

25-26 NOVEMBRE 2011
MARSEILLE

3^{ÈMES}
Rencontres  **Nationales**

ODISSEE

OSTÉOPOROSE: DIAGNOSTIC ET SUIVI DE LA SEVÉRITÉ



Organisé par



Avec le soutien institutionnel des
laboratoires Lilly France



TRAITEMENT DE L'OSTÉOPOROSE ASSOCIÉE À UNE INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

Véronique BREUIL, Nice

Marie Hélène LAFAGE, Saint-Etienne

Johann CESINI, Caen

UNE DMO CHEZ L'IRC ?

- CHEZ QUI ?

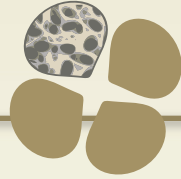
- QU'EN ATTENDRE ?



ODISSEE

OSTÉOPOROSE: DIAGNOSTIC ET SUIVI DE LA SÉVÉRITÉ

DEX et IRC



CKD5d	No fracture n=168	Fracture N=49	p
T Femoral neck	-20 ± 1.1	-3.1 ± 1.5	0.001
T Total Hip	-1,7 ± 1.2	-2.7±1.4	0.001
T Wrist	-2.7±1.5	-4.2 ± 2.5	<0.001

Jean G et coll , 2007 SFD Lyon 2007

CKD 2-4

Table 4. Comparison of demographic, circulating biochemical, and densitometric parameters in patients with rib fractures and patients without fractures

	Fracture (n=7)	Non-fracture (n=49)	P
Age (years)	58.1 ± 15.5	60.7 ± 15.9	0.64
Gender female/male	1/6	20/29	NS
Duration of HD (years)	15.2 ± 9.5	5.4 ± 5.7	0.0002
Total body weight (kg)	50.2 ± 5.7	64.0 ± 13.0	0.009
Lean mass (kg)	41.9 ± 5.4	43.6 ± 10.0	0.64
Fat mass (kg)	6.4 ± 8.1	18.0 ± 9.0	0.001
Mineral mass (kg)	1.88 ± 0.70	2.32 ± 0.61	0.07
BMI (kg/m ²)	18.5 ± 1.9	23.5 ± 4.2	0.003
Total body Z-score	-2.027 ± 1.551	-0.397 ± 1.443	0.007
Femoral neck Z-score	-1.237 ± 0.867	-0.312 ± 1.093	0.03
Lumbar spine Z-score	-1.850 ± 1.834	-0.212 ± 2.113	0.01
Mid-radius Z-score	-3.413 ± 0.967	-2.667 ± 1.263	0.17
Total body T-score	-3.336 ± 1.117	-1.694 ± 1.580	0.03
Femoral neck T-score	-3.046 ± 1.461	-2.084 ± 1.127	0.10
Lumbar spine T-score	-2.562 ± 0.990	-1.114 ± 2.073	0.13
Mid-radius T-score	-2.952 ± 1.363	-2.321 ± 1.708	0.44

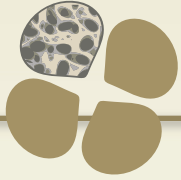
Urena et al NDT, (2003) 18: 2325-2331

➤ BMD at the wrist, hip and Spine in pts with fractures vs patients without fractures

[Nickolas TL](#) et al. J Am Soc Nephrol. 2010;21:1371-80.

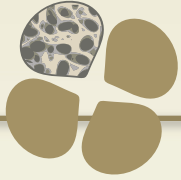
A low BMD is never good for bone strength
A normal BMD can be associated with impaired bone strength

L'expérience lyonnaise (Clinique de Tassin)



	Pas de fracture n=168	Fracture N=49	p
T Femoral neck	-2 ± 1	-3,1 ± 1,5	0,001
T Total Hip	-1,7 ± 1	-2,7±1,4	0,001
T Wrist	-2,7 ± 1,5	-4,2±2,5	<0,001
Ca tot	2,2 ± 0,1	2,16±0,1	0,05
OPG	18,0	27,2	<0,001
BSAP µg/L	17,7	22,7	0,01

