour éviter une production exogène d'OHP dans les urines et, enfin, la contribution de l'OHP à partir de la dégradation de collagène nouvellement synthétisé [53] font délaissé cette mesure.

✓ *Galactosyl-hydroxylysine (GH)*

Lors de la synthèse du collagène de type I, l'addition enzymatique d'hexoses aboutit à une glycosylation de l'hydroxylysine. Deux glycosides sont formés : le galactosyl hydroxylysine et le glucosyl galactosyl-hydroxylysine. Le galactosyl-hydroxylysine [GH] serait relativement spécifique de la dégradation du collagène osseux [54]. Les résidus d'hydroxylysine glycosylés ne semblent pas être réutilisés ou catabolisés quand le collagène est dégradé. De plus, un régime alimentaire normal ne semble pas modifier significativement le taux de GH dans les urines.

Des techniques complexes de chromatographie liquide avec détection par fluorescence permettent la mesure de GH et sont bien corrélées avec d'autres marqueurs de résorption osseuse [55]. En l'attente d'un dosage radio-immunologique de la GH, cette mesure de la GH est peu utilisable en pratique clinique.

1.2. De formation

✓ *Ostéocalcine (figure 22)*

L'ostéocalcine est caractérisée par la présence de trois résidus d'un acide aminé porteur de calcium, l'acide c-carboxyglutaminique (GLA), d'où son appellation initiale sous le terme de GLA-protéine osseuse.

L'ostéocalcine est une petite protéine non collagénique synthétisée par les ostéoblastes matures, les odontoblastes, ainsi que les chondrocytes hypertrophiques. Elle pourrait agir directement avec l'hydroxyapatite de l'os par l'intermédiaire de ses résidus GLA [56]. L'ostéocalcine, dans sa plus grande partie, va s'incorporer dans la matrice protéique extracellulaire de l'os, mais une

petite quantité gagne la circulation sanguine. Sa libération dans le sérum est un reflet fidèle de l'activité ostéoblastique et donc de la formation osseuse.

La mise au point de dosages humains spécifiques évaluant l'ostéocalcine intacte, ainsi que son peptide de clivage essentiel (OC1-43), à l'exclusion d'autres fragments, a permis une avancée significative pour son évaluation [57]. La molécule intacte représenterait seulement un tiers de l'immunoréactivité de l'ostéocalcine circulante, quand un tiers serait lié au fragment OC1-43 et le dernier tiers à d'autres petits fragments [58, 59].

L'ostéocalcine sérique peut être considérée comme un marqueur spécifique et sensible de l'ostéoformation. Son dosage nécessite un certain nombre de précautions qui seront détaillées dans le paragraphe suivant [10].

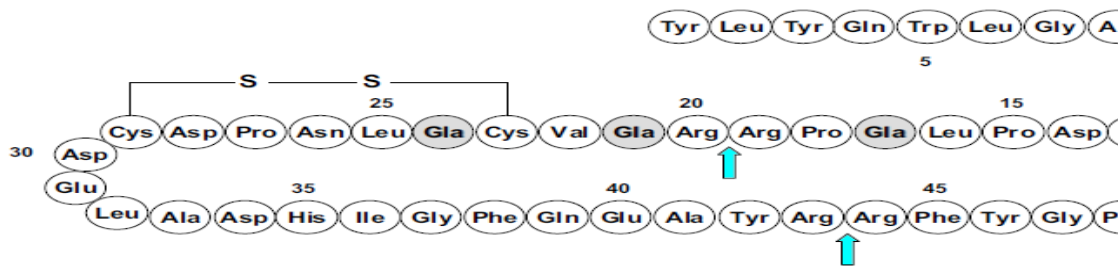


Figure 22 : structure de l'ostéocalcine : les 3 résidus de l'γ glutamate

-Flèches : points de protéolyse [11]

✓ *Phosphatases alcalines*

Les phosphatases alcalines appartiennent à un vaste groupe de protéines fixées par un groupement carboxy-terminalglycane- phosphatidyl-inositol sur les surfaces des cellules membranaires extracellulaires.

Il existe deux sources principales de phosphatases alcalines sériques élevées : le foie et l'os.

De nombreuses techniques de dosage direct et spécifique des isoformes hépatiques et osseuses ont été développées. Des kits commerciaux utilisant des anticorps monoclonaux ont permis une amélioration significative pour mieux caractériser l'isoenzyme osseux de la phosphatase alcaline (phosphatase alcaline osseuse [PAO]), mais il persiste, en dépit de ces améliorations, une réactivité croisée de 2 % à 8 % avec les isoenzymes hépatiques biliaires et du placenta [60]. La fonction exacte de la PAO n'est pas encore clairement identifiée, cependant elle paraît impliquée dans la minéralisation de la matrice osseuse dans l'activité ostéoblastique [61].

On peut considérer que le taux sérique de PAO est un bon index de l'activité ostéoblastique.

✓ *Peptides du procollagène*

Durant la synthèse collagénique, les polypeptides du collagène de type I sont synthétisés sous la forme de pré- prochaînes a qui contiennent des propeptides d'extension amino (N)- et carboxy (C)-terminaux. Des endoprotéinases extracellulaires spécifiques clivent les molécules procollagéniques à des sites précis dans chaque chaîne. Après ce clivage des peptides d'extension N (PINP)- et C-terminaux (PICP), sont libérés dans la circulation.

Le PICP sérique est quantifiable par dosage radioimmunologique. Cependant, son taux n'est que faiblement corrélé à la DMO au rachis [62] et son manque de sensibilité rend ce dosage décevant dans l'ostéoporose. En revanche, le peptide d'extension aminoterminal du procollagène de type I (PINP) apparaît plus performant que le PICP pour refléter les variations des taux de synthèse collagénique. Le dosage du PINP intact semble plus sensible que celui du PINP total et pourrait fournir des informations cliniques plus spécifiques [63, 64].

2. Les nouveaux marqueurs biologiques du métabolisme osseux

D'autres marqueurs biologiques plus récemment développés pourraient aussi être utiles à l'évaluation du métabolisme osseux, bien que les données cliniques restent aujourd'hui encore limitées.

- ✓ *Les enzymes reflétant le nombre et l'activité ostéoclastique (TRAP, cathepsine K).*

La phosphatase acide est une enzyme lysosomiale qui est présente dans l'os, la prostate, les plaquettes, les érythrocytes et la rate. La phosphatase acide présente au niveau de l'os est résistante au L(+)-tartrate alors que l'isoenzyme prostatique est inhibée par ce composé. Dans la circulation, la **phosphatase acide résistante à l'acide tartrique (TRAP)** correspond à l'isoenzyme 5 qui est présente sous deux isoformes, 5a et 5b. La TRAP 5b est plus spécifique que la TRAP 5a pour les ostéoclastes, alors que la TRAP 5a est surtout exprimée par les macrophages [65,66]. Des dosages immunologiques spécifiques de la TRAP 5b ont été récemment développés [65,67].

L'évaluation clinique de ces nouveaux dosages a montré que la TRAP 5b reflète essentiellement le nombre et l'activité des ostéoclastes (qui peuvent

parfois être dissociées de la dégradation de la matrice osseuse, par exemple dans l'ostéopétrose ou l'on trouve beaucoup d'ostéoclastes, donc une activité TRAP importante, alors que la résorption osseuse est fortement diminuée). La TRAP 5b a été montrée augmentée chez la femme ménopausée et diminuée après traitement par estrogènes ou bisphosphonates [68,69]. Les variations observées sous traitement antirésorptifs avec les dosages de la TRAP 5b sont inférieures à celles des marqueurs collagéniques de la resorption osseuse comme le CTX, mais leur variabilité intra-individuelle est plus faible [70].

La cathepsine K est une enzyme collagénolytique qui est sécrétée par les ostéoclastes, mais qui est aussi exprimée par les cellules cancéreuses au niveau de la tumeur primitive. Un dosage quantitatif de la cathepsine K a récemment été mis au point et des augmentations ont été rapportées dans la maladie de Paget [71] et la polyarthrite rhumatoïde [72], pathologies caractérisées par une forte activité ostéoclastique. Ce dosage manque toutefois de sensibilité pour permettre une évaluation fiable des taux circulants de cathepsine K chez l'individu adulte sain et dans l'ostéoporose postménopausique.

✓ *Les fragments urinaires de l'ostéocalcine.*

L'ostéocalcine circulante est constituée de la molécule intacte (49 acides aminés) nouvellement synthétisée par les ostéoblastes et de fragments de différentes tailles. La majorité des fragments circulant de l'ostéocalcine provient de la dégradation in vivo de la molécule intacte, et donc, comme la molécule intacte, ils reflètent la formation osseuse [73]. Certains fragments de l'ostéocalcine pourraient aussi être libérés au cours de la dégradation de la matrice osseuse et être excrétés par le rein [74]. En utilisant des urines de patients atteints de la maladie de Paget, un fragment correspondant à la séquence 14–28 de l'ostéocalcine a été identifié et un dosage de ce fragment a été développé.

La concentration urinaire de ce fragment est augmentée chez les femmes ménopausées ostéoporotiques et elle diminue de 27% après seulement un mois

de traitement par l'alendronate, alors que la concentration sérique de la molécule intacte n'est pas modifiée [75]. Plusieurs autres fragments urinaires d'ostéocalcine correspondant à des séquences de la région médiane de la molécule ont été caractérisés [76].

La concentration urinaire de ces fragments diminue après traitement par estrogène ou alendronate chez la femme ménopausée [77,78]. Il est à noter qu'une étude prospective récente a montré que des taux augmentés d'ostéocalcine urinaire – mais pas la concentration sérique d'ostéocalcine totale – étaient associés à un risque de fracture vertébrale augmenté chez la femme âgée [79].

✓ *Les protéines de la famille SIBLING : sialoprotéine osseuse (BSP) et ostéopontine (OPN).*

Les protéines de la famille small integrin-binding ligand N-linked glycoprotein (SIBLING), contiennent le motif acide aspartique-glycineasparagine (RGD, site de reconnaissance par les intégrines cellulaires), et plusieurs sites de phosphorylation et de N glycosylations. Il existe au moins cinq membres de la famille SIBLING : la BSP, l'OPN, la dentin matrix protein 1, la sialophosphoprotéine de la dentine, et la phosphoprotéine matricelle extracellulaire.

Dans des conditions normales, la BSP et l'OPN sont essentiellement trouvées dans la fraction minérale de l'os en cours de développement. Elles ont aussi été retrouvées au niveau des tumeurs primitives des cancers ostéophiles comme le sein, la prostate et le poumon [80].

Le dosage de la BSP sérique reste toutefois délicat à cause notamment du complexe formé entre la BSP et le facteur H. Le développement de dosages bien caractérisés et robustes de la BSP circulante serait très utile pour apprécier l'intérêt de ce marqueur biologique dans l'évaluation des métastases osseuses [81, 82, 83].

✓ *Les régulateurs de l'activité ostéoclastique (RANK-L et ostéoprotégerine) et ostéoblastique (molécules de la voie de signalisation Wnt).*

RANK-L [ligand du récepteur activateur de NF-kb (RANK)] est une protéine transmembranaire qui appartient à la superfamille du récepteur du tumor necrosis factor (TNF), dont la partie extracellulaire peut être libérée sous forme soluble. Le RANK-L est fortement exprimé par les ostéoblastes, les ostéoclastes, les cellules endothéliales, les cellules stromales ainsi que les lymphocytes T activés.

Le récepteur de RANK-L, RANK, est aussi une protéine transmembranaire de la superfamille du récepteur du TNF. Il est exprimé à la surface des précurseurs ostéoclastiques mononuclés, des ostéoclastes matures polynuclés, mais aussi des chondrocytes, des cellules dendritiques et des cellules T matures.

La fixation de RANK sur RANK-L va entrainer la différenciation des précurseurs ostéoclastiques en ostéoclastes matures ainsi que stimuler l'activité de ces derniers.

Le troisième partenaire de ce système est l'ostéoprotégérine (OPG) qui est aussi une protéine appartenant à la superfamille des récepteurs du TNF. Cette protéine fonctionne comme un récepteur « piège » pour le RANK-L. En se fixant de manière spécifique au RANK-L elle empêche la fixation de ce dernier au récepteur RANK et ainsi inhibe à la fois la différenciation et l'activité des ostéoclastes. L'OPG est produite par plusieurs types de cellules comme les ostéoblastes, les cellules dendritiques et les lymphocytes.

