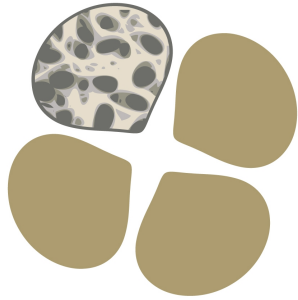


3^{ÈMES}

Rencontres



Nationales

ODISSEE

OSTÉOPOROSE: DIAGNOSTIC ET SUIVI DE LA SEVÉRITÉ

L'Ostéodystrophie rénale compliquée ou
non de fracture:
Physiopathologie et traitements

MH Lafage Proust

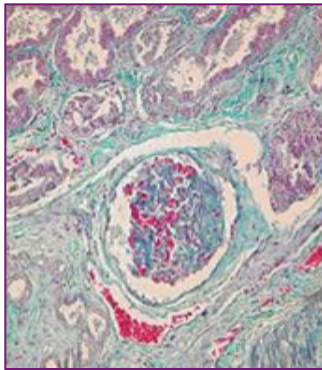
Avec la participation institutionnelle des laboratoires Lilly



Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses

CKD-MBD

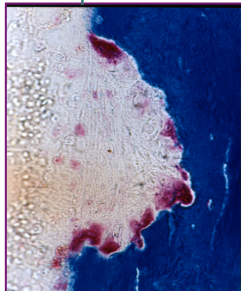
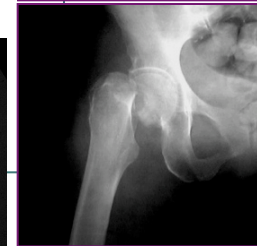
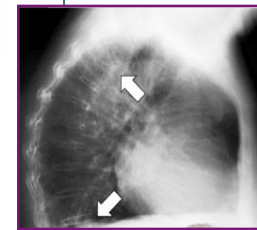
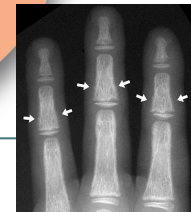
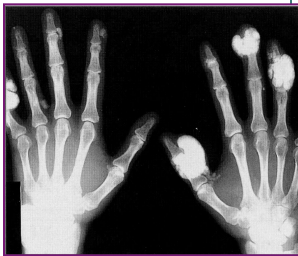
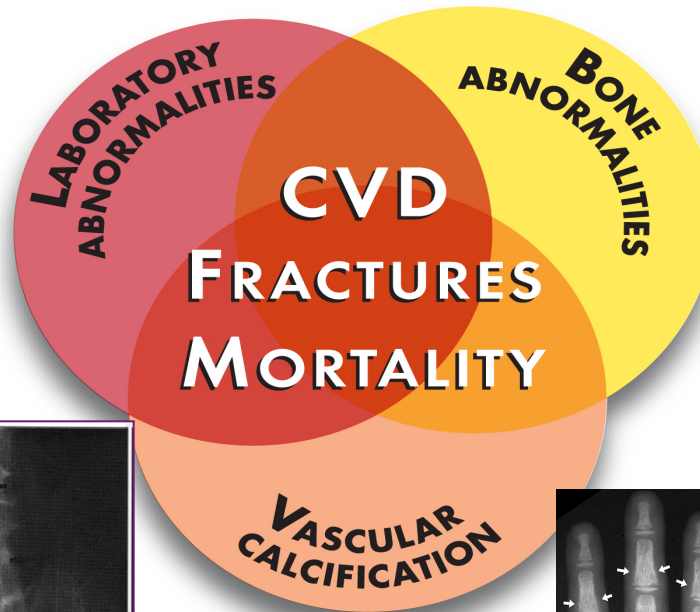
Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)



CHRONIC KIDNEY DISEASE— MINERAL AND BONE DISORDER

Renal Osteodystrophy

Turnover
Mineralization
Volume
Linear Growth
Strength



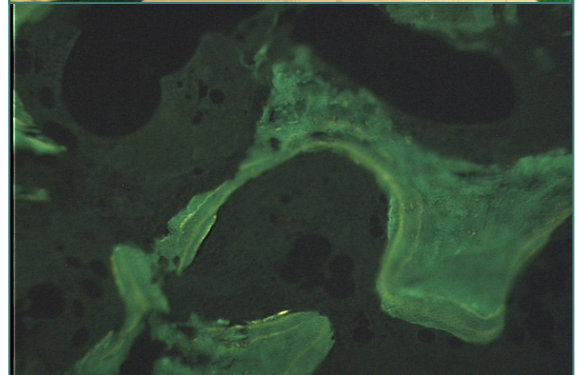
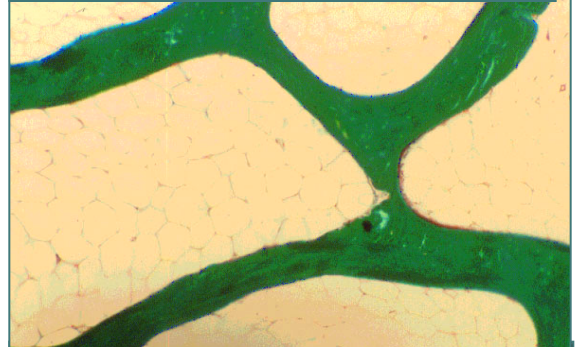
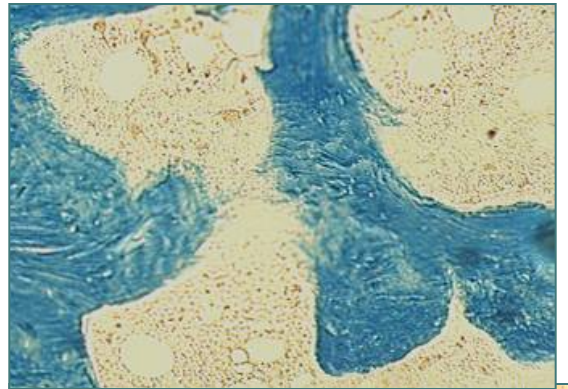
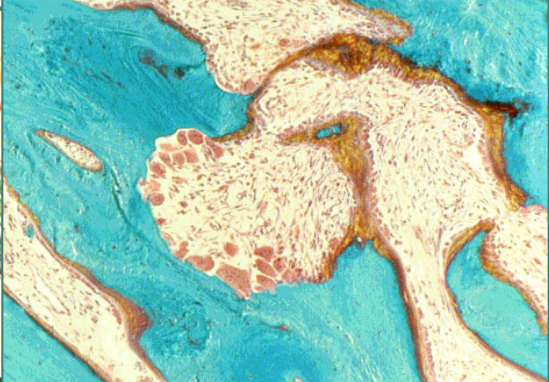
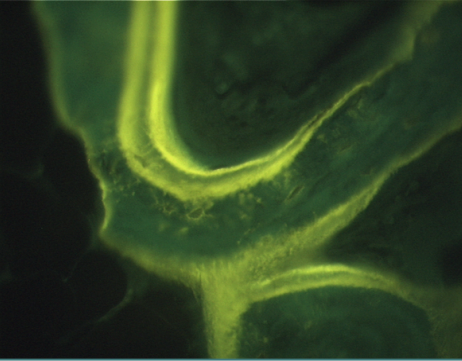
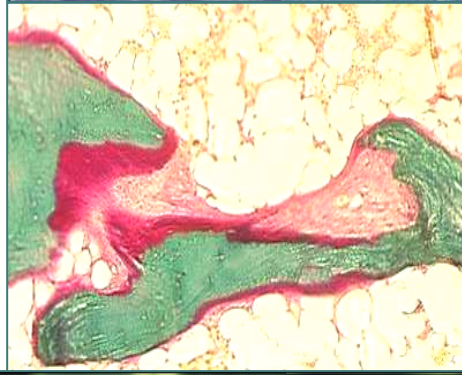
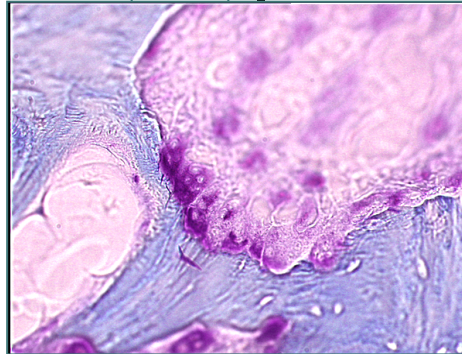
Le remodelage osseux est altéré dans l'IRC



Turnover

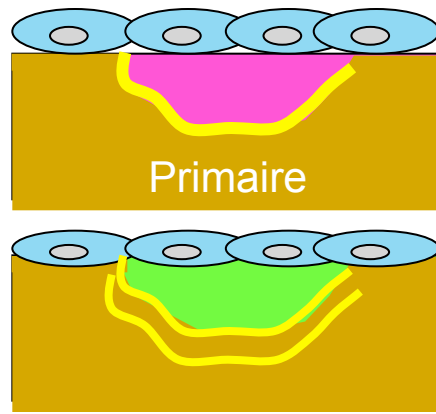


Normal



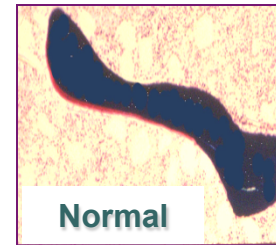
La minéralisation osseuse primaire et secondaire sont altérées dans l'IRC

La minéralisation osseuse primaire

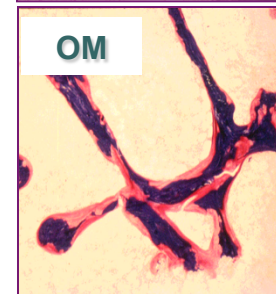


Primaire

≈ 100 j

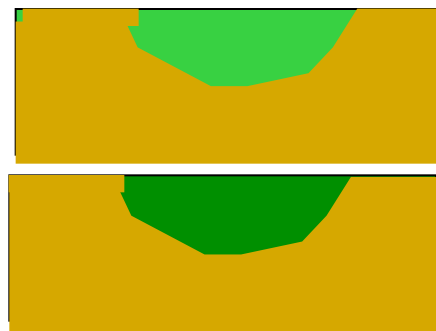


Normal

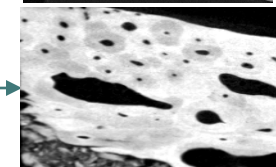
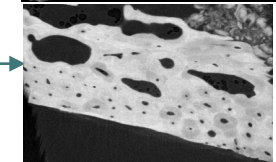
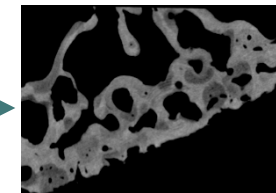
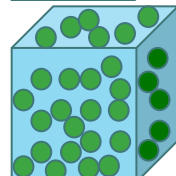
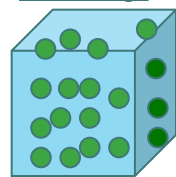
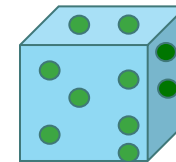