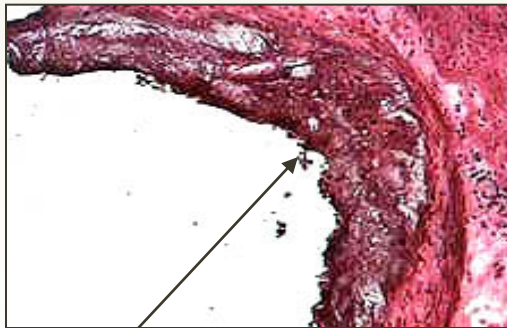
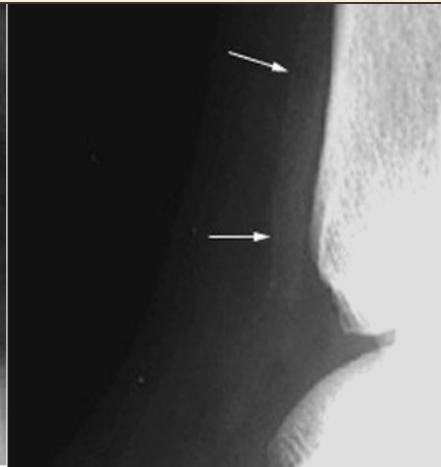
Calcifications vasculaires et IRC



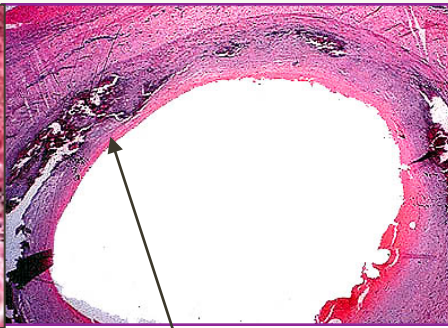
Calcification
Atheromateuse



Mediacalcose



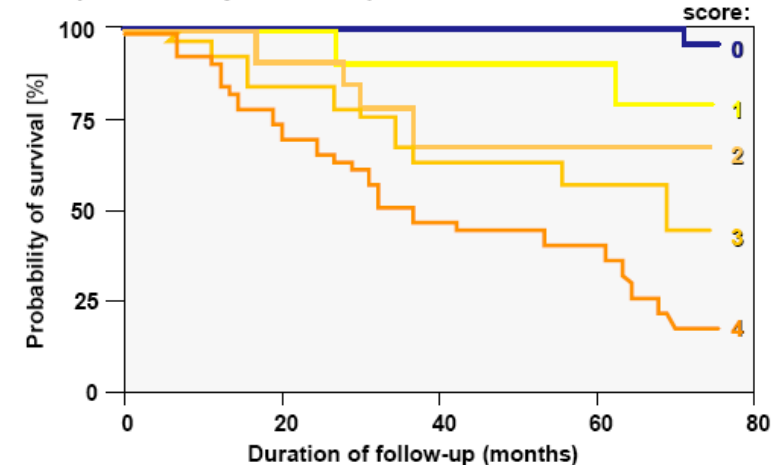
Sub-intima
calcified plaque



Media calcification

- **Surviennent plus tôt**, (London et al. JASN, 2000, 11)
- **Progressent plus rapidement**, (Tamashiro et al., AJKD, 2001, 38)
- **Prédisent la mortalité CV et toutes causes**, (Blacher et al. Hypertension, 2001)

