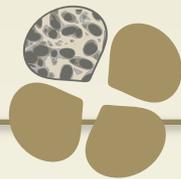


# **QUELLE CONDUITE À TENIR CHEZ UN PATIENT FRACTURÉ AVEC UNE INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE (IRC) NON DIALYSÉ ?**

Johann CESINI, Caen  
Véronique BREUIL, Nice  
Marie-Hélène LAFÂGE-PROUST, Saint-Etienne

# Rappels : IRC



## ● Stade MRC : Maladie Rénale Chronique

Classification selon l' ANAES			Classification selon les K/DOQI		
Stade	Description	DFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Stade	Description	GFR (ml/min/ 1,73m <sup>2</sup> )
1	Maladie rénale chronique* avec DFG ≥ 60	≥ 60	1	Kidney damage† with normal or ↑ GFR	≥ 90
			2	Kidney damage with mild or ↓ GFR	60-89
2	IRC modérée	30-59	3	Moderate ↓ GFR	30-59
3	IRC sévère	15-29	4	Severe ↓ GFR	15-29
4	IRC terminale	<15 ou traitement de suppléance	5	Kidney failure	<15 ou dialyse

# Cockcroft et Gault vs MDRD

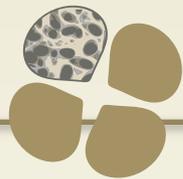
- Etudes basées sur Cockcroft et Gault
- MDRD mieux adaptée chez personnes âgées
  - Moyen d'élargir les indications ?
  - Attention effets secondaires potentiels (fréquence sous-estimée)
- Femme de 80 ans
  - Créat. : 142  $\mu\text{mol/l}$
  - 56 kg
  - Estimation fonction rénale :
    - MDRD : 33 mL/min/1,73m<sup>2</sup>      stade MRC 3
    - Cockcroft : 25 mL/min      stade MRC 4

# Prévalence de l'IRC dans l'ostéoporose post-ménopausique

- *Jamal, JBMR 2007*
  - 6459 femmes
  - GFR < 45 : 9%
- *Miller, JBMR 2005*
  - 9887 femmes
    - stade 2 : 44%
    - stade 3 : 40%
    - stade 4 : 6%
- *Ishani, JASN 2008*
  - GFR < 45 : 21%
  - $45 \leq \text{GFR} \leq 60$  : 47%
  - GFR > 60 : 32%

Prévalence de l'IRC stade 2-3 représente globalement plus de 50% de la population ostéoporotique

# Prévalence de l'ostéoporose dans les populations d'IRC



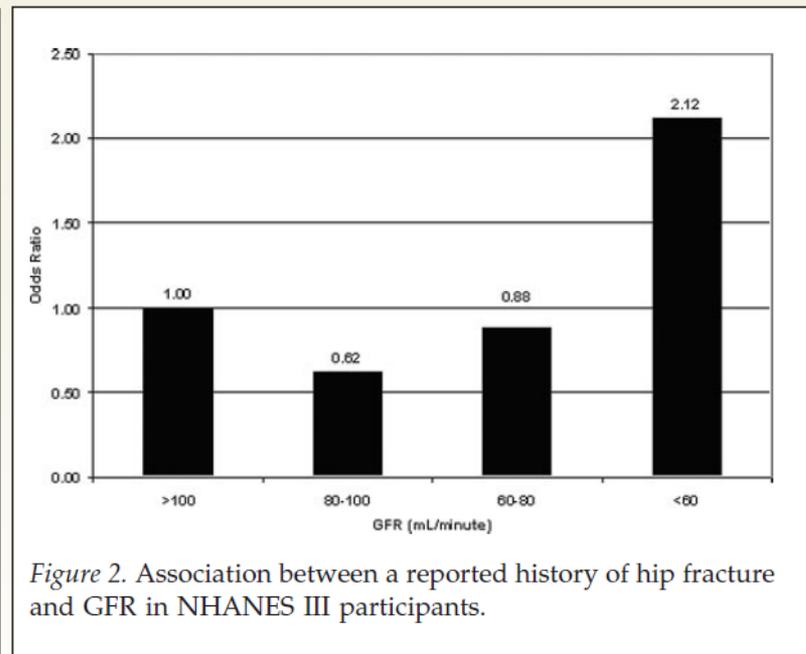
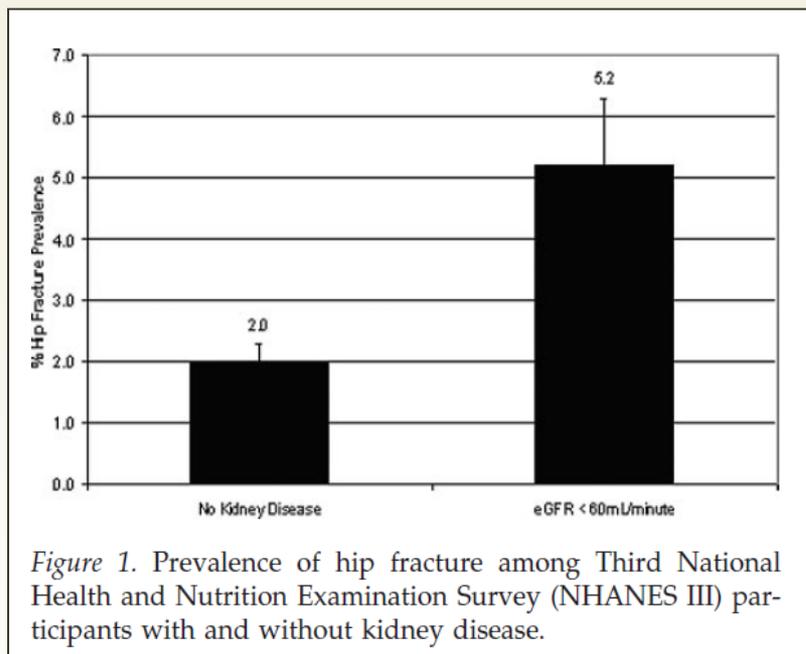
- Etude de cohorte NHANES III
- Analyse relation entre DMO/fonction rénale chez 13500 sujets
  - Pas de relation entre IRC et DMO après ajustement pour âge, sexe et poids

