

## QUELLE EST L'UTILITÉ DU DOSAGE DES $\beta$ -TÉLOPEPTIDES C-TERMINAUX DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUFFRANT D'OSTÉOPOROSE?

Robert Robitaille<sup>1</sup> et Pierre Dagenais<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Résident en biochimie clinique  
Département de biochimie  
Hôpital Maisonneuve-Rosemont  
5415 boul. de L'Assomption  
Montréal, Qc, H1T 2M4  
rrobitaille.hmr@ssss.gouv.qc.ca

<sup>2</sup>Rhumatologue  
Service de rhumatologie  
Hôpital Maisonneuve-Rosemont

### L'OSTÉOPOROSE EN BREF

L'ostéoporose est définie comme un désordre squelettique caractérisé par une résistance osseuse compromise qui prédispose à un risque accru de fractures (1). Au Canada, 1 femme sur 4 et 1 homme sur 8 souffrent d'ostéoporose (2). On estime que la fréquence de l'ostéoporose va augmenter énormément dans les prochaines années à cause du vieillissement de la population. En effet en 2041, plus de 25 % de la population sera âgée de plus de 65 ans (3). L'ostéoporose est une maladie dont la morbidité est associée à un coût médical, social et financier très élevé (1,3 billion de \$ en 1993 seulement pour les soins aigus) (4). Le taux de mortalité associé aux fractures de la hanche causées par l'ostéoporose est de 20 % supérieur à celui observé chez des patientes du même groupe d'âge (5). Les taux de surmortalité sont encore plus élevés chez l'homme (5). L'ostéoporose cause plus de décès que le cancer du sein chez la femme. En effet, une femme a 1 chance sur 6 de se fracturer la hanche (taux de surmortalité de 20 %) contre 1 chance sur 9 de développer un cancer du sein (taux de surmortalité de 24 %) (6).

### Diagnostic de l'ostéoporose

La résistance osseuse est le reflet de la qualité de l'os et de sa densité. Comme aucune méthode n'existe pour mesurer la qualité de l'os, le diagnostic de l'ostéoporose repose sur la mesure de la densité minérale osseuse (DMO). Sur le plan de l'interprétation, la DMO obtenue pour le patient est comparée à la DMO moyenne pour une population jeune de même sexe et de même origine ethnique. On assigne alors au patient une note T (*T-score*) qui est définie comme le nombre d'écart-types (SD) au-dessus ou au-dessous de la DMO moyenne. L'ostéoporose est définie comme une note T  $\leq 2,5$  (6,7). La DMO se mesure à l'aide de la méthode d'absorptiométrie biénergétique à rayons X. Le dépistage à l'aide de cette technologie est recommandé pour les personnes âgées de plus de 65 ans ou pour celles de moins de 65 ans qui ont un facteur de risque majeur (fracture vertébrale, fracture de fragilité, histoire familiale d'ostéoporose, ostéopénie, etc.) ou 2 facteurs de risque mineurs (arthrite rhumatoïde, histoire d'hyperthyroïdie, diète faible en calcium, tabagisme, alcool, caféine, poids corporel < 57 kg, perte de poids de > 10 % après l'âge de 25 ans et héparinothérapie chronique) (6).

### Thérapie de l'ostéoporose

Au cours des dernières années, la multiplication du nombre de traitements disponibles, pharmacologiques ou autres, a fait en

sorte qu'une stratégie thérapeutique individualisée peut être envisagée pour chaque patient. Sur le plan pharmacologique, les bisphosphonates et le raloxifène sont utilisés en première ligne dans le traitement préventif et curatif de l'ostéoporose en post ménopause (6). L'hormonothérapie de remplacement ovarien (HTR) à l'œstrogène et à la progestine (progestérone) est utilisée en première ligne dans le traitement préventif et en deuxième ligne dans le traitement curatif (6). La calcitonine par voie nasale est utilisée en deuxième ligne dans le traitement curatif alors que la hPTH [1-34] devrait être utilisée en première ligne dans le traitement curatif de l'ostéoporose sévère (6).