Prospective study in 110 HD patients



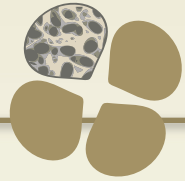
DEXA chez le patient IRC

DEXA & CKD : inconvénients

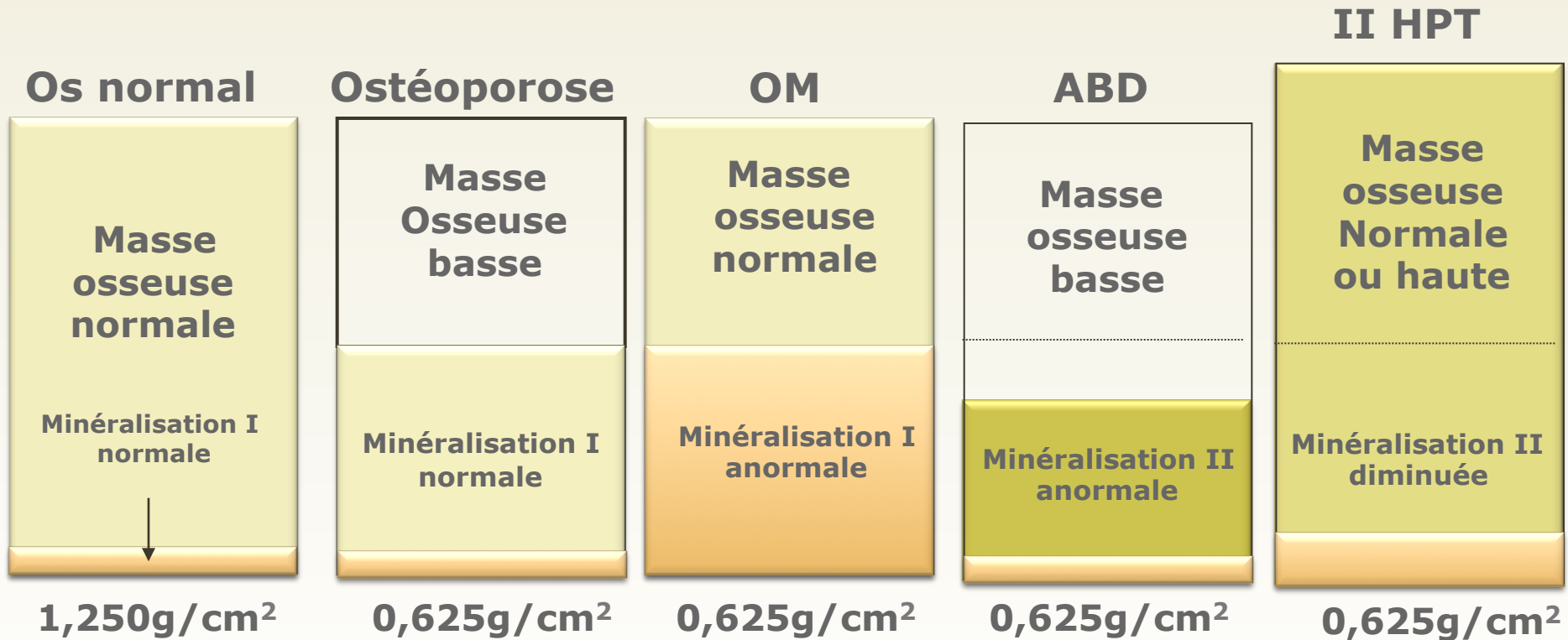
1- mesure antéro-postérieure



DEXA chez le patient IRC



DEXA
DMO \neq Masse osseuse





DMO chez IRC

- FDR classiques de fracture OP, notamment :
 - Fracture par fragilité osseuse
 - Médicaments inducteurs OP
 - Facteurs de risque de chute
- Site : col, hanche, poignet
 - RL : surestimation liée à la présence des calcifications vasculaires, présentes de manière précoce chez IRC
- Intérêt : diminution de la DMO associée à une augmentation du risque de fracture par fragilité osseuse, même si moins bon prédicteur que chez le sujet non IRC
- Limites : une DMO normale ou sub-normale chez un IRC n'est pas forcément un gage de solidité osseuse
- Ne différencie pas OP/OM/hyperpara/os adynamique

QUEL BILAN BIOLOGIQUE PRATIQUER ?

Quels paramètres ? Qu'en attendre ?



OSTÉOPOROSE: DIAGNOSTIC ET SUIVI DE LA SÉVÉRITÉ

Autres causes d'OP secondaire ?

- Evaluation du remodelage chez IRC ?
- Quand faire une biopsie ?

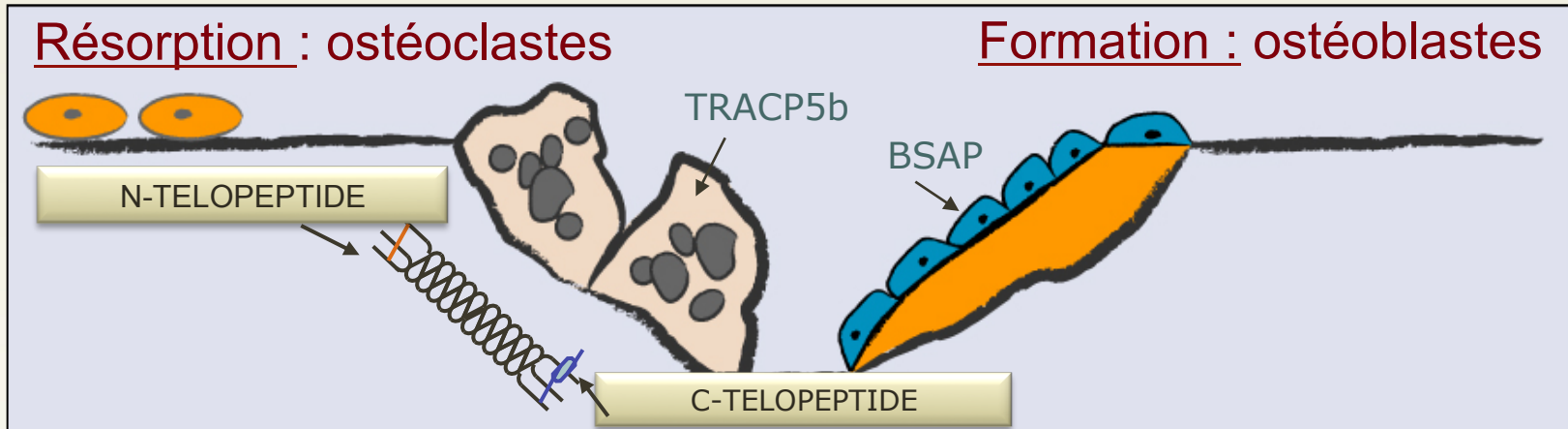
Diagnostic du statut osseux :

