

25-26 NOVEMBRE 2011
MARSEILLE

3^{ÈMES}
Rencontres **Nationales**

ODISSEE

OSTÉOPOROSE: DIAGNOSTIC ET SUIVI DE LA SÉVÉRITÉ



Organisé par



Avec le soutien institutionnel des
laboratoires Lilly France

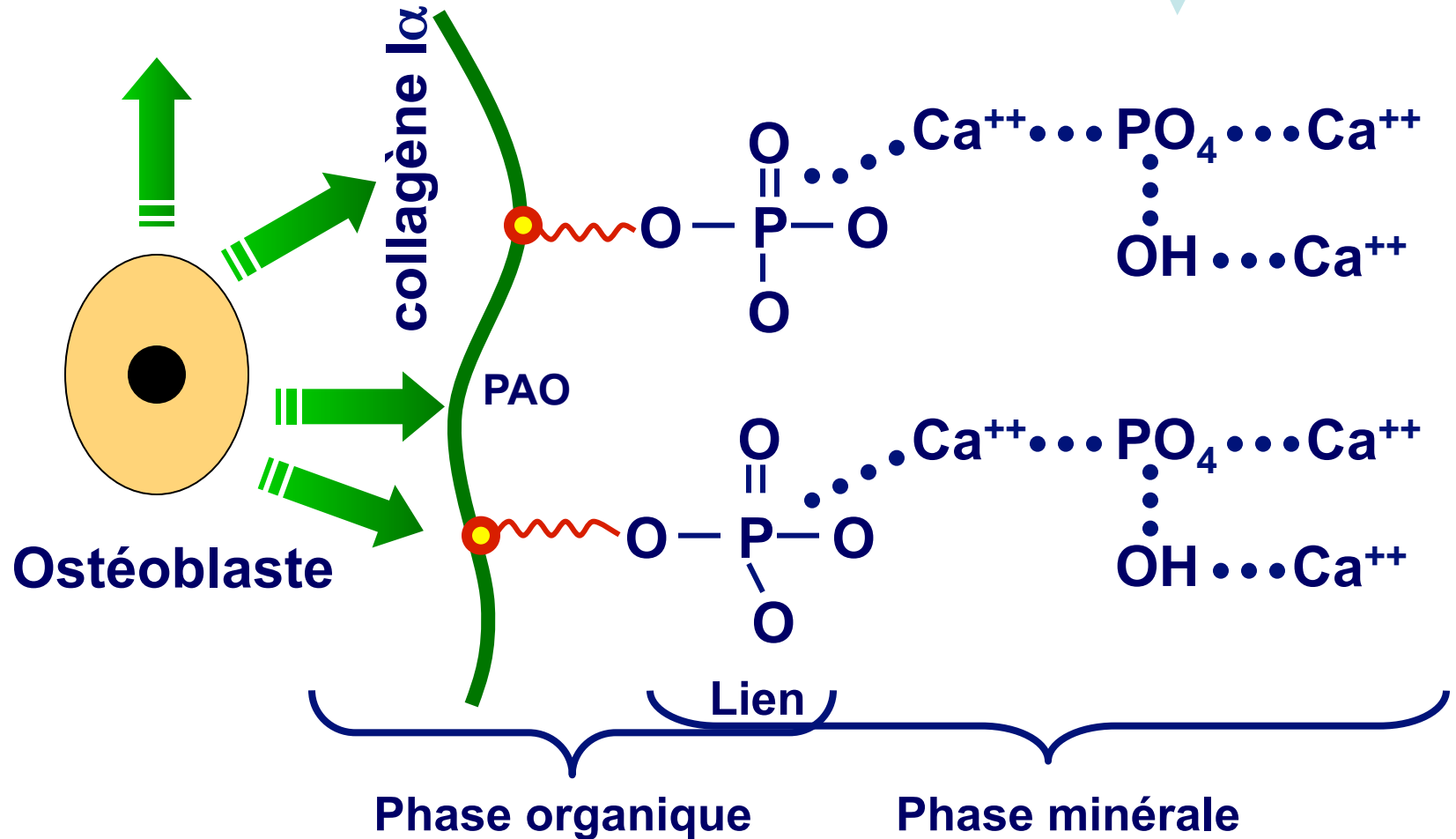


OS ET TUBULE RÉNAL

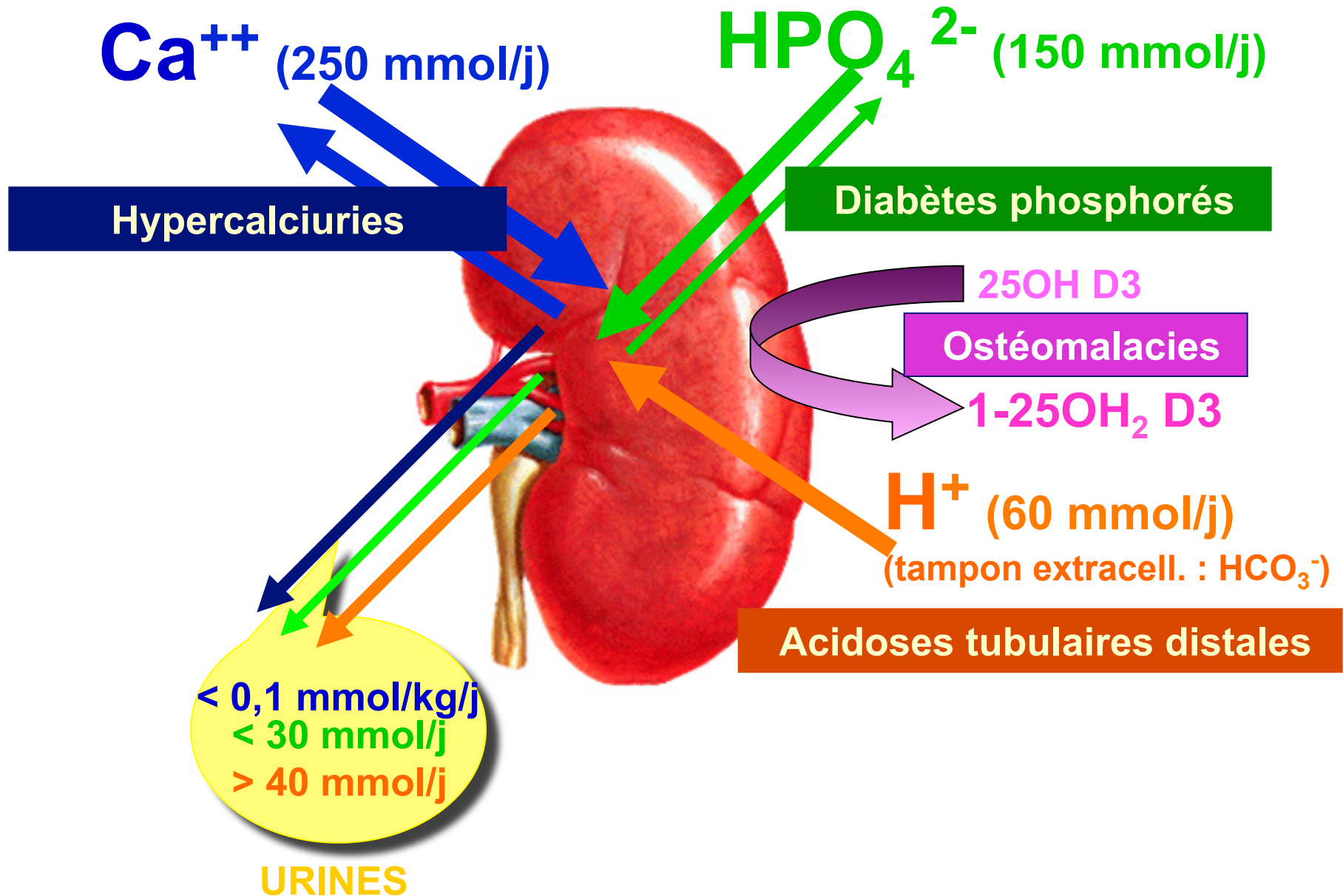
Michel LAROCHE, Toulouse
Ivan TACK, Toulouse

De l'os au rein

Solution métastable : $\text{Ca}^{++} + \text{Pi}$ $\longrightarrow$ Hydroxylapatite
en milieu alcalin (HCO_3^-) $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$



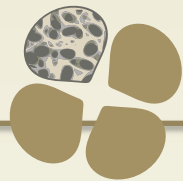
Organe clé de l'homéostasie hydro-électrolytique



Déminéralisations osseuses « secondaires »...

→ Facteurs de risque / mécanismes identifiés :

	Femmes % (285)	Hommes % (92)
Hypogonadisme	20	2
Synd. de malabsorption	19	22
Hyperthyroïdies (± ATCD)	13	9
Hypercalciuries	8	21
Acidoses tubulaires	4	16
Diabètes phosphorés	1	4

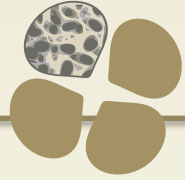


Cas clinique diabète phosphoré N°1

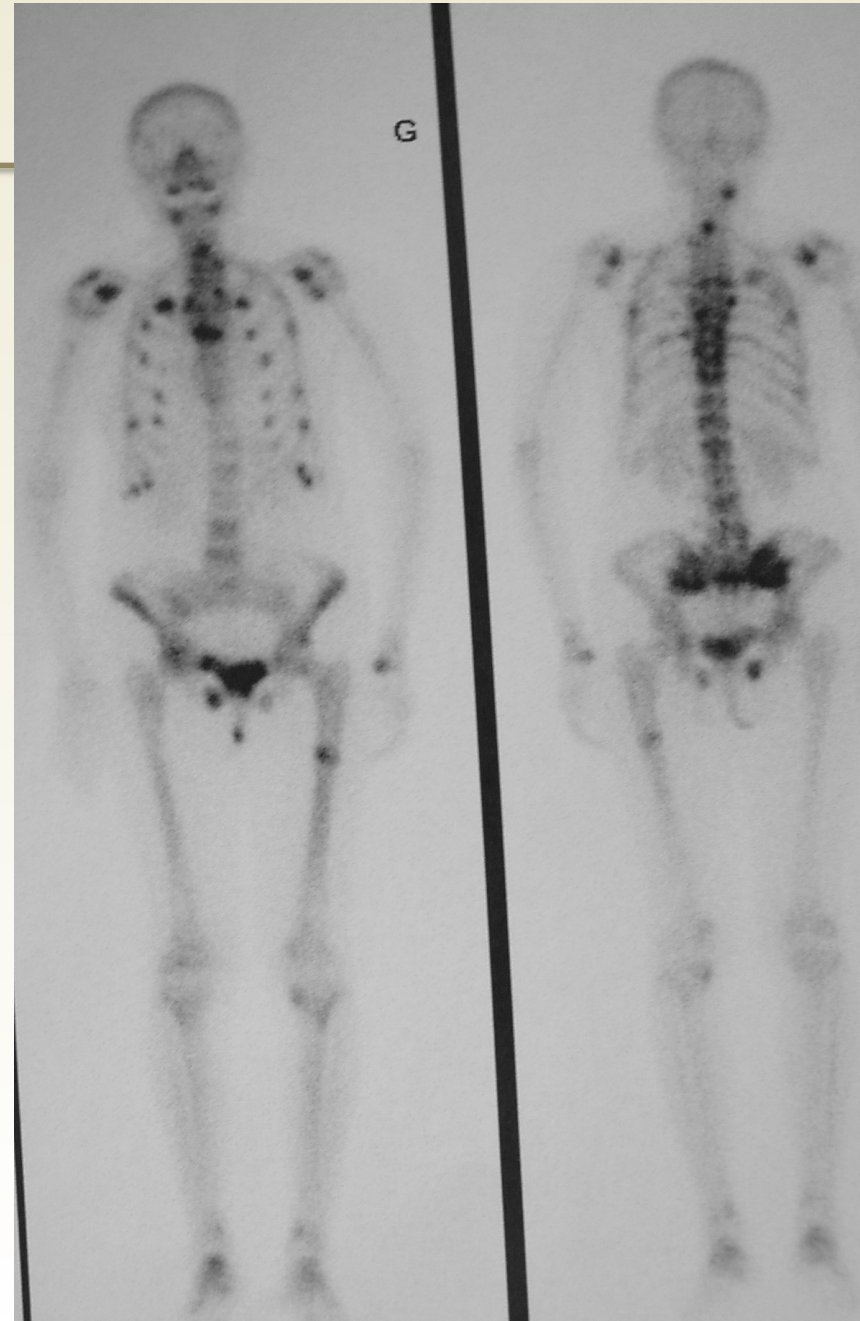
Mme P...., née en 1949

- Pas d'antécédents notables
- Depuis 3 mois : altération de l'état général, douleurs osseuses multiples, douleurs bassin et cuisse gauche
→ grabatarisme
- NFS, VS, CRP, électrophorèse des protides, calcémie, bilan hépatique : normaux
- Radiographies thorax, bassin, rachis, il y a 2 mois : normales

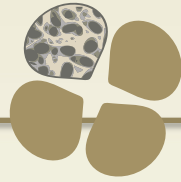
Mme P...