Gender	Unadjusted	P value	Adjusted*	P value
<b>Women</b>				
$C_{Cr} > 80$ mL/min	reference		reference	
$80 \geq C_{Cr} > 70$ mL/min	-0.08 [-0.09, -0.07]	<0.0001	0.00 [-0.01, 0.01]	0.65
$70 \geq C_{Cr} > 60$ mL/min	-0.10 [-0.12, -0.09]	<0.0001	0.02 [0.00, 0.03]	0.02
$60 \geq C_{Cr} > 50$ mL/min	-0.17 [-0.19, -0.16]	<0.0001	0.01 [-0.01, 0.03]	0.17
$50 \geq C_{Cr} > 40$ mL/min	-0.23 [-0.24, -0.21]	<0.0001	0.01 [-0.01, 0.03]	0.21
$40 \geq C_{Cr} > 30$ mL/min	-0.28 [-0.30, -0.27]	<0.0001	0.00 [-0.02, 0.03]	0.78
$30 \geq C_{Cr} > 20$ mL/min	-0.31 [-0.33, -0.29]	<0.0001	0.01 [-0.03, 0.04]	0.73
$C_{Cr} \leq 20$ mL/min	-0.31 [-0.36, -0.25]	<0.0001	-0.04 [-0.09, 0.01]	0.12
<b>Men</b>				
$C_{Cr} > 80$ mL/min	reference		reference	
$80 \geq C_{Cr} > 70$ mL/min	-0.09 [-0.11, -0.08]	<0.0001	0.00 [-0.01, 0.02]	0.63
$70 \geq C_{Cr} > 60$ mL/min	-0.11 [-0.13, -0.09]	<0.0001	0.02 [0.00, 0.05]	0.03
$60 \geq C_{Cr} > 50$ mL/min	-0.16 [-0.18, -0.14]	<0.0001	0.02 [-0.01, 0.04]	0.25
$50 \geq C_{Cr} > 40$ mL/min	-0.18 [-0.20, -0.15]	<0.0001	0.02 [-0.01, 0.05]	0.20
$40 \geq C_{Cr} > 30$ mL/min	-0.22 [-0.24, -0.20]	<0.0001	-0.01 [-0.03, 0.02]	0.56
$30 \geq C_{Cr} > 20$ mL/min	-0.23 [-0.28, -0.17]	<0.0001	0.01 [-0.04, 0.07]	0.64
$C_{Cr} \leq 20$ mL/min	-0.06 [-0.25, 0.13]	0.54	0.08 [-0.07, 0.24]	0.30

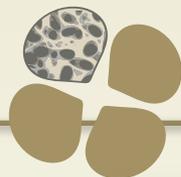
\* Adjusted for age, weight, height, race-ethnicity, activity level, family history of osteoporosis, diuretic use, dietary intake of calcium and alcohol; and menopausal status and estrogen use in women (values in brackets are 95% confidence intervals for parameter estimates)

# Prévalence de l'ostéoporose fracturaire dans les populations d'IRC

Chez sujets plus âgés (50-74 ans), la prévalence de l'IRC est 3 fois plus importante chez les patients avec ATCD de fracture de hanche / sujets non fracturés



# IRC 3-4 / fractures de hanche



**Table 1 | Studies of fracture risk associated with CKD**

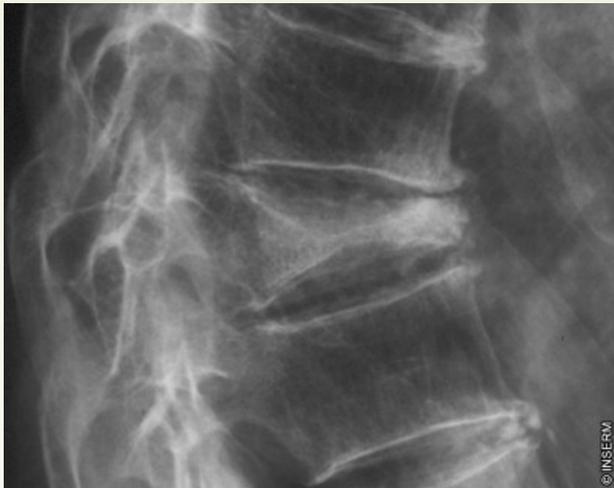
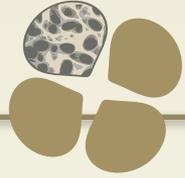
Study	Definition of kidney function	Fracture site	Fracture risk (95% CI) <sup>a</sup>
Dukas <i>et al.</i> (2005) <sup>23</sup>	< 65 ml/min	Hip Wrist Vertebral	OR 1.57 (1.18–2.09) OR 1.79 (1.39–2.31) OR 1.31 (1.19–1.55)
Nickolas <i>et al.</i> (2006) <sup>24</sup>	< 59 ml/min	Hip	OR 2.32 (1.13–4.74)
Ensrud <i>et al.</i> (2007) <sup>25</sup>	45–59 ml/min < 45 ml/min 45–59 ml/min < 45 ml/min	Hip Trochanteric	HR 1.24 (0.60–2.56) HR 1.41 (0.59–3.36) HR 3.69 (1.21–11.24) HR 5.04 (1.38–18.45)
Jamal <i>et al.</i> (2007) <sup>26</sup>	< 45 ml/min	Any fracture Vertebral	OR 1.3 (1.0–1.6) <sup>b</sup> OR 2.5 (1.6–3.9) <sup>b</sup>
Fried <i>et al.</i> (2007) <sup>27</sup>	< 60 ml/min Per s.d. increase in cystatin C	Hip Hip	HR 1.38 (0.99–1.94) <sup>b</sup> HR 1.16 (1.01–1.33) <sup>b</sup>