La PTH

- Le dosage de PTH intacte mesure aussi un fragment 7-84 fragment qui pourrait être un inhibiteur compétitif de la PTH et qui est exprimé majoritairement dans les glandes parathyroïdes de insuffisants rénaux. (Slatopolski et al, Kidney Int, 2000)
- Les taux de PTH entière ("whole" PTH biointacte) sont 2 fois à 2,5 x plus bas que ceux de PTH intacte.
- Taux de PTH biointacte pour un niveau de remodelage osseux optimal
 - ➔ usage du dosage de la PTH biointacte
Non recommandé
Mais attention aux Laboratoires qui changent de kit !!!

Marqueurs du remodelage osseux

PTH est un marqueur subrogé du remodelage osseux



Résorption

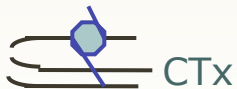
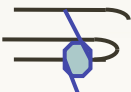
- Pyridinoline (Pyr)
- Déoxypyridinoline (dPyr)
- Telopectide N terminal of type I collagen (NTX)
- Telopectide C terminal of type I collagen (CTX)

• **TRACP5b**

Formation

- Osteocalcine (OC)
- Alkaline phosphatase osseuse (PAO)
- N terminal propeptide of type I collagen (PINP)
- C terminal propeptide of type I coll. (PICP)

NTx



CTx

Phosphatase Alcaline Osseuse : le meilleur marqueur pour évaluer le turnover osseux chez le dialysé

- PAO dépend de la fonction hépatique et est indépendante de la GFR
- Plus sensible que les PAL ou la PTH seuls
- PAO > 20ng/ml + PTH > 200pg/ml = turnover élevé chez 100% pts

VPP	PTH+ PAL	PTH+ PAO
turnover osseux, ↑	96,3 %	96,7 %
turnover osseux ↓	57,2 %	72,7 %

- 20% pts ont une discordance entre PTH et PAO



Quel bilan biologique pratiquer ?

Recherche une cause d'ostéoporose secondaire

Explorations orientées par la clinique

- Éliminer un processus tumoral ou un myélome :
 - Hémogramme, VS ou CRP, électrophorèse des protéines
- Documenter la fonction hépatique :
 - ASAT, ALAT, γ GT
- Causes plus rares: hyperthyroïdie, hémochromatose...:
 - TSH, ferritinémie, fer sérique; coefficient de saturation
- Médicaments inducteurs d'ostéoporose

Quel bilan biologique pratiquer ? Plus spécifiquement chez IRC

- Calcémie, albuminémie, phosphatémie
- 25 OH vitamine D
- PTH
- Marqueurs
 - Phosphatases alcalines osseuses
 - TRAP5b ?
- Biopsie osseuse :
 - Discordance entre paramètres biologiques du remodelage osseux et PTH, associée à un problème clinique
 - Fracture ou douleur osseuse inexplicée,
 - Si on considère mettre un patient sous Bps (CKD 4-5)

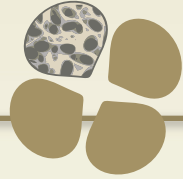


QUELLE FORMULE DE CALCUL DE LA CLAIRANCE POUR TRAITER NOS PATIENTS OSTÉOPOROTIQUES ?



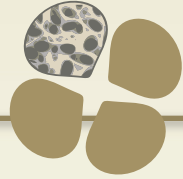
OSTÉOPOROSE: DIAGNOSTIC ET SUIVI DE LA SÉVÉRITÉ

Quelle formule de calcul de la clearance ?