Scintigraphie osseuse

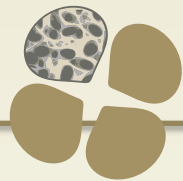


Mme P.,



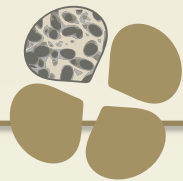
Radiographies bassin et fémur gauche





Mme P., Bilan lors de l'hospitalisation

- VS : 5, CRP : 0,4
- Clairance créatinine : 90 ml/mn; albumine : 45 g/l; calcémie : 2,28 mmol/l; phosphorémie : 0,41 mmol/l; phosphatases alcalines : 220 UI.
- Diurèse : 1,8 / 24 h; créatininurie : 7,900 μ mol/24h; calciurie : 2,8 mmol/24h; phosphaturie : 25 mmol/24h.
- 25OH : 31ng/ml; 1-25 : 26 pg/ml; PTH : 55 pg/ml.
- CTX : 656 pg/ml; bALP : 104 UI
- DEXA : T-score rachis : - 4,5; hanche : - 3,8.

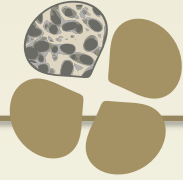


Cas clinique Diabète phosphoré N°2

Mr F..., né en 1965

- Consultation avec le Pr A. Cantagrel pour suspicion de rhumatisme inflammatoire : arthromyalgies depuis 5 ans + syndrome inflammatoire.
- Radiographies mains, avant-pieds, bassin : pas d'atteinte articulaire, mais aspect déminéralisé du bassin.

Mr F., né en 1965

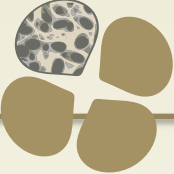


Hospitalisation de jour :

- Plus de syndrome inflammatoire
- Pas d'auto-anticorps
- DEXA : T-score rachis : -2,6; hanche : -2,3

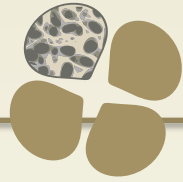
Conclusion :

- Fibromyalgie + inclusion dans protocole dénosumab
+ ostéoporose masculine



Mr F..., né en 1965

- Pré-inclusion protocole
- Révision de la biologie de l'hôpital de jour :
 - Calcémie : 2,35 mmol/l,
 - Phosphore : 0,64 mmol/l,
 - Créatininémie : 74 μ mol/l,
 - 250HD : 16 ng/ml,
 - PTH : 47 pg/ml
- Nouveau contrôle phosphorémie, le matin à jeûn : 0,57 mmol/l
- Administration 200.000 UI D3



Mr F,
Nouveau contrôle biologique
après administration de Vitamine D

- Ca : 2,41 mmol/L; Ca* : 1,23 mmol/L; Ph : 0,59 mmol/L;
Clairance créatinine : 110 mL/mn.
- Diurèse : 2 l/24 h; créatininurie : 15000 μ mol/24h;
Calciurie : 4,5 mmol/24h; phosphaturie : 27,7 mmol/24h.
Glycosurie (-); PH urinaire le matin : 6,3.
- 25OHD : 25 ng/mL; PTH : 49 pg/mL; 1-25 : 70 pg/mL.
- CTX : 311 pg/ml, bALP : 15 UI.
- Testostéronémie, TSH, bilan hépatique, électrophorèse
des protides, bilan ferrique normaux.

Estimer

la fonction rénale

Pré-requis : normalité de la fonction rénale

Filtration glomérulaire : étape initiale et déterminante de la formation des urines

Débit de filtration glomérulaire (DFG) : meilleur index global de la « fonction rénale »

H. W. Smith

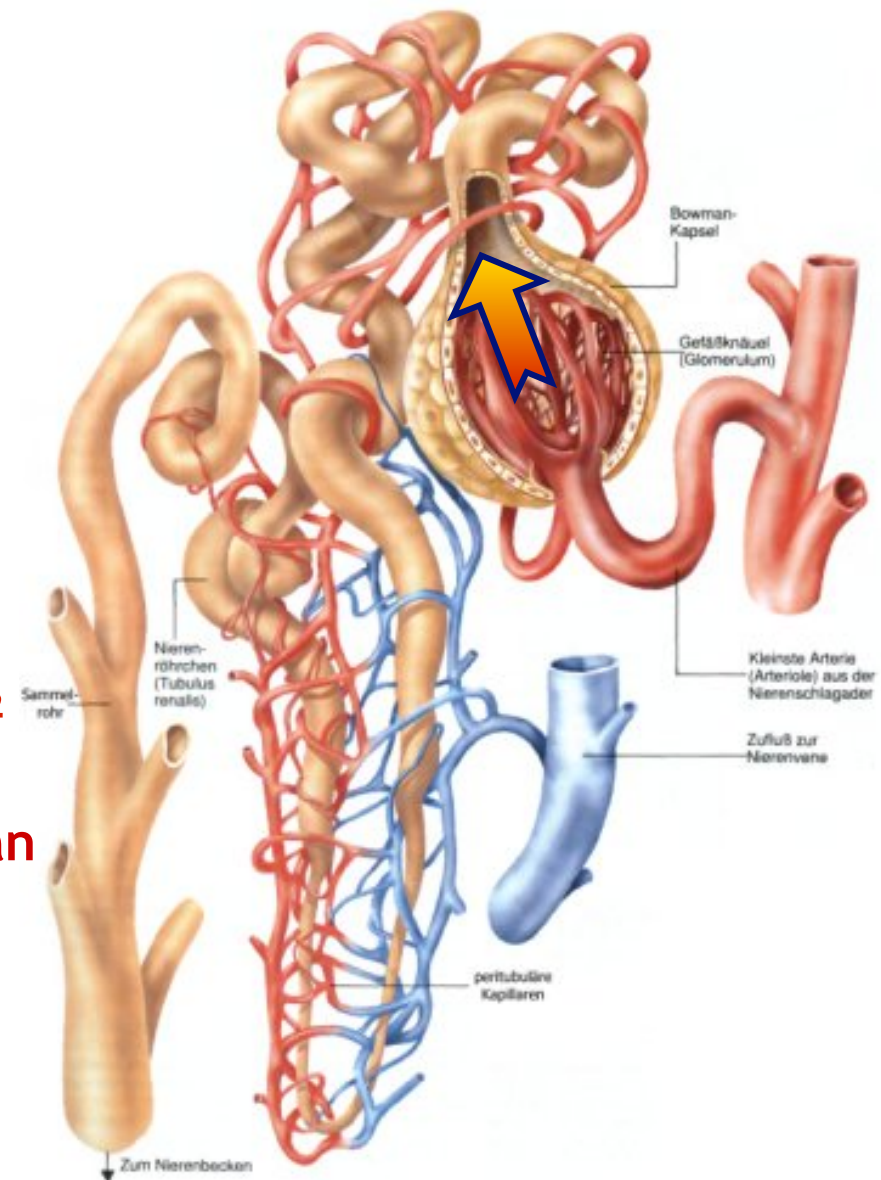
20 - 30 ans : 100 - 140 ml/min/1,73m²

50 ans ≈ 80 - 120 ml/min/1,73m²

Après 30 ans : -1 ml/min/1,73m² par an

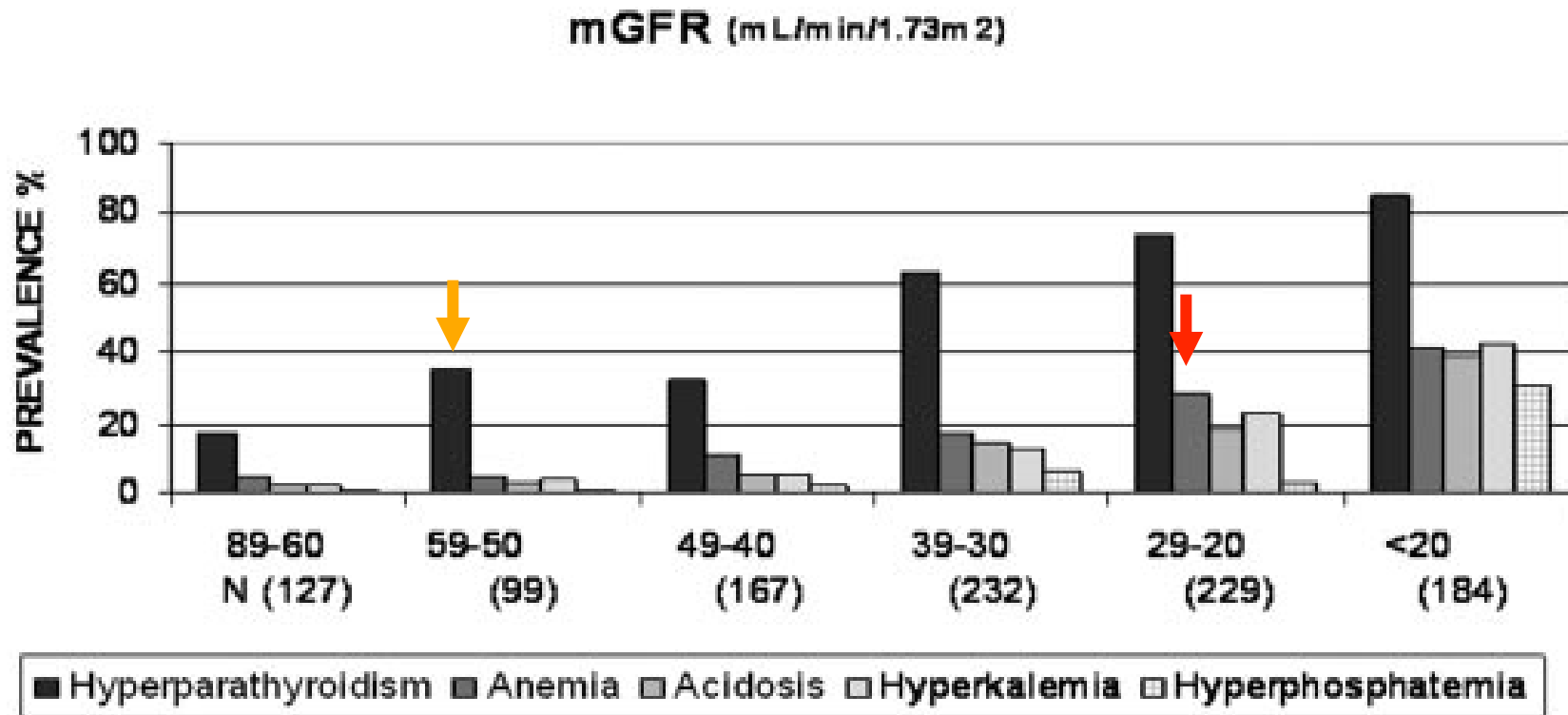
Smith HW, The Kidney, Oxford University Press, 1951

Perrone RD, Clin Chem, 1992



La limite de votre tranquillité...

< 60 ml/min/1,73m² : homéostasie phosphocalcique anormale !



Moranne & al., JASN 2009

DFG < 60 ml/min/1,73m²

- PTH ↑
- Ca et Phosphore = N
- Calciurie ↓

DFG < 30 ml/min/1,73m²

- Phosphorémie ↑
- 25 vit D3 = N
- 1-25 Vit D3 ↓

Déterminer la fonction rénale en pratique...

**Ne plus
utiliser !**

 Créatininémie

 Cl.
Créatinine
des 24h

Rendu biologique doit inclure
une valeur estimée du DFG :
utilisez-la !!!

Cl. Créat estimée
Cockcroft

**DFG estimé
MDRD simplifié
CKD-Epi créat**

DFG estimé
MDRD complet
DFGe « mixte »
(Cys C + créat)

**Utilisation de
recours**

DFG mesuré
(Inuline, Cr51EDTA,
iothalamate)

*A standardiser pour 1,73m² (Cockcroft)
Age < 65 (Cockcroft) < 70 (MDRD) ans
IMC < 30 (Cockcroft) à 35 (MDRD) kg/m²*