CI, confidence interval; CKD, chronic kidney disease; HR, hazard ratio; OR, odds ratio.

<sup>a</sup>After multivariate adjustment.

<sup>b</sup>Women only.

# Fracture chez IRC chronique connu ou découverte IRC sur le bilan de débrouillage

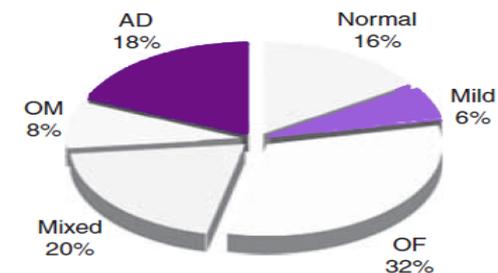


Questions :  
Est-ce une ostéoporose associée (ou non) MRC-TMO ?  
Quels traitements envisager ?

# Recherche des facteurs de risque d'ostéoporose associée

- Ménopause précoce
- Médicamenteux
- Intoxication oenolo-tabagique
- Rhumatisme inflammatoire chronique
- ATCD perso/familiaux fractures ostéoporotiques
- Apports calciques faibles
- Autres causes ostéoporoses secondaires
- Discuter l'existence d'une ostéodystrophie rénale avec trouble de la minéralisation osseuse : peut-être présent dès MRC stade 3

CKD stages 3–5



# Prise en charge en pratique

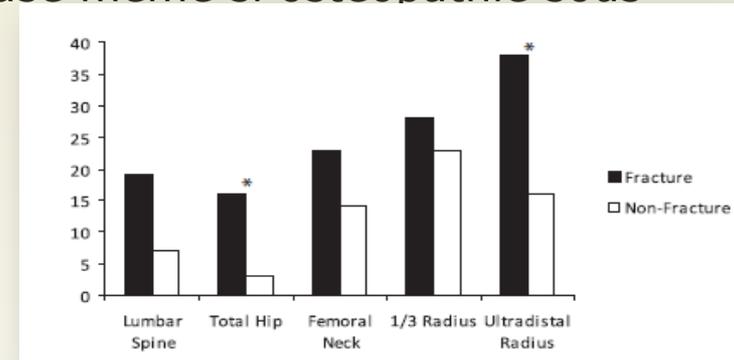
- Examens biologiques :
  - Ca ou Ca ionisé, **pH** , PTH , 25 OH Vit D,
  - NFS, VS, CRP, EPPs, iono, créat, TSH, bilan hépatique
  - Pas de dosage de calciurie
- Marqueurs du remodelage osseux : PAO
  - Permet différencier HPT 2 / ostéopathie adynamique
  - Si couplé à la PTH avec à peu près 20% de discordance PTH PAO (Urena et al. Kidney Int 2008)
  - Pas influencé par la fonction rénale (**attention si pb hépatiques car X avec Ph. Alc hépatiques**)
  - Pas CTX / NTX

**Intérêt du couple PAL osseuses / PTH +++**

# Faut-il faire une mesure de la DMO par DEXA ?

DMO basse = marqueur de fragilité osseuse même si ostéopathie sous-jacente ≠ ostéoporose commune

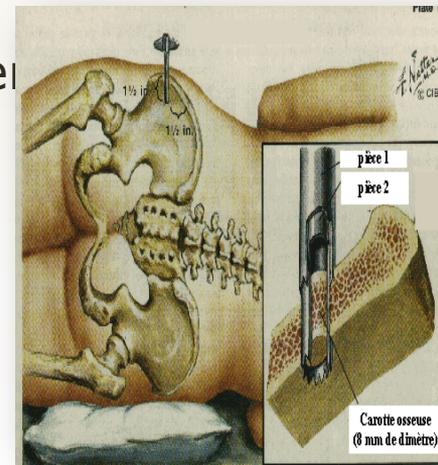
Nickolas TL et al. J Am Soc Nephrol. 2010 ;21:1371-80.



- T-score < -2,5 non validé chez IRC
- Selon KDIGO : Pas de DMO en routine car:
  - Type de pathologie osseuse non précisé (ostéite fibreuse, ostéomalacie, ostéopathie adynamique, ostéoporose)
  - Non corrélé au risque de fracture (très peu d'études)
- Intérêt DMO col fémoral + poignet (calcification vasculaire sur mesures vertébrales)
- Intérêt de la VFA
- **Limites de la DXA dans l'IRC : ne permet pas de différencier ostéoporose commune / ostéomalacie / os adynamique / hyperparathyroïdie secondaire**

# Faut-il faire une biopsie osseuse ?

- Transiliaque avec double marquage à la tétracycline
- Permet le diagnostic précis d'ostéodystrophie quand les examens biologiques n'orientent pas
- Selon KDIGO, MRC stade 3-5D pour rechercher des troubles de la minéralisation liés à l'ostéodystrophie rénale
  - Réalisation d'une biopsie osseuse avant TT anti-résorptif par BPs
  - Autres indications :
    - Discordance entre paramètres biologiques du remodelage osseux et PTH, associée à un problème clinique
    - Fracture ou douleur osseuse inexplicquée



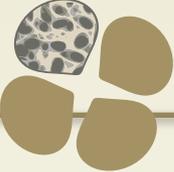
# PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Cortet B. Osteoporosis medications and renal failure. Joint Bone Spine. 2011;78:228-9.