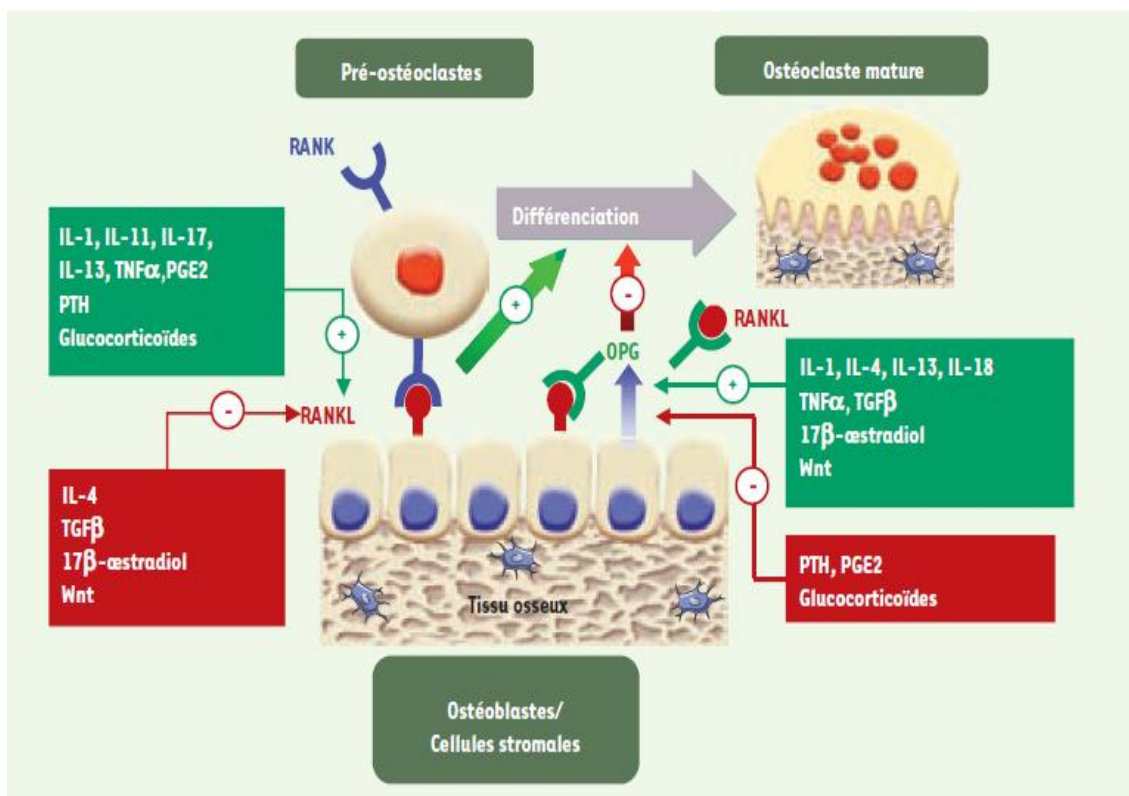


Figure 23 : Contrôle du remodelage osseux par le système OPG/RANKL. [14]

Il reste encore à déterminer quelle est la proportion d'OPG qui circule sous forme monomérique, dimérique ou liée au RANK-L. Les mêmes incertitudes s'appliquent au RANK-L circulant qui sous sa forme libre semble être présent à des concentrations très faibles, voire non-déTECTABLE dans une grande proportion de femmes ménopausées avec les dosages actuels. Ces limites expliquent probablement les résultats discordants observés à partir de la mesure de l'OPG et du RANK-L circulante dans l'ostéoporose [84, 85, 86, 87, 88].

B .Dosage des marqueurs classiques

1- Phase pré analytique

Les marqueurs osseux sériques seront mesurés de préférence sur sérum recueilli à jeun avant 9 heures car il existe un rythme nyctéméral important et l'alimentation peut affecter profondément le niveau de certains paramètres comme le CTX

Pour les marqueurs urinaires de la résorption osseuse, il est préconisé de recueillir les urines de première ou deuxième miction le matin.

Dans le cadre d'un suivi longitudinal, il faut utiliser toujours le même type de prélèvement. On exprime les résultats en fonction de la créatininurie mesurée sur le même prélèvement. L'avantage des dosages sériques est de ne pas être dépendant du recueil urinaire, source d'erreur d'interprétation. Ils se justifient car la variabilité est de 18 à 24 % pour les tèleptides C-terminaux du collagène de type 1 (CTX) urinaires et de 9 à 18 % pour les CTX sériques à trois mois [89].

Si le dosage est effectué dans la journée du prélèvement, il est recommandé de conserver les échantillons entre 4 et 8 °C. S'il en est autrement, les échantillons doivent être congelés dans les 4 heures qui suivent le prélèvement. Pour le dosage de l'ostéocalcine intacte, il faut impérativement congeler le sérum dans l'heure qui suit le prélèvement. En effet, une étude menée récemment [90] a montré que malgré le maintien des prélèvements sanguins à 4 °C, une chute de 7 % de la concentration sérique d'ostéocalcine après six heures d'attente et de 16 % après 24 heures a été observée. Pour les prélèvements maintenus à température ambiante, la chute du taux d'ostéocalcine est de 26 % après six heures d'attente et de 63 % après 24 heures.

Ces données confirment les recommandations pré analytiques concernant la conservation des échantillons sanguins en particulier le respect impératif du maintien à 4 °C de l'échantillon de sang total. En cas de doute sur le respect de la chaîne du froid, le dosage ne doit pas être effectué.

Il est possible de mesurer les marqueurs osseux sur des prélèvements sériques et urinaires ayant subi jusqu'à trois cycles de congélation-décongélation (à l'exception de l'ostéocalcine intacte, qui doit être mesurée sur des échantillons n'ayant jamais subi de cycle de congélation/décongélation).

Les échantillons sériques et urinaires peuvent être conservés pendant 4 mois à - 20 °C. Pour des périodes plus longues, et en attendant de nouvelles données, une conservation à - 70 °C est préconisée. [10]

2- Phase analytique

Les principales méthodes de dosage des marqueurs biochimiques classiques du remodelage osseux sont indiquées dans les tableaux XVI et XVII.

Il est à préciser que même si on respecte les recommandations pré analytiques concernant la conservation des échantillons, les méthodologies de dosage ne donnent pas les mêmes résultats, car elles ne sont pas standardisées.

Il est dès lors recommandé de suivre le patient dans le même laboratoire, avec la même technique et sur le même type de prélèvement, comme cela a déjà été souligné. Tous les laboratoires n'utilisent pas forcément la même technique pour un même marqueur.

Tableau XVI: Méthodes de dosage des marqueurs de la formation osseuse [11]

Marqueurs	Origine tissulaire	Méthodes de dosage	Spécificité
Phosphatase Alcaline Totale	Os, foie, rein, intestin, (placenta)	Colorimétrique	Adulte sain : ratio 1/1 des isoenzymes hépatiques et osseux.
Phosphatase Alcaline Osseuse	Os	Electrophorèse, précipitation IRMA : Tandem ELISA	Produit spécifique des ostéoblastes. Réactions croisées variables avec l'iso enzyme hépatique.
Ostéocalcine	Os	RIA, LIA IRMA ELISA	Produit spécifique des ostéoblastes. Nombreux fragments immunoréactifs dans le sang.
Propeptide du Procollagène - Carboxyterminal : P1CP - Aminoterminal : P1NP	Os, tissus mous et peau	RIA ELISA	Produit spécifique des ostéoblastes et des fibroblastes.

Tableau XVII: Méthodes de dosage des marqueurs de la résorption osseuse [11]

Marqueurs	Origine tissulaire	Méthodes de dosage	Spécificité
Hydroxyproline	Os, cartilage, tissu mou, peau, sang	Colorimétrique CLHP	Collagènes fibrillaires et protéines collagéniques incluant C1q et élastine Présent dans les collagènes matures et immatures.
Phosphatase acide tartrate résistante	Os, sang	Colorimétrique	Nombreux isoenzymes, protéine Instable.
Pyridinoline ou hydroxylysylpyridinoline	Os, tendon, cartilage, vaisseaux sanguins	HPLC ELISA - RIA	Collagènes avec des concentrations plus importantes dans le cartilage et l'os.
Déoxypyridinoline ou Lysylpyridinoline	Os, dentine	HPLC ELISA - RIA	Collagènes avec des concentrations plus élevées dans l'os, absent dans le cartilage et peau Présent uniquement dans collagène mature.
Télopeptide N-terminal du collagène type I	Os, peau	ELISA	Collagène type I avec une contribution osseuse forte.
Télopeptide C-terminal du collagène type I	Os, peau	ELISA - RIA	Collagène type I avec une contribution osseuse forte Présent dans le collagène nouvellement Synthétisé

3. phase post analytique

Il existe une grande variabilité en fonction de l'âge, de la fonction rénale, du type de recueil et de l'heure du prélèvement. Néanmoins, le respect des conditions identiques entre deux prélèvements permet de réduire cette variabilité.

Les concentrations sériques et urinaires des marqueurs osseux ne sont, en effet, pas stables pendant toute la vie. Chez l'enfant, elles évoluent plus ou moins parallèlement à la vitesse de croissance avec une augmentation transitoire lors du pic pubertaire. Elles décroissent ensuite chez le jeune adulte puis restent stables jusqu'à la ménopause chez la femme où elles augmentent à nouveau, reflétant le déficit en œstrogènes [91, 92].

3.1. Valeurs de référence

Les marqueurs osseux sont le plus souvent dosés chez des femmes ménopausées. Il faut toutefois comparer la concentration mesurée à des valeurs de référence obtenues chez des femmes non ménopausées, exemptes de maladie (maladie de Paget, hyperparathyroïdie primitive, hyperthyroïdie, hypercorticisme), et ne suivant aucun traitement susceptible d'interférer avec le métabolisme osseux (corticoïdes, hormones thyroïdiennes...).

Il n'est pas nécessaire de prendre en compte la phase du cycle menstruel, la prise ou non d'une contraception orale, la saison pendant laquelle est réalisé le prélèvement, l'activité physique

Les valeurs de référence doivent être établies pour chaque trousse de dosage [10].

3. 2. Recommandation pour une bonne utilisation en pratique quotidienne

L'interprétation clinique des marqueurs osseux doit prendre en compte les sources de variabilité analytique et préanalytique de ces paramètres, qui ont récemment fait l'objet d'une revue [93]. La variabilité analytique, intra- et inter-séries des marqueurs osseux est en général acceptable, le plus souvent inférieure à 10 %. Les performances analytiques semblent meilleures avec les dosages automatisés. Certains des facteurs de variabilité préanalytique (tableau XVIII) comme l'âge, le sexe, le statut hormonal, la fonction rénale ou hépatique, les pathologies ou la prise de traitement ayant une influence sur le remodelage osseux, l'existence de fracture récente, ne sont pas « contrôlables » mais nécessitent d'être très soigneusement colligés. D'autres facteurs, la nature et le mode de conservation des échantillons, l'influence des repas (prélèvement à jeun ou non) sont en revanche tout à fait « contrôlables », et leur standardisation peut permettre de réduire très significativement la variabilité des marqueurs osseux.

L'ensemble des variabilités analytiques et pré analytiques contribue à une variabilité intra-individuelle globale, propre à chaque marqueur, et qu'il est important de connaître, car elle peut affecter l'interprétation d'un résultat de deux façons. Tout d'abord, lorsque les marqueurs sont utilisés pour classer les patientes en fonction de leur niveau de remodelage osseux, certaines femmes peuvent être classées différemment en différentes occasions. Ensuite, dans le cadre d'une évaluation longitudinale, comme lors du suivi d'un traitement, des modifications substantielles (dépendant de la variabilité intra-individuelle du marqueur mesuré) sont nécessaires pour considérer que deux concentrations sont

significativement différentes. Schématiquement, la variabilité intra-individuelle des marqueurs sériques de la formation et de la résorption est plus faible (de l'ordre de 5-10 %) que celle des marqueurs urinaires de la résorption (de l'ordre de 15-20 %).

Tableau XVIII: Les principales sources de variabilité
des marqueurs osseux [29]

Facteurs non contrôlables	Facteurs contrôlables
Age	Variabilité circadienne
Statut ménopausique	Alimentation
Sexe	Variation saisonnière
Ethnicité	Exercice physique intense
Fractures récentes (jusqu'à 1 an)	
Grossesse et allaitement	
Fonction rénale et hépatique	
Médicaments	
- Anti-résorbants	
- Ostéoformateurs	
- Corticoïdes	
- Anticonvulsivants	
- Agonistes de la GnRH	
Maladies	
- Maladies métaboliques osseuses	
- Diabète	
- Hyper/hypothyroïdie	
- Maladies ostéoarticulaires (polyarthrite rhumatoïde, arthrose)	
Immobilisation	

3.3. Éléments à prendre en compte dans l'interprétation des résultats

La survenue d'une fracture récente doit être colligée (même chose pour une pose de matériel d'ostéosynthèse), et il convient alors d'interpréter avec précaution les résultats des marqueurs osseux (leur augmentation pourrait en effet représenter non pas un haut remodelage du squelette dans son ensemble, mais plutôt un phénomène transitoire de réparation osseuse).

Le dosage d'ostéocalcine est à proscrire chez les patients ayant une insuffisance rénale (filtration glomérulaire < 30 ml/min).

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, tous les marqueurs (même la phosphatase alcaline osseuse) doivent être interprétés avec précaution.

À l'exclusion de l'évaluation des effets des corticoïdes sur le métabolisme osseux, il est conseillé de réaliser les dosages des marqueurs osseux à distance (jusqu'à 1 mois) d'un traitement utilisant ce type de produits à forte dose.