Levy AS et al. Ann Intern Med 1999;130:461-470

Gupta SK et al. Clin Infect Dis 2005;40:1559-85

Cockcroft DW, Gault MH Nephron 1976;16:31-34

Froissart M & al., JAm Soc Nephrol, 2005

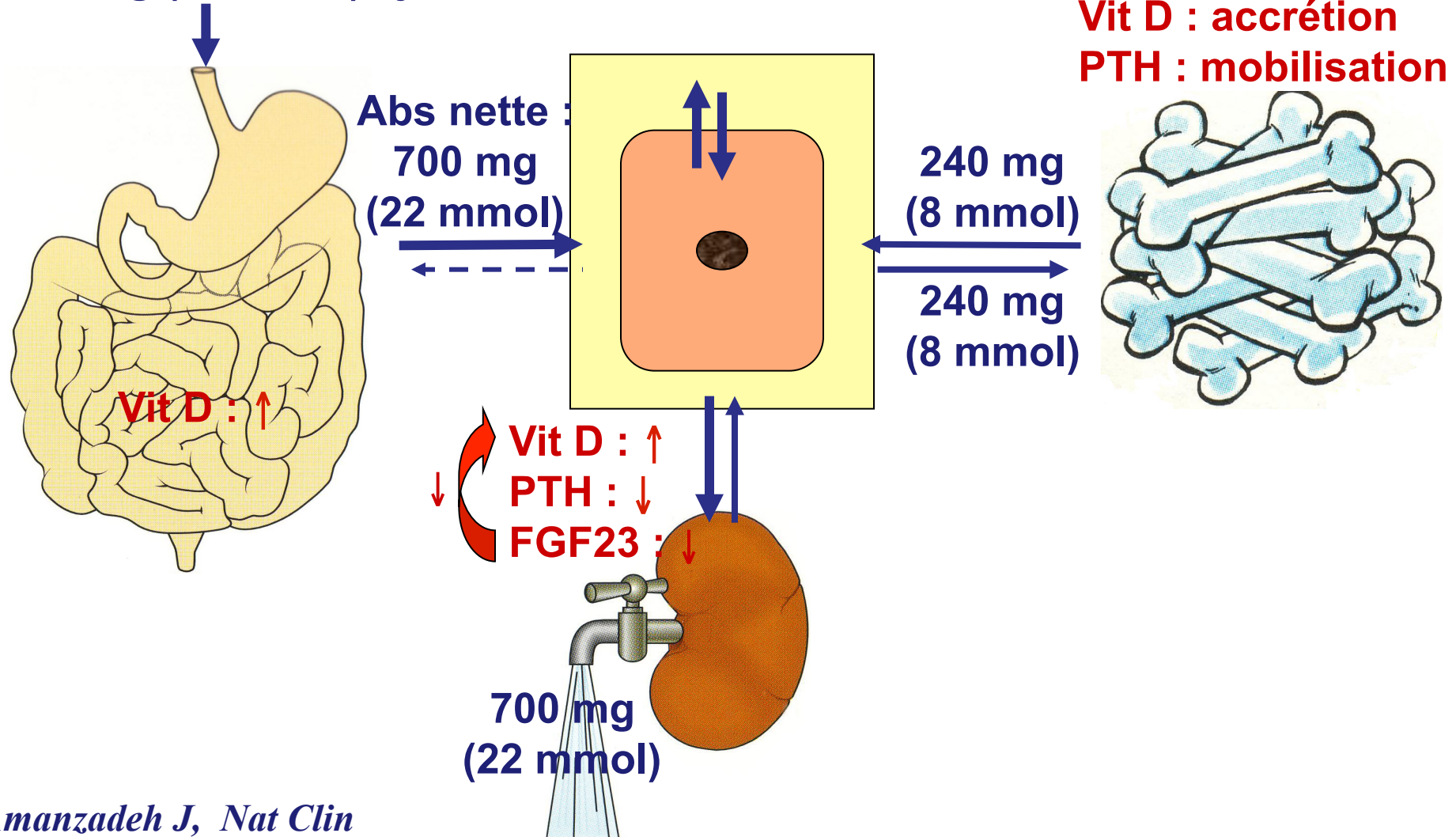
Stevens LA & al, AJKD, 2008

***Identifier et préciser
le mécanisme d'un***

Diabète phosphoré

Métabolisme du phosphore

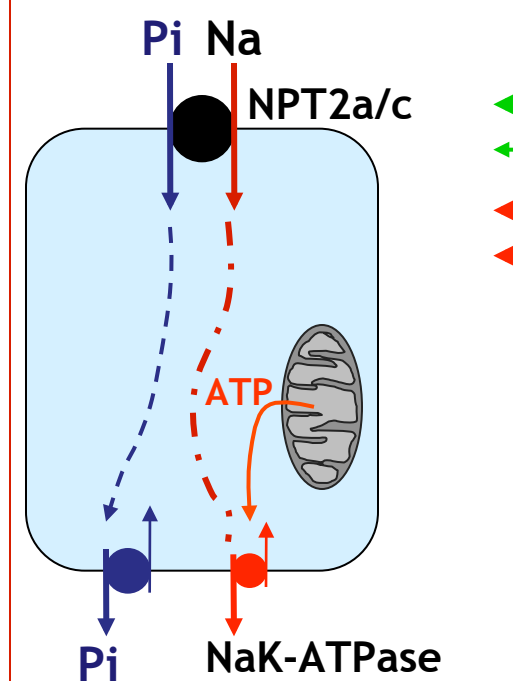
1200 mg (40 mmol) / jour



Transferts rénaux des phosphates

Phosphates
filtrés (100%)
≈150 mmol/j

Cellule Proximale



Vit D
IGF-1
PTH
FGF23

>75 %

10-15 %

Phosphates
Excrétés
≈ 20-30 mmol/j

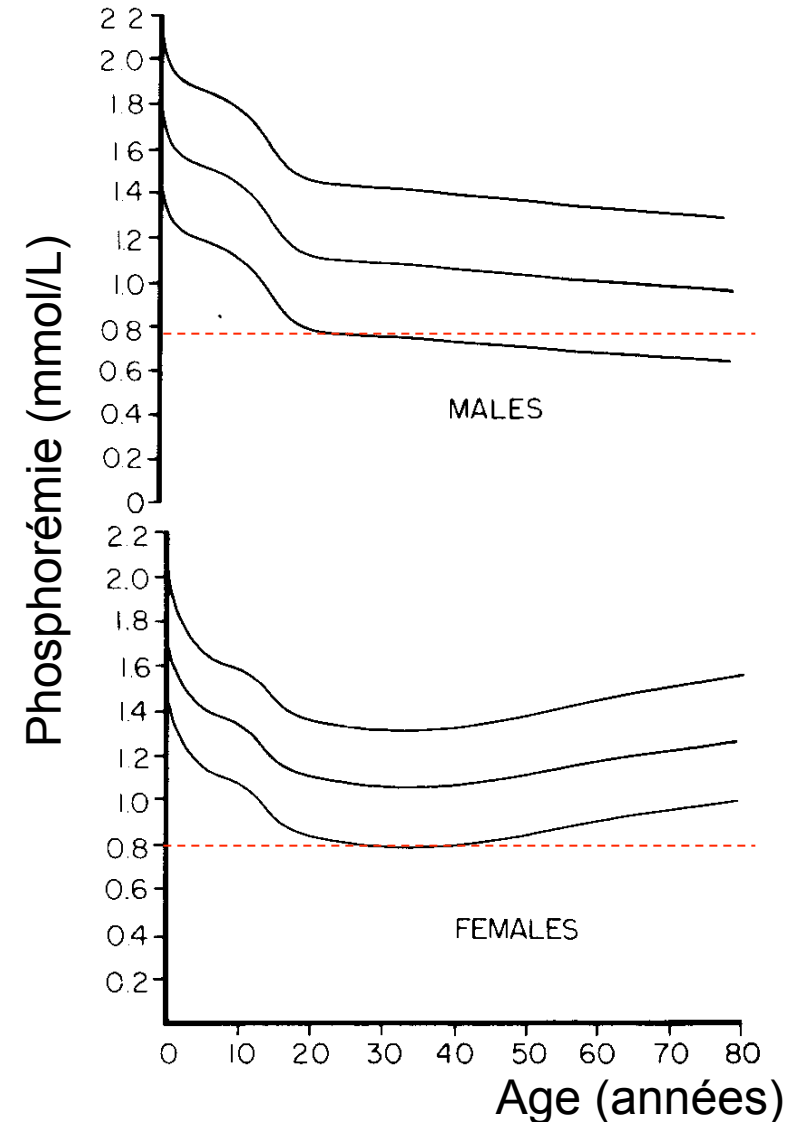
RT Phosphates ≥ 85 %

Diagnostiquer l'hypophosphorémie

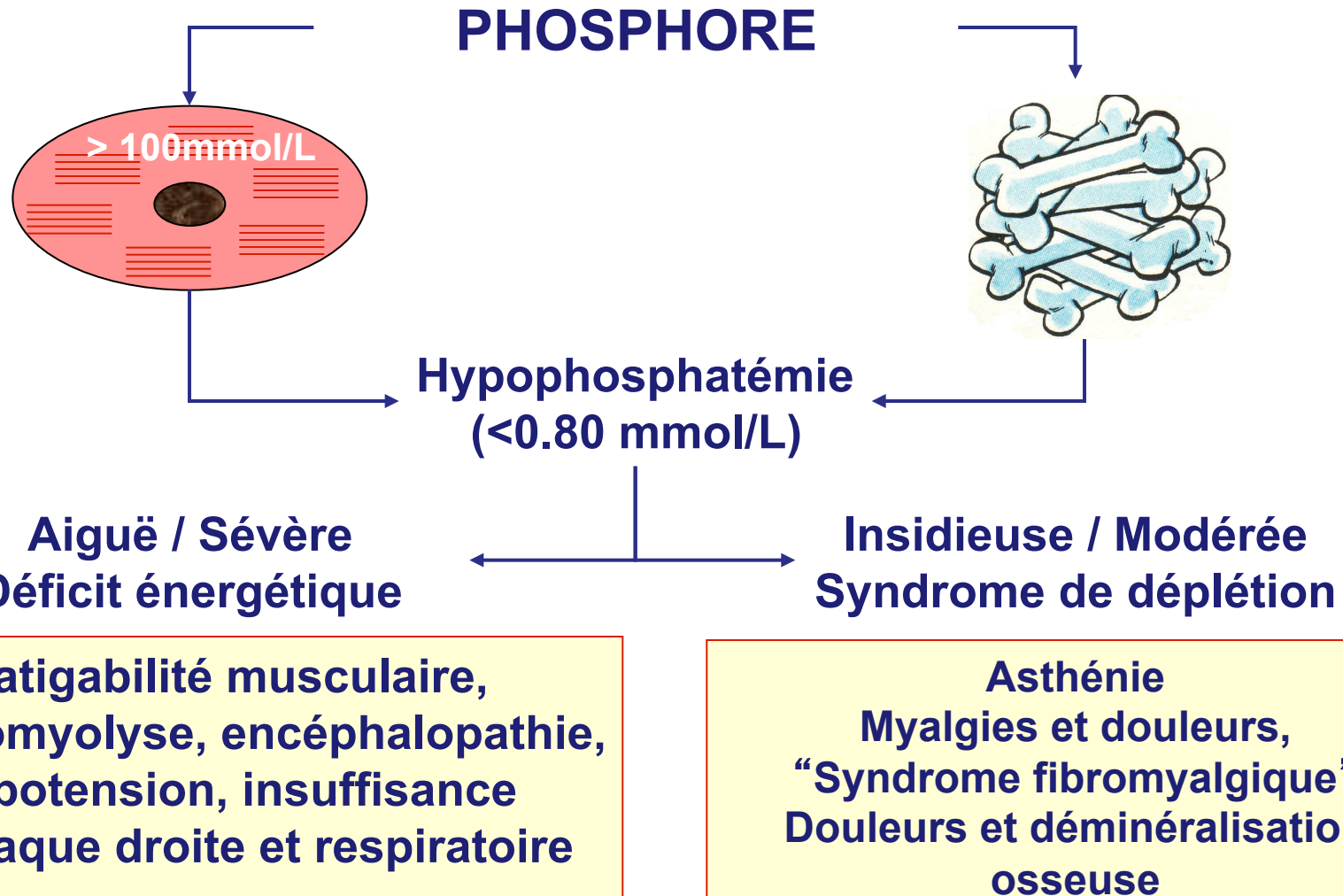
Pas si simple...

- Prélèvement à jeûn
(sucre ↓, lait ↑)
- Plasma plutôt que sérum :
(↑ par hémolyse et
coagulation : release
plaquettaire)
- Le matin : rythme circadien
(Nadir → Pic = 30 %)

Et varie avec l'âge...



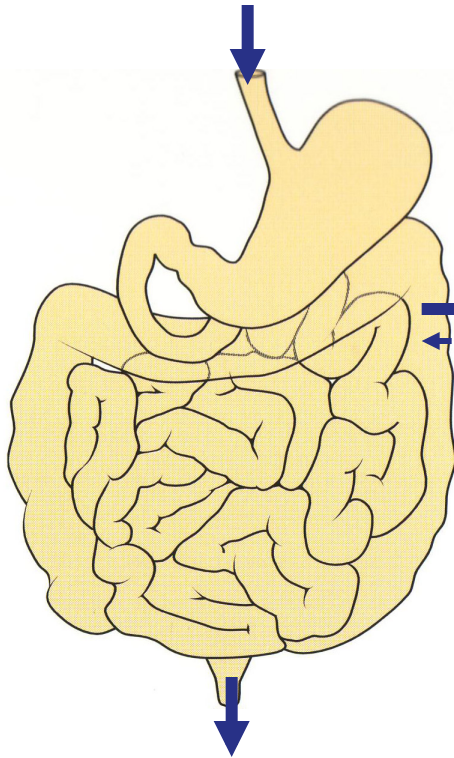
Conséquences de l'hypophosphorémie



Principaux mécanismes des hypophosphorémies

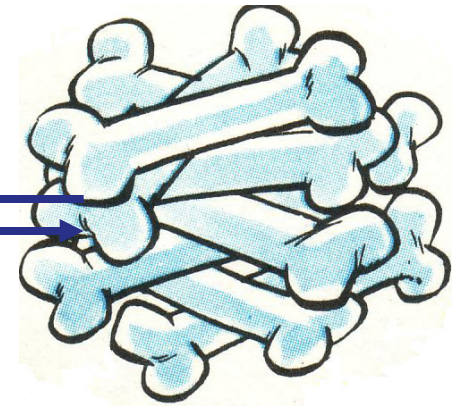
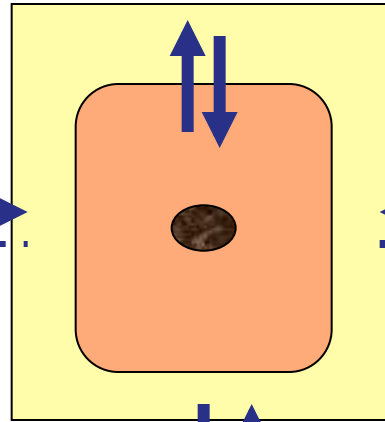
Défaut d'apport

Anorexie, alcoolisme chronique



Shift intra-cellulaire

Alcalose respiratoire (alcool salicylate...), Sd de renutrition, encéphalopathie hépatique...



