

# Télopeptides du collagène de type I

Les collagènes sont des édifices macromoléculaires résultant de la polymérisation de sous-unités élémentaires appelées tropocollagène. Une nomenclature complexe reposant sur la conformation structurale de la molécule, sa localisation tissulaire et ses fonctions permet de différencier une vingtaine de types de collagène. Leur principale caractéristique commune est la présence, sur tout ou partie de la molécule, d'une triple hélice résultant de l'association de 3 chaînes peptidiques. Le collagène de type I est le plus abondant et le mieux connu des collagènes de l'organisme humain. De structure fibrillaire, il est localisé principalement dans le derme, la denture, les espaces conjonctifs et l'os, dont il constitue plus de 90 % de la matrice organique : à ce titre, les précurseurs comme les produits de dégradation du collagène I ont fait l'objet d'études importantes récentes, à la recherche de marqueurs spécifiques du turn-over osseux (formation ou résorption). Ceux-ci viennent ainsi compléter les nombreux marqueurs de spécificité variable déjà utilisés à cet effet en biologie clinique (tableau 1).

Tableau 1. Marqueurs du remodelage osseux

Formation	Résorption
<p><b>Non collagéniques</b></p> <p>Sérum</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Phosphatase alcaline totale</li> <li>• Phosphatase alcaline osseuse</li> <li>• Ostéocalcine</li> </ul> <p><b>Collagéniques</b></p> <p>Sérum</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Propeptides du procollagène de type I               <ul style="list-style-type: none"> <li>- C-terminal : PICP</li> <li>- N-terminal : PINP</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Non collagéniques</b></p> <p>Sérum</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Phosphatase acide résistant à l'acide tartrique</li> </ul> <p><b>Collagéniques</b></p> <p>Sérum</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Téllopeptides C-terminaux : CTX</li> </ul> <p>Urine</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hydroxyproline</li> <li>• Désoxypyridinoline totale et libre</li> <li>• Pyridinoline libre</li> <li>• Téllopeptides N-terminaux : NTX</li> <li>• Téllopeptides C-terminaux : CTX</li> </ul>

Les téllopeptides (N- ou C-terminaux) du collagène I correspondent aux extrémités libres, non hélicoïdales, des 3 chaînes peptidiques (2 chaînes  $\alpha 1$ , 1 chaîne  $\alpha 2$ ) dont l'association en torsade constitue le tropocollagène I.

Ils jouent un rôle majeur dans la formation des liaisons covalentes entre les sous-unités de tropocollagène, qui

confèrent sa stabilité au collagène mature. Ces liaisons covalentes, ou liaisons croisées ou *cross-links*, sont de nature variable en fonction du type de collagène et du tissu concerné ; dans l'os, elles font majoritairement intervenir un noyau pyridinium (pyridinoline, déoxy-pyridinoline) qui résulte de la condensation de 4 résidus de lysine ou de lysyl-aldéhyde. Les pyridinolines sont relarguées de la matrice osseuse au cours de sa résorption par les ostéoclastes et sont excrétées dans l'urine sous forme d'acides aminés libres ou liés à des peptides de dégradation des chaînes collagéniques. L'évaluation de la fraction des pyridinolines liée aux peptides collagéniques excrétés dans l'urine est désormais possible : elle fait appel au dosage de fragments des téllopeptides N- ou C-terminaux du collagène I.

## NTX

Le NTX est un fragment du téllopeptide N-terminal du collagène de type I. C'est un marqueur de la résorption osseuse.

Il est dosé par technique Elisa. Les dosages en routine sont réalisés à ce jour uniquement dans les urines.

## CTX

Le CTX (ou *cross-laps*) est un peptide synthétique de 8 acides aminés, sélectionné sur le téllopeptide C-terminal du collagène I à la limite de la fraction hélicoïdale.

Cette région est impliquée de manière étroite dans les liaisons intermoléculaires qui stabilisent le collagène I ; par ailleurs, comme pour le NTX, la structure compacte des molécules intervenant dans ces liaisons empêche (ou limite) une dégradation hépatique ou rénale ultérieure, permettant l'excrétion du *cross-laps* dans l'urine.

Le *cross-laps* peut être dosé dans le sang et dans l'urine par une technique Elisa ou par chimiluminescence. Le dosage sérique du *cross-laps*, désormais possible, présente l'avantage de s'affranchir d'éventuelles variabilités liées au recueil des urines. La technique est un immunodosage qui utilise deux anticorps monoclonaux.

Les marqueurs osseux sont principalement dosés pour évaluer l'intensité du remodelage osseux, en particulier chez les femmes ménopausées ostéoporotiques, dans les hyperparathyroïdies et les métastases osseuses ostéolytiques.

Les téllopeptides et la désoxypyridinoline sont aujourd'hui les marqueurs les plus intéressants pour l'étude de la résorption osseuse.

Les valeurs varient en fonction de l'âge, du sexe, de l'heure du prélèvement et de la géographie :

- variations selon l'âge : ces marqueurs sont plus élevés (2 à 10 fois le taux adulte) chez les enfants au cours de la 1<sup>re</sup> année de vie et au moment de la puberté. Chez l'homme, leurs taux évoluent peu à l'âge adulte, alors qu'ils sont augmentés chez la femme en post-ménopause ;
- variations circadiennes, qui doivent être prises en considération pour l'heure du prélèvement, avec un pic en fin de nuit et un minimum l'après-midi ;
- variations selon le statut de jeûne ;
- variations saisonnières, certainement liées à une insuffisance hivernale de vitamine D et donc dépendante de la latitude.