4. Utilisation cliniques des marqueurs du remodelage osseux dans l'ostéoporose.

✓ Prédiction de la perte osseuse et de la masse Osseuse

La carence oestrogénique qui suit la ménopause supprime un frein de l'activation ostéoclastique, induisant une accélération de la vitesse du remodelage.

En outre, le bilan osseux devient négatif à cause d'un découplage entre résorption et formation. L'augmentation de la vitesse du remodelage peut persister jusqu'à plus de 30 ans après la ménopause [94]. Une augmentation des marqueurs avec l'âge est également observée chez l'homme [95]. Cette accélération du remodelage chez les personnes âgées des deux sexes est probablement due à une hyperparathyroïdie secondaire relative provoquée par un bilan calcique négatif.

Plusieurs études longitudinales montrent que l'augmentation des marqueurs permet de prédire une perte osseuse plus ou moins rapide sur différents sites à la ménopause [96-97] et chez des patientes plus âgées [98]. Bien que certaines études transversales aient montré une association statistique négative entre les marqueurs du remodelage et la DMO [99], les marqueurs ne peuvent pas être considérés comme prédictifs de la DMO chez un patient individuel. Le dosage des marqueurs ne peut donc en aucun cas remplacer la mesure de la DMO.

✓ *Les marqueurs comme facteur de risque fracturaire indépendant*

Plusieurs études ont démontré qu'une augmentation de certains marqueurs de résorption ou de formation était prédictive, indépendamment de la DMO, d'une augmentation du risque fracturaire. Dans l'étude OFELY par exemple, des femmes ayant un CTX urinaire dans le quartile supérieur avaient un risque 2 fois plus élevé de présenter une fracture que celles ayant un CTX dans les autres quartiles, même après ajustement pour la DMO [100]. Chez les patientes ostéopéniques ($-2,5 < T\text{-score} < -1,0$), l'augmentation d'un marqueur de résorption fait passer la probabilité d'une fracture à 10 ans de 6 à 26% [101]. Même si cela ne fait pas partie des schémas actuels de prise en charge, ces résultats montrent que le dosage des marqueurs pourrait faire contribuer à la décision de proposer un traitement.

✓ *Sélection d'un traitement*

Bien que théoriquement un meilleur effet des traitements anti-résorptifs devrait être observé chez les patients ayant un remodelage accéléré, la relation entre le taux initial des marqueurs et la réponse au traitement est, au mieux, faible [102,103]. L'absence d'une augmentation du remodelage ne peut donc pas être un argument pour s'orienter d'emblée vers un traitement autre qu'anti-résorptif.

✓ *Suivi d'un traitement anti-résorptif*

Les traitements anti-résorptifs provoquent une chute rapide de la concentration des marqueurs [104]. Le dosage d'un marqueur de résorption à 3 mois de traitement permet d'objectiver l'action thérapeutique si ce marqueur diminue significativement (soit au minimum de 2,8 x la variabilité totale analytique jour à jour et intra-individuelle). Un marqueur sérique doit diminuer de 30 % et un marqueur urinaire de 40-60 % pour atteindre ce seuil. Si la diminution observée n'est pas significative à 3 mois, un entretien avec le patient permettra de vérifier la compliance et le mode de prise du médicament. Une seconde évaluation devra être programmée à 6 mois avant d'envisager un changement de traitement, afin d'éviter les faux négatifs. Des contrôles réguliers (annuels par exemple) peuvent être programmés pendant toute la durée du traitement afin de vérifier la compliance et de la renforcer, à condition d'être complétés par une information sur l'importance de la compliance pour une bonne réponse thérapeutique [105].

✓ *Diminution des marqueurs et augmentation de la DMO*

Plusieurs études ont montré que la diminution de marqueurs de résorption tels que le CTX urinaire ou sérique, l'ostéocalcine sérique et le NTX urinaire entre 3 et 6 mois étaient prédictifs de la réponse de la DMO après 1 an de traitement anti-résorptif, tant dans la prévention que dans le traitement de l'ostéoporose. Par contre, si les cut offs du plus petit changement significatif ne sont pas atteints, la valeur prédictive négative est faible [106]. Il faut donc éviter qu'une information négative ne conduise à l'abandon du traitement.

✓ *Réduction précoce des marqueurs et risque fracturaire*

De la même manière que la concentration des marqueurs peut être complémentaire de la mesure du DMO dans la prédiction du risque de fracture, la diminution des marqueurs en cours de traitement pourrait être prédictive de l'efficacité de ce traitement en termes de prévention des fractures.

Les auteurs de l'étude FIT (Fracture Intervention Trial) ont montré que la valeur prédictive d'une diminution précoce de 30 % du turnover osseux sur le risque de faire une fracture pendant l'étude était aussi bonne que l'augmentation de la DMO à 1 an [107].

✓ *Utilisation des marqueurs dans le suivi d'un traitement stimulant la formation osseuse*

Les évaluations cliniques des traitements par la PTH ont fait également un large usage des marqueurs du turnover osseux. Contrairement à ce qui est observé

Pour les traitements anti-résorptifs, on observe dans ce schéma de traitement une augmentation des marqueurs de résorption (CTX, notamment) témoignant de la stimulation de l'activation ostéoclastique par la PTH. On observe également une augmentation des marqueurs de formation (BALP, ostéocalcine ou PINP) démontrant l'efficacité du traitement sur l'activité ostéoblastique [108-109]. Deux études ont montré que l'augmentation précoce des marqueurs du turnover permettait de prédire l'efficacité du traitement en termes de DMO [110,111].

III. DISCUSSION DES RESULTATS DE LA PRESENTE ETUDE

A. Estimation de la prévalence de l'ostéoporose

L'ostéoporose constitue, à l'heure actuelle, comme cela a été déjà signalé, un problème de santé publique considérable tant par la proportion croissante de patients qui en sont atteints que par ses répercussions sur leur qualité de vie. Dans la population étudiée **31%** des femmes étaient ostéoporotiques (selon la définition opérationnelle de l'ostéoporose proposée par l'OMS ; T-score de la DMO $<-2,5$).

Ce résultat est similaire à celui retrouvé par Bennani et al. [112] dans une étude portant sur 360 femmes marocaines ménopausées dont **30.7%** étaient ostéoporotiques.

Selon une étude italienne incluant 161 patientes ménopausées, le groupe des ostéoporotique représentait 17% [113].

Dans notre série l'ostéoporose prédomine au niveau du col fémoral (**37%** contre **26%** au niveau du rachis lombaire).

Les différences constatées dans la prévalence de l'ostéoporose dans ces études, plaident, en faveur des différences génétiques, interethniques, l'activité physique ainsi que les différences dans les habitudes alimentaires, en effet le rôle d'apports calciques suffisants, en particulier d'alimentaires lactés, doit être souligné en raison des résultats positifs (gain de masse osseuse) apportés par plusieurs études réalisées chez des enfants, des adolescents et des adultes jeunes.

B. Facteurs de risque de l'ostéoporose

Parmi les facteurs de risque évalués dans la présente étude, seuls l'âge et l'IMC étaient considérés comme des déterminants majeurs d'une DMO basse. Les femmes ostéoporotiques étaient les plus âgées et avaient l'IMC le plus bas.

De nombreuses études ont montré que la prévalence de l'ostéoporose augmente fortement avec l'âge [114]. La perte osseuse annuelle est évaluée à 1% environ en dehors de la pré ménopause [115]. Cette perte demeure constante jusqu'à la ménopause chez les femmes (habituellement entre 45 et 55 ans) et jusqu'à l'âge de 65 ans chez les hommes. Par la suite, la perte osseuse augmente considérablement [116]. Cela s'explique en partie par la diminution de la fonction rénale avec l'âge, qui entraîne des niveaux plus élevés de l'hormone parathyroïde, puis la libération de calcium dans le sang, d'où la perte osseuse [117]. Après la ménopause (et dans les dix années suivantes), la perte osseuse grimpe entre 3% et 5% par année.

Dans le présent travail, l'âge corrélait négativement et très significativement avec la DMO au niveau des deux sites de mesure et il expliquait **11%** de la variance de la DMO du rachis et **16%** de celle du col fémoral.

Nos résultats concordent avec ceux de nombreux autres travaux, notamment celui d'El Maghraoui et al. [118], ayant inclu 422 femmes d'âge moyen de $57,2 \pm 8,7$, qui avait confirmé la répercussion défavorable de l'âge sur la DMO du rachis et fémur.

L'étude de Golbahar et al [119], ayant porté sur 271 femmes iraniennes ménopausées dont la moyenne d'âge était de $60,8 \pm 6,8$, a également montré que

l'âge corrélait de façon très significative et négative avec la DMO au niveau du rachis et col fémoral. Selon cette même étude, l'âge expliquait **21,1%** de la variance de la DMO du col fémoral, mais n'était pas un paramètre prédictif de la DMO du rachis.

De même l'étude de Guinot et al. [120] a affirmé que l'âge avait un impact défavorable sur la DMO du col fémoral.

Dans une étude française récente (2009), la prévalence globale de l'ostéoporose diagnostiquée était de **9,7%**. Elle augmentait de façon linéaire en fonction de l'âge de 1,6% pour le groupe 45–50 ans à 17,2% pour le groupe 70–74 ans, au-delà duquel le taux de prévalence restait relativement stable, avec peut-être une légère baisse dans le groupe de plus de 85 ans. [121]

Une différence très significative était bien observée entre les 3 groupes des femmes de notre série. Les femmes ostéoporotiques avaient la DMO la plus basse aussi bien au niveau du col fémoral qu'au niveau du rachis lombaire. Ce même résultat est retrouvé dans l'étude de Guinot et al. Menée sur une série de 122 femmes dont 67 étaient ménopausées [122].

La valeur de la DMO décroît, en effet avec l'âge et la moitié des patientes de plus de 80 ans auront un T-score d'ostéoporose $\leq -2,5$. Cela lui fait perdre son caractère discriminant dans cette tranche de population [123] (*figure 24*)

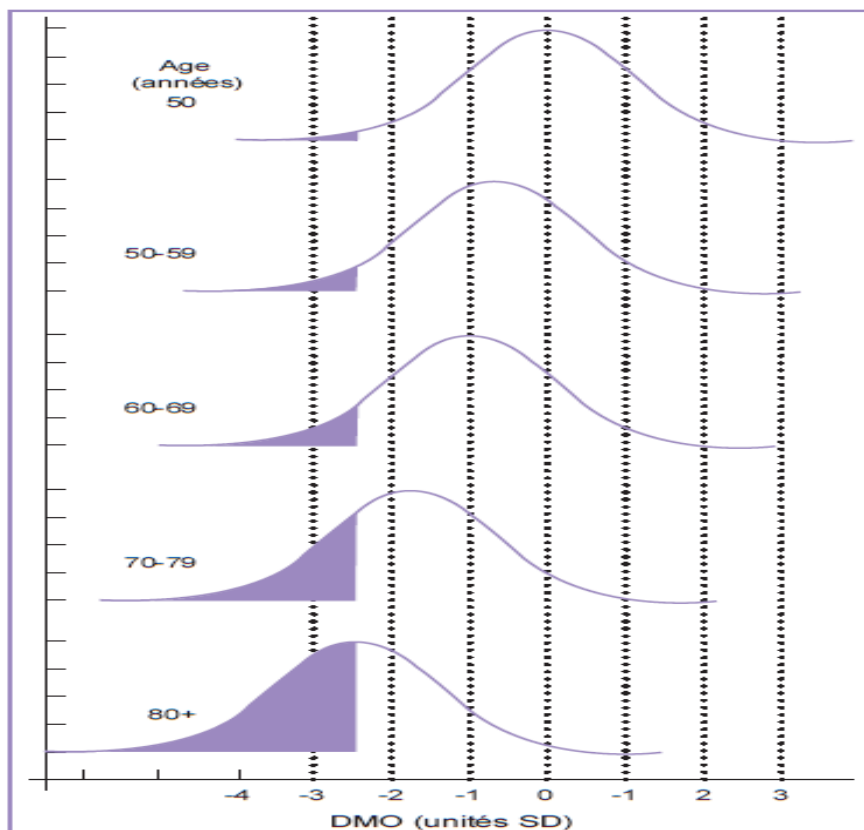


Figure 24: Proportion de patientes présentant un T-score d'ostéoporose $\leq -2,5$ en fonction de l'âge dans une population de femmes caucasiennes (distribution gaussienne de la DMO). D'après [124].

Concernant l'IMC, la présente étude a montré une corrélation très positivement significative avec la DMO au niveau des deux sites de mesures.

De plus ce paramètre était prédictif de la DMO, expliquant **7.8%** de la variance de celle-ci au niveau du rachis et **10.8%** au niveau du col fémoral.

Le même résultat a été objectivé par plusieurs études qui ont montré que les femmes minces sont plus exposées à avoir une perte de la masse osseuse [125-126] et un risque élevé de fracture [127] que les femmes obèses.

Selon l'étude de Riedt et al [128] l'amaigrissement, ou tout régime alimentaire restrictif, sont à l'origine d'une diminution des apports calciques, une baisse de l'absorption calcique, une augmentation du remodelage osseux, et une diminution de la masse osseuse à 6 mois. Cette perte osseuse est aussi rapide que la perte de poids (en 3–4 mois).