Augmentation de l'accrétion:

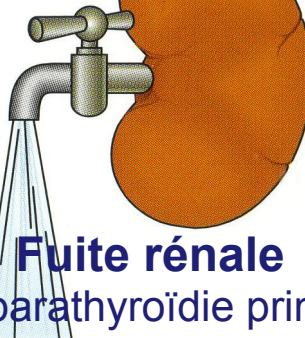
« Hungry bone » syndrome

Défaut d'absorption intestinale

Diarrhée chronique, anti-acides, sucralfate

Fuite rénale

Hyperparathyroïdie primitive / secondaire, ostéomalacie, Sd de Fanconi, corticoïdes, surcharge acide (?)



L'hypophosphorémie est-elle rénale ?

➤ **Phosphaturie des 24 h : N < 30 mmol**

mais ATTENTION :

- si recueil urinaire bien fait (explication et Cl créat 24h)
- si apport alimentaire « normal », (protéines animales ++)
- si perte extra-rénale : phosphaturie < 10 mmol/24h

➤ **RT phosphates : N > 85 % (urines « spot »)**

$$\frac{\text{Cl Phosphates}}{\text{DFG}} = \frac{[\text{Phosphates}]_u \times [\text{Créatinine}]_{pl}}{[\text{Phosphates}]_{pl} \times [\text{Créatinine}]_u} \times 100$$

+++ Diminue avec la fonction rénale (adaptation)

➤ « **Seuil de phosphaturie** » = Tm phosphates/DFG formule de Bijvoet, intègre la fonction rénale (DFG)

N > 0,75 (0,80) mmol/L

Cause extra-rénale : TmP/DFG ≥ Phosphorémie

Vérifier + kit hypophosphorémie

URINES (spot) à jeun

- Phosphates
- Ac Urique
- Multistix
- Dosage prot & alb.

SANG à jeun

Glucose, Ac Urique, HCO_3
Calcium, Potassium
Créatinine (DFGe)
Vit D (25-OH D3) et PTH

Quel mécanisme ?

Phosphaturie > 30 mmol/24h
RT phosphates < 85 %
Tm Phosphates < 0,80 mmol/L

NON

Faire l'anamnèse :
diarrhée, alcool...

Fuite extra-rénale

OUI

Fuite rénale

isolée

Vitamin D ↓
±PTH ↑
Ca N à ↓

Ostéomalacie

Vitamine D ↔
PTH ↑↑
Ca ↑

Hyperparathyroïdie

« Diabète phosphoré »

1-25 (OH) $_2$ D3
FGF23...

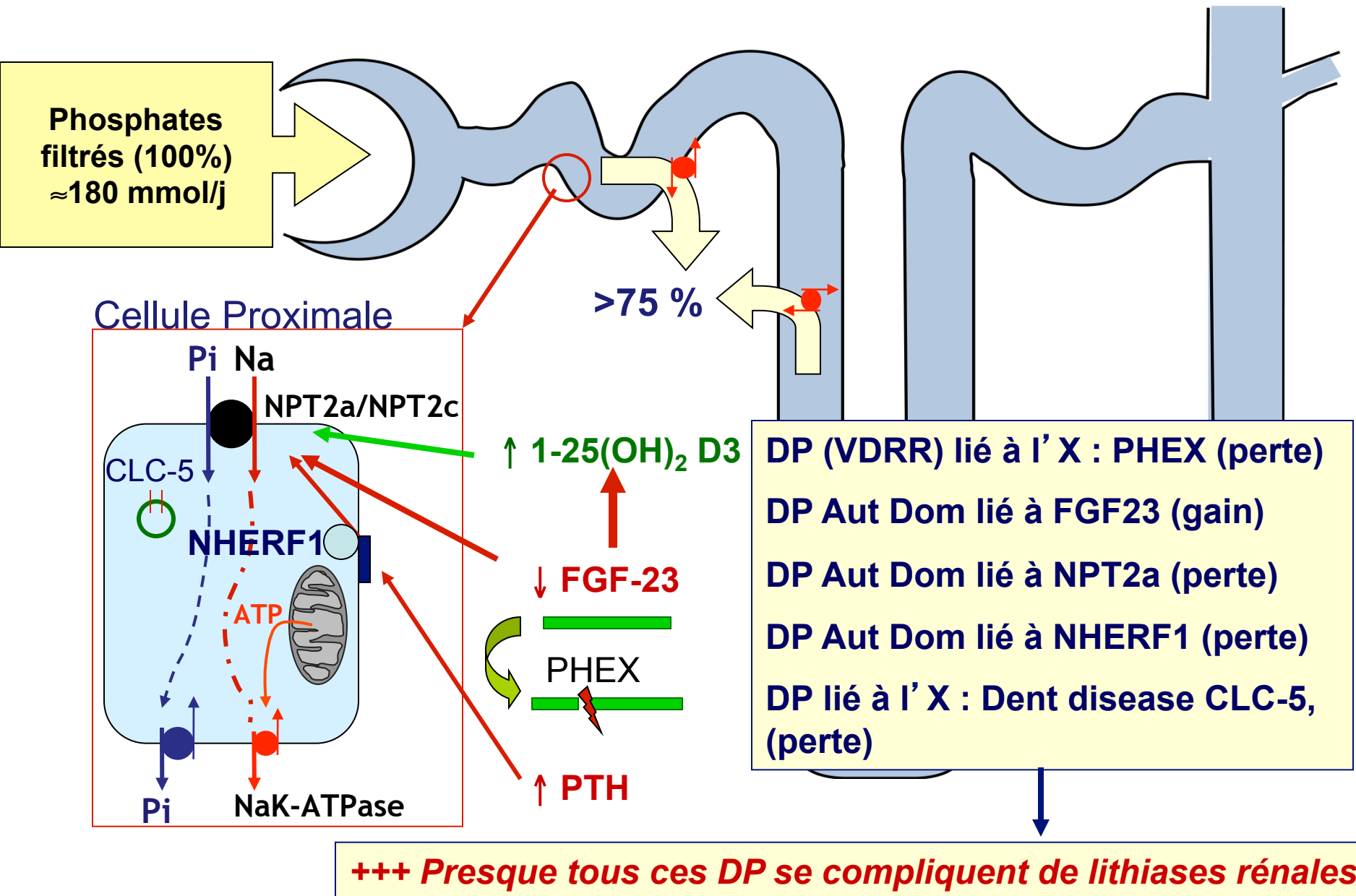
DEXA,
Lithiase ?

Protéinurie associée

Est-ce un Sd de Fanconi ?

- **Protéinurie tubulaire** (alb/prot < 50%)
- Glycosurie normoglycémique
- Hypouricémie & EF Ac Urique > 15 %
- Acidose tubulaire proximale
- Hypokaliémie
- Insuffisance rénale aiguë

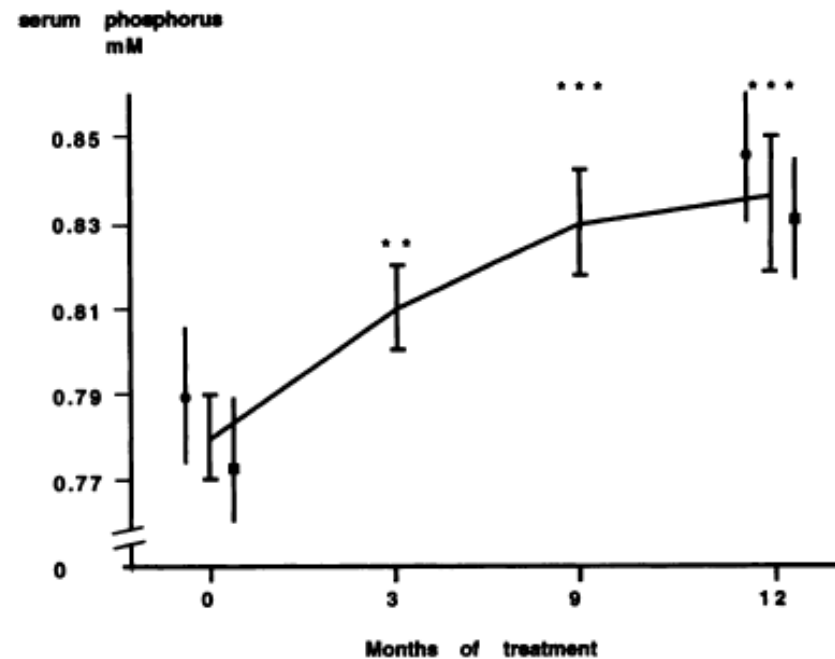
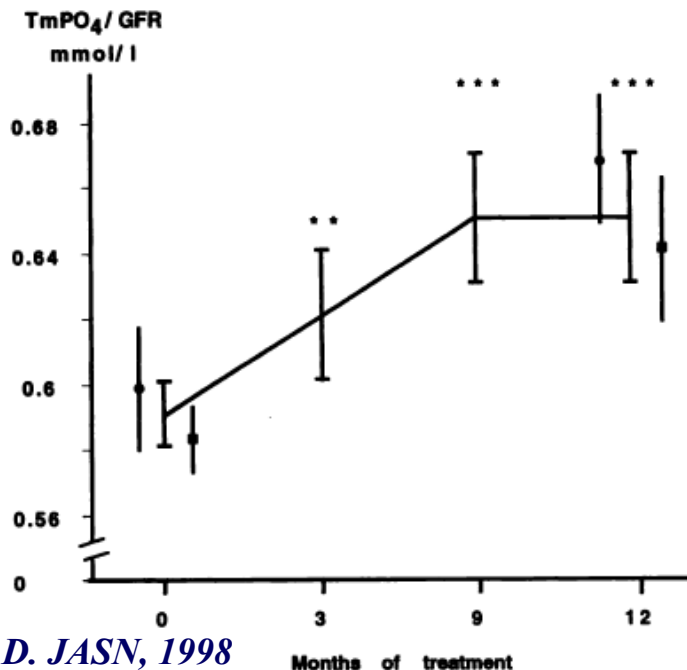
Diabètes phosphorés monogéniques

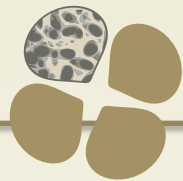


Traitement de l'hypophosphorémie...

Traitement non codifié !

- **Phosphore** (Phosphoneuros, 150-300 gtes/j ; 40-80mmol/j) : mais stimule PTH et FGF-23, peu efficace et risque d' HPTP...
- **Calcitriol** (Rocaltrol, 0,25 - 1 μ g/j): risque d' hypercalciurie
- **Phosphore + Calcitriol ($\pm$ Diphosphonate)** : possible gain de DMO...
- **Dipyridamol** (225mg/j) : efficace (1/3 cas) sur TmPO₄/DFG et phosphorémie (pas dans les formes monogéniques), possible gain de DMO en association...





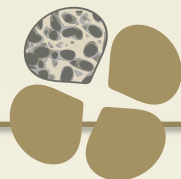
Intérêt du diagnostic de diabète phosphoré (DP)

Diabètes phosphorés oncogènes : découverte de la tumeur, exérèse => guérison

Diabètes phosphorés idiopathiques => amélioration de l'ostéoporose, pas d'action sur la fibromyalgie

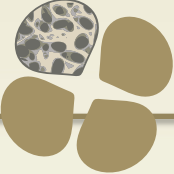
Cause commune à la fibromyalgie et au DP ?
(sérotonine ? Substance P ? Pourquoi des hommes ?)

Evolution des DP sous traitement (thèse JF Boyer)



21 patients de 50 ans suivis au moins 3 ans

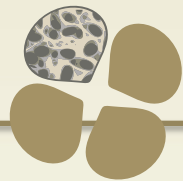
ent	Ph T0 mmol/l	Ph T3 mmol/l	Osteocalcin T0 ng/ml	Osteocalcin T3 ng/ml	CTX T0 pg/ml	CTX T3 pg/ml	Spinal BMD annual increase (%)	Hip BMD annual increase (%)
orus	0.66 ± 0.16	0.82 ± 0.19	16 ± 5	16 ± 7	309 ± 121	236 ± 164	+1.2	+1.5
orus itriol	0.71 ± 0.14	0.86 ± 0.09	29 ± 13	25 ± 10	587 ± 144	435 ± 172	+2.46	+0.91
amole	0.71 ± 0.10	0.85 ± 0.14	26 ± 3	15 ± 4	425 ± 65	267 ± 118	+2.3	+1.1
tments	0.69 ± 0.12	0.85 ± 0.10	24 ± 11	20 ± 8	458 ± 177	318 ± 151	+1.83	+1.1



Hypercalciurie : cas clinique

- Mr G..., 55 ans, 1, 80 m, 75 kg, est adressé en consultation pour une algodystrophie spontanée de la hanche droite.
- Il y a 2 ans, il avait présenté une algodystrophie ou une FIO du genou controlatéral.
- Le jour de la consultation, il ne souffre pratiquement plus (l'ADSR avait débuté il y a 4 mois) et les anomalies IRM sont quasi normalisées.
- Il signale deux épisodes lithiasiques rénaux il y a 10 ans et il y a 5 ans, non explorés.

Mr G...

- 
- DEXA : T-score rachis : -2,8, T-score hanche algodystrophique : -3,6, T-score hanche saine : -3
 - NFS, Electrophorèse, TSH, Testostéronémie : N
 - Calcémie : 2,28 mmol/L; Phosphorémie : 1 mmol/L; clairance créatinine : 105 mL/mn; calciurie des 24 heures : 9,2 mmol; phosphaturie des 24 heures : 18 mmol; créatininurie des 24 h : 10.200 µmol; diurèse : 2,3L; rapport Ca/Cr : 0,80 mmol/mmol.