OM

La minéralisation osseuse secondaire



X mois -années



Turnover



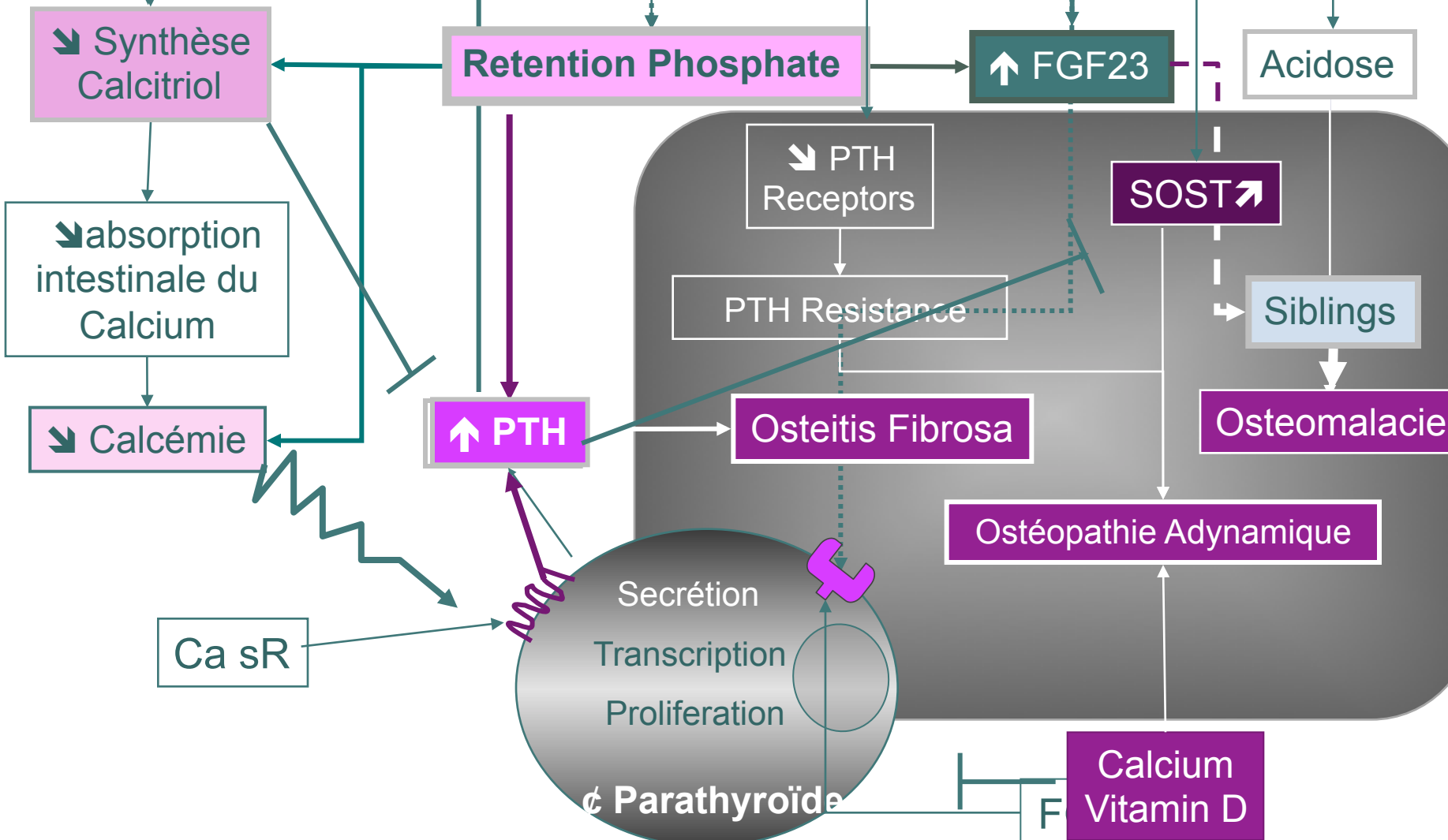
Normal



Physiopathologie



Maladie rénale chronique



Plusieurs stades d'HPT II dans l'IRC

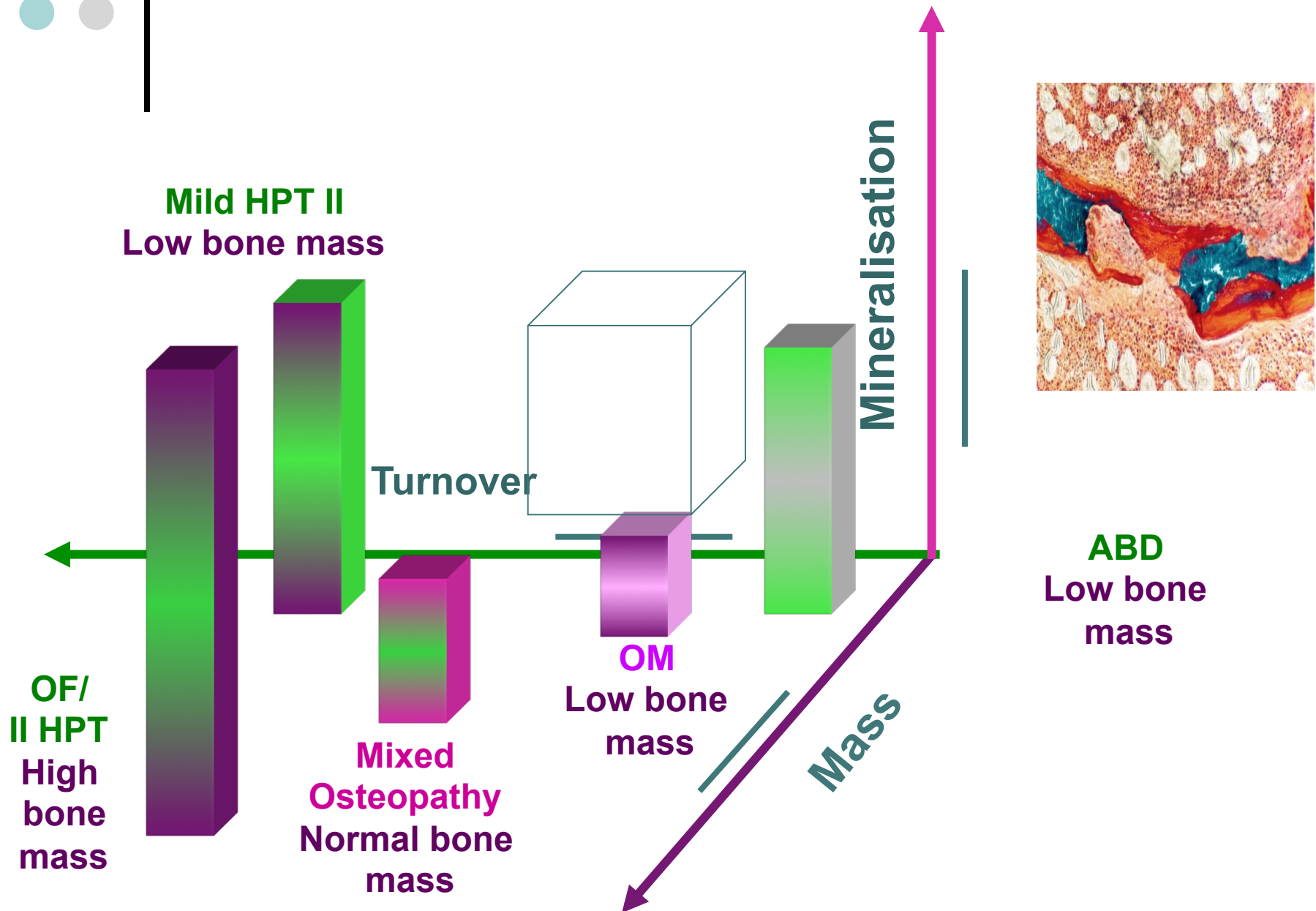
Tableau 1
Caractéristiques des patients ayant présenté les différentes formes cliniques d'hyperparathyroïdie, au moment du diagnostic et les thérapeutiques mises en œuvre les mois suivants.

	HPT SRO n = 28	HPT II n = 59	HPT III n = 11	Mixte n = 57	Résistante n = 3
Âge (ans)	68,4 ± 10	61,6 ± 16	65,6 ± 13	54 ± 15	41,1 ± 11*
Sexe féminin (%)	25	38	70	52	33
Ancienneté (mois)	38 ± 52	53 ± 86	63 ± 38	71 ± 83	96 ± 89
Diabète (%)	28	33	20	27	0
Non-caucasien (%)	32,1	31,7	10	23,6	67
IMC kg/m ²	27 ± 4	25,5 ± 6	24,3 ± 3	26,2 ± 5	20 ± 2
<i>Biologie initiale</i>					
Calcémie (mmol/L)	2,23 ± 0,12	2,17 ± 0,18	2,62 ± 0,1 *	2,29 ± 0,1	2,23 ± 0,1
Phosphatémie (mmol/L)	1,5 ± 0,3	1,44 ± 0,4	1,6 ± 0,4	1,55 ± 0,4	1,2 ± 0,26
PTH (pg/mL)	492 ± 159	658 ± 350	668 ± 240	705 ± 450	655 ± 270
Médiane (min-max)	456 (320-1050)	505 (420-2800)	646 (355-1000)	(368-3200)	708 (367-900)
PAO (µg/L)	11,1 ± 3,3*	30 ± 30	25,5 ± 12	37 ± 35	52 ± 7
CTX (µg/L)	1,5 ± 0,6*	2,9 ± 1,2	2,6 ± 1,2	4 ± 2	6,5 ± 1,6
PAL tot (UI/L)	168 ± 48	329 ± 200	232 ± 91	391 ± 277	396 ± 75
<i>Traitement des 24 mois suivants</i>					
Cinacalcet (%)	35,7	0	100	100	100
PTX n=(%)	0	0	4 (37)	4 (9)	3 (100)
Alfacalcidol (%)	21	100	50	87	100
Calcifediol ou colécalciférol (%)	100	100	100	100	100
CaCO ₃ (%)	35	100	50	77	100
Sevelamer ou Lanthanum (%)	53	30,5	50	46	33

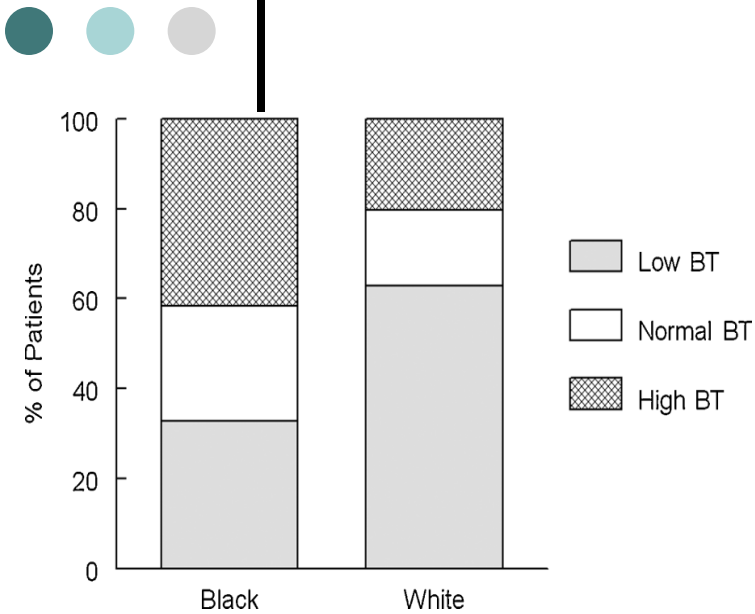
PTX : parathyroïdectomie ; PTH : hormone parathyroïdienne ; PAL tot : phosphatase alcaline totale ; PAO : phosphatase alcaline osseuse ; CTX : β-Cross-Laps.

*p < 0,05.