Les marqueurs du remodelage osseux doivent donc être réalisés en respectant certaines précautions : le prélèvement doit être fait à jeun, le matin, à distance de plusieurs mois de toute fracture. La principale limite pour leur utilisation en routine clinique est leur variabilité intra-individuelle, dont la conséquence est la nécessité d'observer des variations très importantes pour pouvoir considérer qu'une différence entre deux mesures est le reflet d'une modification biologique.

Il faut privilégier les prélèvements sanguins aux prélèvements urinaires, car le coefficient de variation est de 10 à 15 % pour les dosages sanguins, tandis qu'il est de 15 à 25 % pour les dosages urinaires.

Chez la femme ménopausée, les valeurs de référence à considérer sont celles établies chez des femmes de 30 à 50 ans non ménopausées.


Les marqueurs osseux reflètent le mécanisme physiopathologique d'une maladie osseuse. Leurs concentrations sont élevées dans les pathologies à haut remodelage (hyperparathyroïdie primitive, hyperthyroïdie, maladie de Paget...) et basses dans les pathologies à bas remodelage (hypothyroïdie, hypoparathyroïdie, hypopituitarisme...).

Mais leur utilisation la plus fréquente en routine reste le suivi biologique de l'ostéoporose. L'ostéoporose est définie comme une maladie généralisée du squelette caractérisée par une diminution de la masse osseuse (aspect quantitatif) et une altération de l'architecture osseuse (aspect qualitatif) qui ont pour conséquence une augmentation du risque de fracture. Le diagnostic d'ostéoporose ne se fait pas par un dosage des marqueurs de résorption osseuse. Il se fait par ostéodensitométrie osseuse qui mesure la densité minérale osseuse (DMO). La DMO est rendue par rapport à une moyenne obtenue dans une population de même âge et de même sexe. Le T-score est l'écart entre la valeur du patient et cette moyenne. On parle d'ostéopénie lorsque la DMO est comprise entre -1 et -2,5 T-score. Il y a ostéoporose lorsque la DMO est inférieure ou égale à

-2,5 T-score. Depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2006, cet examen est pris en charge par la Sécurité sociale pour les patientes à risque :

- élément prédictif de la perte osseuse : classiquement, l'évaluation de la perte osseuse ne peut se faire que grâce à des mesures répétées de DMO, à condition d'espacer suffisamment les mesures (environ 2 ans entre 2 DMO). Les taux de téléopeptides ne permettent en aucun cas la prédiction d'une valeur absolue de perte osseuse, mais ils permettent d'identifier statistiquement les sujets à risque d'ostéoporose. Selon certaines études, chez 80 % des femmes, chaque augmentation de ces marqueurs d'une déviation standard au-dessus de la moyenne des femmes préménopausiques correspond à une multiplication par 1,8 à 2 du risque de perte osseuse rapide ;
- prédiction du risque fracturaire : une DMO basse ou une perte osseuse rapide prédispose de manière équivalente et indépendante au risque fracturaire et ce risque est multiplié par 2 environ chez les femmes accumulant les deux situations. La mesure combinée des deux (DMO et marqueurs de résorption) pourrait donc fournir une meilleure évaluation du risque fracturaire que la DMO seule ;
- aide à la décision thérapeutique : la décision de traiter ne pose en général pas de problème devant une ostéoporose avec fracture vertébrale, ou devant une ostéodensitométrie très basse ; il n'en est pas de même dans d'autres situations. Le clinicien s'appuiera alors sur les données de la densitométrie, sur l'existence de facteurs cliniques de risque de fracture et sur l'existence d'une élévation des marqueurs osseux. En effet, une concentration du CTX ou d'un autre marqueur de résorption osseuse, au-dessus des valeurs de référence préménopausiques, peut inciter à proposer un traitement. La normalité du CTX pourra être, à l'inverse, une incitation à l'abstention thérapeutique avec surveillance, en corrigeant tous les facteurs de risque accessibles à une correction ;
- suivi des traitements à visée osseuse : la plupart des médicaments anti-ostéoporotiques utilisés actuellement agissent principalement en diminuant la résorption osseuse. Deux ans sont nécessaires pour évaluer l'efficacité du traitement par la DMO. Les variations des marqueurs peuvent prédire plus rapidement la réponse aux traitements (de 3 à 6 mois après le début du traitement). Cela impose théoriquement une mesure du taux avant traitement. Une diminution significative du taux de CTX sérique (de -35 à -55 %) au cours d'un traitement permet de prédire un gain de densitométrie osseuse de plus de 3 % (défini par le comité scientifique de la Fondation Internationale contre l'Ostéoporose).

L'amplitude de la variation des marqueurs osseux est différente en fonction du type de médicament. Les marqueurs diminuent de plus de 50 % sous biphosphonates et teriparatide, de 35 à 40 % sous raloxifène et de moins de 10 % sous ranelate de strontium. Du fait de la variabilité des dosages, la surveillance à l'échelon individuel sera donc impossible sous ranelate de strontium et plus facile sous biphosphonate que sous raloxifène. Une diminution inférieure à la plus petite variation significative pourrait alors inciter à proposer une densitométrie après 2 ans de traitement pour dépister des patientes perdues, alors que si la diminution est franche, le contrôle densitométrique se fera seulement en fin de séquence thérapeutique (après 4 à 5 ans de traitement).

 *Hydroxyproline, Ostéocalcine, PINP, Pyridinolines*



Afssaps.

Traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique. Recommandations. Actualisation 2006.

Disponible sur : <http://afssaps.sante.fr/pdf/5/rbp/ostemrec.pdf>

Souberbielle JC, Cormier C, Kindermans C.

Marqueurs du remodelage osseux : données récentes sur leur intérêt et leurs limites dans l'exploration des ostéoporoses.

Feuillets Biol 2001 ; 42/238 : 21-30.