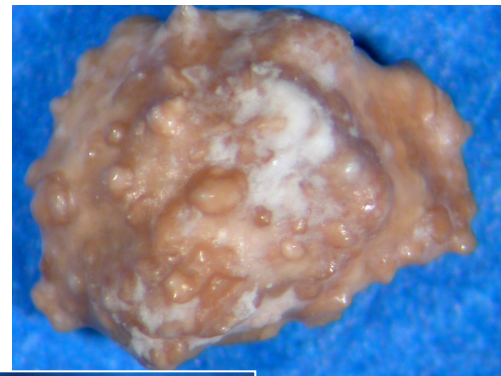
Diagnostiquer une

**Hypercalciurie
Primitive**

Cherchez la lithiase rénale...

- ATCD de lithiase rénale
- Faire préciser leur chronologie ++
- Demander l'analyse IRTF d'une lithiase (B100 = 27€) :

Carbapatite (IVa2)
Acidoses tubulaires



Brushite (IVd) :
(Phosphate de Ca dihydraté)
HPTP, hypercalciurie,
diabète phosphoré



Weddellite C2 (IIa) :
(Oxalate de Ca dihydraté)
toute cause d'hypercalciurie



Identifier l'hypercalciurie : pré-requis

- **Fonction rénale « suffisante » :**
DFGe > 60 ml/min/1,73m²
- **Apport calcique normal : 0,8 – 1,2 g/j**
- **A distance apport vit. 25OH-D3 (> 2 semaines)**
- **Si urines des 24h : complètes ?**
CI créat mesurée $\cong$ DFGe (MDRD) à $\pm$ 20 %
- **Si premières urines du matin (spot) :**
à jeun strict ?

Diagnostiquer l'hypercalciurie

Urines des 24h

$> 0,1 \text{ mmol/kg/j}$ (4 mg)

♀: 6,2 ♂ : 7,5 mmol/j

(♀: 250 ♂ : 300 mg/j)

Ratio CaU/CréatU

**$> 0,6 \text{ mmol/mmol}$
($> 0,21 \text{ mg/mg}$)**



**Intéressant chez lithiasiques
(hypercalciurie d'absorption)**

**Attention aux apports de NaCl
et protéines !**

Urines spot du matin

Ratio CaU/ CréatU

**$> 0,4 \text{ mmol/mmol}$
($> 0,14 \text{ mg/mg}$)**



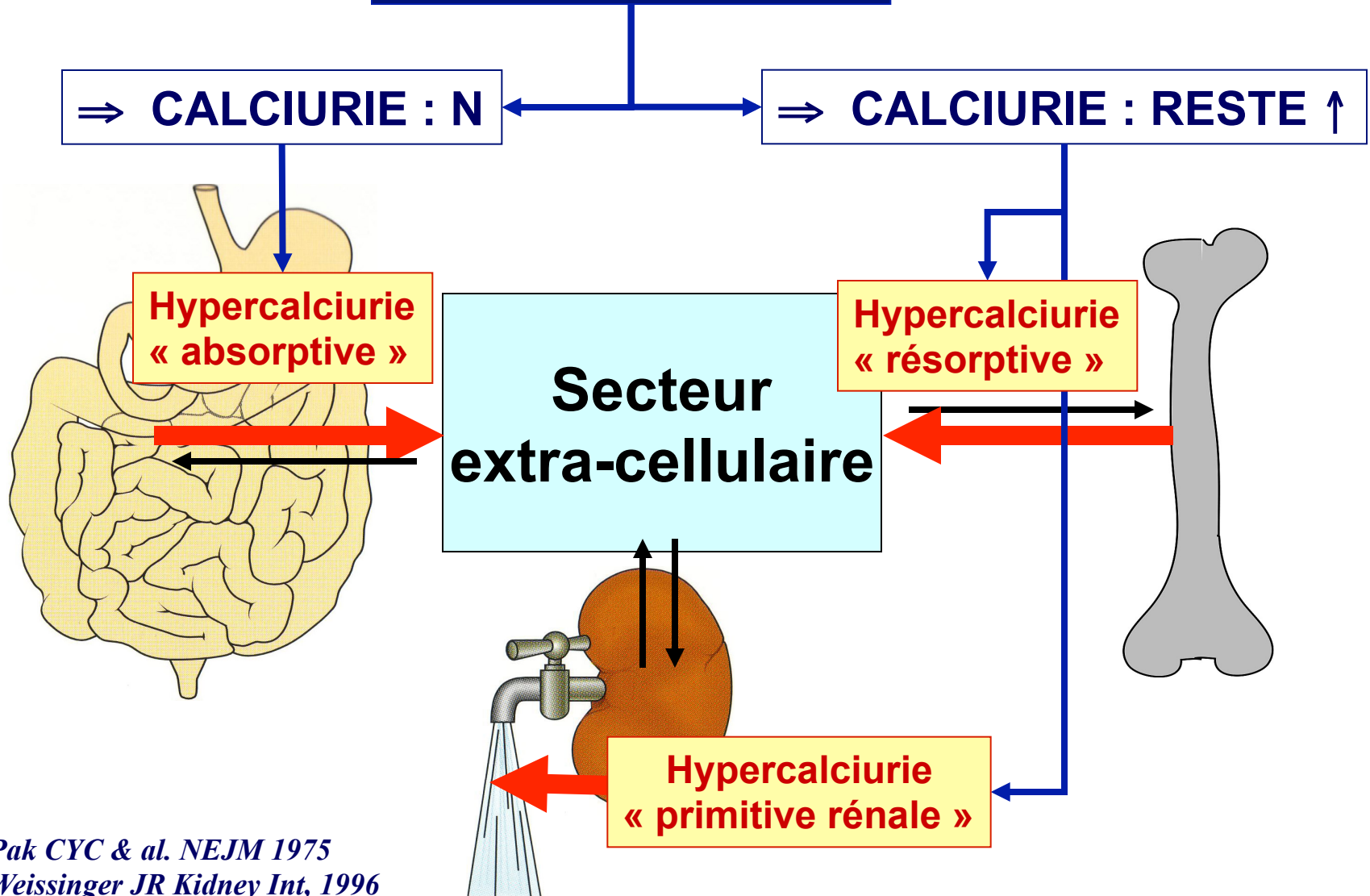
**Identifie mal les
hypercalciuries d'absorption**

**Proportionnel au turn-over
osseux +++**

Préciser son mécanisme physiopathologique

RÉGIME CALCIPRIVE

400 mg/j pendant 7/10 jours



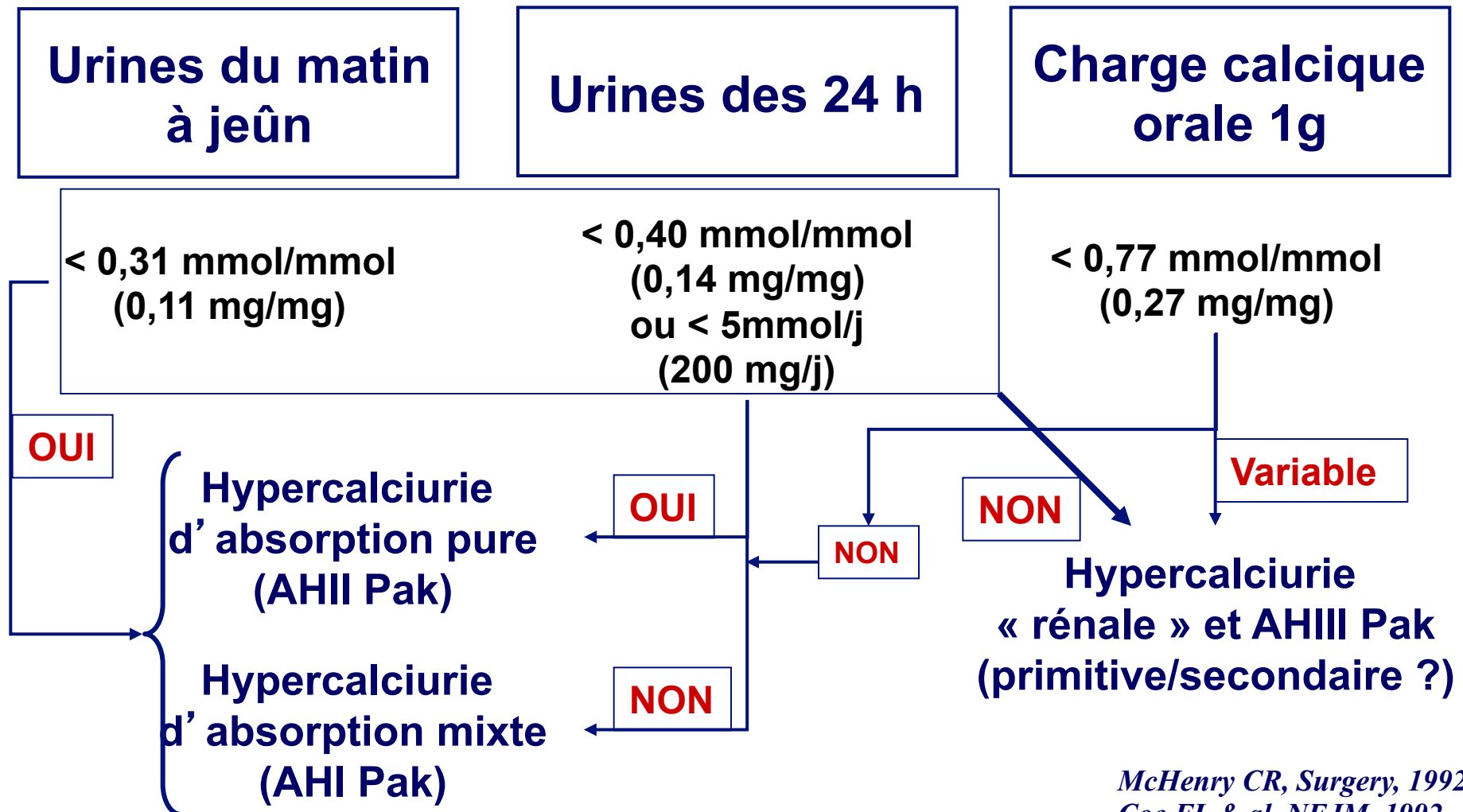
Pak CYC & al. NEJM 1975

Weissinger JR Kidney Int, 1996

Audran M, Joint Bone Spine, 2000

Critères du test de Pak (régime 400mg/j)

➤ Test de Pak : 7j (400 mg/j) ou 11j (600 → 400 mg/j) puis 1g Ca per os



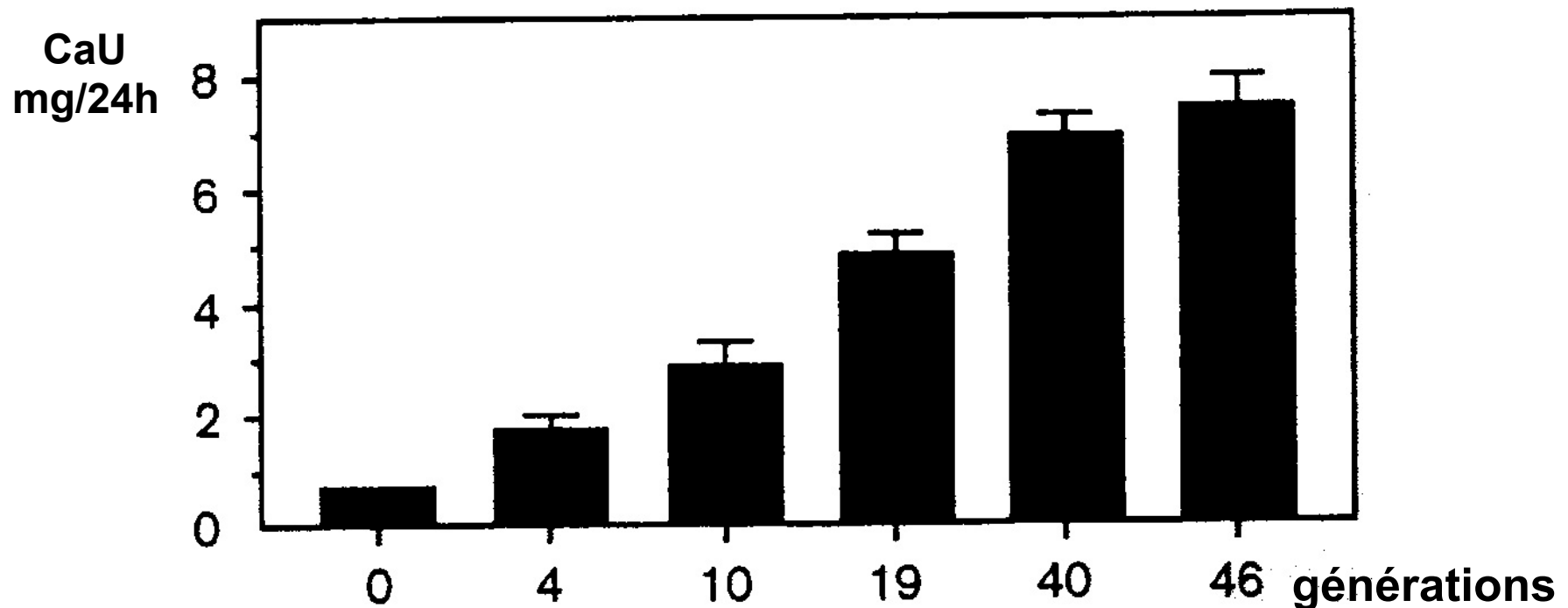
Hypercalciurie « primitive » (HCP) : rénale ou pas ?