Drüeke TB.. The new Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) guideline for the mineral and bone disorder associated with chronic kidney disease (MBD-CKD). Nephrol Ther. 2010;6:149-50.



OSTÉOPOROSE: DIAGNOSTIC ET SUIVI DE LA SÉVÉRITÉ

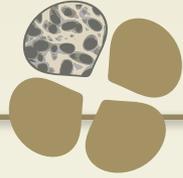


# Prise en charge en fonction stade MRC

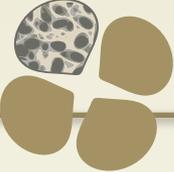
---

- Stade 1-2-3 avec PTH normale
  - Même traitement que pour la population générale
- IRC stade 3-5D : risque d'ostéodystrophie rénale
  - Concertation avec le néphrologue

# Prise en charge globale de l'IRC (Stade 3-5)



- EN COLLABORATION AVEC LE NEPHROLOGUE  $\geq$  STADE 3
  - Correction carence Vit. D
    - ... En atelier
  - Traitement de l'hypocalcémie : viser des apports alimentaires à 800 mg/j. Savoir que le carbonate de calcium chélate de phosphate alimentaire.
  - Prudence dans la supplémentation calcique car les calcifications vasculaires sont plus fréquentes, surviennent plus tôt et sont responsables de morbi-mortalité importante chez les IRC surtout si ostéopathie adynamique.



# Prise en charge thérapeutique

---

- Traitements anti-ostéoporotiques
  - BP oraux / IV
  - Raloxifène
  - Ranélate de strontium
  - Tériparatide
  - Denosumab
- RCP de tous les TT anti-ostéoporotiques :  
« Contre-indication si IRC sévère DFG<sub>e</sub> < 30 ml/mn »

# Bisphosphonates/ IRC

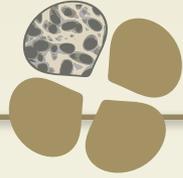
## Même efficacité antifracturaire / pas plus d'événements indésirables / fonction rénale stable

C.A. Sadowski, T. Spencer, et al. Use of Oral Bisphosphonates by Older Adults with Fractures and Impaired Renal Function. Can J Hosp Pharm, 64 (2011), pp. 36-41

### Etude FIT / Miller

DCI	Nom	Administration	Efficacité	Coût journalier (Prix unitaire)	Utilisation selon DFG : ml/min
Alendronate	Fosamax Fosavance génériques	70mg p.o. 1x/sem	Hanche Vertèbre	1,2 € 0,73 €	< 35 pas recommandé
Risédrionate	Actonel	35mg p.o. 1x/sem 70mg 2j/mois	Hanche Vertèbre	1,2 €	< 30 contre-indiqué
Ibandronate	Bonviva	150mg p.o. 1x/mois 3mg i.v. 1x/3mois	Vertèbre	0,92 € 1,04 €	< 30 pas recommandé
Zoledronate	Aclasta	5mg i.v. 1x/an	Hanche Vertèbre	1,12 €	< 35 pas recommandé

# Adaptation de la posologie des BP IV dans l'IRC (accord experts oncologie)



CICr (ml/mn)	Pamidronate (90 mg/10 ml ou 60 mg/10 ml ou 15 mg/10 ml)	Zolédronate (4 mg/5 ml)	Ibandronate (6 mg/6 ml ou 2 mg/2 ml)
90-60	60-90 mg	4 mg 60-50 : 3,5 mg 50-40 : 3,3 mg 40-30 : 3,0 mg	6 mg
60-30			
30-15	60 mg	Non recommandé	2 mg
Hémodialyse			

CICr = clairance de la créatinine.

Diminution de la posologie ou plutôt discuter  
augmentation du temps de perfusion chez l'IRC

# Effets secondaires potentiels des BP dans l'IRC ?

---

- Aggraver ou provoquer une ostéopathie adynamique / ostéomalacie
- Aggraver l' HPT secondaire
- Aggraver l' IRC /Risque nécrose tubulaire aiguë/  
Glomérulonéphrite segmentaire et focale

# Autres traitements anti-ostéoporotiques



DCI	Nom	Administration	Efficacité	Coût journalier (Prix unitaire)	Utilisation selon DFG
SERM Raloxifène	Evista	60mg p.o. 1x/sem	Vertèbre	1,12 € (1,12)	< 30 contre-indiqué
Strontium	Protelos	2g p.o. 1x/jour	Vertèbre Hanche	1,58 € (1,58)	< 30 déconseillé
Tériparatide	Forsteo	s.c. 1x/jour max 18 mois	Vertèbre	14,2 € (398)	< 30 contre-indiqué