Classification KDIGO de l'ostéodystrophie rénale

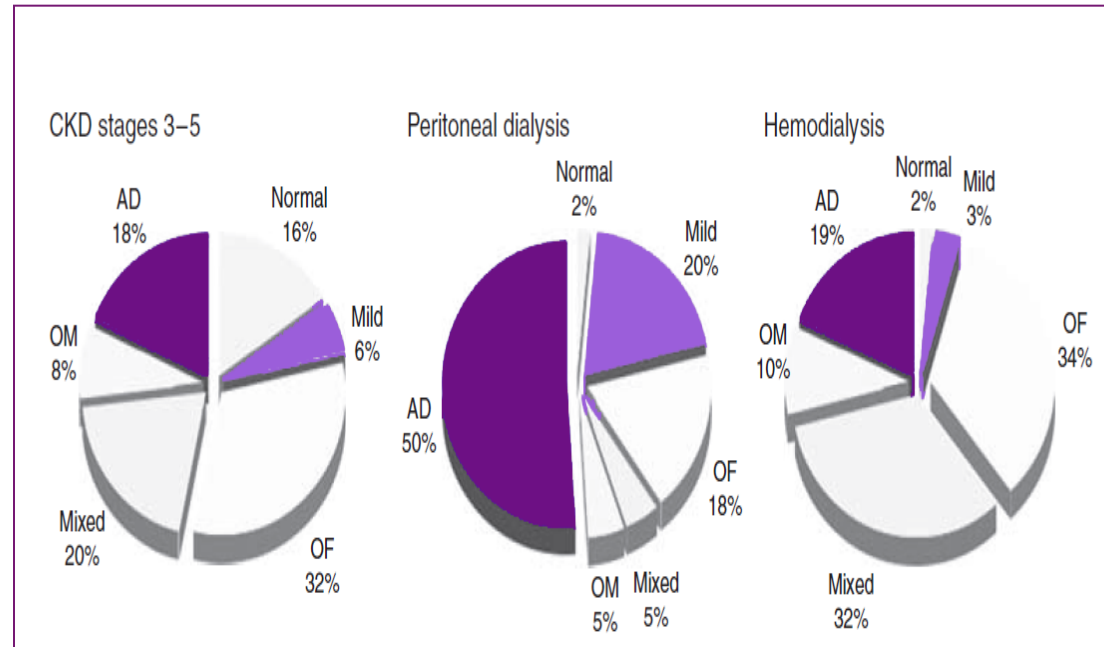


Profil de l'ODR chez les patients IRC



OM=21 Autres=609

Age (years)	51 ± 4	56 ± 4
Males (%)	52.4	47.6
Dialysis vintage (months)	75 ± 9	49 ± 2
Diabetics (%)	14.3	21.4
Vitamin D treatment (%)	30.0	23.5
Phosphate binders		
Calcium-containing phosphate binders (%)	57.9	68.5
Noncalcium, nonaluminum phosphate binders (%)	21.1	21.7
No phosphate binder (%)	21.1	9.8
Serum calcium level (mg/mL)	8.70 ± 0.22	9.22 ± 0.04
Serum phosphorus level (mg/mL)	4.76 ± 0.30	5.39 ± 0.07
Serum alkaline phosphatase level (U/L)	206 ± 30	148 ± 7.61
Plasma parathyroid hormone level (pg/mL)	502 ± 110	320 ± 15.5



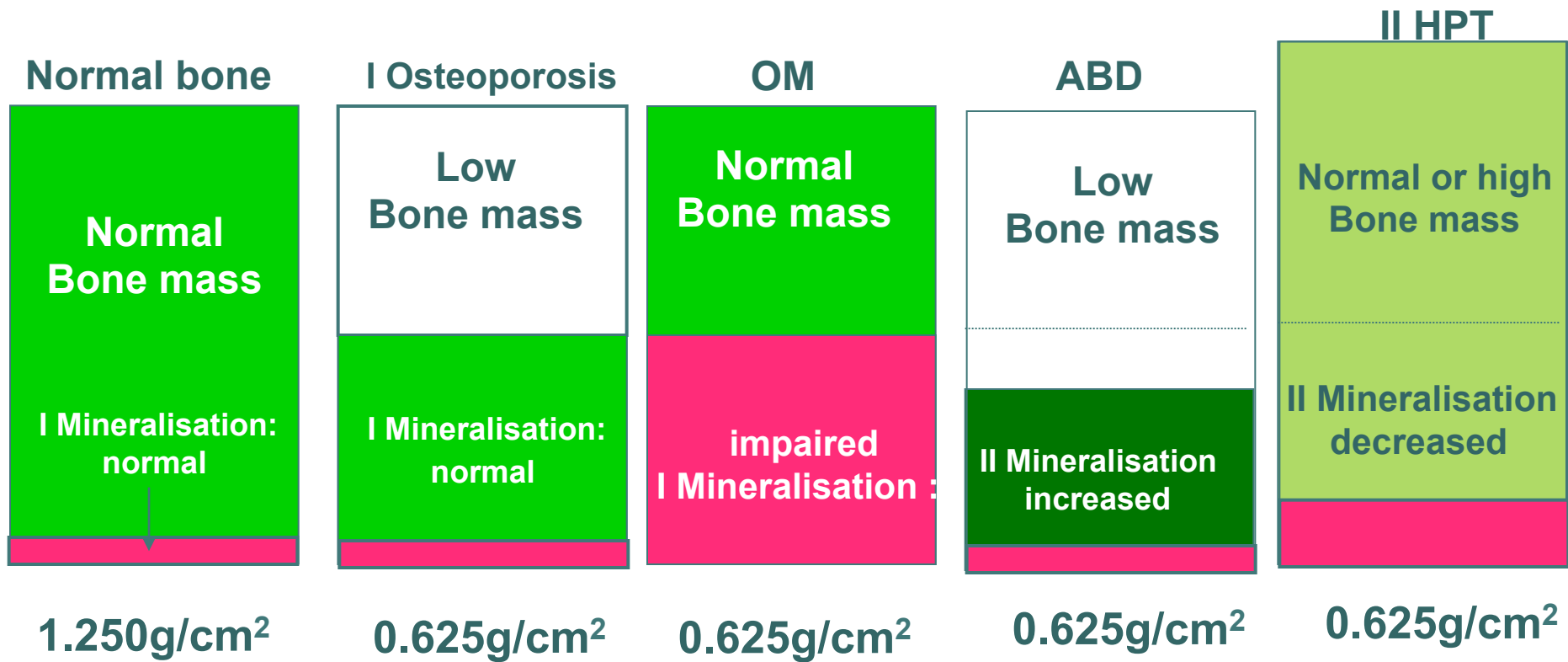
Kidney International (2009) **76** (Suppl 113), S22-S49.

RENAL OSTEODYSTROPHY: A NEW APPROACH

630 BO entre 2003 et 2008

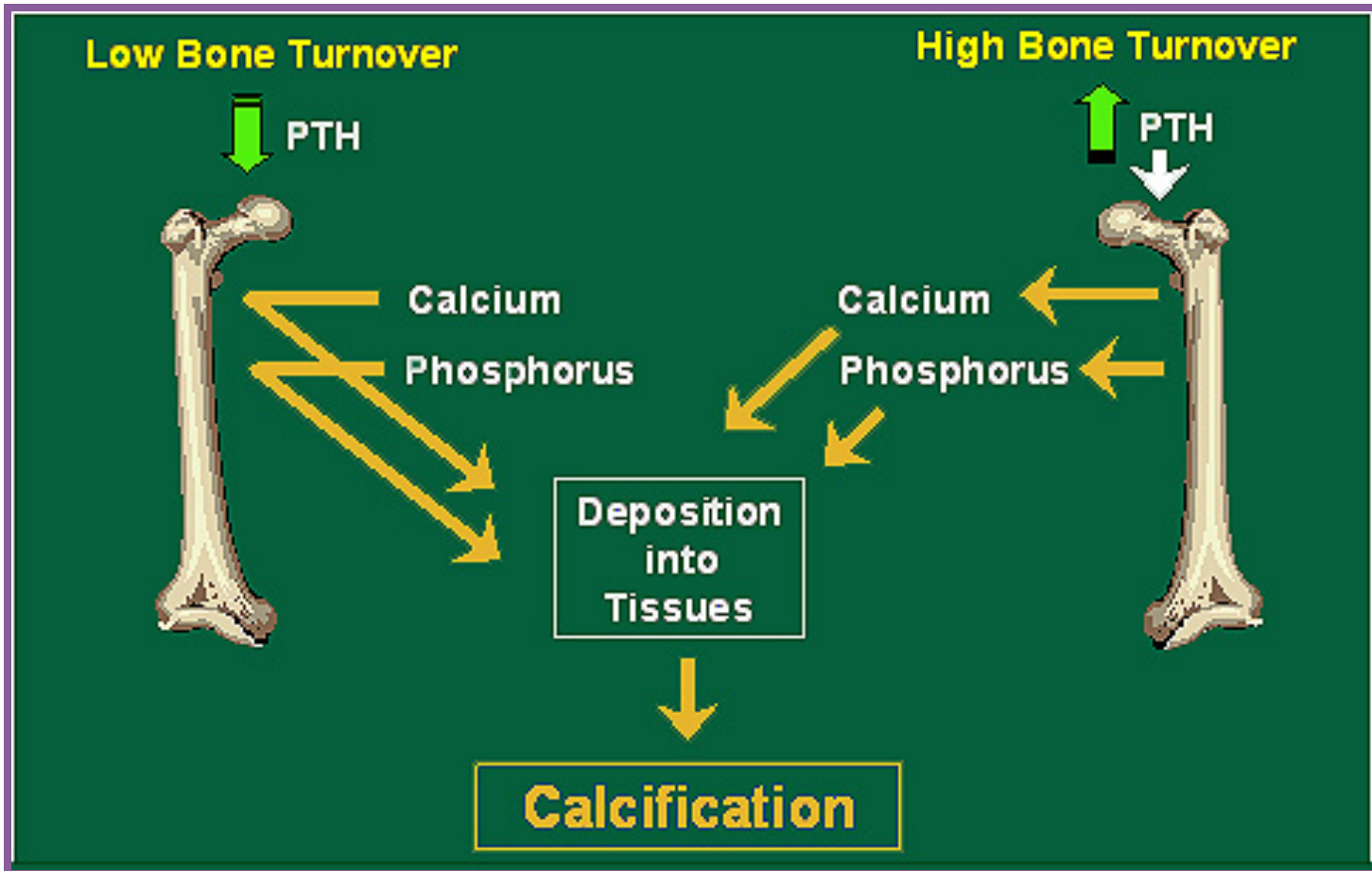
Conséquences pour l'interprétation de la DMO chez l'IRC?