- **Seuls 25 à 40 % des patients présentent une hypercalciurie persistante après un régime calciprive bien mené...**
- **Il existe des HCP « secondaires »...**
 - ✓ **Expansions volémiques (Sd Liddle, Sd Gordon, SIADH...)**
 - ✓ **Déficits tubulaires : diurétiques de l'anse, Sd de Bartter, Sd Dent...)**
 - ✓ **Endocrinopathies : hyperthyroïdies, Sd et mal. Cushing...**
- **Les HCP exposent au risque de déminéralisation osseuse**
 - ✓ **Seules < 10 % des HCP sont vraiment « rénales » mais...**
 - ✓ **Résorption osseuse fréquente, quel que soit le mécanisme : cause ou effet ?**
 - ✓ **Nombre d'HCP « rénales » sont en fait des Acidoses Tubulaires Distales !**

De la physiopathologie au traitement

Genetic Hypercalciuric Stone-forming Rats (GHS)

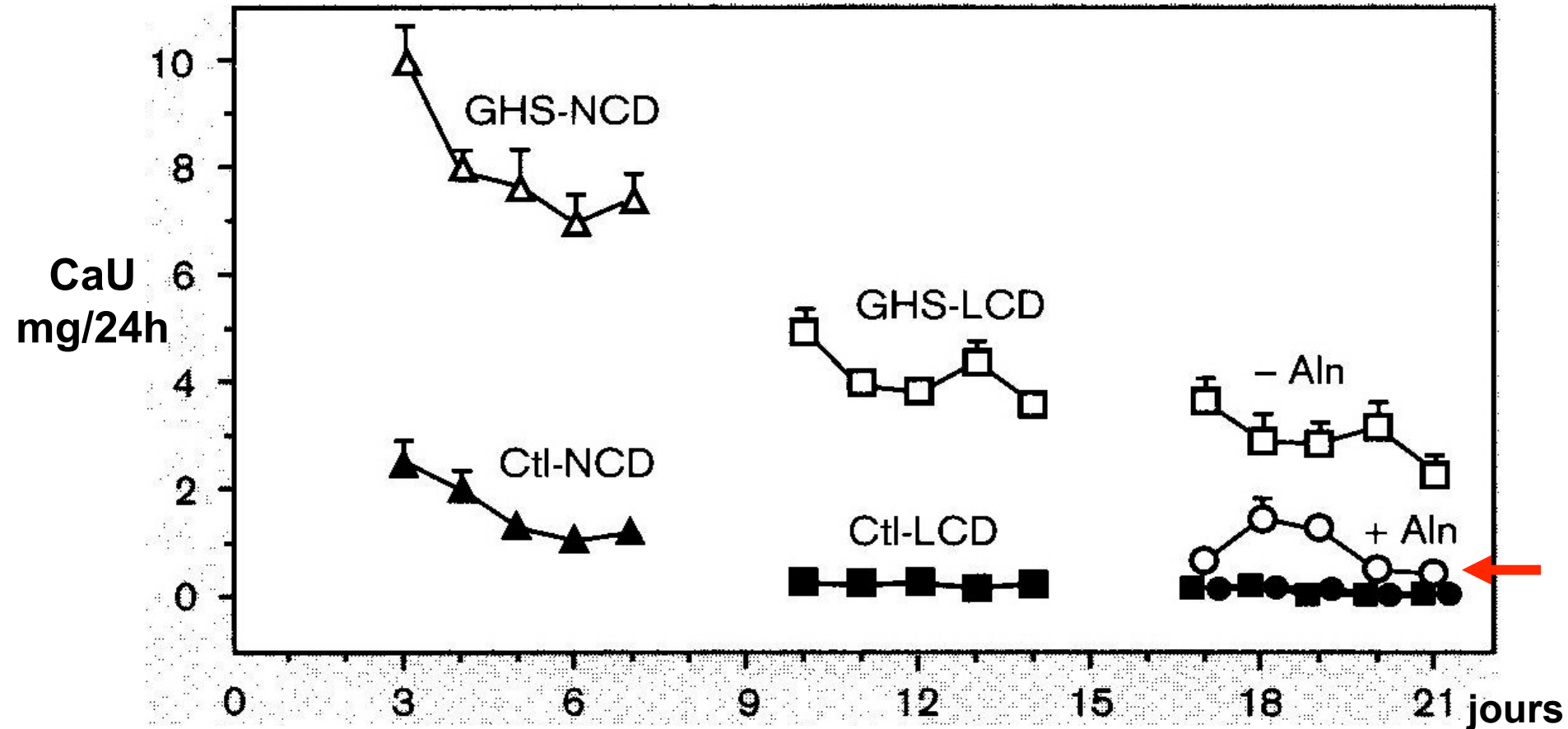
- Sélection de rats Sprague-Dawley à calciurie élevée et croisement sur 60 générations (*Bushinsky, J Clin Invest, 1988*)



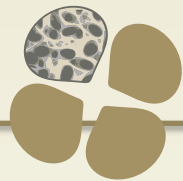
- Calciurie : 5-10x Normale (!)
- Calcémie : N à $\pm \searrow$; PTH : N , 1-25(OH)₂ D3 : N
- Lithiases rénales +++ et déminéralisation osseuse + à ++

Fuite rénale ou résorption osseuse ?

➤ Action de l'alendronate sur la calciurie des rats GHS



La part de calciurie insensible au régime calciprive chez les rats GHS est réduite par l'administration d'un bisphosphonate



Conséquences pratiques du diagnostic d'hypercalciurie

Ne pas « abreuver » ces malades de calcium et de vitamine D

Intérêt des thiazidiques dans l'ostéoporose associée à une hypercalciurie.

- Etudes ouvertes positives : Adams (5 malades) ⁽¹⁾ , Laroche ⁽²⁾ (Chlortalidone : 10 malades)
- Etude ouverte négative (Legroux-Gerot : 14 malades) ⁽³⁾
- Giusti ⁽⁴⁾ : 77 femmes ménopausées, avec hypercalciurie et T-score < -2 , suivies 1 an:
 - Indapamide (2.5mg/jr) : LS : +1%, FN : -0,3%
 - Alendronate (70mg/sem) : LS : + 5,8 %, FN : + 3,9 %
 - Indapamide + Alendronate : LS : + 8,2 %, FN : + 4,9 %
 - Calciurie : Indapamide : - 35 %, Alendronate : - 24 %, Ind + Al : -50%

1) Adams JS, Song CF, Kantorovich V. *Ann Int Med* 1999;130:658-60.

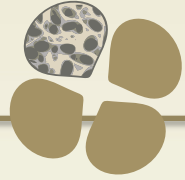
2) Laroche M, Mazières B. *Clin Exp Rheum* 1998;16:109-110.

3) Legroux-Gerot I, Catanzariti L, Marchandise X, et al. *Joint Bone Spine*. 2004;71:51-55.

4) Giusti A, Barone A, Pioli G et al. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1472-7.

Hypercalciurie d'origine rénale et ostéoporose : un tableau particulier :

l'ADSR spontanée des membres inférieurs



Dans notre expérience : devant un tableau
d'algodystrophies spontanées récidivantes des
membres inférieurs :

- Ostéoporose dans 2/3 des cas
- Hypercalciurie tubulaire dans un cas sur 2 (si ostéoporose et hors processus algodystrophique)
- L'association biologique : calcémie limite inférieure et calciurie augmentée est évocatrice

Savoir suspecter une

Acidose tubulaire

Madame G, 66 ans a mal au dos...

Douleurs lombaires d'allure mécanique,
Ménopausée à 42 ans, non substituée, fracture poignet sur chute

ATCD : lithiases rénale bilatérales opérées à 40 ans, depuis insuffisance rénale modérée (60 – 50 ml/min/1,73m²)...

Famille : son fils (45 ans) présente une maladie lithiasique

DEXA : L2-L4 = 0,843 g/cm², T-score = -2,8 DS ; Col Fémoral
G = 0,805 g/cm², T-score = -1,5 DS

Biologie :

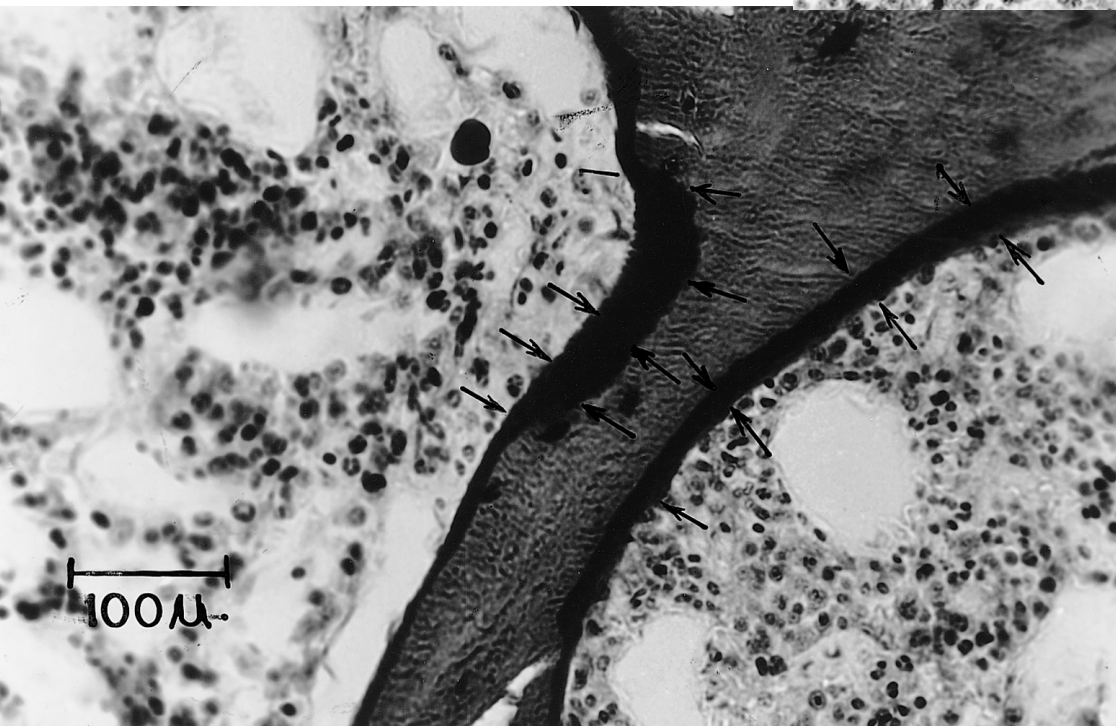
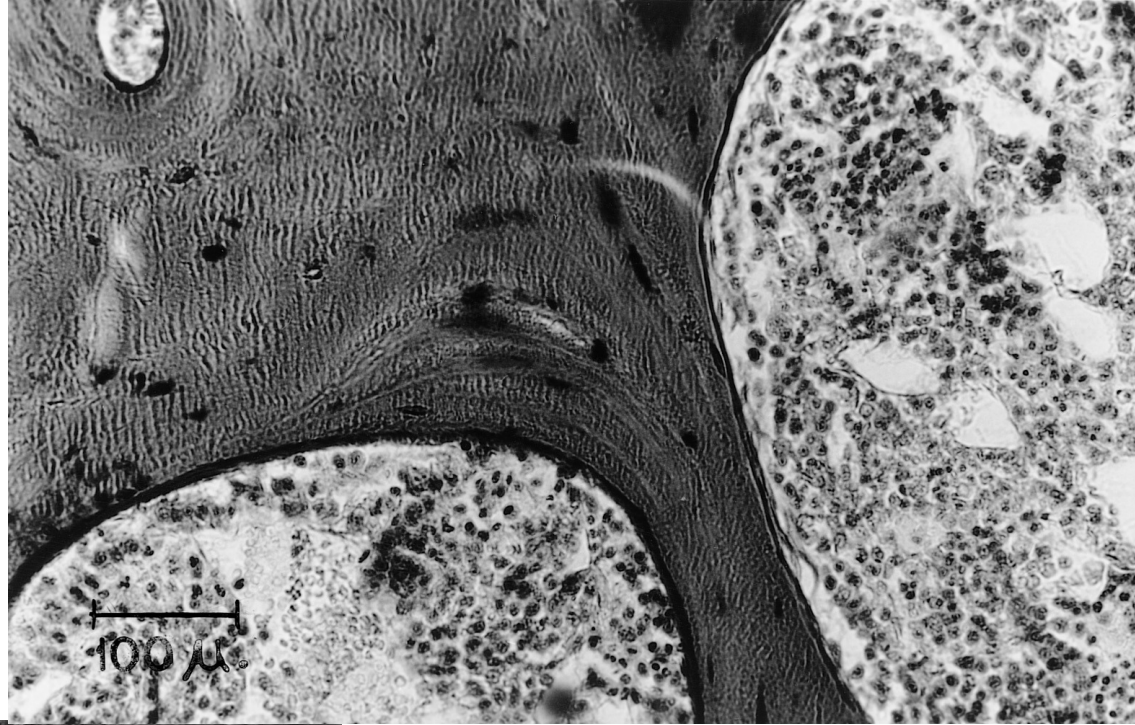
DFGe = 47 ml/min/1,73m² ; Na = 138 ; K = 3,5 ; Cl = 111,

HCO₃ = 19 mmol/L (N>21)

CaU matin : 0,60 mmol/mmol

Vous évoquez quoi ?