### Suivi de l'efficacité des traitements

Comme l'ostéoporose se définit par une faible DMO, le suivi de l'efficacité des traitements se fait généralement par une mesure de la DMO (étalon-or). Cependant, en milieu clinique, la variabilité intra-individuelle à long terme pour des analyses répétées de DMO est de 2 % à 4 % (8). La perte osseuse moyenne est de 1 % à 2 % par année pour une femme ménopausée et encore moins chez un homme (8). Donc, 2 à 3 ans sont nécessaires avant qu'une valeur répétée de DMO soit significativement différente de la valeur de base (8,9). D'un point de vue clinique, cet intervalle est très long. En effet, le fait de ne pas connaître rapidement l'efficacité d'un traitement à diminuer le risque de fracture, jumelé à la survenue d'effets indésirables associés à la prise de ces médicaments, peut expliquer en partie la faible observance thérapeutique chez un grand nombre de patients (10). De même, le médecin doit attendre au moins un an avant de modifier la stratégie thérapeutique (modification du dosage ou du médicament) dans le cas où le patient ne répond pas de façon satisfaisante au traitement initial. De récents travaux suggèrent une solution de rechange à la DMO pour faire un suivi plus rapide de la réponse au traitement de l'ostéoporose : la mesure des indicateurs biologiques du métabolisme osseux.

### Indicateurs du métabolisme osseux

Les indicateurs biologiques du métabolisme osseux sont de deux types : les indicateurs de la formation osseuse ou de l'activité des ostéoblastes et les indicateurs de la résorption osseuse ou de l'activité des ostéoclastes (11). En général, les indicateurs du métabolisme osseux peuvent être dosés dans le sérum ou l'urine. L'ostéocalcine, la phosphatase alcaline et les propeptides du collagène de type I sont des indicateurs de la formation osseuse (11). Des trois indicateurs de la formation osseuse, la phosphatase alcaline et l'ostéocalcine sont les plus fréquemment analysées (11). Les fragments réticulés (*cross-*

*links*) du collagène, soient les pyridinolines (désoxypyridinoline et pyridinoline) et les télopeptides C- et N-terminaux, ainsi que la phosphatase acide sérique, le galactosyl hydroxylysine et l'hydroxyproline urinaires sont des indicateurs de la résorption osseuse. Des différents marqueurs de la résorption, les *cross-links* du collagène semblent être les plus sensibles et les plus spécifiques (11). Cependant, la variabilité biologique des indicateurs porte ombrage à leur utilisation en clinique (variabilité intra-individuelle de 5 % à 30 % pour les indicateurs sériques et de 10 % à 50 % pour les indicateurs urinaires) (12). C'est d'ailleurs la raison pour laquelle ces marqueurs n'ont pas fait l'objet de recommandations quant à leur utilisation pour le suivi des patients par la Société canadienne d'ostéoporose (6).

### **β-télopeptides C-terminaux**

Lors d'une augmentation physiologique (vieillesse) ou pathologique (ostéoporose) de la résorption osseuse, la dégradation du collagène de type I qui compose plus de 90 % de la matrice organique osseuse est accélérée entraînant une augmentation de la concentration sanguine des fragments réticulés du collagène (télopeptides) (13). Parmi les fragments de collagène de type I retrouvés dans le sang, les β-télopeptides C-terminaux (β-CTX), qui sont constitués de deux chaînes de 8 acides aminés reliées transversalement entre elles en différents points, sont spécifiques de la résorption du collagène osseux. En effet, la spécificité est assurée par la transformation (isomérisation), lors du vieillissement de l'os, de l'acide α-aspartique présent dans les télopeptides C-terminaux en acide β-aspartique (14). Le dosage des β-CTX se fait par technique ELISA manuelle (Serum CrossLaps, Nordic Bioscience Diagnostics A/S) ou automatisée sur l'Élecsys (β-CrossLaps/sérum, Roche Diagnostics). La technique manuelle est une méthode chromogène en mode sandwich à une étape utilisant deux anticorps monoclonaux dirigés contre la même séquence peptidique linéaire suivante : EKAHD-β-GGR sur l'extrémité C-terminale de la chaîne alpha du collagène de type 1 (15). Le premier anticorps est marqué à la biotine et le second est couplé à la peroxydase. Les complexes immuns se lient aux micropuits tapissés de streptavidine. Après un lavage, le substrat chromogène tétraméthylbenzidine est ajouté pour permettre la réaction enzymatique. Le test manuel permet donc de quantifier tous les fragments de dégradation du collagène de type I contenant deux fois l'octapeptide isomérisé décrit précédemment, peu importe la molécule de pontage qui les relie. La technique automatisée est dérivée de la technique manuelle car les deux anticorps monoclonaux reconnaissent le même octapeptide isomérisé. La technique automatisée est une électrochimiluminescence en mode sandwich dont le premier anticorps est marqué à la biotine et le second au ruthénium. Les complexes immuns sont immobilisés sur des microparticules tapissées de streptavidine qui se lie à la biotine. Le mélange réactionnel est transféré dans une cellule de mesure dans laquelle les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant. La fraction libre est éliminée par passage d'une solution de lavage puis une différence de potentiel est appliquée à l'électrode ce qui déclenche la production de luminescence mesurée par un photomultiplicateur. Le test β-CrossLaps/sérum permet donc lui aussi de quantifier tous les fragments de dégradation du collagène de type I contenant deux fois l'octapeptide isomérisé.