# SERM : raloxifène

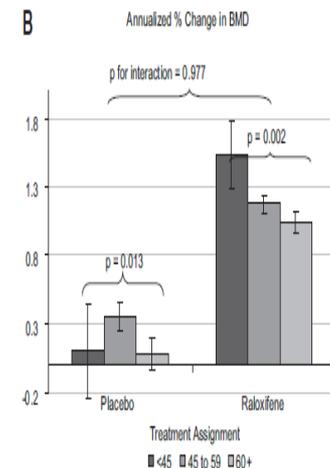
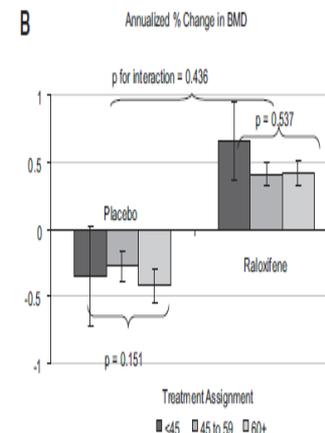
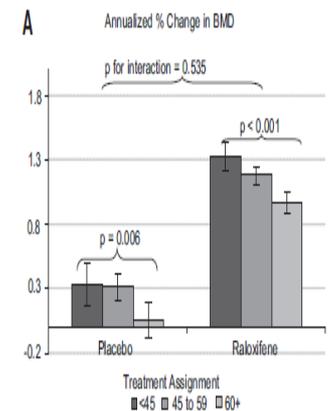
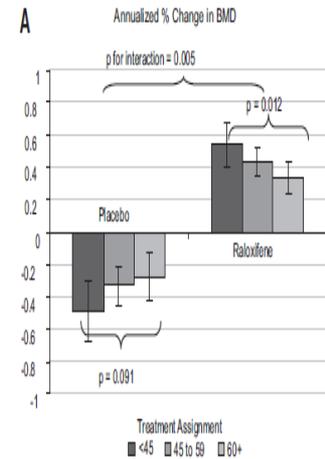
## Etude MORE

- Augmentation du gain de DMO fonction du stade de l'IRC (CF)
- Pas de diminution du risque de fracture vertébrale en fonction stade IRC

Characteristic	Category of CrCl (ml/min)								
	<45		45 to 59		≥60				
	Placebo (n = 510)	Raloxifene (n = 970)	P*	Placebo (n = 1170)	Raloxifene (n = 2323)	P*			
CrCl (ml/min; median (min, max))	40.5 (20.0, 44.9)	40.7 (21.7, 44.9)	0.662	52.5 (45.0, 59.9)	52.4 (45.0, 59.9)	0.454	66.9 (60.0, 124.8)	67.8 (60.0, 120.5)	0.145
Age (yr; mean ± SD)	71.7 ± 5.3	71.7 ± 5.3	0.874	67.3 ± 6.1	66.9 ± 6.2	0.058	62.1 ± 6.7	62.3 ± 6.8	0.539
Years since menopause (mean ± SD)	23.7 ± 7.6	23.5 ± 7.5	0.929	19.4 ± 7.8	18.8 ± 7.9	0.126	14.8 ± 7.9	15.2 ± 7.9	0.338
BMI (kg/m <sup>2</sup> ; mean ± SD)	22.7 ± 3.3	22.7 ± 3.2	0.605	24.7 ± 3.2	24.6 ± 3.2	0.276	27.8 ± 4.1	27.9 ± 4.1	0.805
BMD (g/cm <sup>2</sup> ; mean ± SD)									

Fracture Type	Rate of Fracture (n/N [%])	Treatment Effect	P for Interaction between Treatment and CrCl/eGFR Category
Incident vertebral fracture overall cohort	479/6472 (7.4)	OR (95% CI) 0.57 (0.47 to 0.69)	
category of CrCl (ml/min)			
<45	143/1280 (11.2)	0.78 (0.54 to 1.11)	0.386
45 to 59	223/3100 (7.2)	0.45 (0.34 to 0.59)	
≥60	113/2092 (5.4)	0.64 (0.43 to 0.94)	
category of eGFR (ml/min)			
<45	25/282 (8.9)	0.74 (0.32 to 1.68)	0.933
45 to 59	265/3497 (7.6)	0.54 (0.42 to 0.69)	
≥60	189/2693 (7.0)	0.60 (0.44 to 0.80)	
Incident nonvertebral fracture overall cohort	646/7316 (8.8)	Relative Hazard (95% CI) 0.94 (0.80 to 1.11)	
category of CrCl (ml/min)			
<45	143/1480 (9.7)	0.84 (0.60 to 1.17)	0.753
45 to 59	298/3493 (8.5)	1.02 (0.80 to 1.30)	
≥60	205/2343 (8.8)	0.92 (0.69 to 1.23)	
category of eGFR (ml/min)			
<45	32/343 (9.3)	1.26 (0.61 to 2.62)	0.050
45 to 59	335/3921 (8.5)	1.07 (0.85 to 1.35)	
≥60	279/3052 (9.1)	0.80 (0.62 to 1.00)	



# Ranélate de strontium

- Pas de CI ou d'adaptation de posologie si CI Créat. > 30ml/min
- Pas de données dans la littérature si CI Créat. < 30 ml/min
- Attention : Ostéomalacie induit par RS chez le rat IRC

Deeks ED, Dhillon S. Strontium ranelate: a review of its use in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Drugs*. 2010;70:733-59.

HAS, commission de la transparence, 21/09/2011.

Oste L, Bervoets AR, Behets GJ, et al. Time-evolution and reversibility of strontium-induced osteomalacia in chronic renal failure rats. *Kidney Int*. 2005;67:920-30.