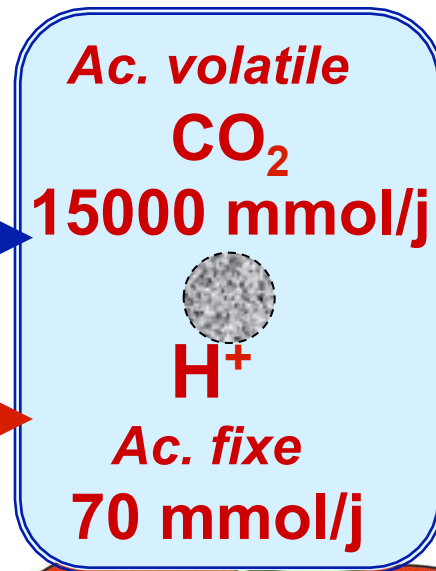
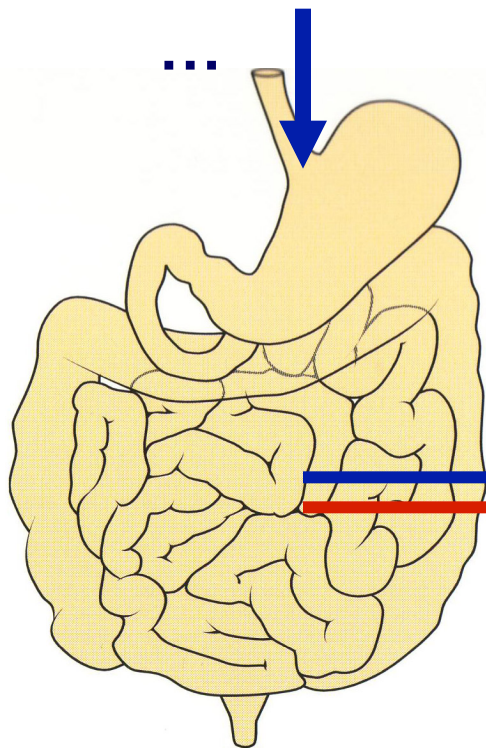
Effets d'une acidose métabolique chronique



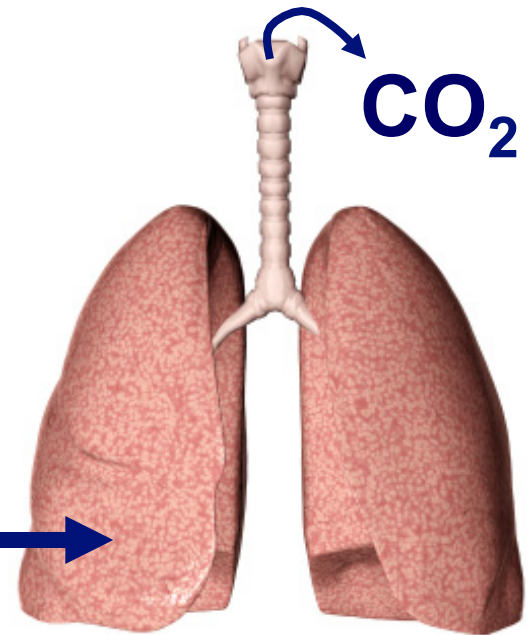
Area	BMD	T score
L2-L4	1.05 ± 0.23	-1.24 ± 1.46
Total femur	0.89 ± 0.16^c	-0.36 ± 1.32
Neck	0.85 ± 0.18^c	-0.55 ± 1.64
Wards	0.68 ± 0.20^c	-1.56 ± 1.51
Trochanter	0.67 ± 0.13^c	-0.84 ± 1.31

*Domrongkitchaiporn S,
Kidney Int, 2001*

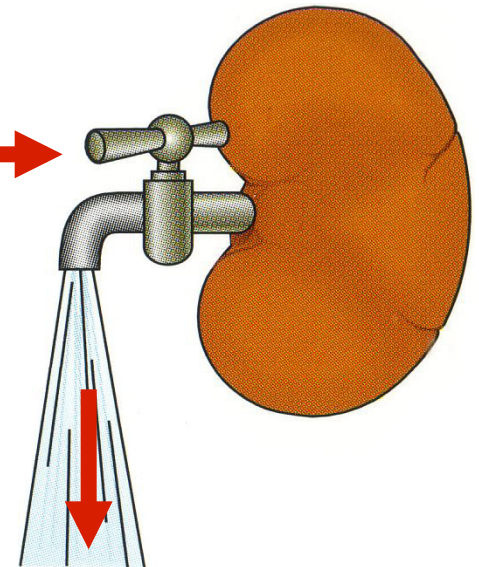
**Protéines
Lipides
Glucides
...**



**↑ avec apport de
protéines...**

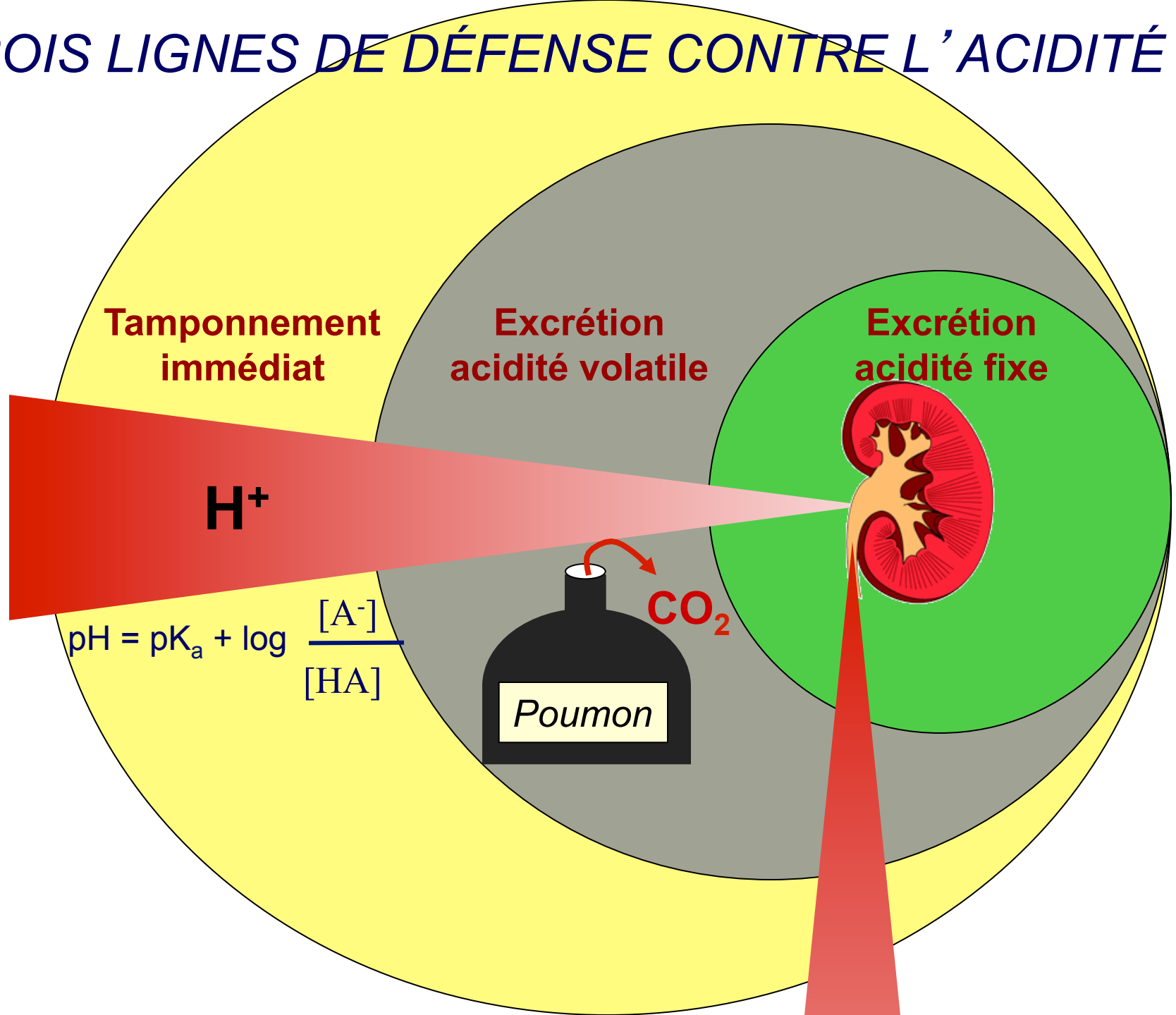


CO₂



H⁺

TROIS LIGNES DE DÉFENSE CONTRE L'ACIDITÉ



Rein et métabolisme acide - base

RT Phosphates $\approx 85\%$

Phosphates

Glutamine

NH_3

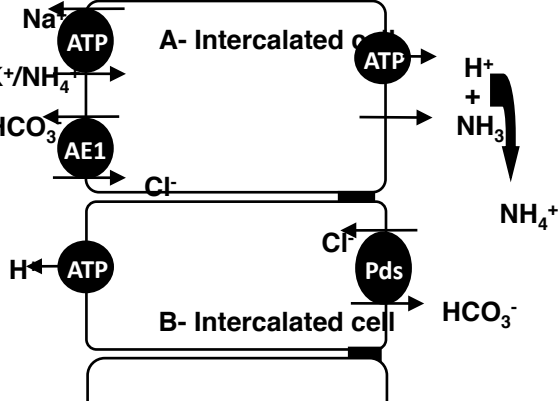
30 mmol/j

40 mmol/j

Ion H^+

70 mmol/24h

Urine



Débit de protons : 70 mmol/24h

H^+ libres $\rightarrow \text{pH } 4,4 = 0,03 \text{ mmol/L}$

+ Ac Titrable ($\text{HPO}_4^{2-} + \text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{PO}_4^-$) = 30 mM

+ Ammoniurie ($\text{NH}_3 + \text{H}^+ \rightarrow \text{NH}_4^+$) = 40 mmol/24h

- Bicarbonates (normalement = 0)

Réabs bicarbonates filtrés

Madame G, 66 ans a mal au dos...

Douleurs lombaires d'allure mécanique,
Ménopausée à 42 ans, non substituée, fracture poignet sur chute
ATCD : lithiases rénale bilatérales opérées à 40 ans, depuis insuffisance rénale modérée (60 – 50 mL/min/1,73m²)...

Famille : son fils (45 ans) présente une maladie lithiasique

DEXA : L2-L4 = 0,843 g/cm²; T-score = -2,8 DS; Col Fémoral G = 0,805 g/cm²; T-score = -1,5 DS

Biologie :

DFGe = 47 ml/min/1,73m²; Na = 138; K = 3,5; Cl = 111; HCO₃ = 19 mmol/L (N>21).

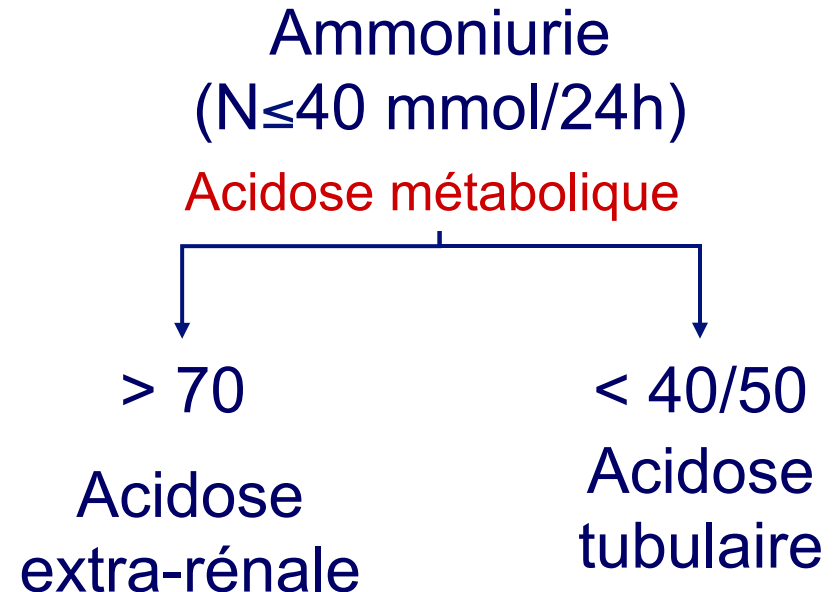
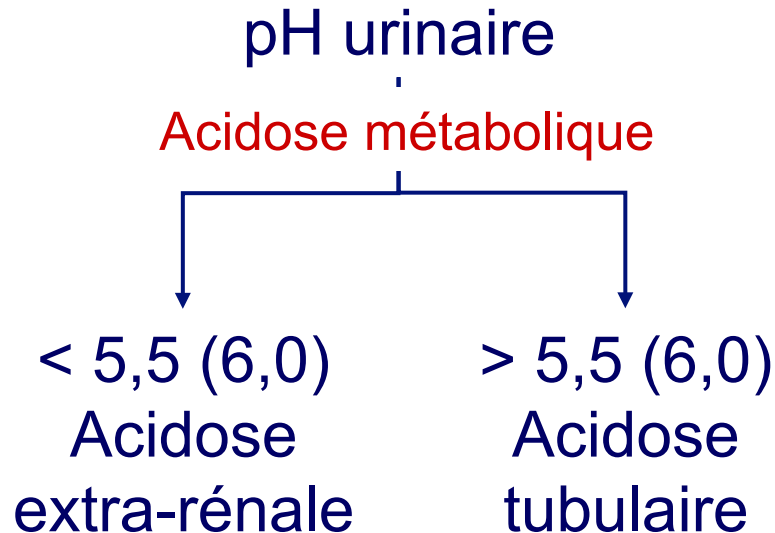
Vous calculez quoi ?

Trou Anionique Sanguin = (Na+K)-(Cl+HCO₃) = 11,5 (N<16)

Madame G : acidose à TA normal (hyperchlorémique)...

Perte extra-rénale de bicarbonate ou défaut d'excrétion rénale d'acide ?