## **APPLICATION CLINIQUE DU DOSAGE β-CTX SÉRIQUE**

### **Performance analytique**

Basés sur les variations biologiques des β-CTX, les objectifs analytiques (exprimés en coefficient de variation ou CV) définissant la performance analytique minimale, désirable et optimale sont égaux ou plus petits à 12,5 %, 8,4 % et 4,2 % respectivement (16). Sur la base de la variabilité intralaboratoire, Pagani a démontré que la méthode β-CrossLaps/sérum répondait aux exigences de performance analytique désirable (CV interassais ≤ 6 %) (16). En tenant compte du CV interassais obtenu pour le contrôle renfermant la plus grande quantité de β-CTX (niveau important pour la décision clinique), la méthode β-CrossLaps/sérum répond aux exigences de performance analytique optimale (CV ≤ 2,6 %) (16). Ces résultats ont été confirmés par Garnero et al. (CV intra-essai < 4,1 %, CV interassais 5,7 %) (17), par Okabe et al. (CV intra-essai ≤ 2,6 %, CV interassais ≤ 4,1 %) (18) et par Schmidt-Gayk et al. (CV interassais ≤ 5,2 %) (19). De plus, ces résultats se comparent avantageusement à l'imprécision interassais obtenue avec la méthode ELISA manuelle (CV ≥ 6,7 %) (19-21). Des études de comparaison avec la méthode ELISA manuelle ont démontré une bonne corrélation ( $r \leq 0,82$ ) (16,17). Sur la base de la variabilité interlaboratoires, l'imprécision obtenue lors d'un programme européen de contrôle externe de la qualité était < 10 % (19). Encore une fois, ce résultat se compare avantageusement aux résultats généralement obtenus avec des immunoessais manuels pour le dosage des indicateurs du métabolisme osseux (CV > 10 %) (19). Selon une étude multicentrique sur la performance analytique des indicateurs du métabolisme osseux, il semble que la méthode β-CrossLaps/sérum soit facile à introduire dans son laboratoire (19). Donc, en matière de précision et d'exactitude, la méthode de mesure des β-CTX par la méthode β-CrossLaps/sérum se compare avantageusement à la méthode ELISA manuelle. De plus, à la limite supérieure des valeurs de référence (niveau important pour la décision clinique), le niveau de précision est optimal et les exigences de performance analytique sont respectées.