De même, les études précédemment citées [129-130] ont confirmé le retentissement favorable des valeurs plus élevées de l'IMC.

Cette affirmation « être obèse protège de l'ostéoporose » peut être expliqué par le fait que le surpoids peut protéger de la perte osseuse après la ménopause en augmentant la quantité des estrogènes biologiquement disponibles (aromatisation périphérique des androgènes dans le tissu adipeux). De plus, la graisse localisée au niveau des hanches sert de coussin latéral en amortissant les chutes [129].

Par ailleurs, un IMC bas reste prédictif du risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur (FESF) même après ajustement sur la DMO et l'âge. Le risque de FESF est multiplié par **1.4** chez les femmes qui ont un IMC égale à 20 et par **2.2** chez celles qui ont un IMC égal à 15 kg/m², comparativement aux femmes dont l'IMC égal à 25 kg/m².

C. Relation entre les Marqueurs du remodelage osseux et la DMO

Lors de la ménopause, la diminution des œstrogènes circulants est responsable d'une diminution de la masse osseuse. Cette perte osseuse peut être plus ou moins rapide selon les cas.

A coté de l'ostéodensitométrie qui permet d'évaluer la masse osseuse des patients, plusieurs marqueurs spécifiques permettent d'évaluer précocement une augmentation de la résorption osseuse [130]. Ces marqueurs biochimiques du remodelage osseux sont plus spécifiques du tissu osseux, et de ce fait de nombreuses études ont montré que leurs modifications sont plus sensibles aux variations du remodelage osseux dans l'ostéoporose. Ils ont été très largement utilisés dans la recherche clinique de cette maladie. Ainsi que dans les essais thérapeutiques de nouvelles molécules pour ostéoporose [131].

Schématiquement la variabilité intra-individuelle des marqueurs sériques de la formation et de la résorption est plus faible (de l'ordre de 5-10%) que celle des marqueurs urinaires de la résorption (de l'ordre de 12-25%) [132], ce qui explique l'utilisation des marqueurs sériques dans notre étude.

1. Marqueurs de la résorption osseuse et DMO

Le CTX constitue un marqueur sérique sensible et spécifique de la résorption osseuse.

Le dosage de ce marqueur dans notre série d'étude n'a montré aucune différence significative entre les femmes ostéoporotiques et les autres groupes de femmes. Néanmoins, une corrélation négative mais non significative de ce

paramètre avec la DMO au niveau des deux sites de mesure a été soulignée. Dans l'étude de Kalai et al. le CTX corrélait négativement et de façon significative avec la DMO fémoral ($r = -0.21$, $p < 0.05$) d'une part et avec la DMO lombaire ($r = -0.348$, $p < 0.001$) d'autre part [133]. De même Akkeson et al. Ont trouvé une forte corrélation entre un haut remodelage osseux (CTX), une DMO basse et une prévalence élevée des tassements vertébraux chez des femmes ménopausées âgées de 51 à 81 ans [134].

Dans une autre étude, Trento et al. Ont mené une enquête pour évaluer le rôle clinique des marqueurs de remodelage osseux chez 200 femmes ostéoporotiques. Une association inverse et significative entre le CTX sérique et la DMO du fémur et du rachis lombaire avait été retrouvée, avec une moyenne du taux du marqueur plus élevée chez la femme ostéoporotique par rapport aux femmes non ostéoporotiques [135].

Enfin, Borderie et al, dans une étude portant sur 32 femmes âgées de 54 ± 5 ans dont 14 étaient ostéoporotiques, avaient eux aussi montré que le taux de CTX était significativement plus élevé dans le groupe des femmes ménopausées ostéoporotiques [136].

2. Marqueurs de formation osseuse et DMO

Dans la présente étude, le taux sérique moyen de l'ostéocalcine était significativement plus élevé chez les ostéoporotiques comparativement aux autres groupes et corrélait très significativement et négativement avec la DMO du rachis lombaire et du col fémoral. Des résultats similaires ont été retrouvés par Akkeson et al. [134].

Néanmoins, pour Trento et al. [135], il n'existait aucune corrélation entre le taux de l'ostéocalcine et la DMO du rachis lombaire ou celle du col fémoral.

En ce qui concerne les résultats de l'activité enzymatique des PAL, ils ne présentent pas de différence significative entre les 3 groupes de la cohorte étudiée. Ces résultats vont dans le même sens que ceux retrouvés dans des études antérieures [133, 137], montrant des valeurs similaires des PAL dans toute la population étudiée.

La ménopause induit, en effet, une augmentation rapide des marqueurs de la résorption osseuse de l'ordre de 50% à 150% suivie en quelque mois d'une augmentation de l'ordre de 50% à 100% des marqueurs de formation osseuse [138-139]. Pendant les premières années suivant une ovariectomie, le rapport entre les marqueurs de la résorption et de la formation reflète un déséquilibre du remodelage osseux, avec une augmentation inappropriée de la résorption qui n'est pas compensée par la formation [140], ce déséquilibre persiste même chez la femme ménopausée depuis de nombreuses années [138-141]. Ainsi, la corrélation négative entre la DMO et le remodelage osseux et de plus en plus marquée avec l'âge, comme cela a été montré dans plusieurs études de population [94, 140-142].

L'ensemble de ces données suggère qu'une résorption accrue pourrait fragiliser le squelette selon 2 mécanismes :

- Une augmentation prolongée du remodelage osseux conduirait après de nombreuses années à une DMO plus basse et donc une réduction de la solidité osseuse,

- Une résorption osseuse accrue qui pourrait à court terme induire une détérioration de la microarchitecture osseuse, comme par exemple une perforation des travées par des ostéoclastes activés augmentant le risque fracturaire indépendamment de la DMO.

Toute fois, les femmes qui ont des marqueurs anormalement élevés, c'est-à-dire au moins deux écart-types au dessus de la moyenne des femmes non ménopausées, ont une probabilité de 75% à 80% d'une perte osseuse accélérée par rapport à des femmes dont les valeurs sont en dessous de ce seuil [138-143].

Dans un modèle de régression logistique, le risque d'une perte osseuse accélérée était augmenté et multiplié par 1.8 à 3.2 pour des marqueurs biochimiques élevés par rapport aux femmes dont les marqueurs se situaient dans les valeurs pré ménopausiques.

Dans la présente étude, seule l'ostéocalcine avait montré une corrélation significative avec la DMO au niveau des deux sites de mesure.

Dans les travaux cités plus haut, une corrélation positive et significative entre des taux sériques élevés des marqueurs du remodelage et une accélération de la perte osseuse a été objectivée.

Les discordances trouvées entre nos résultats et ceux des autres études peuvent être expliquées par le fait que la perte osseuse présente une variabilité différente aux différents sites du squelette et en fonction du temps. La production variable des hormones sexuelles et la variabilité de la réponse individuelle à la carence oestrogénique sont des causes possibles de la variabilité intra et interindividuelles de la vitesse de la perte osseuse.

Ainsi, plusieurs études ont montré une décélération ou même l'arrêt de la perte osseuse à la colonne lombaire avec l'âge, une observation paradoxale probablement liée à la prévalence élevée de l'arthrose lombaire chez les femmes âgées qui fausse la mesure de la perte osseuse. Cela explique probablement qu'une association entre les marqueurs et la perte osseuse à ce niveau a été trouvée dans certaines études prospectives [144] mais pas dans d'autres [142-145]. Si l'on excepte la période post-ménopausique immédiate, un seul marqueur ne rend compte guère plus que de 10% de la variance de la perte osseuse de la DMO.

En combinant l'âge et l'index de masse corporelle, la valeur prédictive d'un marqueur de résorption ne dépasse pas 19% de la variance de la perte osseuse [142]. La meilleure prédiction est obtenue en combinant différents marqueurs et explique jusqu'à 40% de la perte osseuse.

Quant à la perte osseuse au col fémoral, elle est plus au moins linéaire chez la femme ménopausée bien que certaines études montrent une accélération de la perte osseuse avec l'âge. Dans une étude rétrospective, une association a été trouvée entre la vitesse de perte osseuse à la hanche et certains marqueurs (NTX et DPD urinaire) qui contribuaient pour environ 27% à la variabilité de la perte osseuse à ce site [146], alors que d'autres études ont montré une corrélation plus modeste [142-147] ou pas de corrélation significative [144-145-148-149].

Les discordances entre ces différentes études peuvent s'expliquer par :

- Les différences génétiques chez les populations étudiées.
- Les conditions d'études (critères d'inclusion et d'exclusion)
- L'erreur de reproductibilité de la mesure des marqueurs du remodelage osseux due aux différences méthodologiques.

D. Evaluation du risque fracturaire

L'ostéoporose est actuellement diagnostiquée dans deux circonstances : lors d'une fracture à basse énergie (chute de sa hauteur, en dehors des fractures du crâne, du rachis cervical, des doigts et des orteils) ou lors de la mise en évidence d'un T-score $\leq -2,5$ au rachis lombaire ou à la hanche en ostéodensitométrie [150].

Lorsque la pathologie fracturaire est présente, la recherche de cause secondaire de fragilité osseuse ainsi que sa prise en charge thérapeutique est la préoccupation première du clinicien. Le risque fracturaire récidivant dans ce cas devient alors plutôt une question d'efficacité thérapeutique.

Par contre, lorsque la patiente n'est pas fracturée, toute la problématique de l'évaluation du risque fracturaire (risque absolu dans l'idéal) tourne autour des outils d'appréciation du risque (clinique, examens complémentaires, imagerie...) en gardant bien à l'esprit que l'interprétation est majoritairement dépendante de l'âge du sujet évalué.

Un nouvel outil d'évaluation du risque absolu fracturaire à 10 ans vient d'être mis à disposition des cliniciens : le FRAX, ce qui présente une nouvelle étape dans la prise en charge des patientes ménopausées.

Cet outil nous a permis d'évaluer le risque de fractures dans les dix prochaines années dans la série étudiée. Un risque de fracture de la hanche et un risque majeur d'origine ostéoporotique significativement plus élevés chez les ostéoporotiques (RFh=2.33% ; RFmo=6.84%) par rapport aux femmes ostéopéniques (RFh=0.65% ; RFmo=3.96%) et normales (RFh= 0.14% ; RFmo=2.44%) ont été retrouvés. De plus, les femmes normales avaient un risque de fracture significativement plus bas que celui des ostéopéniques.

Selon une étude suédoise, la probabilité de fracture sur 10 ans (fracture d'ESF, du rachis, du poignet ou de l'humérus) associée à un T-score fémorale de -2.5 est égale à 11% à 50 ans et 26% à 80 ans [151].

La valeur de la densité minérale osseuse (DMO) appréciée par une ostéodensitométrie offre un gradient de risque si elle est associée à un âge avancé (figure 25).

Ainsi, une masse osseuse basse n'est pas aussi délétère à 50 ans qu'à 80 ans comme le montre bien la courbe de risque fracturaire de l'étude de Hui *et al.* [124].

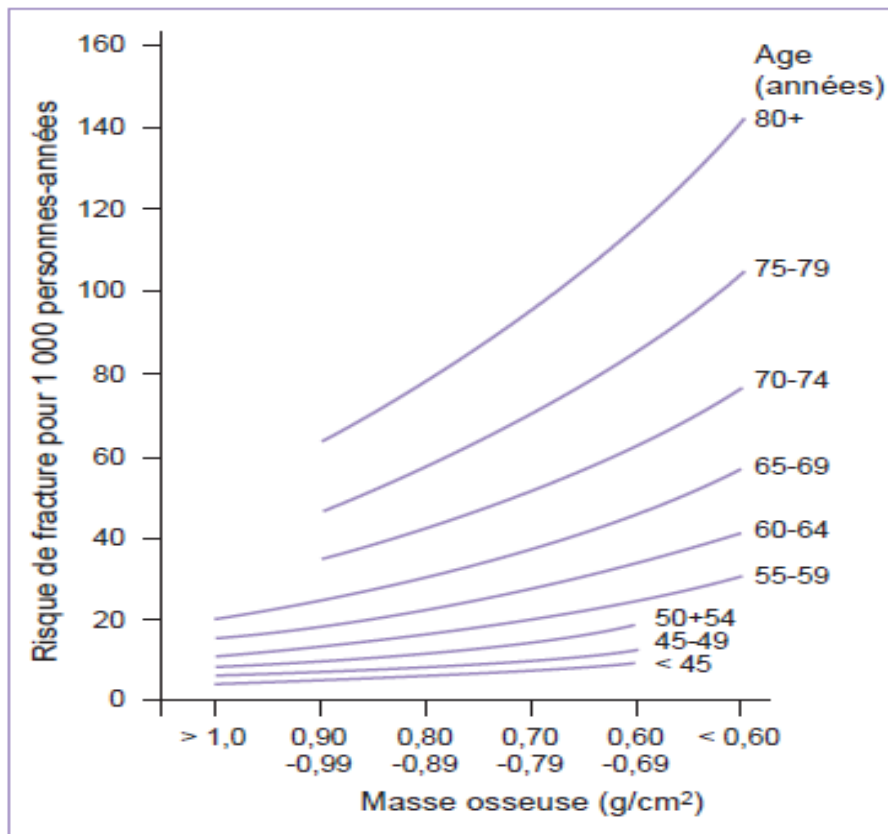


Figure 25 : Relation entre la masse osseuse, le risque fracturaire et l'âge. D'après [151].