Comment faire la différence ?



TAU < 0

TAU > 0

Acidose métabolique

TAU = Na+K-Cl

(hors acidose $N > 0$, ≈ 30)

Ne fonctionne pas en cas d'acidose extra-rénale chronique...

Patiente :

pH urinaire = 7,0

TAU = +20 mmol/L

Madame G : acidose tubulaire

**Perte proximale de bicarbonates ou défaut d'excrétion d'acide...
Comment faire la différence ?**

Charge en Bicarbonates

Indication : acidose tubulaire $\Rightarrow$ distinction entre atteinte proximale et distale

Réalisation : perfusion IV de Bicarbonates 1,4 % (5 ml/min) pour obtenir pH urinaire > pH plasmatique (bicarbonaturie élevée)

Interprétation :

- Tm bicarbonates/DFG (> 20), EF bicarbonates (< 5 %)
- Mesure de la différence (urines-plasma) PCO₂, (N> 20)

Halperin ML, J clin Invest, 1974 ; Kim S, Kidney Int, 2004

**Patiente : TmHCO₃/DFG = 23; EFHCO₃ max = 4%
(U-S) PCO₂max = -6 mmHg**

Et le fils de Mme G ?

Il fait beaucoup de lithiases...
(1/an depuis > 10 ans),

ATCD : HTA depuis 8 ans (ARA2
+ diurétique), jamais de fracture.

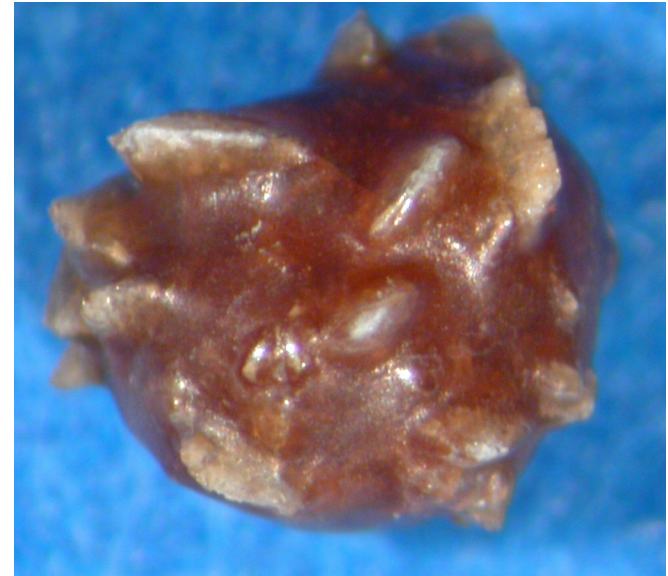
Biologie :

DFGe = 89 ml/min/1,73m² ; Na
= 140; K = 3,7; Cl = 109; HCO₃
= 23 mmol/L;

pH 1^{ères} urines du matin = 6,5

Calciurie 24h = 6 mmol (ratio
0,50 mmol/mmol créat)

Citraturie = 30 mg/24h (N >
400)



***Calcul de carbapatite, type IVa2
Surface bosselée, brillante, aspect
vernissé, présence de fines
craquelures***

***Lithiases Urinaires, P. Jungers, M.
Daudon, A. Le Duc, Méd.-Sciences,
Flammarion***

pH urinaire inadapté et lithiase de carbapatite (IVa2)...

Charge Acide (NH₄Cl)

Indication : suspicion d'ATD chez un patient n'ayant pas d'acidose métabolique → capacités d'excrétion nette d'acide (AT et NH₄) et d'acidification urinaire (pH urinaire)

Réalisation : administration aiguë de 2 mmol/kg de NH₄Cl per os

Interprétation : pH urinaire devient < 5,3 avant 6h, Débit proton > 60 µmol/min, ΔpH artériel < 0,1 U

*Schwartz WB, J Clin Invest, 1955 & 1965
Smulders YM, Arch Intern Med 1996*

Patient : pH urinaire min = 6,1 ; Débit proton max = 50 µmol/min, ΔpH artériel = 0,07

Mutation SLC4A1 hétérozygote (Exon 14)

Test aiguë Furosémide+Fludrocortisone

Indications :

Échec charge acide (intolérance digestive)

Remplacement charge en bicarbonates si acidose

Principe : stimuler réabsorption de Na^+ (canal collecteur)
=> augmente ddp transépithéliale (lumière négative) ce qui favorise la sécrétion de H^+

Modalités : administration orale de 40 mg Furosémide plus 1 mg de Fludrocortisone

Interprétation : stimulation de sécrétion distale de H^+ $\Rightarrow$ pH urinaire min <5.3 dans les 6 heures

ATD : Signes d'appel, ne les ratez pas !

Néphrocalcinose $\approx 30 - 60 \%$ (???)

Lithiases $\approx 10 \%$

(carbapatite $\pm$ struvite $\pm$ brushite :
type IVa2, IVa1, IVd)

Déminéralisation osseuse $< 10 \%$

Bicarbonates diminués $\approx 30 \%$

Hypokaliémie $\approx 20 - 30 \%$

Hypercalciurie $\approx 40 \%$ (? $> 75 \%$)

Hypocitraturie $\approx 50 - 70$ (?)

pH premières urines $> 6,3 \approx 85 \%$



Quand y penser ?

Ostéoporose / fractures basse énergie avec :

- ATCD de lithiases calciques
- Altération de la fonction rénale
- Hypercalciurie ($> 0,1 \text{ mmol/kg/j}$ ou $> 0,40 \text{ mM/mM}$ à jeun)
- Bicarbonates veineux $< 20 \text{ mmol/L}$

Etiologies des ATD... la liste est longue !

Secondary distal RTA

1. in the context of genetic diseases (osteopetrosis, sickle-cell disease, Ehlers-Danlos syndrome, hereditary ovalocytosis, Wilson disease, hereditary fructose intolerance with nephrocalcinosis, primary hyperoxaluria type 1, carnitine palmitoyltransferase-1 deficiency, X-linked hypophosphatemia, congenital adrenal hyperplasia)
2. calcium disorders (primary hyperparathyroidism, hypercalcemic hyperthyroidism, vitamin D intoxication, idiopathic hypercalciuria with nephrocalcinosis, familial hypomagnesemia-hypercalciuria with nephrocalcinosis)
3. dysproteinemic syndromes (hypergammaglobulinemia, cryoglobulinemia, amyloidosis)
4. autoimmune diseases (systemic lupus erythematosus, Sjögren syndrome, chronic active hepatitis, primary biliary cirrhosis, thyroiditis, fibrosing alveolitis, rheumatoid arthritis)
5. renal diseases (renal transplant rejection, **medullary sponge kidney**, obstructive and reflux nephropathy, Balkan nephropathy)
6. hyponatriuric states (nephrotic syndrome, hepatic cirrhosis)
7. drugs and toxins (amphotericin B, lithium, analgesic abuse, toluene, amiloride, trimethoprim, pentamidine, vanadium)

ENZYMES/TRANSPORTEURS ET ACIDOSES TUBULAIRES

Protéine mutée	Pathologie
AE1 (Cl/HCO ₃ : SLC4A1)	ATDDistale autosomique dominante + Sphérocytose / ovalocytose (sans ATD)
	ATD récessive + Anémie hémolytique
Pompe proton (ATP6)	ATDDistale autosomique récessive
ATP6V1B1	ATD + surdité cochléaire
ATP6V0A4	ATD ± surdité tardive
KCC4 (K/Cl baso-lat)	ATDDistale autosomique récessive ?
NBC1 (Na/HCO ₃ : SLC4A4)	ATDProximale récessive avec anomalies oculaires
Anhydrase Carbonique II (CA2)	ATDProximale + distale (Type 3 auto réc.) + ostéopétrose, calcifications cérébrales

Traitement : objectifs

Objectifs :

- Restaurer la croissance squelettique chez l'enfant
- Limiter la récurrence des lithiases rénales calciques ou l'évolution de la néphrocalcinose
- Prévenir ou soigner l'ostéoporose / ostéomalacie
- Réduire le catabolisme musculaire

Traitement : Simple et efficace...



Éléments	mg/L
Calcium	90
Magnésium	11
Sodium	1708
Potassium	132
Sulfates	174
Bicarbonates	4368
Chlorures	322
Fluorures	1
Résidu sec	4774
pH	6,6



Traitement : moyens...

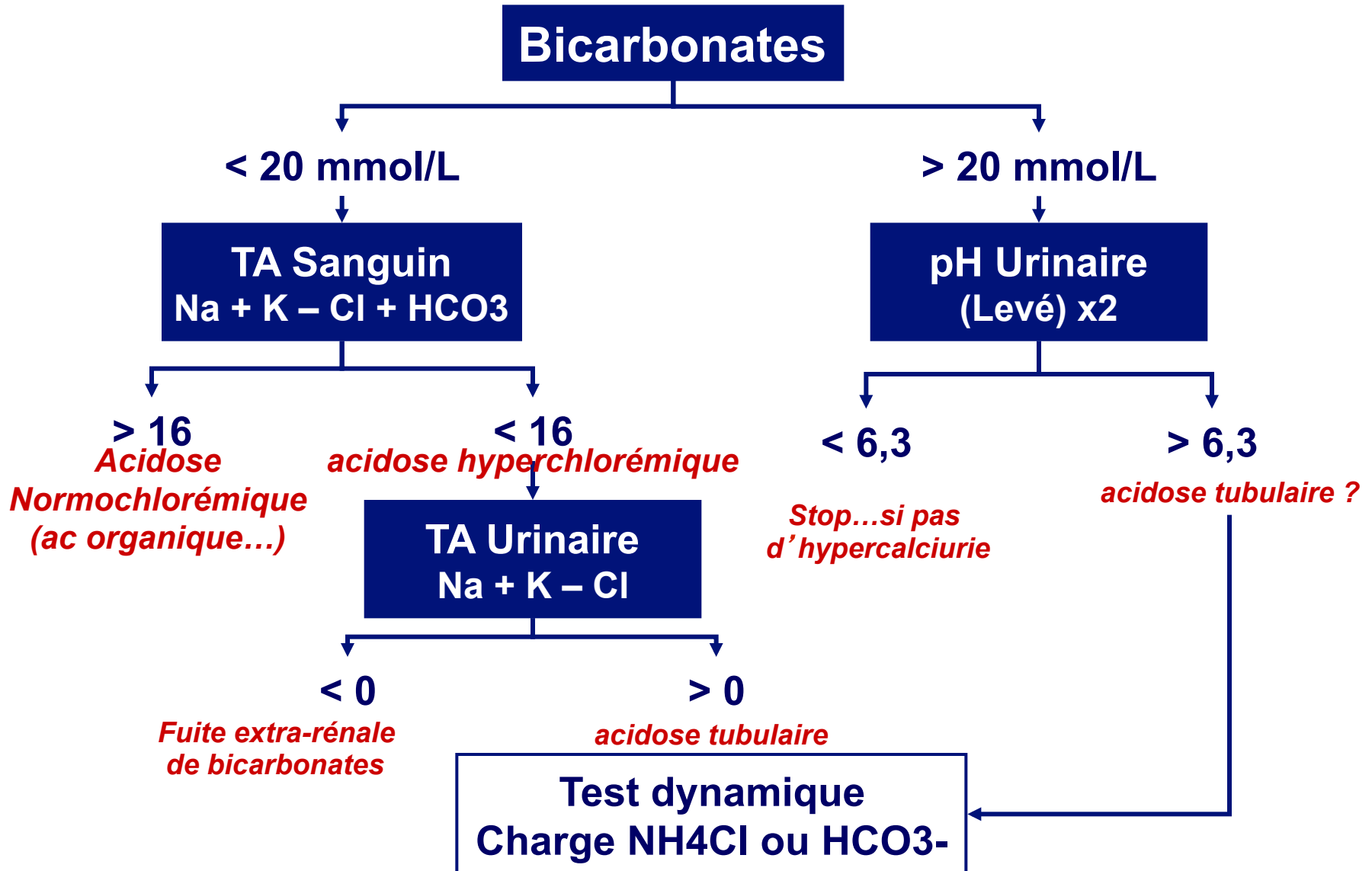
- Apport alcalin pharmaceutique :
 - Vichy St Yorre et bicarbonates de Na... désuets mais pratiques (Na $\Rightarrow$ calciurie)
 - Préférer bicarbonate de potassium : 1 – 2 mmol/kg/j (le double chez l' enfant)
 - Citrate de potassium : 0,3 – 0,7 mmol/kg/j
(0,5 mmol/kg/j pour 60 kg = 9 g citrate K/j)
- Augmenter les apports alcalins alimentaires (fruits dont agrumes hors citron et légumes verts)
- Supplémenter en vitamine D pendant la phase de reconstruction osseuse

Cibles thérapeutiques...

- normaliser bicarbonatémie (> 22 mmol/L)
- restaurer citraturie > 400 mg/24h
- freiner l'hyperparathyroïdie secondaire
- calciurie 24h $< 0,1$ mmol/kg/j – calciurie à jeûn $< 0,40$ mmol/mmol
- DEXA stable (si normal) ou normalisé
- arrêter maladie lithiasique
- *Attention au risque d'infection des voies urinaires*

Conclusion : restez simples...

Vous venez de pensez à une possible ATD...



25-26 NOVEMBRE 2011
MARSEILLE

3^{ÈMES}
Rencontres **Nationales**
ODISSEE

OSTÉOPOROSE: DIAGNOSTIC ET SUIVI DE LA SÉVÉRITÉ



Organisé par



Avec le soutien institutionnel des
laboratoires Lilly France