### **Variations préanalytiques**

Sur une période de 24 heures, la résorption osseuse est maximale entre 05h00 et 08h00 et est minimale tard dans l'après-midi (22). Les β-CTX sériques, comme la plupart des indicateurs de résorption osseuse, sont donc soumis à une variation circadienne significative ( $\pm 40$  %) (22). Cette variation est indépendante du sexe, de l'âge, de la ménopause, de la posture, de la lumière et du cortisol. Cependant, elle peut être grandement atténuée par le jeûne qui réduit l'amplitude de la variation à  $\pm 10$  % (22). Les niveaux des β-CTX sériques diminuent lorsque le pH du sérum diminue et cette diminution est plus rapide si la température de l'échantillon augmente (23). Il est donc recommandé de centrifuger les échantillons de sang sans délai et de les entreposer à 4°C pour un maximum de 5 jours ou à -70°C pour une conservation à long terme (23). De 20 à 39 ans, les niveaux des β-CTX sériques sont plus élevés chez l'homme que chez la femme (24,25). Par la suite, les niveaux des β-CTX sériques sont plus élevés chez la femme que chez l'homme. Généralement, de 30 à 59 ans, les niveaux de β-CTX sériques augmentent chez la femme pour atteindre un plateau. Après la ménopause, les niveaux des β-CTX sériques demeurent relativement stables (24,25). En plus de

l'ostéoporose, la plupart des maladies du métabolisme osseux et des désordres endocriniens qui affectent l'os sont associées avec une augmentation des niveaux des  $\beta$ -CTx sériques. Dans la maladie de Paget, une modification du degré de  $\beta$ -isomérisation du collagène de type I est observée et peut fausser les résultats du dosage des  $\beta$ -CTx sériques (26,27). Comme l'élimination des fragments du collagène se retrouvant dans la circulation sanguine se fait au niveau du rein, l'interprétation des résultats du dosage des  $\beta$ -CTx sériques en présence d'une insuffisance rénale devient problématique. En effet Pagani et al. (16) et Alvarez et al. (28) ont démontré une corrélation inverse entre les niveaux des  $\beta$ -CTx sériques et la clairance de la créatinine chez des patients insuffisants rénaux. De plus, une diminution des niveaux des  $\beta$ -CTx sériques est observée après l'hémodialyse (28). Donc, afin de diminuer l'effet de la variation circadienne, il est préférable de demander un prélèvement matinal suite à une période minimale de jeûne de 10 heures et une grande vigilance est nécessaire pour l'interprétation des résultats en présence d'une insuffisance rénale.

### Utilisation dans le suivi de la thérapie

Christgau et al. (15) furent les premiers à démontrer la valeur clinique du dosage des  $\beta$ -CTx sériques dans le suivi de la thérapie de l'ostéoporose. Ainsi, peu importe le type de traitement (HTR, analogue de l'œstrogène ou bisphosphonate), ils ont observé une diminution significative des  $\beta$ -CTx sériques, après 6 mois pour le HTR et après 3 mois pour l'analogue de l'œstrogène et le bisphosphonate. Dans cette étude, au niveau analytique, la performance du dosage des  $\beta$ -CTx sériques était au moins équivalente à celle du dosage des  $\beta$ -CTx urinaires avec une très bonne corrélation entre les deux analyses ( $r > 0,8$ ). De plus, le pourcentage annuel de changement de la DMO corrélait avec les changements observés dans les niveaux des  $\beta$ -CTx sériques.

Chez les femmes ménopausées recevant un bisphosphonate, une analyse comparative a démontré que parmi les *cross-links* du collagène (désoxypyridinoline urinaire, télépeptides N-terminaux urinaires et  $\beta$ -CTx sériques), les  $\beta$ -CTx sériques étaient l'indicateur dont la variation par rapport à la ligne de base était la plus importante (29). Une autre étude comparant plusieurs indicateurs du remodelage osseux a démontré que la variation significative des niveaux des indicateurs de résorption, incluant les  $\beta$ -CTx sériques, était plus rapide que celle observée avec les indicateurs de formation (30). Ainsi de façon générale, une diminution maximale dans les niveaux des indicateurs de résorption est atteinte après 6 mois de traitement (30). Donc un dosage à 6 ou 12 mois après le début du traitement est suffisant pour démontrer l'effet d'une thérapie avec un bisphosphonate.