Il est bien établi qu'une DMO basse est prédictive de futures fractures, chaque diminution de DMO d'une déviation standard (DS) doublant approximativement le risque fracturaire au moins chez les femmes ménopausées [152]. Ceci est d'ailleurs la base du diagnostic densitométrique de l'ostéoporose chez la femme.

Les marqueurs osseux ne peuvent en aucun cas remplacer la DMO pour le diagnostic d'ostéoporose à l'échelon individuel car ils n'expliquent qu'environ 5% de la variance de la DMO pendant les 20 premières années qui suivent la ménopause (bien que cette contribution augmente très nettement ensuite [153]). Toutefois, comme les marqueurs osseux peuvent prédire la perte osseuse, ils semblent être associés indirectement (via la prédiction d'une masse osseuse basse) au risque fracturaire [154]. La relation entre marqueurs osseux et risque fracturaire pourrait également être indépendante de la DMO. Dans la présente étude, on a révélé une corrélation négative et très significative entre le risque fracturaire et la DMO du col fémoral ($r = -0.517$; $p < 0.001$) et du rachis lombaire ($r = -0.378$; $p < 0.001$). En revanche, aucune corrélation n'a été retrouvée entre le risque fracturaire et les marqueurs du remodelage osseux.

Dans une étude cas-contrôle basée sur le suivi épidémiologique d'une grande population de femmes âgées de plus de 75 ans, des concentrations urinaires de CTx et de Dpd libre au-dessus de la limite supérieure des valeurs de référence préménopausiques [155] étaient prédictives des fractures du col du fémur indépendamment de la DMO ou de la capacité motrice avec des odds ratio de l'ordre de 2, équivalents à ceux d'une DMO basse. Chez les femmes ayant à la fois une élévation des marqueurs et une DMO basse le risque fracturaire était très augmenté (odds ratio de 4,1 à 5,5). Dans une population

plus jeune, les risques relatifs de fracture (toutes fractures confondues) sont équivalents pour une DMO $< -2,5$ T score (RR = 2,8), et pour une concentration sérique de CTx élevée (RR = 2,1), l'association de la DMO basse et du CTx élevé augmente le risque relatif (RR = 3,8), et le risque absolu de fracture dans les 5 ans qui suivent, qui passent de 39% pour une DMO basse et 25% pour un CTx élevé à 54% quand on associe DMO et CTx [156].

Une autre étude récente a montré qu'une DMO basse ou une perte osseuse rapide en période postménopausique prédisposaient de manière équivalente et indépendante au risque fracturaire et que ce risque était multiplié par 2 environ chez les femmes accumulant les 2 situations [157].

Dans l'étude EPIDOS (tableau XIX) [155], qui est une grande étude épidémiologique française sur les facteurs de risque de la fracture de la hanche réalisée chez plus de 7 500 femmes âgées de 75 ans et plus, il a été démontré que l'association d'un marqueur de la résorption osseuse avec une mesure de la DMO de la hanche pouvait augmenter la spécificité de la prédiction du risque fracturaire sans perte de sensibilité. La conséquence pratique de cette stratégie pronostique est que le nombre de femmes devant être traitées pour éviter une fracture de la hanche est diminué significativement d'environ 30 %.

Tableau XIX - Etude Epidos : utilisation combinée de l'ostéodensitométrie et des marqueurs biochimiques de la résorption osseuse pour améliorer la prédiction du risque de fracture de la hanche chez la femme âgée.

	% de femmes à risque	Risque relatif de fracture (intervalle de confiance 95 %)
Masse osseuse de la hanche abaissée (T-score < - 2,5)	56 %	2.7 (1,5-5,0)
CTX élevé (T-score > 2)	24 %	2.2 (1,3-3,6)
Masse osseuse abaissée et CTX élevé	16 %	4,8 (2,4-9,5)

La mesure combinée de l'ostéodensitométrie et des marqueurs de la résorption permet d'identifier les femmes à très haut risque de fracture. [16]

Dans l'étude OFELY [156], réalisée à Lyon, il a été montré que les patientes âgées ayant une DMO du col du fémur inférieure à - 2,5 T-scores avaient un risque fracturaire multiplié par 2,8 et une probabilité de fracture à cinq ans de 39 % (contre 13 % pour l'ensemble de la cohorte). Les patientes dont les taux sériques de CTx dépassaient + 2 T-scores par rapport aux valeurs des jeunes femmes normales avant la ménopause, avaient un risque multiplié par 2,1 et une probabilité de fracture à cinq ans de 25 %. Enfin, celles combinant les deux facteurs multipliaient leur risque fracturaire par un facteur de 3,8 et leur probabilité de fracture à cinq ans s'élevait à 54 %.

Ces études ont montré que les marqueurs les plus prédictifs du risque fracturaire semblent être les marqueurs de la résorption osseuse et suggèrent donc qu'une augmentation des marqueurs de la résorption ne représente pas seulement une perte osseuse future (quantité d'os) mais pourrait également refléter des défauts de l'architecture osseuse (qualité osseuse) comme par exemple une réduction de la connectivité des travées osseuses ou un excès de sites de résorption qui pourraient fragiliser l'os au-delà de ce qui est prédit par la constatation d'une DMO basse [158].

En résumé la place des marqueurs biochimiques du remodelage osseux dans la prédiction du risque fracturaire à l'échelon individuel réside en leur utilisation combinée avec d'autres facteurs de risque importants comme une masse osseuse abaissée, une histoire personnelle ou maternelle de fractures ostéoporotiques ou encore un poids faible.

Conclusion



L'ostéoporose peut et doit être diagnostiquée tôt dans le développement de la maladie avant la survenue des fractures, par l'utilisation optimale de facteurs pronostiques indépendants. Étant donné que la fragilité osseuse dépend de plusieurs déterminants, incluant non seulement le niveau de DMO, mais aussi l'architecture osseuse, le remodelage osseux, la qualité de la matrice osseuse, mais aussi des paramètres extra-squelettique comme les facteurs de chutes et la fonction neuromusculaire, une approche diagnostique globale est certainement la plus efficace.

Plusieurs études longitudinales et transversales suggèrent qu'une augmentation du remodelage osseux est associée à une perte osseuse postménopausique importante et une masse osseuse abaissée chez les femmes âgées.

Dans notre étude, seul le taux d'ostéocalcine montrait une forte corrélation négative avec la DMO. Il a été retrouvé plus élevé chez les femmes ostéoporotiques par rapport aux femmes ostéopéniques et normales. Ceci concorde avec les études actuelles indiquant que chez les femmes ménopausées les marqueurs biochimiques du remodelage osseux sont associés à la perte osseuse. Celle ci est d'autant plus accrue que les marqueurs sont élevés. Par ailleurs, les malades dont les marqueurs sont retrouvés augmentés en post-ménopause, sont toujours des «*fast losers* » deux à douze ans plus tard.

La poursuite des études cliniques permettra d'affiner et d'optimiser l'usage de ces marqueurs. L'intérêt et le bénéfice en terme de santé publique de ces dosages est réel dans le cadre du diagnostic de l'ostéoporose postménopausique. A l'heure où les médecins prescripteurs se familiarisent avec la prescription et l'interprétation de ces dosages, il est essentiel que les biologistes leur réservent une place dans leur activité de routine.

Résumés



RESUME

Titre : Relation entre les taux sériques des marqueurs du remodelage osseux la DMO et le risque fracturaire chez une population de 222 femmes marocaines ménopausées (étude transversale, HMIMV)

Mots clé : Ostéoporose - Marqueurs osseux - Risque fracturaire – Densité minérale osseuse

Rapporteur : Pr. Zohra OUZZIF

Auteur : Fatiha RHARBAOUI

Introduction : L'ostéoporose est une pathologie du squelette, associant une diminution de la masse osseuse et une dégradation micro-architecturale du tissu osseux, à l'origine d'une fragilité osseuse et d'une propension accrue aux fractures. Son diagnostic repose sur la mesure de la densité minérale osseuse (DMO). La perte osseuse post ménopausique résulte d'une altération du remodelage osseux. Un remodelage accéléré, associé à une insuffisance de la formation par rapport à la résorption, aboutit à une fragilisation osseuse pouvant être détectée par la mesure dans le sang ou l'urine de marqueurs biologiques osseux. Ceux-ci permettent une exploration globale du remodelage osseux et peuvent apporter des informations essentielles dans l'évaluation et le suivi du patient ostéoporotique.

Le présent travail a pour objectifs principaux d'évaluer le niveau du remodelage selon les résultats de la DMO, d'analyser des corrélations éventuelles entre les marqueurs biochimiques du remodelage osseux, les paramètres cliniques et la DMO, et de calculer le risque fracturaire en combinant des paramètres cliniques et démographiques.

Matériels et méthodes: Nous avons mené une étude transversale sur 222 patientes marocaines ménopausées recrutées dans le service de prélèvement de l' HMIMV, sur une période d'un an (Octobre 2008 - Novembre 2009).

Résultats : La DMO du col fémoral ($r=-0.18$; $p=0.01$) et du rachis lombaire ($r=-0.19$; $p=0.007$) corrélait négativement et significativement avec l'ostéocalcine. Mais aucune corrélation n'a été révélée entre la DMO au niveau des deux sites avec le cross laps et l'activité enzymatique des PAL.

Le risque fracturaire était significativement plus élevé chez les femmes ostéoporotiques comparativement à celles ostéopéniques et normales ($p<0.001$) et corrélait de façon négative et très significative avec la DMO du CF et du RL ($p<0.001$).

Discussion: L'ostéoporose peut et doit être diagnostiquée tôt dans le développement de la maladie avant la survenue des fractures par l'utilisation optimale de facteurs pronostiques. Plusieurs études longitudinales et transversales suggèrent qu'une augmentation du remodelage osseux est associée à une perte osseuse postménopausique importante et une masse osseuse abaissée chez les femmes âgées.

La poursuite des études cliniques permettra d'affiner et d'optimiser l'usage des marqueurs du remodelage et il est essentiel que les biologistes leur réservent une place dans leur activité de routine.

SUMMARY

Title: Relationship between serum markers of bone turnover in BMD and fracture risk in a population of 222 postmenopausal women in Morocco (cross-sectional study HMIMV)

Key words: Osteoporosis - Bone markers - Risk fracture - Bone mineral density.

Reporter: Prof. Zohra Ouzzif

Author: Fatiha RHARBAOUI

Introduction: Osteoporosis is a skeletal disorder involving decreased bone mass and microarchitectural deterioration bone tissue to cause bone fragility and an increased propensity to fracture. Its diagnosis relies on the measurement of bone mineral density (BMD). Postmenopausal bone loss due to an alteration of bone remodeling. An accelerated remodeling, coupled with inadequate training in relation to resorption, results in fragile bones that can be detected by measuring blood or urine biomarkers of bone. These allow a global exploration of bone remodeling and may provide essential information in assessing and monitoring patients with osteoporosis. This paper's main objectives are to assess the level of remodeling according to data from BMD analysis of possible correlations between biochemical markers of bone remodeling, clinical parameters and BMD and fracture risk calculated by combining Demographic and clinical parameters.

Materials and methods: We conducted a cross-sectional study of 222 postmenopausal patients Moroccan recruited in the service of collecting the HMIMV over a period of one year (October 2008 - November 2009).

Results: The BMD of the femoral neck ($r = -0.18$, $p = 0.01$) and lumbar spine ($r = -0.19$, $p = 0.007$) and significantly negatively correlated with osteocalcin. But no correlation was revealed between BMD at both sites with the cross frame and the enzymatic activity of PAL. Fracture risk was significantly higher among women with osteoporosis and osteopenia compared to normal ($p < 0.001$) and correlated negatively and highly significantly with BMD of the LP and LN ($p < 0.001$).

Discussion: Osteoporosis can and must be diagnosed early in the development of the disease before the occurrence of fractures by the optimal use of prognostic factors. Several studies suggest that longitudinal and transverse growth of bone turnover is associated with postmenopausal bone loss and a significant lowered bone mass in older women. Further clinical studies will further refine and optimize the use of markers of bone and it is essential that biologists they reserve a place in their routine activity.

ملخص

العنوان: العلاقة بين معدل الدم من مؤشرات هشاشة العظام والقابلية للكسر عند 222 امرأة مغربية في سن اليأس (دراسة عرضية).

الكلمات الأساسية: ترقق العظام - مؤشرات العظام - القابلية للكسر - كثافة المعادن في العظام

المشرفة: د. زوهره اوزيف

الكاتبة: فتيحة الغرباوي

مقدمة: ترقق العظام هو اضطراب الهيكل العظمي الذي يجمع بين انخفاض كتلة العظام وتدهور نسيج العظم ، مما تسبب في هشاشة العظام وزيادة الميل للكسر. ويستند التشخيص إلى قياس كثافة المعادن في العظام. يكون النقص في العظام بعد انقطاع الطمث نتيجة لتغيير في إعادة تشكيل العظام. التشكل السريع للعظام ، بالإضافة إلى نقص في التكوين بالمقارنة مع الارتشاف يؤدي إلى هشاشة العظام التي يمكن كشفها من خلال قياس المؤشرات الحيوية في الدم أو البول. هذا يسمح باكتشاف عام لإعادة تشكيل العظام ويمكن أن توفر معلومات أساسية في تقييم ورصد المرضى الذين يعانون من هشاشة العظام.