DMO \neq masse OSSEUSE minéralisée

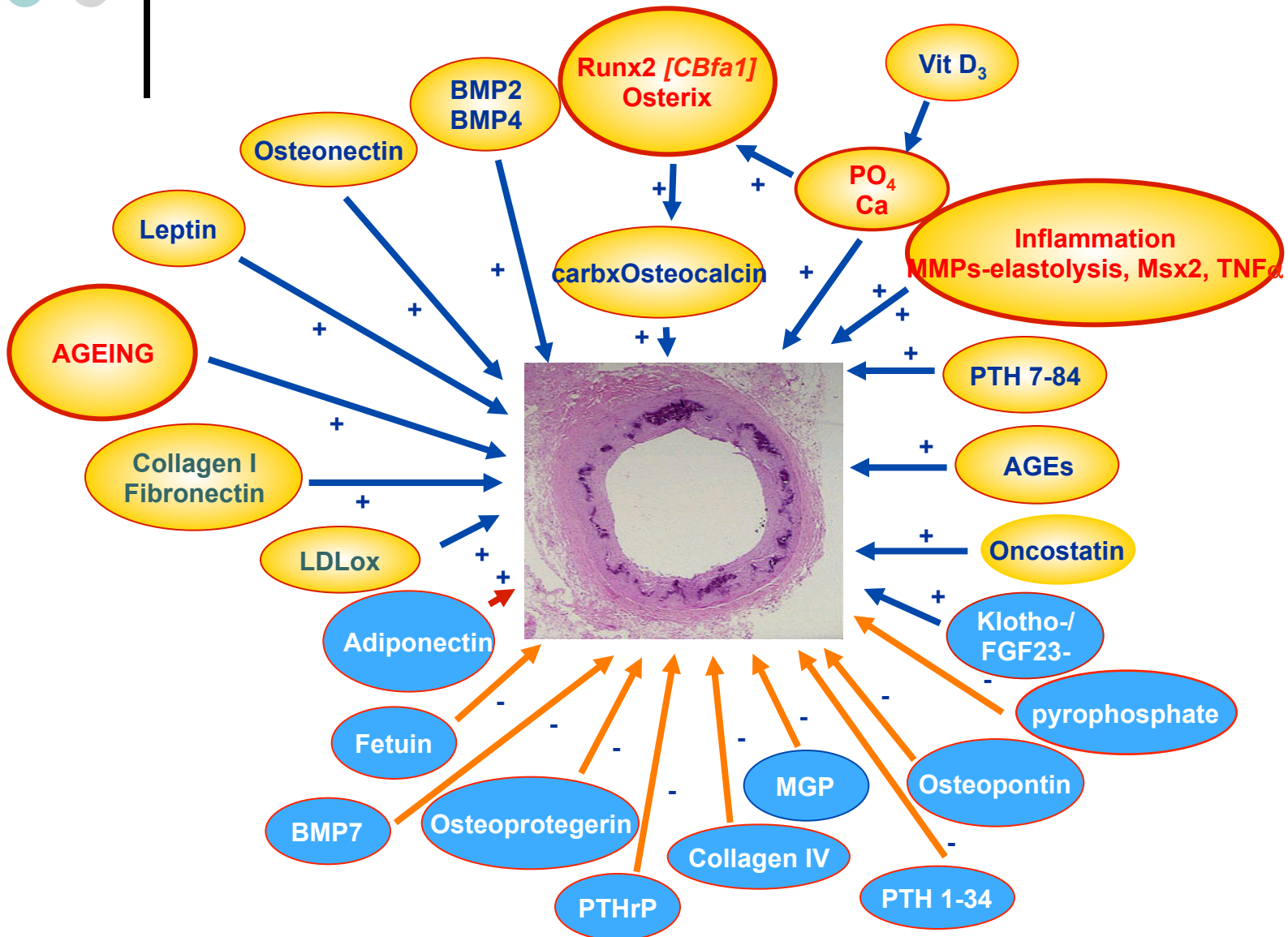


MAIS DMO basse est un signe de fragilité osseuse

ODR et Calcifications vasculaires: l'état



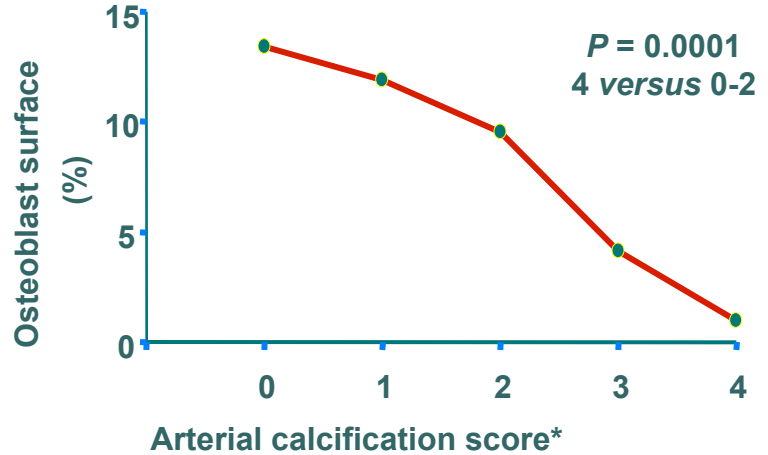
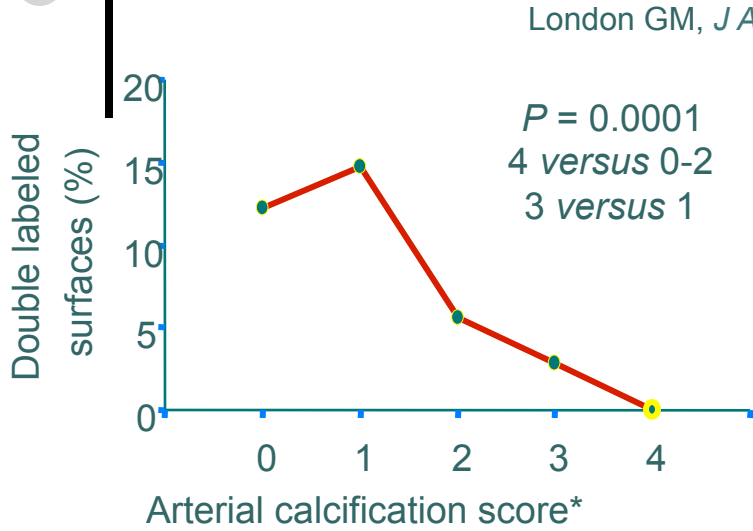
Inducteurs (+) & inhibiteurs (-) des calcifications vasculaires



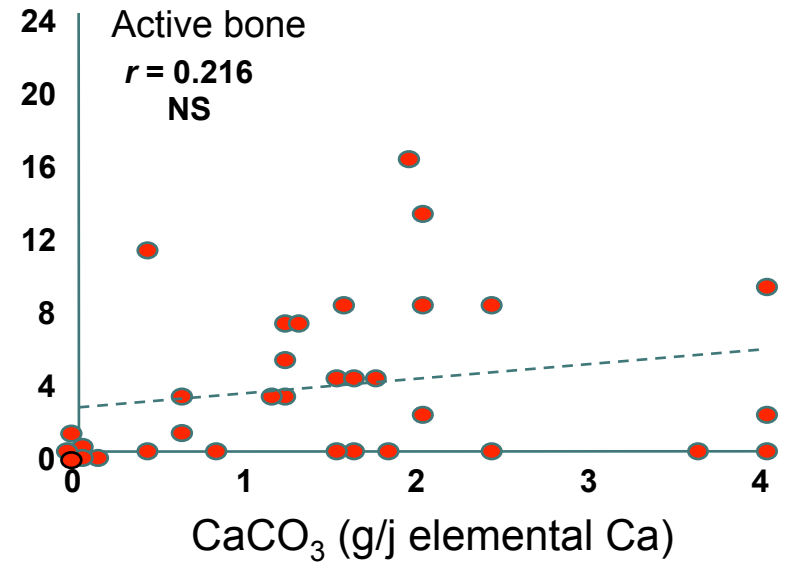
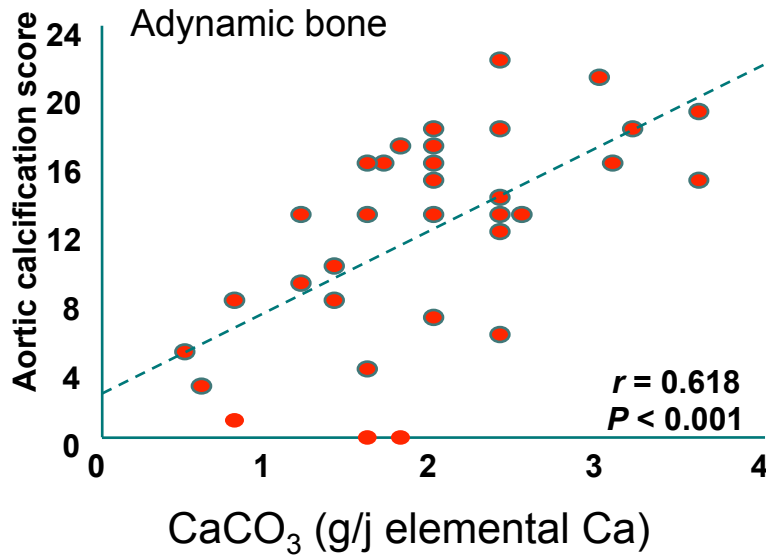
L'ostéopathie adynamique est associée aux calcifications vasculaires



n = 58

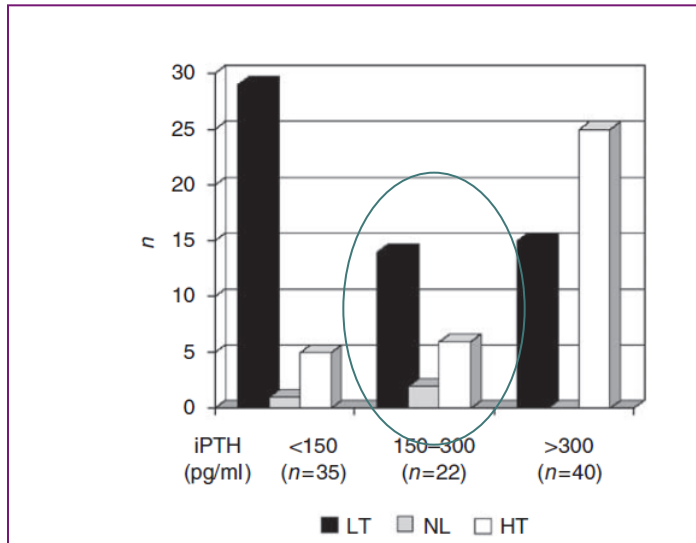


London GM et al *JASN* 2008



ROD profil d'ODR en fonction de la PTH sérique

KDOQI : PTH : 150-300 pg/ml



	PTH< 150	PTH>300
Sensitivity	50%	70%
Specificity	85%	75%
+ predictive value	83 %	62 %

KDIGO recommendations: 120pg/ml <PTH<500pg/ml

À coupler avec le dosage de la Ph alc osseuse pour meilleure évaluation de l'ostéodystrophie rénale

PTH et fractures?

Characteristic (n/N pts)	RR of hip fracture (95% CI)	RR of any fracture (95% CI)
PTH, per 200 pg/ml higher	0.95 (0.79, 1.14)	1.09* (1.01, 1.17)
< 150 (3523/8162)	1.27 (0.78, 2.06)	1.05 (0.80, 1.38)
150-300 (2267/8162)	1.00 (Ref.)	1.00 (Ref.)
301-600 (1524/8162)	1.19 (0.63, 2.26)	1.24 (0.88, 1.76)
601-750 (295/8162)	0.33 (0.05, 2.37)	0.86 (0.41, 1.77)
751-900 (185/8162)	0.62 (0.08, 4.87)	1.03 (0.35, 3.08)
>900 (368/8162)	1.14 (0.34, 3.80)	1.72* (1.02, 2.90)

-Time of PTH measurement?
-PTH Kinetics?

Jadoul et al, *Kidney International* (2006) 70, 1358–1366.

Table 16 | Relationship between fractures and PTH in patients with CKD-MBD

Author, year	N	Relationship between fractures and PTH
Coco (2000) ⁹⁰	1272	High risk with low PTH
Stehman-Breen (2003) ²⁰⁴	4952	No relation
Block (2004) ²⁰⁵	40,538	Weak direct association, $P=0.035$
Danese (2006) ⁸⁹	9007	Higher risk with low or high PTH
Jadoul (2006) ²⁰⁶	12,782	RR=1.7 if PTH > 900
Mitterbauer (2007) ²⁰⁷	1774	No relation

CKD-MBD, chronic kidney disease-mineral and bone disorder; PTH, parathyroid hormone; RR, relative risk.



Marqueurs du remodelage et fractures?