# Tériparatide

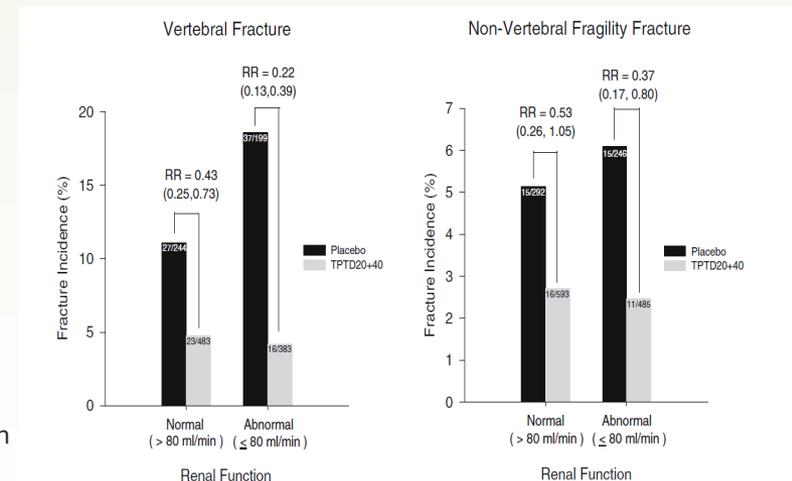
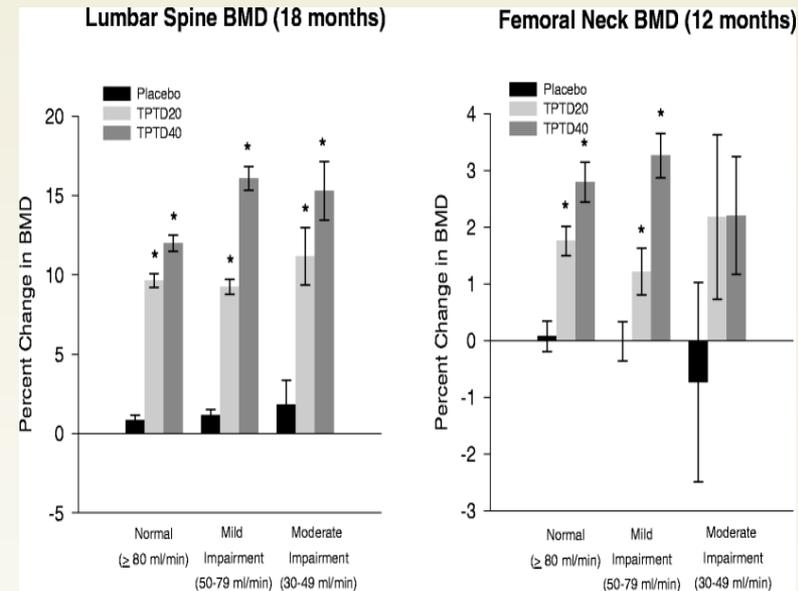
Etude pivotale : 1621 patients

● IRC stade 3 : 45,4%

Renal function subgroup	Placebo		TPTD20		TPTD40	
	n	n	RR <sup>b</sup> (95% CI)	n	RR <sup>b</sup> (95% CI)	
Normal (GFR >80 ml/min)	292	296		297		
AE (%)	257 (88.0%)	249 (84.1%)	0.96 (0.90–1.02)	252 (84.9%)	0.96 (0.90–1.03)	
Renal-related AE (%)	3 (1.0%)	4 (1.4%)	1.32 (0.30–5.83)	5 (1.7%)	1.64 (0.40–6.79)	
Mild impairment (GFR 50–79 ml/min)	226	208		214		
AE (%)	193 (85.4%)	170 (81.7%)	0.96 (0.88–1.04)	189 (88.3%)	1.03 (0.96–1.11)	
Renal-related AE (%)	4 (1.8%)	2 (1.0%)	0.54 (0.10–2.94)	2 (0.9%)	0.53 (0.10–2.85)	
Moderate impairment (GFR 30–49 ml/min)	20	29		34		
AE (%)	19 (95.0%)	22 (75.9%)	0.80 (0.64–1.00)	29 (85.3%)	0.90 (0.76–1.07)	
Renal-related AE (%)	1 (5.0%)	1 (3.5%)	0.69 (0.05–10.39)	2 (5.9%)	1.18 (0.11–12.17)	

Conclusion : IRC stade 2-3

- Même efficacité antifracturaire et gain de DMO / Pas plus événement indésirable
- 3 patientes IRC stade 4



# Denosumab : analyse post-hoc FREEDOM

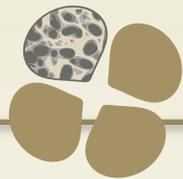
Caractéristiques à l'inclusion	ClCr (ml/min) à l'inclusion			
	15-29 ml/min N = 73	30-59 ml/min N = 2817	60-89 ml/min N = 4069	≥ 90 ml/min N = 842
Age (ans)	80 (6)	75 (5)	71 (5)	68 (4)
Poids (Kg)	53 (10)	58 (8)	66 (9)	76 (11)
Années depuis la ménopause	34 (9)	27 (7)	23 (7)	21 (7)
Fractures vertébrales prévalentes – n (%)	18 (25)	683 (24)	941 (23)	201 (24)
Créatinémie (mg/dl)	1,5 (0,3)	0,9 (0,2)	0,8 (0,1)	0,6 (0,1)
T-score rachis lombaire	-2,5 (1,0)	-2,8 (0,8)	-2,8 (0,7)	-2,8 (0,6)
T-score col fémoral	-2,8 (0,6)	-2,4 (0,7)	-2,1 (0,7)	-1,8 (0,7)
T-score hanche totale	-2,8 (0,6)	-2,2 (0,8)	-1,8 (0,8)	-1,5 (0,8)

N = nombre de patientes randomisées; pas de patientes avec une ClCr < 15 ml/min.