يهدف هذا العمل إلى تقييم مستوى إعادة تشكيل العظام وفق نتائج كثافة المعادن فيها و تحليل الترابطات الممكنة بين المؤشرات الكيميائية الحيوية والمعلومات السريرية وكثافة المعادن بالعظام و كذلك الى حساب القابلية للكسر من خلال الجمع بين المعلمات الديمغرافية و السريرية.

المواد والأساليب: أجريت هذه الدراسة المستعرضة عند 222 مريضة مغربية بعد انقطاع الطمث بالمستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط خلال سنة واحدة (أكتوبر 2008 - نونبر 2009).

النتائج: إن كثافة المعادن بعظام عنق الفخذ (ص= 0,18 ، ع= 0,01) و الفقرات القطنية (ص= 0,19 ، ع= 0,007) يتناسب عكسيا و بشكل ملحوظ مع استيوكلسين. و لكن لم يتم العثور على أي علاقة بين الموقعين المذكورين و كثافة المعادن بالعظام بالإطار عبر والفسفاتيز القلوية. القابلية للكسر أعلى بشكل ملحوظ عند المصابات بهشاشة العظام منها عند ضعيفة العظام والمرأة العادية، و تتناسب سلبا وبشكل كبير جدا مع كثافة المعادن بعظام عنق الفخذ والفقرات.

مناقشة: يمكن و يجب تشخيص هشاشة العظام في وقت مبكر من تطور هذا المرض قبل وقوع كسور فقرية أو لا فقرية من خلال الاستخدام الأمثل لعوامل التكهن. تفيد العديد من الدراسات العرضية و العمودية أن ارتفاع إعادة تشكيل العظام يرتبط بالنقص على مستوى العظام بعد انقطاع الطمث و انخفاض كبير في كتلة عظام النساء المسنات. استمرار الدراسات السريرية يمكن من صقل وتحقيق الاستخدام الأمثل لمؤشرات إعادة تشكيل العظام لذا أصبح من الضروري أن يحجز علماء الأحياء مكانا لها في نشاطهم الروتيني.

Annexes





Annexe 1



Fiche d'inclusion

Tel :

Date :

Nom :

T : m
Age : ans

P : Kgs
Sexe : M

IMC :
F

Tabac : jamais toujours sévère
QuantitéP/A (nombre de paquet/jour x nombre d'années)

Diabète : type 1 type 2

HTA : oui non

Dyslipidémies : oui non

Autres

maladies :

.....
Traitement au long cours: L thyroxine Calcium Corticoïdes
 Autres

Durée de prise du traitement :

Consommation journalière de produits laitiers :

Faible Moyenne Elevée

Consommation café : cl/j Consommation coca : cl /

Activité physique : oui non

Antécédents familiaux: Fracture

DMO : RL : g/cm²

CF : g/cm²

T score :

T score :

Composition corporelle : % MG

Critères d'exclusion :

- Les patients vus en consultation ou hospitalisés. Oui non
- La polyarthrite rhumatoïde, oui non
- La maladie de Paget, oui non
- L'ostéomalacie oui non
- Le diabète, oui non
- L'hypogonadisme, oui non
- Hyperthyroïdie évolutive ainsi que les traitements frénateurs par les hormones thyroïdiennes ou leurs dérivés, oui non
- Hyper ou hypoparathyroïdie, oui non
- Hypercorticisme ou corticothérapie prolongée, ou répétée, de plus de 3 mois oui non
- Syndrome de malabsorption, oui non
- Prise de traitement au long cours : héparine, thyroxine, anti-convulsivant, vitamine D3, statine, calcium, fluorure de sodium, bisphosphonates
oui non
- Pathologie intestinale : Crohn, RCH, oui non
- Alcoolisme chronique oui non
- Immobilisation prolongée oui non
- Pathologie rénale : lithiase rénale, IRC, oui non
- Pathologie hépatique : cirrhose, oui non
- Pathologie néoplasique, oui non
- Prothèses oui non
- Antécédents personnels de fractures. oui non

Annexe 2

Voire pays : **France** Nom/Identité **A propos des facteurs de risques** ⓘ

Questionnaire :

1. Âge (entre 40 et 90 ans) ou Date de Naissance

Âge : Date de Naissance :
A M J

2. Sexe Masculin Féminin

3. Poids (kg)

4. taille (cm)

5. Fracture Précédente Non Oui

6. Parents ayant eu une fracture de la hanche Non Oui

7. Actuellement Fumeur Non Oui

8. Glucocorticoïdes Non Oui

9. Polyarthrite rhumatoïde Non Oui

10. Ostéoporose secondaire Non Oui

11. Alcool 3 unités ou plus par jour Non Oui

12. DMO du Col Fémoral (g/cm²)

Choisissez DXA

Bibliographie



- [1] **Cartonolo JL, Souberbielle JC, Cormier C.** Place des marqueurs biochimiques du remodelage osseux dans la prise en charge de l'ostéoporose. *Bitribune* Novembre 2006; 3: 10-12 .
- [2] **Brochures réactifs.** Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim
- [3] **Brochures réactifs.** Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Newark, DE 19714, USA
- [4] **Brochures réactifs.** Dade Behring inc. Newark, DE 19714, USA.
- [5] **Saltman PD, Strause LG.** The role of trace minerals in osteoporosis. *J Am Coll Nutr.* 12(4): 384-9; 1993.
- [6] **Souberbielle JC.** Utilisation des marqueurs du remodelage osseux dans l'ostéoporose. *Journal d'information biomédicale* novembre 2004; 3: 9-11.
- [7] **Felsenberg D, Cooper C.** Nouvelles avancées thérapeutiques et pharmacologiques concernant le résidronate. *la lettre du rhumatologue* 2002; 284 : 36.
- [8] **El Maghraoui A, Koumba BA, Jrounda I, Achemlal L, Bezza A, Tazi MA.** Epidemiology of hip fracture in 2002 in Rabat, Morocco. *Ostéoporosis Int* 2005; 16: 597-602.
- [9] **Kuntz D.** L'ostéoporose pose-elle un problème de santé public? *la lettre du rhumatologue* 1999; 257: 3-5
- [10] **Garnero P.** Marqueurs biologiques du remodelage osseux dans l'ostéoporose. *Encycl Méd Chir, Appareil locomoteur, Fa 14-002-C-10* 2002 :6 .

- [11] **Giudicelli J, Souberbiell JC.** Le remodelage osseux et l'exploration de l'ostéoporose. Revue de l'ACOMEN 1998 n°3; 4.
- [12] **Blair, H.C, S.L, Teitelbaum, Ghiselli R, Gluck S.** Osteoclastic bone resorption by a polarized vacuolar proton pumps. Science 1989 ; 245: 855-857.
- [13] **Georges F, Carle, Claudine B W, Bernard F.** L'ostéopétrose, de la souris à l'homme. Médecine/Science Janvier n° 1 2004; 20 .
- [14] **Marie P, Halbout P.** OPG/RANKL implication et cible thérapeutique de l'ostéoporose. Médecine sciences 2008; 24: 105-109.
- [15] **Gueris.** Remodelage osseux et métabolisme phosphocalcique : exploration biologique, interprétation des résultats. Option/bio 1997; 188: 4 .
- [16] **Garnero P, Phd.** Marqueurs biochimiques du remodelage osseux et ostéoporose. Journal d'information biomédical juin 2000; 5: 17-21
- [17] **Souberbielle JC, Porquet D.** Les outils de l'exploration du métabolisme phosphocalcique et du métabolisme osseux. Méd Nutr 1998; 2: 57-75.
- [18] **Legrand E et al.** La densitométrie osseuse. Revue du rhumatisme 73 (2006); 795-803.
- [19] **Roux C, Laugier P.** Intérêt des ultrasons dans l'évaluation des ostéoporoses. Ostéoporose et médecine physique. Paris: Masson 1998 : 91–97.
- [20] **Kolta S, Fechtenbaum J, Roux C.** La densitométrie osseuse. Paris: Flammarion Médecine–Sciences; 2005.
- [21] **Audran M, Legrand E.** L'hypercalciurie. Rev Rhum Mal Osteoartic 2000; 67: 887-893.

- [22] **Uebelhart D, Uebelhart B, Bonjour P, Rizzoli R.** Méthodes d'exploration du métabolisme phosphocalcique et du remodelage osseux. *Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris), Appareil locomoteur, 14-002-C-10, 1997: 6*
- [23] **Garnero P, Delmas PD.** Utilité clinique des marqueurs du remodelage osseux dans l'ostéoporose. In: Meunier PJ, editor. *Ostéoporose: progrès dans le diagnostic et la prise en charge.* London: Martin Dunitz 1998: 79-101.
- [24] **Szulc P, Delmas PD.** Biochemical markers of bone turnover in men. *Calcif Tissue Int 2001;69:229-234*
- [25] **Eastell R, Colwell A, Hampton L, Reeve J.** Biochemical markers of bone resorption compared with estimates of bone resorption from radiotracer kinetic studies in osteoporosis. *J Bone Miner Res 1997; 12: 59-65.*
- [26] **Black D, Duncan A, Robins SP.** Quantitative analysis of the pyridinium crosslinks of collagen in urine using ion-paired reversed-phase highperformance liquid chromatography. *Anal Biochem 1988; 169: 197-203.*
- [27] **Gomez B, Aradkani S, Evans B, Merrel L, Jenkins D, Kung V.** Monoclonal antibody assay for free urinary pyridinium cross-links. *Clin Chem 1996; 45: 1168-1175.*
- [28] **Souberbielle JC.** Utilisation des marqueurs du remodelage osseux dans l'ostéoporose. *Journal d'information biomédicale novembre 2004; 3 : 9-11*

- [29] **Garnero P, Souberbielle JC.** les dosages biologiques dans l'ostéoporose : place de l'exploration du métabolisme phosphocalcique et des marqueurs du remodelage osseux. Cahier de formation, biologie médicale 39 (2007); 120: 1-120.
- [30] **Hanson DA, Weis MA, Bollen AM, Maslan SL, Singer FR, Eyre DR.** A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: quantitation of type I collagen cross-linked N-telopeptides in urine. J Bone Miner Res 1992; 7: 1251-1258.
- [31] **Eyre DR.** The specificity of collagen cross-links as markers of bone and connective tissue degradation. Acta Orthop Scand 1995; 266: 166-170.
- [32] **Atley LM, Mort JS, Lalumiere M, Eyre DR.** Proteolysis of human bone collagen by cathepsin K: characterization of the cleavage sites generating by cross-linked N-telopeptide neoepitope. Bone 2000; 26: 241-247.
- [33] **Clemens JD, Herrick MV, Singer FR, Eyre DR.** Evidence that serum NTx (collagen-type I N-telopeptides) can act as an immunochemical marker of bone resorption. Clin Chem 1997; 43: 2058-2063.
- [34] **Dominguez LJ, Barbagallo M, Moro L.** Collagen overglycosylation: a biochemical feature that may contribute to bone quality. Biochem Biophys Res Com 2005; 330: 1-4.
- [35] **Viguet-Carrin S, Garnero P, Delmas PD.** The role of collagen in bone strength. Osteoporos Int 2006; 17: 319-336.

- [36] **Kirsh E, Krieg T, Remberger K, Fendel H, et al.** Disorder of collagen metabolism in a patient with osteogenesis imperfecta (lethal type): increased degree of hydroxylation of lysine in collagen type I and type III. *Eur J Clin Invest* 1981; 11: 39–47.
- [37] **Sims TJ, Momles CA, Bailey AJ, Camacho NP.** Properties of collagen in oim mouse tissues. *Connect Tissue Res* 2003; 44(Suppl.1): 202–205.
- [38] **Bailey AJ, Wotton SF, Sims TJ, Thompson PW.** Post-translational modifications in the collagen of human osteoporotic femoral head. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;185:801–805.
- [39] **Oxlund H, Moselkilde L, Ortoft G.** Reduced concentration of collagen reducible cross-links in human trabecular bone with respect to age and osteoporosis. *Bone* 1996; 19: 479–484.
- [40] **Saito M, Marumo K, Fujii K, Ishioka N.** Single-column high performance liquid chromatographic fluorescence detection of immature, mature and senescent crosslinks of collagen. *Anal Biochem* 1997; 253: 26–32.
- [41] **Odetti P, Rossi S, Moancelli F, Poggi A, Cirnigliaro M, Federici M, et al.** Advanced glycation end products and bone loss during aging. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1043: 710–717.
- [42] **Hein G, Weiss C, Lehmann G, Niwa T, Stein G, Franke S.** Advanced glycation end product modification of bone proteins and bone remodeling: hypothesis and preliminary immunohistochemical findings. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 101–104.