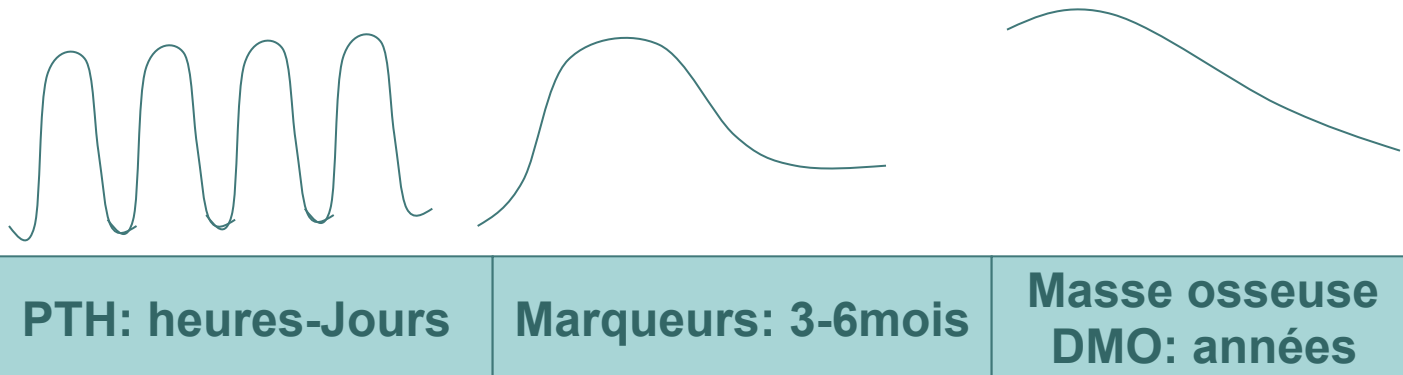
IRC stade 5

Kaji H, Suzuki M, Yano S et al (2002) Risk factors for hip fracture in hemodialysis patients. Am J Nephrol 22:325–331: association fracture/avec PAL élevée

Jamal S, Chase C, Goh Y, Richardson R, Hawker G (2002) Bone density and heel ultrasound testing do not identify patients with dialysis-dependent renal failure who have had fractures. Am J Kidney Dis 39:843–849: pas d'association avec la PAL

Nickolas TL, Stein E, Cohen A, Thomas V, Staron RB, McMahon DJ, Leonard MB, Shane E. (2010) Bone mass and microarchitecture in CKD patients with fracture. J Am Soc Nephrol 21(8):1371–80
P1NP et TRAP 5b association avec fractures (n=82)

Cinétiques de variations des paramètres du statut osseux chez l'IRC



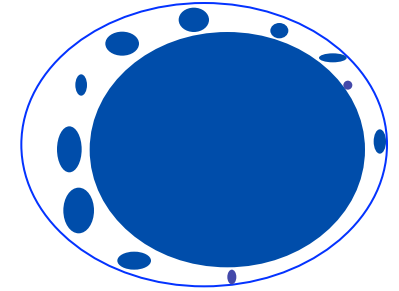
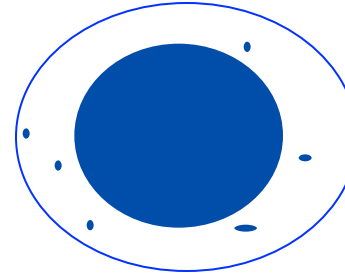
Conséquences des anomalies du remodelage osseux sur la masse osseuse

Turnover élevé:

Dans la population générale:

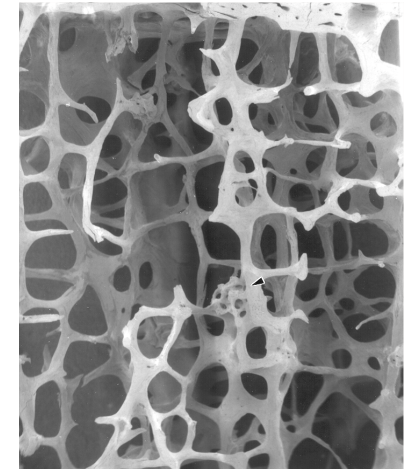
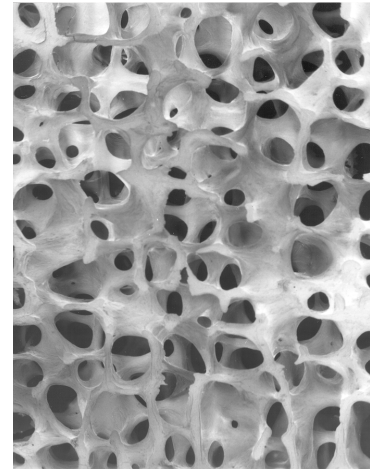
Os cortical

↗ Porosité
↘ Amincissement



Os trabéculaire

↘ Connectivité

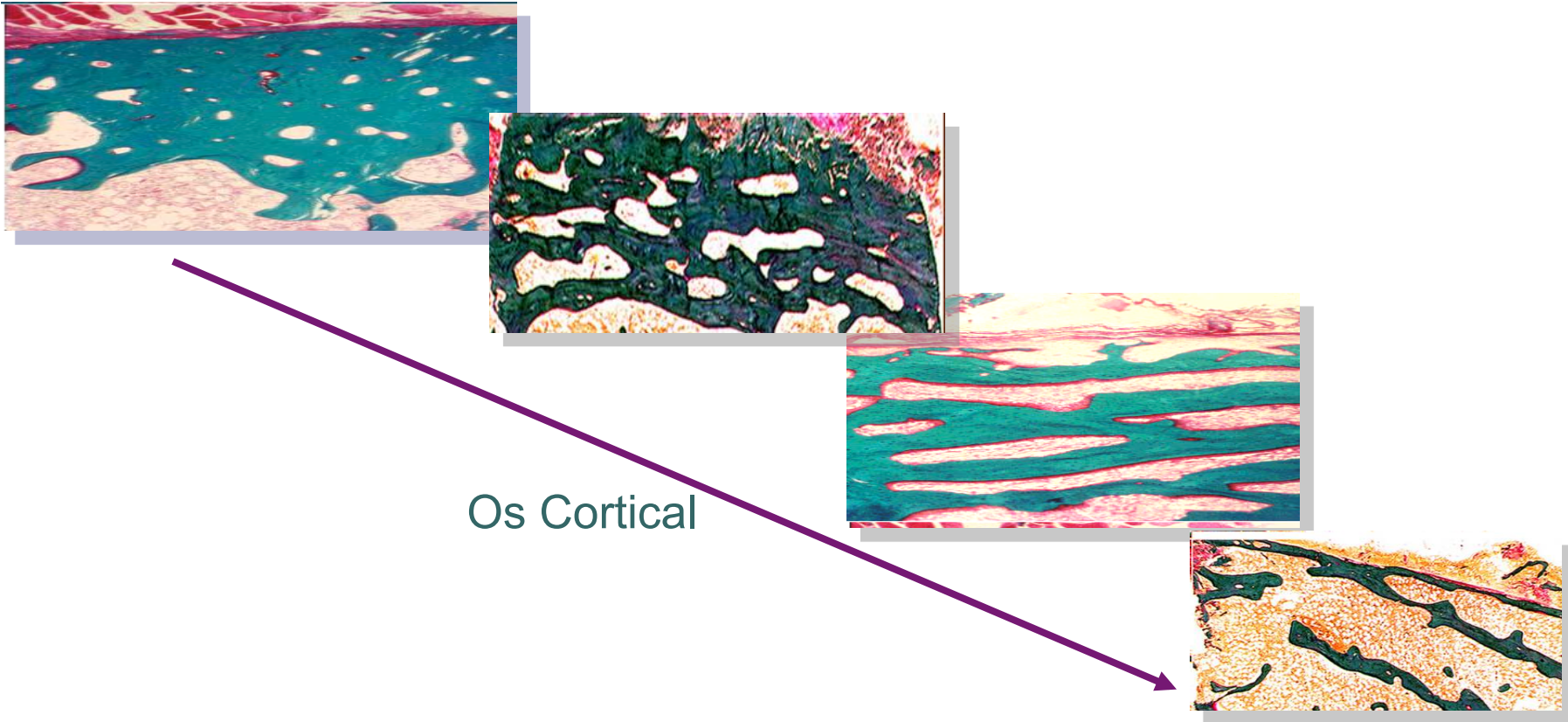


↘ Résistance mécanique

Dempster et al. *Bone* 9: 247-250, 1989

Bell et al. *Calcified Tissue Research* 1: 75-86, 1967

L'ODR induit une altération sévère de l'os cortical

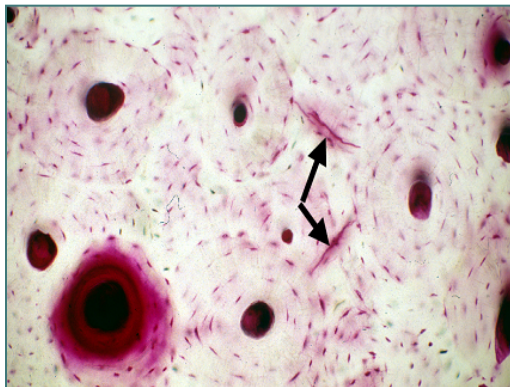


Confirmé par des études Histo, pQCT, HRpQCT, DEXA

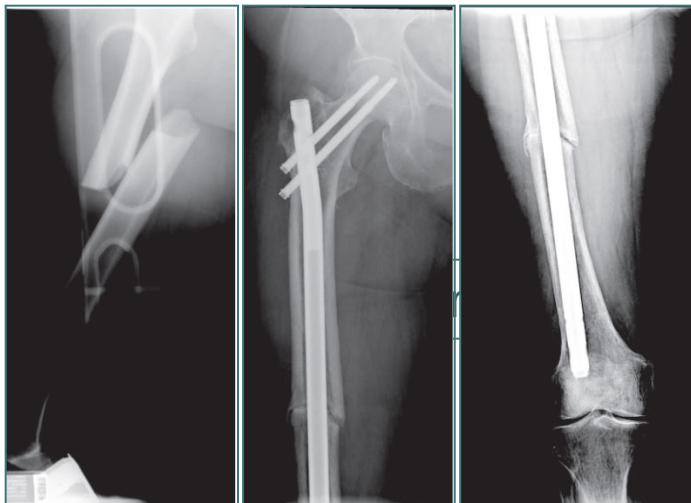
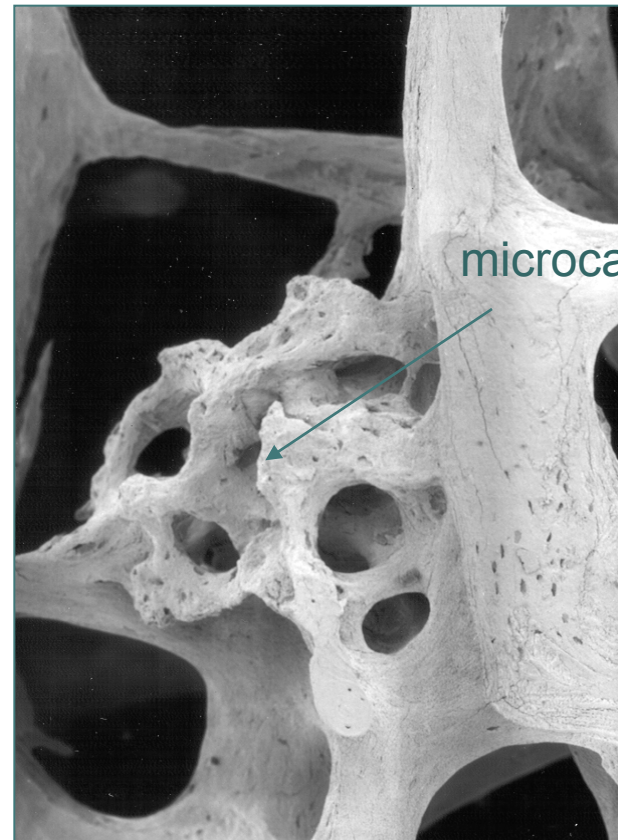
Conséquences des anomalies du remodelage osseux sur la masse osseuse