Des résultats similaires ont été observés chez des patientes ménopausées sous traitement par HTR. Ainsi, plusieurs études démontrent une diminution des niveaux des  $\beta$ -CTx sériques aussi précocement que 2 semaines après le début du traitement mais généralement significative après 6 mois (31-33). Encore une fois, la diminution significative des niveaux des  $\beta$ -CTx sériques est beaucoup plus rapide que la variation des indicateurs de formation osseuse (phosphatase alcaline, ostéocalcine et propeptides du collagène de type I) (34). Deux études comparatives chez des femmes japonaises ont démontré que l'HTR provoquait une diminution des niveaux des  $\beta$ -CTx sériques aussi précocement que celle des niveaux de

désoxypyridinoline urinaire (étalon-or des indicateurs de la résorption osseuse) (18,33). Toutefois, l'amplitude de la diminution observée était plus importante pour les  $\beta$ -CTx sériques (18,33). Plusieurs études démontrent qu'après quelques mois de traitement, les niveaux des  $\beta$ -CTx sériques permettent de prédire les résultats de la DMO à long terme (31-34). Par exemple, Delmas et al. (32) et Bjarnason et al. (31) ont démontré que le dosage des  $\beta$ -CTx sériques, 6 mois après le début de l'HTR, permettait de prédire les résultats de la DMO à 2 ans et à 3 ans et ce, peu importe si les résultats étaient exprimés en valeur absolue ou en pourcentage de variation par rapport à la ligne de base.

### Utilisation pour l'identification des patients à risque de fractures

L'identification des patients qui sont à haut risque de fractures représente un défi de taille dans la prévention de l'ostéoporose. Garnero et al. (35) ont démontré que les  $\beta$ -CTx sériques étaient un des meilleurs indicateurs du métabolisme osseux pour prédire la perte osseuse, telle que mesurée par la DMO de l'avant-bras, sur une période de 4 ans. En effet, chez les femmes ménopausées dont le niveau des  $\beta$ -CTx sériques étaient élevés ( $>$  la limite supérieure des femmes non ménopausées), la perte osseuse était beaucoup plus élevée (6X) et beaucoup plus rapide (odds ratio ou rapport de cotes de 3) que celle des femmes ménopausées dont le niveau des  $\beta$ -CTx sériques étaient bas ( $<$  la limite supérieure des femmes non ménopausées). Il existe une association significative entre les niveaux des  $\beta$ -CTx sériques et le risque relatif de fracture chez les femmes ménopausées et ce même après diverses corrections (âge, activité physique, DMO à plusieurs sites et fractures prévalentes) (36). Par exemple, le risque relatif de fractures est de 2,1 si les niveaux des  $\beta$ -CTx sériques sont plus élevés que la limite supérieure des valeurs de référence des femmes non ménopausées (36). Donc les niveaux des  $\beta$ -CTx sériques permettent de prédire le risque relatif de fracture et ce, indépendamment de la DMO (36). Une élévation des niveaux des indicateurs du métabolisme osseux représente un facteur de risque d'ostéoporose chez des femmes ménopausées (12). Une étude sur la variabilité à long terme a démontré qu'il n'y avait pas de changements longitudinaux dans les niveaux des  $\beta$ -CTx sériques (12). Autrement dit, les niveaux des  $\beta$ -CTx sériques étaient stables avec une variabilité intra-individuelle de 18 % sur 4 ans. Cette étude a démontré que près de 80 % des femmes ménopausées classées à haut risque de fracture (niveau des  $\beta$ -CTx sériques  $>$  la limite supérieure des femmes non ménopausées) demeuraient classées de la même façon après 4 ans. Moins de 5 % des femmes ménopausées passaient d'un extrême à l'autre, c'est-à-dire d'une classification à haut risque vers une classification à faible risque ou vice versa suite à deux dosages séparés par un intervalle de 4 ans.