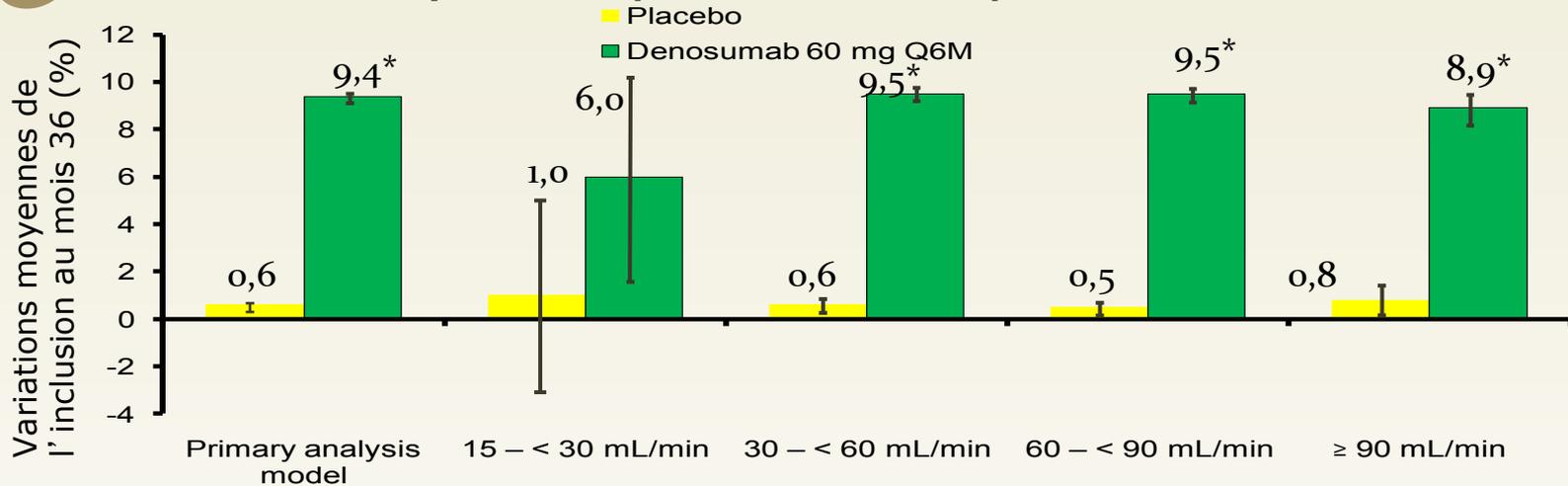
Analyses faites en post-hoc. Données présentées comme moyenne (DS) sauf si indiqué autrement.

Jamal SA, *et al.* 37th European Symposium on ESCT, 2010 (Abstract PP355).