Turnover bas:

microcracks

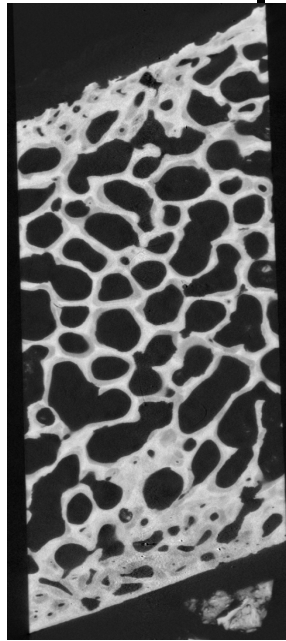


Komatsubara S et al . J Bone Miner Res 18: 512-520, 2003

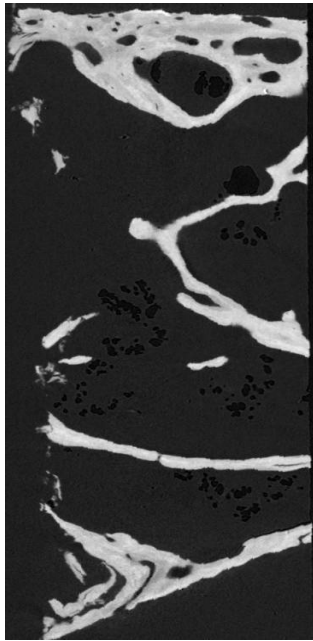


Pas de données sur des os de patients IRC avec ostéopathie adynamique

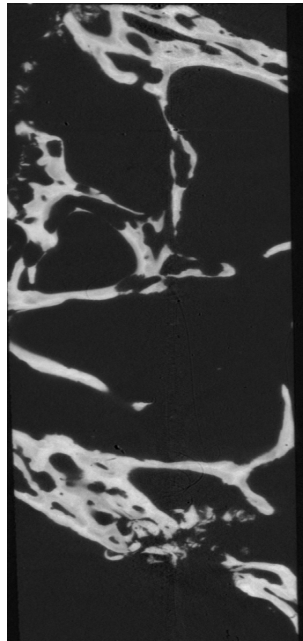
Relation entre masse et microarchitecture osseuse et remodelage



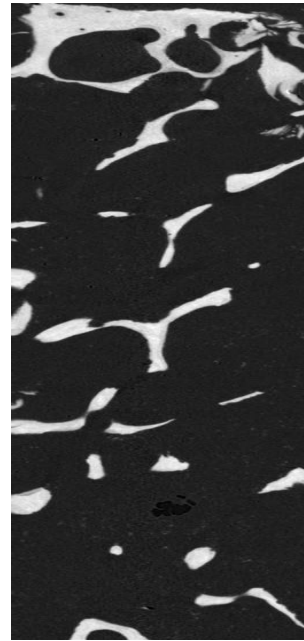
ABD



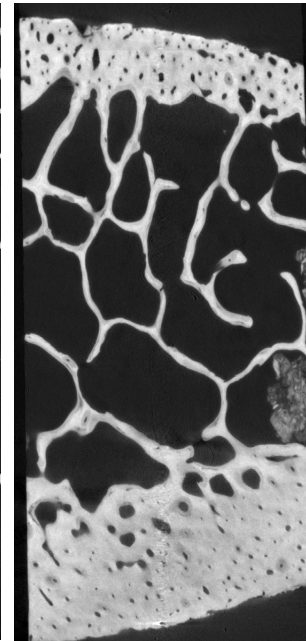
II HPT



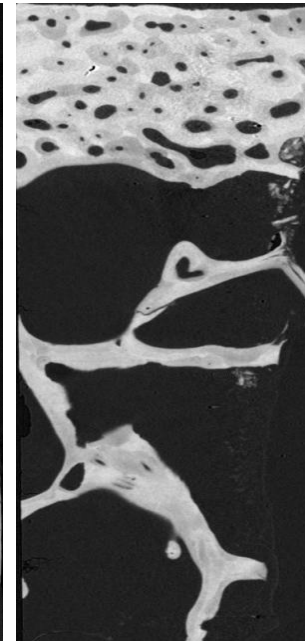
ABD



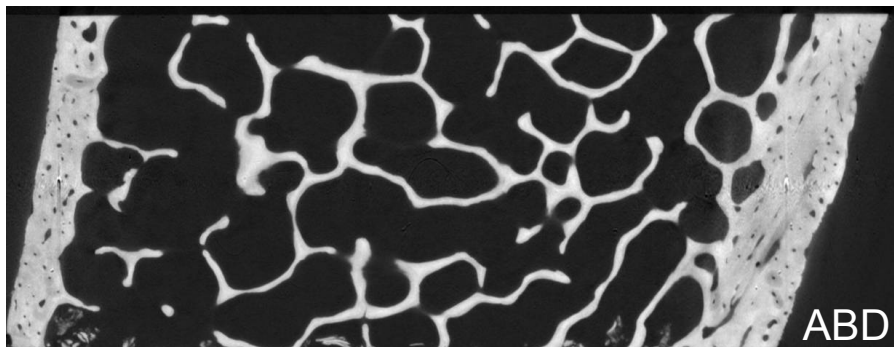
II HPT



II HPT



II HPT



ABD

-Microarchitecture:

Trabecular: number, connectivity

Cortical: thickness/porosity



Les patients insuffisants rénaux ont une fragilité osseuse accrue induisant des fractures

-Chez les hommes (RR=4.44)

-Chez les femmes (RR=4.40)

- La mortalité a un an après une fracture de hanche est de 64% (comparée a une mortalité de 15-20% chez les patients non dialysés)

-Les patients fracturent 16 à 13 ans avant les sujets non urémiques



Quels traitement de la fragilité osseuse chez l'IRC

- TTT des troubles du métabolisme du calcium et du phosphate
- TTT de l'ostéoporose

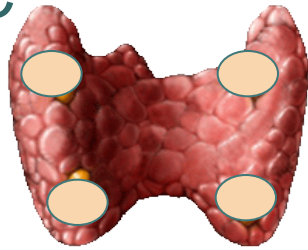
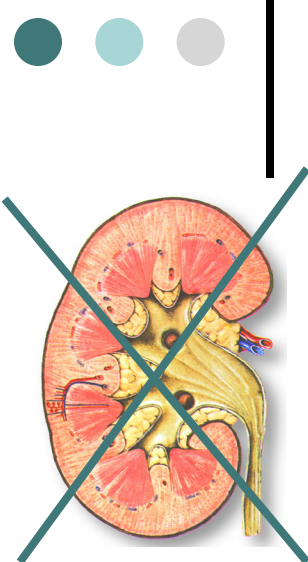


Quels traitement de la fragilité osseuse chez l'IRC

- TTT des troubles du métabolisme du calcium et du phosphate

- TTT de l'ostéoporose

Les troubles du métabolisme phosphocalcique dans L'IRC



cinacalcet

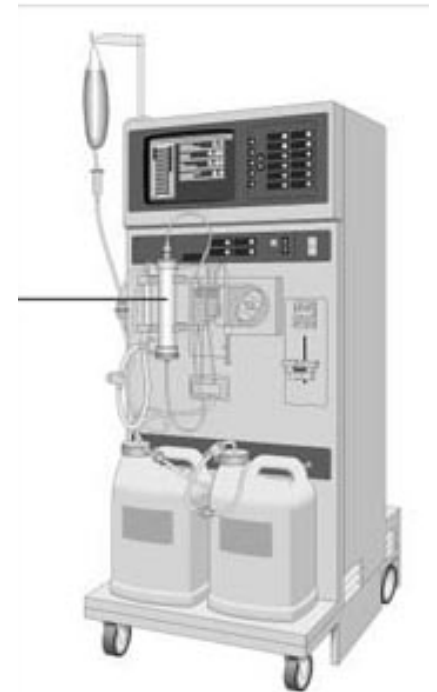
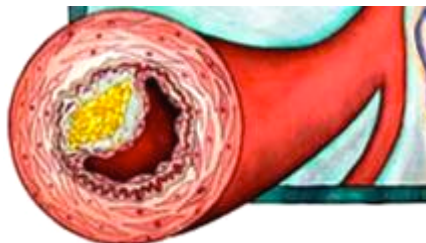
Parathormone ↑

↓ Phosphate alimentaire

Sevelamer - Régime
Lanthanum - Chélateurs

+ Calcium

+ Vitamine D:
naturelle/ active





Quelle vitamine D?