- [43] **Saito M, Fujii L, Soshi S, Tanaka T.** Reductions in degree of mineralization and enzymatic collagen crosslinks and increases in glycation-induced pentosidine in the femoral neck cortex in cases of femoral neck fracture. *Osteoporos Int* 2006; 17: 986–895.
- [44] **Hernandez CJ, Tang S, Baumbach BM, Hwu PB, Sakkee AN, Van der Ham F, et al.** Trabecular microfracture and the influence of pyridinium and non-enzymatic glycation-mediated collagen cross-links. *Bone* 2005; 37: 825–832.
- [45] **Viguet-Carrin S, Roux JP, Arlot ME, Merabet Z, Leeming DJ, Byrjalsen I, et al.** Contribution of the advanced glycation end product pentosidine and of maturation of type I collagen to compressive biomechanical properties of human lumbar vertebrae. *Bone* 2006; 39: 1073–1079.
- [46] **Garnero P, Fledelius C, Gineyts E, Serre CM, Vignot E, Delmas PD.** Decreased b isomerisation of C-telopeptides of type I collagen in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1407–1415.
- [47] **Garnero P, Cloos P, Sornay-Rendu E, Qvist P, Delmas PD.** Type I collagen racemization and isomerization and the risk of fracture in postmenopausal women: the OFELY prospective study. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 826–833.
- [48] **Garnero P, Schott A, Meunier PJ, Chevrel G.** Impaired type I collagen Ctelopeptide isomerization in patients with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2006; 21(Suppl. 1): S429.

- [49] **Garnero P, Borel O, Gineyts E, Duboeuf F, Solberg H, Bouxsein ML, et al.** Extracellular post-translational modifications of collagen are major determinants of biomechanical properties of fetal bovine cortical bone. *Bone* 2006; 38: 300–309 [Epub 2005 Nov 3].
- [50] **Byrjalsen I, Leeming DJ, Qvist P, Christiansen C, Karsdal MA.** Bone turnover and bone collagen maturation in osteoporosis: effects of antiresorptive therapies. *Osteoporos Int* 2008; 19: 339–348.
- [51] **Karsdal MA, Byrjalsen I, Leeming DJ, Delmas PD, Christiansen C.** The effects of oral calcitonin on bone collagen maturation: implications for bone turnover and quality. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1355–1361.
- [52] **Garnero P, Bauer D, Mareau E, Bilezikian J, Greenspan S, Rosen C, et al.** Effects of parathyroid hormone and alendronate on Type I collagen isomerization in postmenopausal women with osteoporosis: the PaTH study. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1442–1448.
- [53] **Calvo MS, Eyre D, Gundberg C.** Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover. *Endocr Rev* 1996; 17: 333-368.
- [54] **Krane SM, Kantrowitz FG, Byrne M, Pinnell SR, Singer FR.** Urinary excretion of hydroxylysine and its glycosides as an index of collagen degradation. *J Clin Invest* 1977; 59: 819-827.
- [55] **Moro L, Bettica P, Romanello M, Suarez KN.** 17 β -Estradiol and tamoxifen prevent the over-glycosylation of rat trabecular bone collagen induced by ovariectomy. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997; 35: 29-33.

- [56] **Hauschka PV, Lian JB, Cole DE, Gundberg CM.** Osteocalcin and matrix gla protein: Vitamine K-dependent proteins in bone. *Physiol Rev* 1989; 69: 990-1047.
- [57] **Garnero P, Grimaux M, Demiaux B, Preaudat C, Seguin P, Delmas PD.** Measurement of serum osteocalcin with a human-specific two-site immunoradiometric assay. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 1389-1398.
- [58] **Garnero P, Grimaux M, Seguin P, Delmas PD.** Characterization of immunoreactive forms of human osteocalcin generated in vivo and in vitro. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 255-264.
- [59] **Minisola S, Rosso R, Romagnoli E, D'Erasmus E, Manfredi G, Damiani C, et al.** Serum osteocalcin and bone mineral density at various skeletal sites: a study performed with three different assays. *J Lab Clin Med* 1997; 129: 422-429.
- [60] **Hammett-Stabler A.** The use of biochemical markers in osteoporosis. *Clin Lab Med* 2004; 24: 175-197.
- [61] **Heinemann DE, Siggelkow H, Ponce LM, Viereck V, Wiese KG, Peters JH.** Alkaline phosphatase expression during monocyte differentiation: overlapping markers as a link between monocytic cells, dendritic cells, osteoclasts and osteoblasts. *Immunobiology* 2000; 202: 68-81.
- [62] **Minisola S, Romagnoli E, Scarnecchia L, Rosso R, Pacciti MT, Scarda A, et al.** Serum carboxy-terminal propeptide of human type I procollagen in patients with primary hyperparathyroidism: studies in basal conditions and after parathyroid surgery. *Eur J Endocrinol* 1994; 140: 587-591.

- [63] **Brandt J, Krogh TN, Jensen CH, Frederiksen JK, Teisner B.** Thermal instability of the trimeric structure of the N-terminal propeptide of human procollagen type I in relation to assay technology. *Clin Chem* 1999; 45: 47-53.
- [64] **Chandani AK, Scariano JK, Glew RH, Clemens JD, Garry PJ, Baumgartner RN.** Bone mineral density and serum levels of aminoterminal propeptides and cross-linked Ntelopeptides of type I collagen in elderly men. *Bone* 2000; 26: 513-518.
- [65] **Halleen JM, Karp M, Viloma S, Hellman J, Käkönen SM, Stepan JJ, et al.** Two-site immunoassays for osteoclastic tartrate-resistant acid phosphatase based on characterization of six monoclonal antibodies. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 464–469.
- [66] **Halleen JM, Ylipahkala H, Alatalo SL, Janckila AJ, Heikkinen JE, Suominen H, et al.** Serum tartrate resistant acid phosphatase 5b, but not 5a, correlates with other markers of bone turnover and bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 2002; 71: 20–25.
- [67] **Ohashi T, Igarashi Y, Mochizuki Y, Miura T, Inaba N, Katayama K, et al.** Development of a novel fragments absorbed immunocapture enzyme assay system for tartrate-resistant acid phosphatase 5b. *Clin Chim Acta* 2007; 376: 205–212.
- [68] **Halleen JS, Alatalo SL, Suominen H, Cheng S, Janckila AJ, Väänänen HK.** Tartrate-resistant acid phosphatase 5b: a novel serum marker of bone resorption. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1337–1345.

- [69] **Nenonen A, Cheng S, Ivaska KK, Alatalo SL, Lehtimäki T, Schmidt-Gayk H, et al.** Serum TRACP 5b is a useful marker for monitoring alendronate treatment: comparison with other markers of bone turnover. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1804–1812.
- [70] **Hannon RA, Clowes JA, Eagleton AC, Hadari AA, Eastell R, Blumsohn A.** Clinical performance of immunoreactive tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5b as a marker of bone resorption. *Bone* 2004; 34: 187–194.
- [71] **Meier C, Meinhardt U, Greenfield JR, De Winter J, Nguyen TV, Dunstan CR, et al.** Serum cathepsin K concentrations reflect osteoclast activity in women with postmenopausal osteoporosis and patients with Paget's disease of bone. *Clin Lab* 2006; 21: 1–10.
- [72] **Skoumal M, Haberhauer G, Kolarz G, Hawa G, Woloszczuk W, Klingler A.** Serum cathepsin K levels of patients with longstanding rheumatoid arthritis: correlation with radiological destruction. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R65–70 [Epub 2004].
- [73] **Garnero P, Grimaux M, Seguin P, Delmas PD.** Characterization of immunoreactive forms of human osteocalcin generated in vivo and in vitro. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 255–264.
- [74] **Ivaska KK, Hentunen TA, Vaaraniemi J, Ylipahkala H, Pettersson K, Väänänen HK.** Release of intact and fragmented osteocalcin molecules from bone matrix during bone resorption in vitro. *J Biol Chem* 2004; 279: 18361–18369.

- [75] **Srivastava AK, Mohan FR, Singer FR, Baylink DJ.** A urine midmolecule Osteocalcin assay shows higher discriminatory power than a serum midmolecule osteocalcin assay during short-term alendronate treatment of osteoporotic patients. *Bone* 2002; 31: 62–69.
- [76] **Ivaska KK, Hellman J, Likojarvi J, Kakonen SM, Gerdhem P, Akesson K, et al.** Identification of novel proteolytic forms of osteocalcin in human urine. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 306: 973–980.
- [77] **Ivaska KK, Kakonen SM, Gerdhem P, Obrant KJ, Pettersson K, Väänänen HK.** Urinary osteocalcin as a marker of bone metabolism. *Clin Chem* 2005; 51: 618–628.
- [78] **Ivaska KK, Pettersson K, Nenonen A, Uusi-Rasi K, Heinonen A, Kannus P, et al.** Urinary osteocalcin is a useful marker for monitoring the effect of alendronate therapy. *Clin Chem* 2005; 51: 2362–2365.
- [79] **Gerdhem P, Ivaska KK, Alatalo SL, Halleen JM, Hellman J, Isaksson A, et al.** Biochemical markers of bone metabolism and prediction of fracture in elderly women. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 386–393.
- [80] **Papotti M, Kalebic T, Volante M, Chiusa L, Bacillo E, Cappia S, et al.** Bone sialoprotein is predictive of bone metastases in resectable non-smallcell lung cancer: a retrospective case-control study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4818–4824.
- [81] **Seibel M, Woitge H, Pecherstorfer M, Karmatschek M, Horn E, Ludwig H, et al.** Serum immunoreactive bone sialoprotein as a new marker of bone turnover in metabolic and malignant bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3289–3294.

- [82] **Woitge HW, Pecherstorfer M, Horn E, Keck AV, Diel IJ, Bayer P, et al.** Serum bone sialoprotein as a marker of tumour burden and neoplastic bone involvement and as a prognostic factor in multiple myeloma. *Br J Cancer* 2001; 84: 344–351.
- [83] **Diel IJ, Solomayer EF, Seibel MJ, Pfeilschifter J, Maisenbacher H, Gollan C, et al.** Serum bone sialoprotein in patients with primary breast cancer is a prognostic marker for subsequent bone metastasis. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 3914–3919.
- [84] **Rogers A, Eastell R.** Circulating osteoprotegerin and receptor activator for nuclear factor kappaB ligand: clinical utility in metabolic bone disease assessment. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6323–6331.
- [85] **Tian E, Zhan F, Walker R, Rasmussen E, Ma Y, Barlogie B, et al.** The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349: 2483–2494.
- [86] **Voorzanger-Rousselot N, Goehrig D, Journe F, Doriath V, Body JJ, Clézardin P, et al.** Increased Dickkopf-1 expression in breast cancer bone metastases. *Br J Cancer* 2007;97:964–970.
- [87] **Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, Ominsky MS, Dwyer D, et al.** Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med* 2007; 13: 156–163.
- [88] **Garnero P, Charni Ben-Tabassi N, Rousselot N.** Circulating Dickkopf-1 and radiological progression in patients with early rheumatoid arthritis treated with etanercept. *J Rheumatol* (sous presse).

- [89] **Hannon RA, Eastell R.** Biochemical markers of bone turnover and fracture prediction. *J Br Menopause Soc* 2003; 9: 10–15
- [90] **De Talancé. N et al.** Dosage de l'ostéocalcine sérique: influence des conditions de prélèvement selon diverses méthodologies de dosage. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée* 2004; 19 : 225–227.
- [91] **Gorai I, Taguchi Y, Chaki O, Nakayama M, Minaguchi H.** 1997. Specific changes of urinary excretion of cross-linked N-telopeptides of type I collagen in pre- and postmenopausal women: correlation with other markers of bone turnover. *Calcif Tissue Int* 60. 1997 : 317-322.
- [92] **Greenspan S, Dresner-Pollak R, Parker R, London D, Ferguson L** 1997. Diurnal variation of bone mineral turnover in elderly men and women. *Calcif Tissue Int* 60.1997 : 419-423.
- [93] **Garnero P, Bianchi F, Carlier MC, Genty V, Jacob N, Kamel S et al.** Les marqueurs biologiques du remodelage osseux: variations pré-analytiques et recommandations pour leur utilisation. *Ann Biol Clin* 2000; 58 : 683-704
- [94] **Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, Delmas PD.** Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 337-349
- [95] **Khosla S, Melton LJ III, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Klee GG, Riggs LB** : Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: a key role for bioavailable estrogens. *J Clin Endocrinol Metabol* 1998; 83: 2266-2274

- [96] **Ross PD, Knowlton W:** Rapid bone loss is associated with increased levels of biochemical markers. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 297-302
- [97] **Garnero P, Sornay-Rendu E, DuBoeuf F, Delmas PD.** Markers of bone turnover predict postmenopausal forearm bone loss over 4 years: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 1999 ; 14 : 1614-1621
- [98] **Lenora J, Ivaska KK, Obrant KJ, Gerdhem P.** Prediction of bone loss using biochemical markers of bone turnover. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1297-1305.
- [99] **Melton LJ III, Khosla S, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL.** Relationship of bone turnover to bone density and fractures. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1083-1091.
- [100] **Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD.** Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1526-1536.
- [101] **Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, DuBoeuf F, Delmas PD.** Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1813-1819.
- [102] **Seibel MJ, Naganathan V, Barton I, Grauer A.** Relationship between pretreatment bone resorption and vertebral fracture incidence in postmenopausal osteoporotic women treated with risedronate. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 323-329.