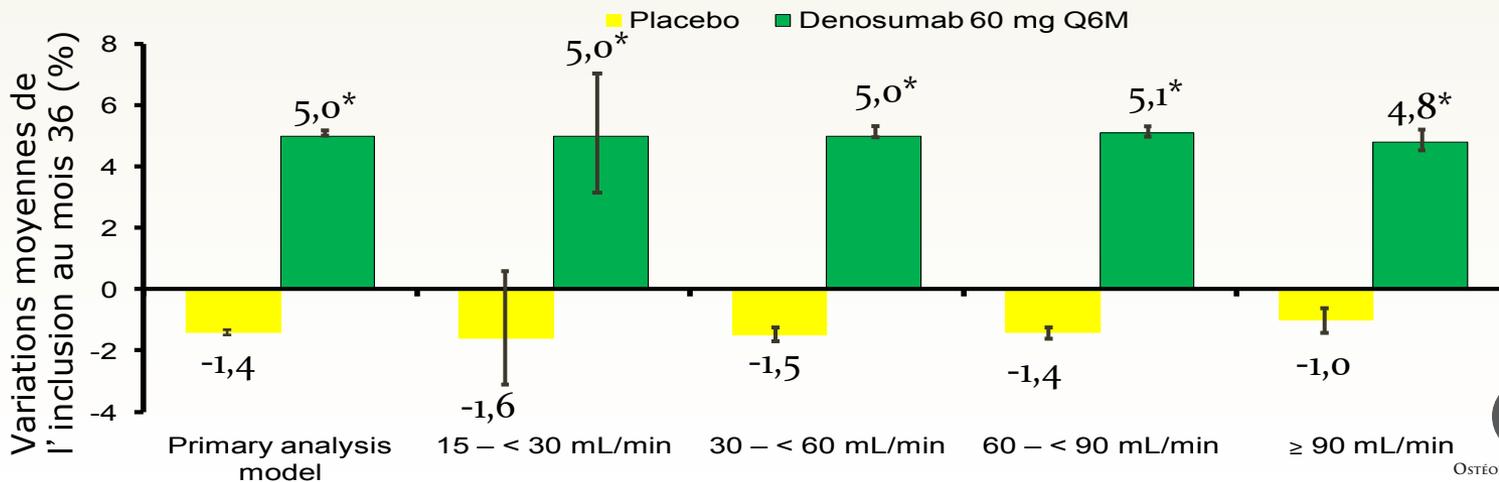
# Denosumab : analyse post-hoc FREEDOM



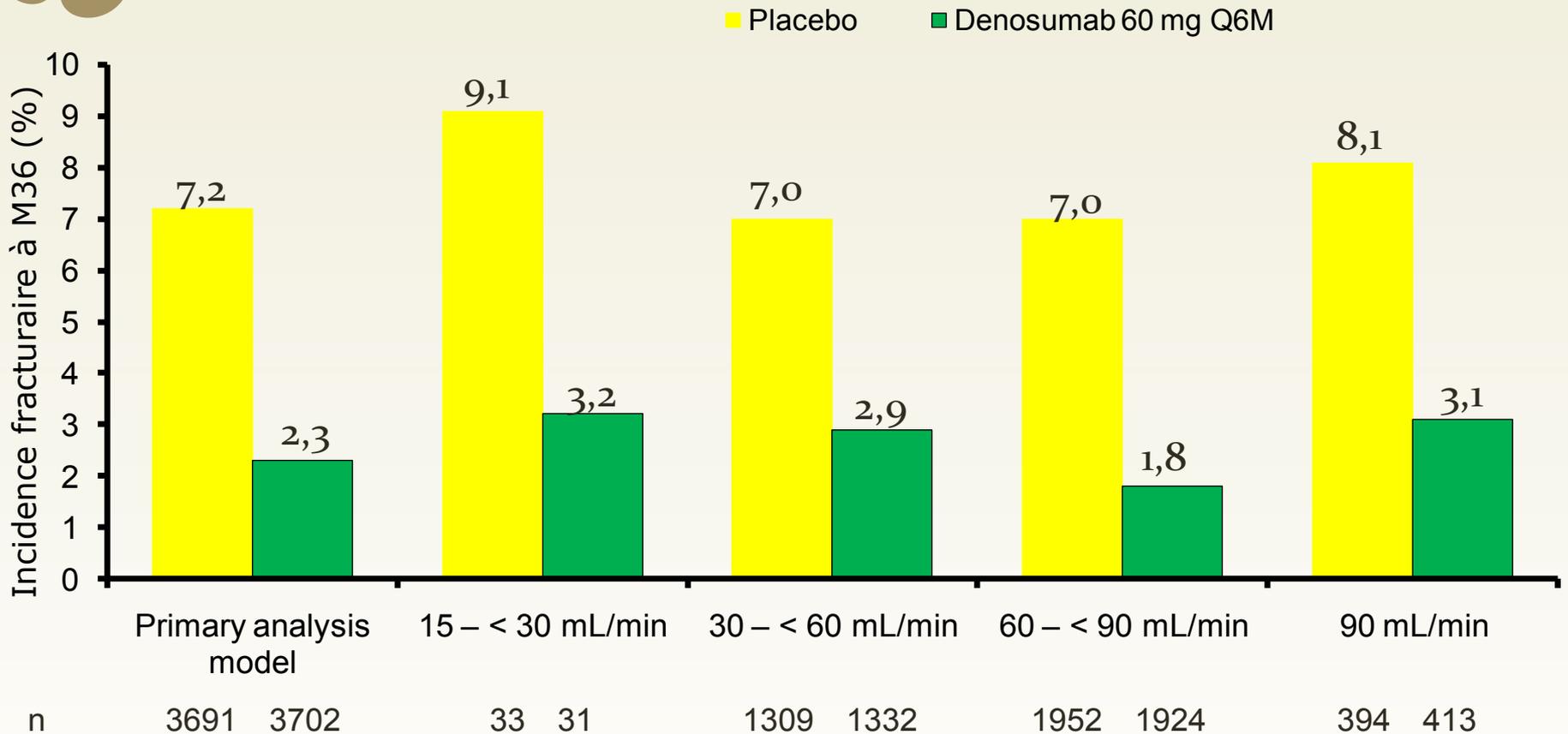
## Analyse de la réponse densitométrique – rachis lombaire



## Analyse de la réponse densitométrique – hanche totale



# Denosumab: Réduction du risque des fractures vertébrales selon les stades d'IRC à l'inclusion

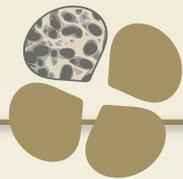


## Incidence des patientes avec nouvelle fracture vertébrale à 36 mois en fonction du niveau de clairance de la créatinine calculée à l'inclusion

Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2009;361:756-65.



# Denosumab



- Limite
  - Effectif réduit, pas d'études dédiées
- Denosumab / Pathologie cancéreuse
  - Non infériorité ou supériorité sur la survenue ou extension de lésion osseuse
  - 86 patients traités par denosumab 120 mg/mois
  - 890 patients traités par ac. zolédronique 4mg/mois
  - Absence d'aggravation de la fonction rénale / zolédronate

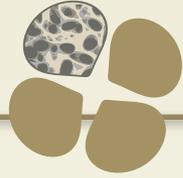
Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2011;29:1125-32.

Stopeck AT, Lipton A, Body J-J et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J. Clin. Oncol.* 2010;28:5132-9.

# Résumé (1/2)

- Forte prévalence de la MRC / pop. ostéoporotique
- Ne pas évaluer la fonction rénale sur le chiffre brut de créatininémie (formule MDRD)
- La combinaison de moyens pour évaluer le statut osseux est nécessaire (Radio, DEXA, marqueurs, PTH)
- La biopsie osseuse n'est nécessaire que dans certains cas particuliers

# Résumé (2/2)



## ● Traitement

- Optimisation des apports vitamino-calciques et mesures non médicamenteuses
- IRC stade 1-2 et 3 avec PTH normale: tous les traitements anti-ostéoporotiques semblent possibles
- Stade 3 avec PTH anormale : évaluer l'ostéodystrophie sous-jacente avant décision thérapeutique. Prudence avec les Bps IV.
- Stade 4 et 5 : pas données permettant de définir une CAT en général. Tous les traitements sont CI. Cas particulier à discuter avec le néphrologue en fonction de la sévérité des fractures et de l'évaluation osseuse globale