Patient de 56 ans diabétique, obèse , HTA, ATCD d'hémiplégie

Clairance estimée a 42ml/mn

PTH 850

Ca 1,8mmol/l

P 1mmol/l

PAO: 78, PAL 545UI

25OH:<8

ZYMAD 200 000 UI : une ampoule toutes les 3 semaines 3 fois puis tous les mois

Calcium 3g /J pdnt 3 mois, puis 2g/j pdt 6 mois

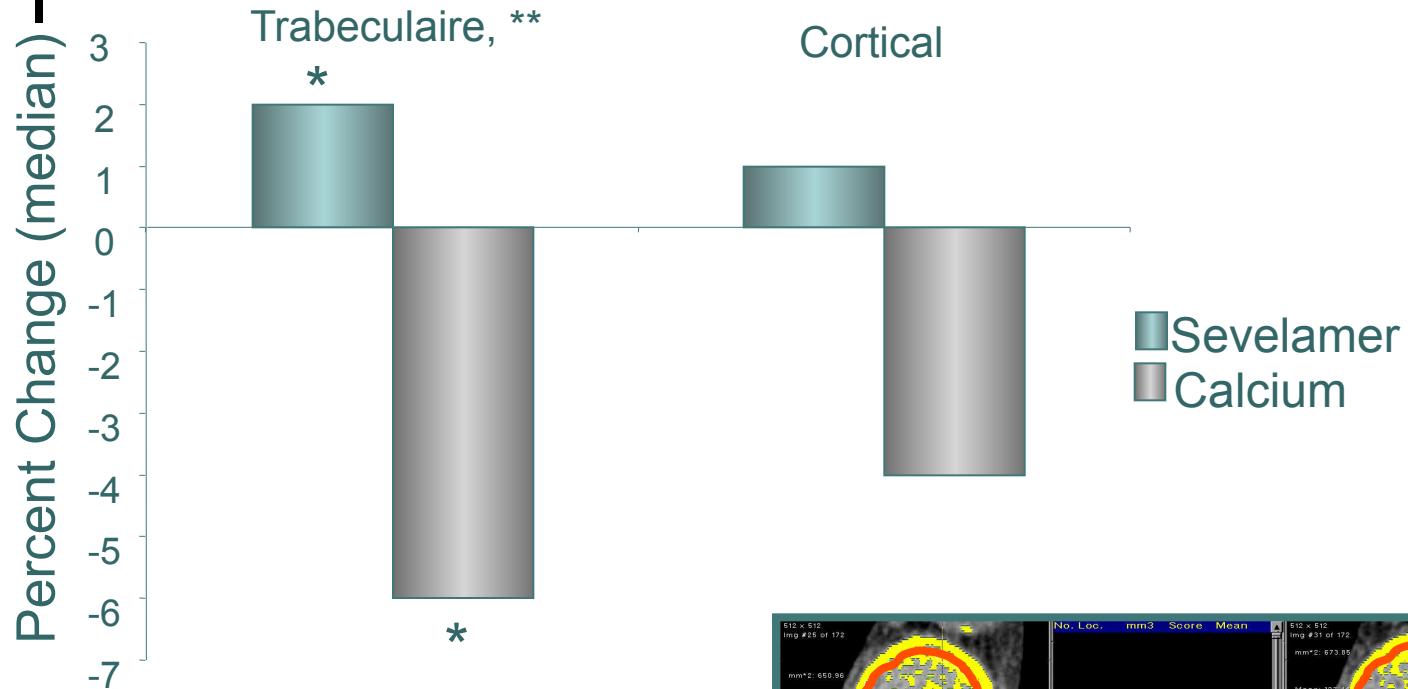
Puis 1,5g/j

La PTH est passée a 530, 450, 340, 250, 178, 92, 75 en 8 mois

Les PAO se sont normalisées en 6 mois

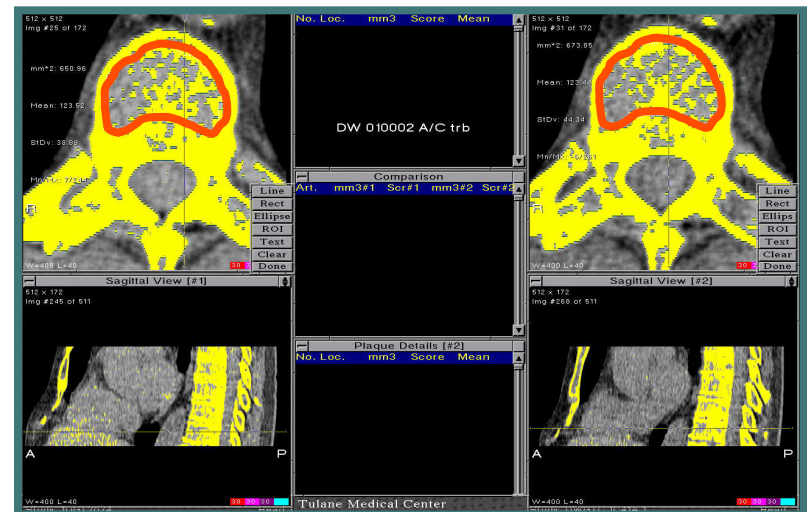
Sevelamer (ex Renagel) RENVELA

% Changement en DMO Corticale et Trabeculaire à 2 ans

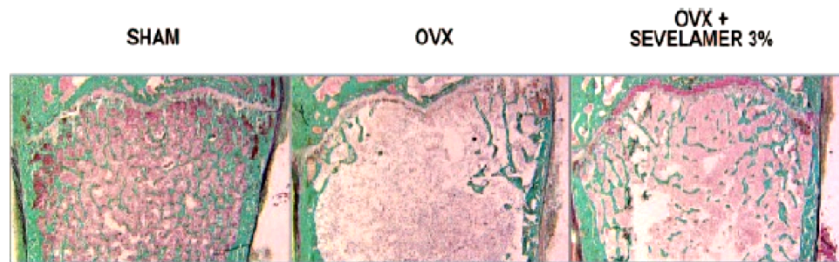


Sevelamer 3,5 € (3cp/ jour)

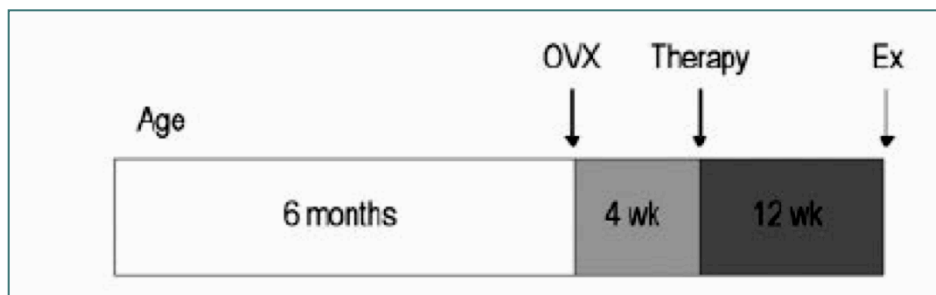
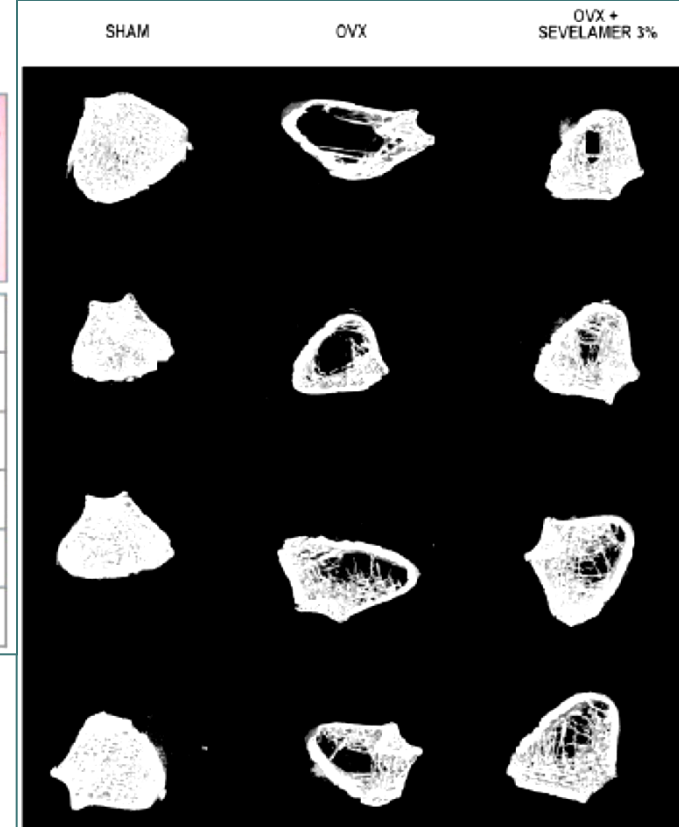
* Wilcoxon signed rank test, within group $p < 0.05$
 ** Wilcoxon rank sum test, between group $p < 0.05$



Sevelamer restaure la perte osseuse secondaire a l'ovariectomie



	SHAM	OVX	OVX + SEVELAMER 3%
dL.Le (mm)	1.8 ± 0.12*	0.89 ± 0.46	1.7 ± 0.64*
IrL.Th (µm)	11.03 ± 1.39	9.44 ± 1.21	10.30 ± 1.66
MAR (µm/d)	1.25 ± 0.14*	0.90 ± 0.12	1.83 ± 0.17*
BFR/BS (µm ³ /µm ² /yr)	110.86 ± 20.36*	101.53 ± 22.48	175.45 ± 39.50*
BFR/BV (%/yr)	645.78 ± 60.53*	458.72 ± 98.41	574.64 ± 87.77*
BFR/TV (%/yr)	34.55 ± 6.23*	15.97 ± 5.26	17.19 ± 9.78





Lanthanum (Fosrenol)

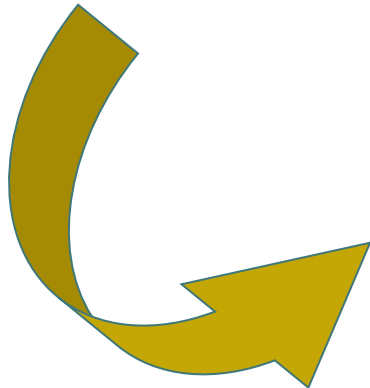
- Chélateur non calcique du phosphate permet de réduire la charge calcique et de contrôler la phosphatémie.

- Lanthanum vs Ca carbonate chez 63 Pts

- Moindre incidence de l'ABD et d'HPT II ds le groupe lanthanum

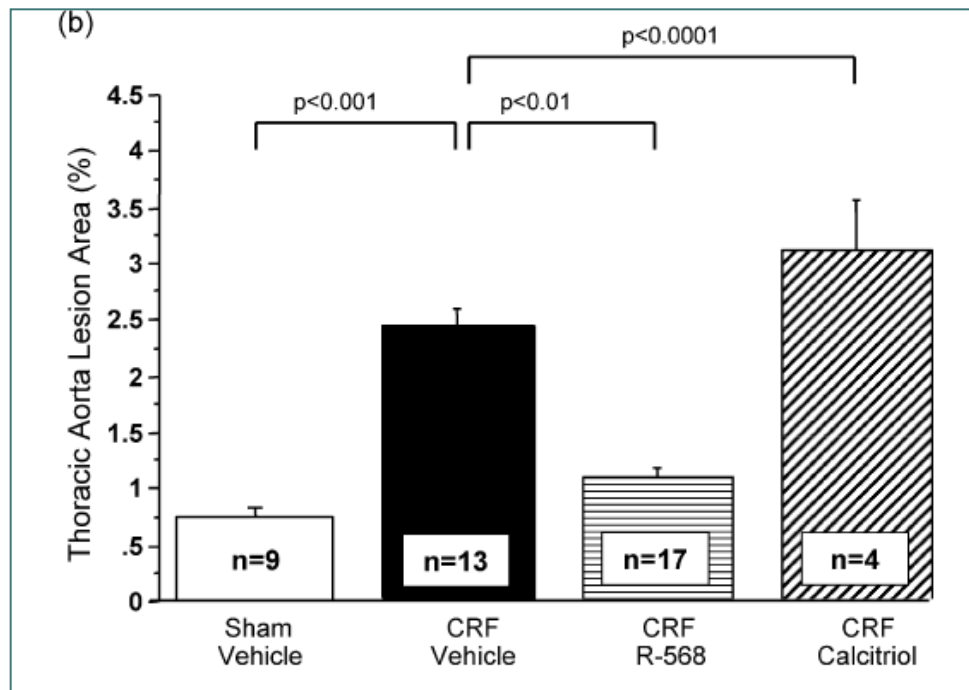
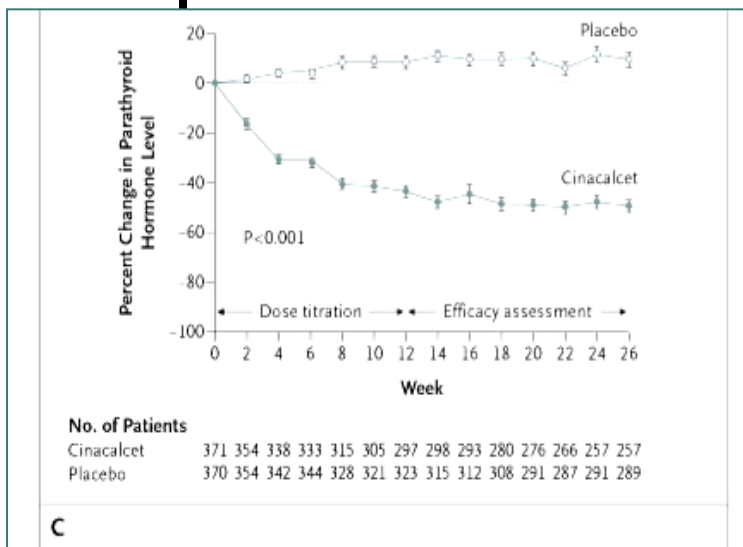
- Pas d' OM dans les deux groupes

- D'Haese et coll, KI 2003



Effets ? sur la perte osseuse et les calcifications vasculaires?