### CONCLUSION

Le dosage des  $\beta$ -CTx sériques semble être utile pour faire le suivi du traitement de l'ostéoporose et cela beaucoup plus rapidement qu'avec la DMO. Les variations significatives dans les niveaux des  $\beta$ -CTx sériques s'observent beaucoup plus rapidement que celles dans les niveaux des indicateurs de formation osseuse. Après quelques mois de traitement, les niveaux des  $\beta$ -CTx sériques, exprimés en valeur absolue ou en pourcentage de variation par rapport à la ligne de base, permettent

de prédire les résultats de la DMO à long terme. De plus, le dosage des  $\beta$ -CTX sériques est au moins aussi efficace que le dosage des indicateurs urinaires de résorption osseuse sans avoir les désavantages reliés aux collectes urinaires. Bien que la performance de la méthode  $\beta$ -CrossLaps/sérum semble désormais bien démontrée, l'utilité de son application clinique (analyse coût-bénéfice) n'a pas fait l'objet d'études permettant d'affirmer que le dosage des  $\beta$ -CTX pourrait remplacer avantageusement la DMO dans le suivi des patients souffrant d'ostéoporose.

## RÉFÉRENCES

- Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consensus Statement 2000;17:1-45.
- Hanley DA, Josse RG. Prevention and management of osteoporosis: consensus statements from the Scientific Advisory Board of the Osteoporosis Society of Canada. 1. Introduction. *Cmaj* 1996;155:921-3.
- Papadimitropoulos EA, Coyte PC, Josse RG, Greenwood CE. Current and projected rates of hip fracture in Canada. *Cmaj* 1997;157:1357-63.
- Goeree R, O'Brien B, Pettitt D, Cuddy L, Ferraz M, Adachi J. An assessment of the burden of illness due to osteoporosis in Canada. *J SOGC* 1996;July suppl:15-24.
- Chrischilles EA, Butler CD, Davis CS, Wallace RB. A model of lifetime osteoporosis impact. *Arch Intern Med* 1991;151:2026-32.
- Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002;167:S1-34.
- Guidelines for preclinical evaluation and clinical trials in osteoporosis. Geneva: World Health Organization; 1998. Report No59.
- Miller PD, Baran DT, Bilezikian JP, Greenspan SL, Lindsay R, Riggs BL, et al. Practical clinical application of biochemical markers of bone turnover: Consensus of an expert panel. *J Clin Densitom* 1999;2:323-42.
- Riggs BL. Are biochemical markers for bone turnover clinically useful for monitoring therapy in individual osteoporotic patients? *Bone* 2000;26:551-2.
- Ettinger B. Long-term compliance with estrogen replacement therapy in surgical postmenopausal women: benefits to bone and analysis of factors associated with discontinuation. *Menopause* 2000;7:417-8.
- Mineral and bone metabolism. In: Burtis CA, Ashwood ER, Tietz NW, editors. *Tietz textbook of clinical chemistry*. 3rd edition ed: W.B. Saunders Company; 1999. p. 1395-457.
- Garnero P, Mulleman D, Munoz F, Sornay-Rendu E, Delmas PD. Long-term variability of markers of bone turnover in postmenopausal women and implications for their clinical use: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2003;18:1789-94.
- Burgeson RE. New collagens, new concepts. *Annu Rev Cell Biol* 1988;4:551-77.
- Bonde M, Qvist P, Fledelius C, Riis BJ, Christiansen C. Immunoassay for quantifying type I collagen degradation products in urine evaluated. *Clin Chem* 1994;40:2022-5.
- Christgau S, Rosenquist C, Alexandersen P, Bjarnason NH, Ravn P, Fledelius C, et al. 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;44:2290-300.
- Pagani F, Bonetti G, Stefani F, Panteghini M. Evaluation of a fully automated assay to measure C-telopeptide of type I collagen in serum. *Clin Chem Lab Med* 2000;38:1111-3.
- Garnero P, Borel O, Delmas PD. Evaluation of a fully automated serum assay for C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen in osteoporosis. *Clin Chem* 2001;47:694-702.
- Okabe R, Nakatsuka K, Inaba M, Miki T, Naka H, Masaki H, et al. Clinical evaluation of the Elecsys beta-CrossLaps serum assay, a new assay for degradation products of type I collagen C-telopeptides. *Clin Chem* 2001;47:1410-4.
- Schmidt-Gayk H, Spanuth E, Kotting J, Bartl R, Felsenberg D, Pfeilschifter J, et al. Performance evaluation of automated assays for beta-CrossLaps, N-MID-Osteocalcin and intact parathyroid hormone (BIOROSE Multicenter Study). *Clin Chem Lab Med* 2004;42:90-5.
- Rosenquist C, Fledelius C, Christgau S, Pedersen BJ, Bonde M, Qvist P, et al. Serum CrossLaps One Step ELISA. First application of monoclonal antibodies for measurement in serum of bone-related degradation products from C-terminal telopeptides of type I collagen. *Clin Chem* 1998;44:2281-9.
- Christgau S, Bitsch-Jensen O, Hanover Bjarnason N, Gamwell Henriksen E, Qvist P, Alexandersen P, et al. Serum CrossLaps for monitoring the response in individuals undergoing antiresorptive therapy. *Bone* 2000;26:505-11.
- Qvist P, Christgau S, Pedersen BJ, Schlemmer A, Christiansen C. Circadian variation in the serum concentration of C-terminal telopeptide of type I collagen (serum CTx): effects of gender, age, menopausal status, posture, daylight, serum cortisol, and fasting. *Bone* 2002;31:57-61.