- [103] **Schousboe JT, Bauer DC, Nyman JA, Kane RL, Melton LJ, Ensrud KE.** Potential for bone turnover markers to costeffectively identify and select post-menopausal osteopenic women at high risk of facture for bisphosphonate therapy. *Osteoporos Int* 2007; 18: 201-210
- [104] **Seibel MJ.** Biochemical markers of bone turnover part II: Clinical applications in the management of osteoporosis. *Clin Biochem Rev* 2006; 27: 123-138
- [105] **Delmas PD, Vrijens B, Eastell R et al.** Improving measurements of persistence on Actonel Treatment (IMPACT) investigators. Effect of monitoring bone turnover markers on persistence with risedronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1296-1304.
- [106] **Rayn P, Hosking D, Thompson D et al.** Monitoring of alendronate treatment and prediction of effect on bone mass by biochemical markers in the early postmenopausal intervention cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2363-2368.
- [107] **Bauer DC, Black DM, Garnero P et al.** Fracture Intervention Trial Study Group: Change in bone turnover and hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate-treated women: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1250-1258.
- [108] **Body JJ, Gaich GA, Scheele WH et al.** A randomized double blind trial to compare efficacy of teriparatide (rhPTH 1_34) with alendronate in post-menopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4528-4535.

- [109] **Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP et al.** Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in vertebral fractures and BMD in women with post-menopausal osteoporosis. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 326-339.
- [110] **Lane NE, Sanchez S, Genant HK, Jenkins DK, Arnaud CD.** Short term increases of bone turnover markers predict PTH induced spinal DMO gains in post-menopausal women with glucocorticoid induced osteoporosis. *Osteopor Int* 2000; 11: 434-442
- [111] **Bauer DC, Garnero P, Bilezikian JP et al.** Short term changes in bone turnover markers and BMD response to PTH in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1370-1375.
- [112] **Bennani L, Allali F, Khazzani Het al.** Risk factors of peripheral osteoporotic fractures in post menopausal Marrocan women. *osteoporos Int* 2007; 18: Suppl 1 S29-S175.
- [113] **Cagnacci A, Baldassari F, Rivolta G, et al.** Relation of homocysteine, folate, and vitamin B12 to bone mineral density of postmenopausal women. *Bone* 2003; 33: 956-959.
- [114] **Dargent-Molina P, Benhamou CL, Bernard Cortet, Sutter B, Thomas T.** Vers une évaluation globale du risque fracturaire Devising global strategies for fracture-risk evaluation *Revue du Rhumatisme* 74 (2007); volum : 455–460.

- [115] **Siris ES, Brenneman SK, Barret-Connor E et al.** The effect of age and bone mineral density on the absolute, excess, and relative risk of fracture in postmenopausal women aged 50-99: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporos Int* 2006; 17: 565-574.
- [116] **Société de l'ostéoporose du Canada.** Osteoporosis to the Third Millennium: Priorities for Prevention and Treatment, rapport sommaire, 1996.
- [117] **Viet R, Ladak L, Mauger E et al.** «Age-Related Changes in the 25-Hydroxyvitamin D Versus parathyroid Hormone Relationship Suggest a Different Reason Why Older Adults Require More Vitamin D », *J Clin Endocrin Metab* 2003; 88: 185-191.
- [118] **EL Maghroui A, Guerboub AA ,Mounach A et al.** Body mass index and gynecological factors as determinants of bone mass in healthy Moroccan women .*Maturitas* 2007; 56: 375-382.
- [119] **Golbar J, hamidi A, aminzadeh MA et al** .association of plasma folate, plasma total homocysteine, but not methylenetetrahydrofolate reductase C667T polymorphysm ,with bone mineral density in postmenopausal Iranian women : a cross –sectional study .*bone* 2004; 35: 760-765.
- [120] **Guinot C, Ezzedine k, Mauger E, et al.** Phototype, statut en vitamine D et densité minéral osseuse chez des femmes à risque d'ostéoporose. *Rev. Med. Interne* 2006; 27: 396-374.
- [121] **Lespessailles É, Cotté F, Roux C, Fardellone P, Mercier F, Gaudin F.** Prevalence and features of osteoporosis in the French general population: The Instant study. *Revue du Rhumatisme* 2009; 76: 685–692

- [122] **Melton LJ 3rd, Kan SH, Frye MA, Wahner HW, O'Fallon WM, Riggs BL.** Epidemiology of vertebral fractures in women. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 1000-1011.
- [123] **Kanis J et al.** Bone loss in the elderly. *Osteoporos Int*, 1994; 4 Suppl. 1: 59-65.
- [124] **Hui SL et al.** Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest*, 1988; 81: 1 804-1809
- [125] **Kohrt WN, Snead DB, Slatopolsky E et al.** Additive effects of weightbearing exercise and estrogen on bone mineral density in older women. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1303-1311.
- [126] **Hernandez ER, Seco C, Cortes-Prieto J et al.** Gynecological factors and body mass index as determinants of bone mass and normal postmenopausal women. A study with peripheral quantitative computed tomography (pQCT). *Eur J Obstet Reprod Biol* 2000; 92: 193-19.
- [127] **Johanson C, Mellstrom D, Milson I.** Reproductive factors as predictors of bone density and fractures in women at the age of 70. *Maturitas* 1993; 17: 39-50.
- [128] **Shaspes SA, Riedt CS.** Bone, body weight, and weight reduction: what are the concerns? *J Nutr* 2006; 136: 1453-1456.
- [129] **Berdah J.** Intérêt d'une bonne hygiène dans la prévention de l'ostéoporose: le rôle du gynécologue. *Gynéco Obst Fert* 2007; 35: 785-790 .

- [130] **Christgau S, Rosenquist C, Alexandersen I', Bjarnason NH, Ravn I', Fledelius C, Herling C, Qvist I', Christansen C.** Clinical evaluation of the serum Crosslaps one step ELISA, a new assay measuring the serum concentration of bone-derived degradation products of type I collagen C-telopeptides. Clin Chem 1998; 44: 2290-2300
- [131] **Delmas PD.** Marqueurs biochimiques du remodelage osseux Annales de Biologie Clinique Mai - Juin 2001; 59: 299-230
- [132] **Lespessailles E.** Osteoporose postménopausique. Réalités en Gynécologie-Obstétrique N° 136 Mars/Avril 2009; 6: 1-6 .
- [133] **Kalai A, Bahlous A, Makdouli A, Sahli H, Klouz A et al.** The interest of biochemical markers of bone turnover for monitoring treatment of postmenopausal osteoporosis. La tunisie Médicale (n°02) 2008; 86: 122 - 127.
- [134] **Akkesson K, Kakönen SM, Karlsson M.** Fracture induces long-term effects on bone turnover in humans. J Bone Miner Res 1999; 14.
- [135] **Trento LK, Pietropoli A, Ticconi C, Gravotta E et al.** Role of type I collagen C telopeptide, bone-specific alkaline phosphatase and osteocalcin in the assessment of bone status in postmenopausal women. J Obstet Gynaecol Res. 2009 Feb; 35(1): 152-159.
- [136] **Borderie D, Roux C, Dougados M et al .** Evaluation de la résorption osseuse lors de la ménopause par la détermination d'un nouveau marqueur : le crosslaps sérique, Stratégies d'exploration fonctionnelle et de suivi thérapeutique. immunoanal biol spéc 2000; 15: 109-113

- [137] **Pietschmann P, Resch H, Krexner E, Woloszczuk W, Willvonseder R.** La baisse du niveau ostéocalcine sérique chez des patients souffrant d'ostéoporose postménopausique. *Acta Med Austriaca*. 1991; 18 (5): 114-116.
- [138] **Uebelhart D, Schlemmer A, Johansen JS, Gineyts E, Christiansen C, Delmas PD.** Effect of menopause and hormone replacement therapy on the urinary excretion of pyridinium cross-links. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 367-373.
- [139] **Johansen JS, Riis BJ, Delmas PD, Christiansen C.** Plasma BGP: an indicator of spontaneous bone loss and of the effect of oestrogen treatment in postmenopausal women. *Eur J Clin Invest* 1988; 18: 191-195.
- [140] **Stepan JJ, Pospíchal J, Presl J, Pacovsky V.** Bone loss and biochemical indices of bone remodeling in surgically-induced postmenopausal women. *Bone* 1987; 8: 179-284.
- [141] **Schlemmer A, Hassager C, Delmas PD, Christiansen C.** Urinary excretion of pyridinium cross-links in healthy women; the long-term effects of menopause and oestrogen/progesterone therapy. *Clin Endocrinol Oxf* 1994; 40: 777-782.
- [142] **Marcus R, Holloway L, Wells B, et al.** The relationship of biochemical markers of bone turnover to bone density changes in postmenopausal women: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial. *J Bone Mineral Res* 1999; 14: 1583-1595.

- [143] **Hansen MA, Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C.** Role of peak bone mass and bone loss in postmenopausal osteoporosis: 12 year study. *Br Med J* 1991; 303: 961-964.
- [144] **Dennison E, Eastel R, Fall CHD, Kellingray S, Wood PJ, Cooper C.** Determinants of bone loss in elderly men and women : a prospective population-based study. *Osteoporos Int* 1999; 10: 384-391.
- [145] **Keen RW, Nguyen T, Sobnack R, Perry LA, Thompson PW, Spector TD.** Can biochemical markers predict bone loss at the hip and spine? A 4-year prospective study of 141 early postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1996; 6: 399-406.
- [146] **Dresner Pollak R, Parker RA, Poku M, Thompson J, Seibel MJ, Greenspan SL.** Biochemical markers of bone turnover reflects femoral bone loss in elderly women. *Calcif Tissue Int* 1996; 59: 328-333.
- [147] **Melton LJ, Atkinson EJ, O'Connor MK, O'Fallon WM, Riggs BL.** Determinants of bone loss from the femoral neck in women of different ages. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 24-31.
- [148] **Slemenda C, Longcope C, Peacock M, Hui S, Johnston CC.** Sex steroids, bone mass, and bone loss. A prospective study of pre, peri, and postmenopausal women. *J Clin Invest* 1996; 97: 14-21.
- [149] **Bauer DC, Sklarin PM, Stone KL, et al.** Biochemical markers of bone turnover and prediction of hip bone loss in older women: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Mineral Res* 1999 ; 14: 1404-1410.
- [150] **Evaluation** du risque fracturaire et son application au dépistage de l'ostéoporose. *Ser Rapp Techn OMS*, 1994 ; 843: 1-139.

- [151] **Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B.** Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int* 2001; 12: 989–995.
- [152] **Marshall D, Johnell O, Wedel H.** Metaanalysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *Br Med J* 1996; 312: 1254-1259.
- [153] **Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, Delmas P.** Increased bone turnover is a major determinant of osteoporosis in elderly women. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 337-349.
- [154] **Ravn P, Rix M, Andreassen H, Clemmesen B, Bidstrup M, Gunnes M.** High bone turnover is associated with low bone mass and spinal fracture in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1997; 60: 255- 260.
- [155] **Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C, Cormier C, Bréart G, Meunier PJ, Delmas P.** Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS study. *J Bone Miner Res*, 1996; 11: 1531-1538.
- [156] **Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD.** Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and risk of fractures in post menopause women: the OFELY Study. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1526-36.
- [157] **Riis BJ, Hansen MA, Jensen AM, Overgaard K, Christiansen C.** Low bone mass and fast rate of bone loss at menopause: equal risk factors for future fracture: a 15-year follow-up study. *Bone*, 1996;19 :9-12.
- [158] **Ross P, Knowlton W.** Rapid bone loss is associated with increased levels of biochemical markers. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 297-302.

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
-- الرباط

قسم الصيدلي

أقسم بالله

- ❖ أن أراقب الله في مهنتي
- ❖ أن أبجل أساتذتي الذين **العظماء** أديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقي دوماً وفياً لتعاليمهم.
- ❖ أن أزاوّل مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أيداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ❖ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ❖ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ❖ لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- ❖ D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.
- ❖ D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- ❖ De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

- ❖ Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.

العلاقة بين معدل الدم من مؤشرات هشاشة العظام
والقابلية للكسر عند 222 امرأة مغربية في سن اليأس
(دراسة مستعرضة بالمستشفى العسكري الدراسي محمد الخامس بالرباط)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: فتيحة الغرباوي

المزادة في: 28 دجنبر 1984 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: ترقق العظام – مؤشرات العظام – القابلية للكسر – كثافة المعادن في العظام.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرفة

أعضاء

{

السيد: أحمد بزة

أستاذ في أمراض الرثية

السيدة: زهرة أوزيف

أستاذة مبرزة في الكيمياء الإحيائية

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة مبرزة في الكيمياء الإحيائية

السيدة: سناء بوحساين

أستاذة مبرزة في الكيمياء الإحيائية