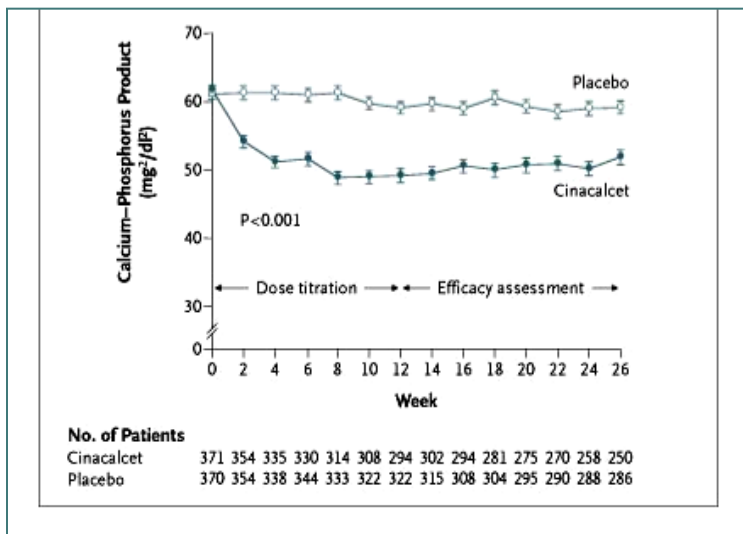
Calcimimétiques: MIMPARA



Ivanovski et al Atherosclerosis 205 (2009) 55–62
ApoE -/- Mice

↓ Hospitalisation pour Fracture (RR 0.46, 95% CI 0.22-0.95),

Cunningham J et al, Kidney Int. 2005; 68(4):1793



Effet du cinacalcet sur le remodelage osseux de patients CKD5D

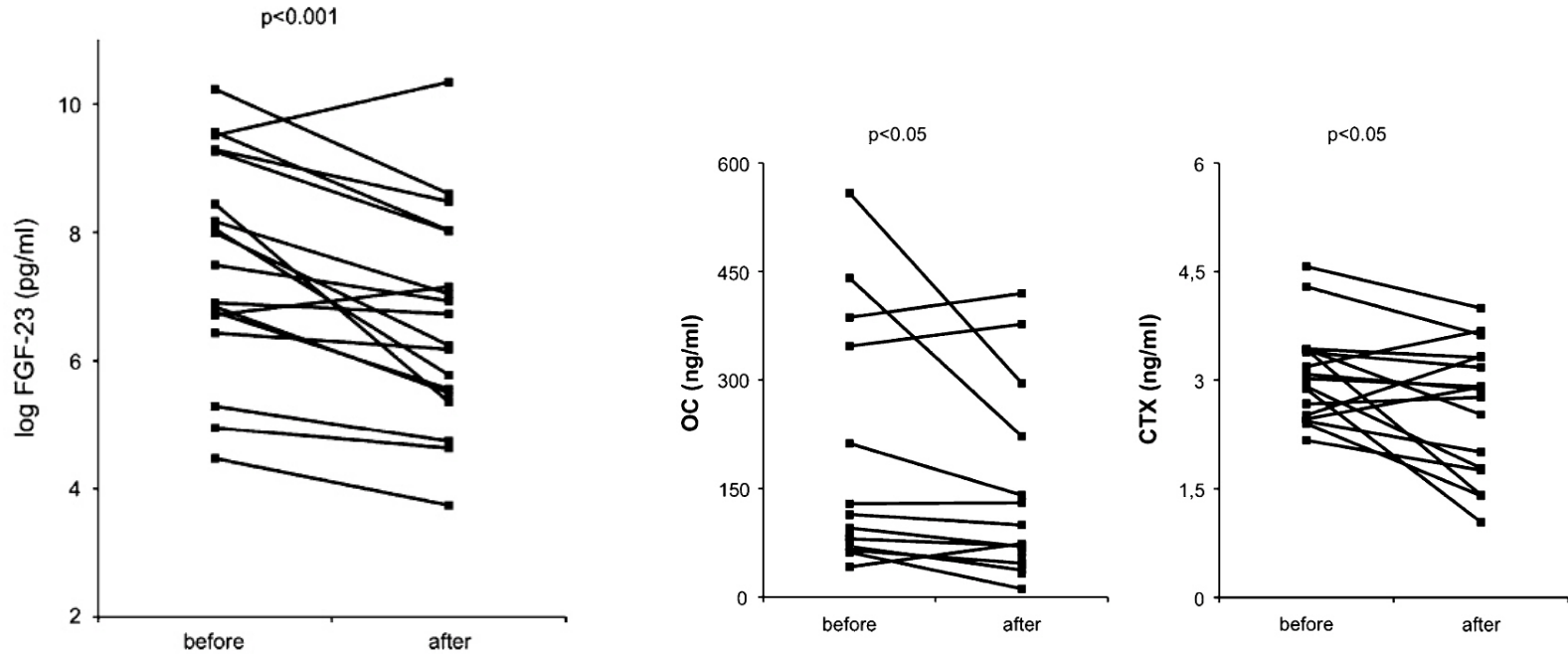


Fig. 1 Log FGF-23 level before and after 6-month treatment with cinacalcet

34 patients HD, PTH > 400 pg/ml à J0, 18 pts à 6 mois, pas de changement des doses de Vit D ou de chélateurs de phosphate, 3g Ca /j, 0.25 1-alpha, La PTH 900 à 400 en mU

↓ Hospitalisation pour Fracture (RR 0.46, 95% CI 0.22-0.95),
Cunningham J et al, Kidney Int. 2005; 68(4):1793

Effet du cinacalcet sur le remodelage osseux de patients greffés

58 patients greffés, sous cinacalcet 1an

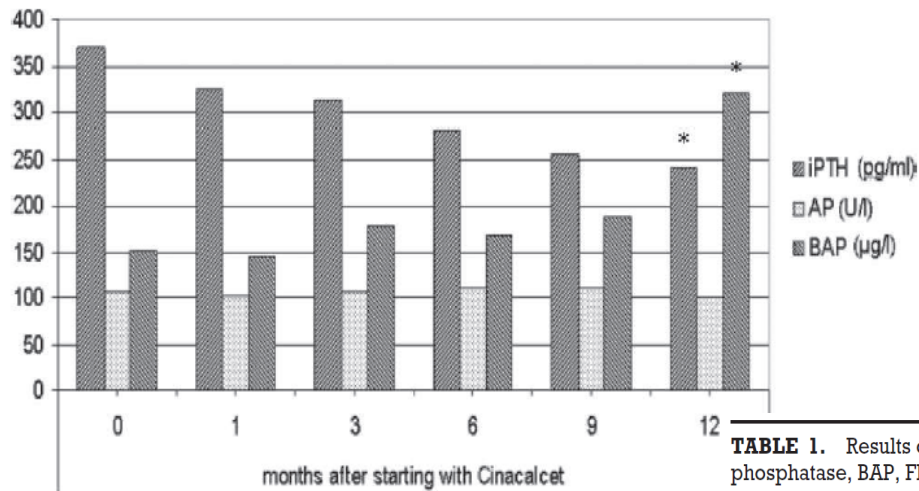


TABLE 1. Results of measuring PTH, serum creatinine, eGFR, serum Ca^{2+} (adjusted for protein), serum PO_4 , alkaline phosphatase, BAP, FE_{Ca} , and FE_{PO_4} without and with cinacalcet, Cy, and tacrolimus

	Before	1 mo	2 mo	3 mo	6 mo	9 mo	12 mo
PTH (ng/mL)	371 ± 279	324 ± 263	308 ± 221	310 ± 218	282 ± 282	256 ± 171 ^a	241 ± 184 ^a
Serum Ca^{2+} (mmol/L)	2.73 ± 0.22	2.58 ± 0.25 ^b	2.59 ± 0.23 ^c	2.55 ± 0.25 ^b	2.58 ± 0.24 ^b	2.55 ± 0.19 ^b	2.56 ± 0.19 ^b
Serum PO_4 (mmol/L)	1.02 ± 0.31	1.15 ± 0.32 ^a	1.11 ± 0.35	1.1 ± 0.33	1.13 ± 0.35	1.18 ± 0.38 ^a	1.15 ± 0.39 ^a
Serum creatinine (µmol/L)	180 ± 70	196 ± 76 ^b	192 ± 74 ^a	191 ± 72 ^c	186 ± 88	185 ± 88 ^a	193 ± 89 ^b
Δ creatinine increase (%)		10 ± 16	5 ± 13	6 ± 14	6 ± 23	9 ± 28	12 ± 21
eGFR (mL/min)	43 ± 19	40 ± 18 ^c	39 ± 16 ^c	40 ± 16 ^a	41 ± 18 ^c	40 ± 17 ^b	40 ± 18 ^c
Δ eGFR decrease (%)	-9 ± 25	5 ± 14	-5 ± 14	-7 ± 13	-10 ± 15	-9 ± 16	
Alkaline phosphatase (IU/L)	107 ± 48	102 ± 38	105 ± 47	106 ± 44	110 ± 56	110 ± 56	100 ± 46
BAP (µg/L)	15.1 ± 14.4	14.4 ± 10.9	Not done	17.7 ± 11.4	16.7 ± 8.6	18.8 ± 10.4	32.1 ± 32.2 ^a
Osteocalcin (ng/mL)	4.5 ± 5.6	Not done	Not done	Not done	Not done	3.3 ± 2.4	2.5 ± 1.1
Telopeptide (µg/L)	11.6 ± 6	Not done	Not done	Not done	Not done	13.8 ± 6.9	12.4 ± 10.6
Urinary Ca/urinary creatinine	1.4 ± 1.1	1.5 ± 0.9					
Urinary PO_4 /urinary creatinine	42.6 ± 10.1	39.4 ± 11.6					
Cy predose trough level (ng/mL; n=31)	123 ± 43	112 ± 43	Not done	103 ± 30	105 ± 36	97 ± 35 ^a	111 ± 31
Tac predose trough level (ng/mL; n=19)	8.4 ± 2.5	8.9 ± 4.7	Not done	8.9 ± 4.7	6.8 ± 2.4	7.7 ± 2.9	7.0 ± 2.6
Patients at risk (n)	58	58	56	55	50	49	49

Effet du cinacalcet sur le remodelage osseux de patients greffés

22 patients HD, sous cinacalcet 6 mois

Tableau 2

Évolution du bilan minéralo-osseux et martial sous l'effet du cinacalcet dans la population globale.

Paramètres ^a	M0	M1	M2	M3	M6
Calcémie (mmol/L)	2,38 [2,08 ; 2,65]	2,15 [2 ; 2,48]	2,22 [1,75 ; 2,46]	2,07 [1,73 ; 2,33]	2,15 [1,80 ; 2,58]
Phosphatémie (mmol/L)	1,99 [0,9 ; 3,70]	1,58 [0,8 ; 3,14]	1,74 [0,7 ; 3,4]	1,56 [1,1 ; 3]	1,73 [0,9 ; 3]
CaxP (mmol ² /L ²)	4,77 [2,1 ; 7,75]	3,60 [1,78 ; 6,90]	3,96 [1,42 ; 7,30]	3,11 [2,05 ; 5,90]	3,84 [2,12 ; 6,90]
PALO (UI/L)	28[9 ; 222]	–	–	30 [6 ; 388]	27 [8 ; 426]
Saturation de la transferrine (%)	23[9 ; 56]	–	–	28 [8 ; 37]	24 [9 ; 41]
Ferritinémie (µg/L)	275[54 ; 1282]	–	–	329 [28 ; 967]	318 [39 ; 1040]
Cinacalcet (n et %) 30 mg/j	22 (100 %)	19 (86 %)	11 (50 %)	4 (19 %)	5 (24 %)
60 mg/j	0	3 (14 %)	10 (46 %)	15 (71 %)	10 (46 %)
90 mg/j	0	0	1 (4 %)	1 (4 %)	5 (24 %)
Doses d'ASE (µg/sem) ^b médianes [étendues]	30 [10 ; 105]	30 [10 ; 105]	30 [10 ; 105]	30 [10 ; 105]	30 [10 ; 105]

CaxP : produit phosphocalcique ; PALO : phosphatases alcalines osseuses.

^a Valeurs médianes et étendues.

^b Exprimées en équivalentes doses de darbépoïétine alpha en microgramme par semaine.



Quels traitement de la fragilité osseuse chez l'IRC

- TTT des troubles du métabolisme du calcium et du phosphate
- TTT de l'ostéoporose



Conclusions

- L'ostéodystrophie rénale est une entité très différente de l'ostéoporose commune.
- Les troubles de la minéralisation osseuse sont rares mais ne peuvent pas être diagnostiqués par le dosage des marqueurs.
- L'ostéodystrophie rénale détériore la masse et la microarchitecture osseuse et induit un risque accru de fractures.
- Cette complication est orpheline de traitement chez le patient dialysé mais doit être traitée précocement pendant les stades 1-4