23. Herrmann M, Pape G, Herrmann W. Stability of serum beta-crosslaps during storage: influence of pH and storage temperature. *Clin Chem* 2001;47:939-40.
24. Kawana K, Takahashi M, Hoshino H, Kushida K. Comparison of serum and urinary C-terminal telopeptide of type I collagen in aging, menopause and osteoporosis. *Clin Chim Acta* 2002;316:109-15.
25. Minisola S, Dionisi S, Pacitti MT, Paglia F, Carnevale V, Scillitani A, et al. Gender differences in serum markers of bone resorption in healthy subjects and patients with disorders affecting bone. *Osteoporos Int* 2002;13:171-5.
26. Garnero P, Gineyts E, Schaffer AV, Seaman J, Delmas PD. Measurement of urinary excretion of nonisomerized and beta-isomerized forms of type I collagen breakdown products to monitor the effects of the bisphosphonate zoledronate in Paget's disease. *Arthritis Rheum* 1998;41:354-60.
27. Alvarez L, RicOs C, Peris P, GuaNabens N, Monegal A, Pons F, et al. Components of biological variation of biochemical markers of bone turnover in Paget's bone disease. *Bone* 2000;26:571-6.
28. Alvarez L, Torregrosa JV, Peris P, Monegal A, Bedini JL, Martinez De Osaba MJ, et al. Effect of hemodialysis and renal failure on serum biochemical markers of bone turnover. *J Bone Miner Metab* 2004;22:254-9.
29. Kyd PA, De Vooght K, Kerkhoff F, Thomas E, Fairney A. Clinical usefulness of biochemical resorption markers in osteoporosis. *Ann Clin Biochem* 1999;36:483-91.
30. Stepan JJ, Vokrouhlicka J. Comparison of biochemical markers of bone remodelling in the assessment of the effects of alendronate on bone in postmenopausal osteoporosis. *Clin Chim Acta* 1999;288:121-35.
31. Bjarnason NH, Christiansen C. Early response in biochemical markers predicts long-term response in bone mass during hormone replacement therapy in early postmenopausal women. *Bone* 2000;26:561-9.
32. Delmas PD, Hardy P, Garnero P, Dain M. Monitoring individual response to hormone replacement therapy with bone markers. *Bone* 2000;26:553-60.
33. Okabe R, Inaba M, Nakatsuka K, Miki T, Naka H, Moriguchi A, et al. Significance of serum CrossLaps as a predictor of changes in bone mineral density during estrogen replacement therapy; comparison with serum carboxyterminal telopeptide of type I collagen and urinary deoxypyridinoline. *J Bone Miner Metab* 2004;22:127-31.
34. Chailurkit LO, Ongphiphadhanakul B, Piaseu N, Saetung S, Rajatanavin R. Biochemical markers of bone turnover and response of bone mineral density to intervention in early postmenopausal women: an experience in a clinical laboratory. *Clin Chem* 2001;47:1083-8.
35. 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;14:1614-21.
36. 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;15:1526-36.

#### ABRÉVIATIONS

β-CTx	Bêta-télopeptides C-terminaux
CV	Coefficient de variation
DMO	Densité minérale osseuse
HTR	Hormonothérapie de remplacement
SD	Écart-type