- Ne doit pas se faire sur la valeur de la créatininémie ou par le calcul de la clairance de la créatinine sur les urines des 24 heures.
- Utiliser des formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire :
 - **Cockroft & Gault:**
 - chez les patients âgés (notamment au-delà de 65 ans)
 - sous-estime la fonction rénale.
 - **MDRD** (*Modification of the Diet in Renal Disease*)
 - utiliser cette formule chez le sujet âgé.
 - avantage de ne pas prendre en compte le poids du (de la) patient(e).
- Ces formules permettent d'estimer la clairance de la créatinine d'un sujet à partir de quatre éléments:
 - Son taux de créatinine plasmatique ;
 - Son sexe ;
 - Son âge ;
 - Son poids (pour la formule de Cockroft & Gault) ou son origine ethnique (pour la formule MDRD).

Evaluation de la fonction rénale et stades de l'IRC



Cockroft

clairance de la créatinine = $\frac{(140 - \text{âge ans}) \times \text{poids (kg)} \times K}{\text{créatininémie en } \mu\text{mol/l}}$ en ml/mn/1,73m²

K = 1,24 chez l'homme et 1,04 chez la femme

(MDRD)

- Normale GFR > 90mL/min/1.73m² et pas de protéinurie
 - 1) CKD1 – GFR > 90mL/min/1.73m² et protéinurie
 - 2) CKD2 – GFR 60- 89 mL/min/1.73m²
 - 3) CKD3 – GFR : 30 - 59 mL/min/1.73m²
 - 4) CKD4 – GFR : 15- 29 mL/min/1.73m²
 - 5) CKD5 terminale – GFR < 15 mL/min/1.73m²
 - Non dialysé
 - Dialysé

QUEL TRAITEMENT ?

Quand ?

Quoi (Médicamenteux et non médicamenteux) ?

En fonction de quelle clairance ?



Les problèmes chez l'IRC

1) Une surcharge en calcium et une élévation de la calcémie sont associées à une augmentation des calcifications CV et de la mortalité.

CHARACTERISTIC	CALCIFICATION (N=14)	No CALCIFICATION (N=25)	P VALUE†
Age (yr)	26±3	15±5	<0.001
Sex (M/F)	7/7	12/13	0.91
Systolic blood pressure (mm Hg)	130±16	125±15	0.30
Duration of dialysis (yr)			
Mean	14±5	4±4	<0.001
Median	13	2	
Age at initiation of dialysis (yr)	13±4	12±5	0.44
Body-mass index	24.8±4.2	20.5±4.1	0.004
Serum calcium (mg/dl)	9.5±1.0	9.1±0.9	0.25
Serum phosphorus (mg/dl)	6.9±0.9	6.3±1.2	0.06
Serum calcium-phosphorus ion product (mg ² /dl ²)	65.0±10.6	56.4±12.7	0.04
Serum alkaline phosphatase (U/liter)	129±58	260±171	0.01
Serum parathyroid hormone (pg/ml)	361±182	445±490	0.46
Serum albumin (g/dl)	4.1±0.4	3.6±0.6	0.02
Serum cholesterol (mg/dl)	161±42	204±69	0.02
Dose of oral calcium (mg/day)	6456±4278	3325±1490	0.02

Calcium ?

- Donner du calcium des sujets non carencés n'induit pas de bénéfice osseux
- On ne peut pas interpréter une calcémie ou évaluer une balance calcique sans prendre en compte le statut vitaminique D des patients.
- Une balance calcique positive s'accompagne d'un risque accru de calcifications vasculaires.
- Une balance calcique négative a des effets délétère sur la masse osseuse car elle induit une HPT II.
- Chez l'IRC, une balance Ca négative aggrave l'HPT II ce qui aura des effets délétère sur l'os

Néphrotoxicité & BPs

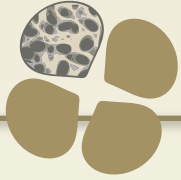
● IRA sur nécrose tubulaire aiguë

- pamidronate et zolédronate
- en oncologie, fortes doses, perfusion rapide
- c'est en fait un problème lié à la Cmax (et non à l'AUC)

- ce qui explique probablement l'absence de toxicité de l'ibandronate qui est davantage liée aux protéines (>80 %) que le pamidronate et le zolédronate (50 - 60%)

Pas pour les formes orales

Néphrotoxicité & BPs



- La solution est simple
 - rallongement du temps de perfusion du zolédronate de 5 à 15 minutes !
- Chez l'IRC sévère
 - ➔ rallonger encore davantage
 - passer le zolédronate sur une heure

Une freination trop importante du remodelage = ostéopathie adynamique

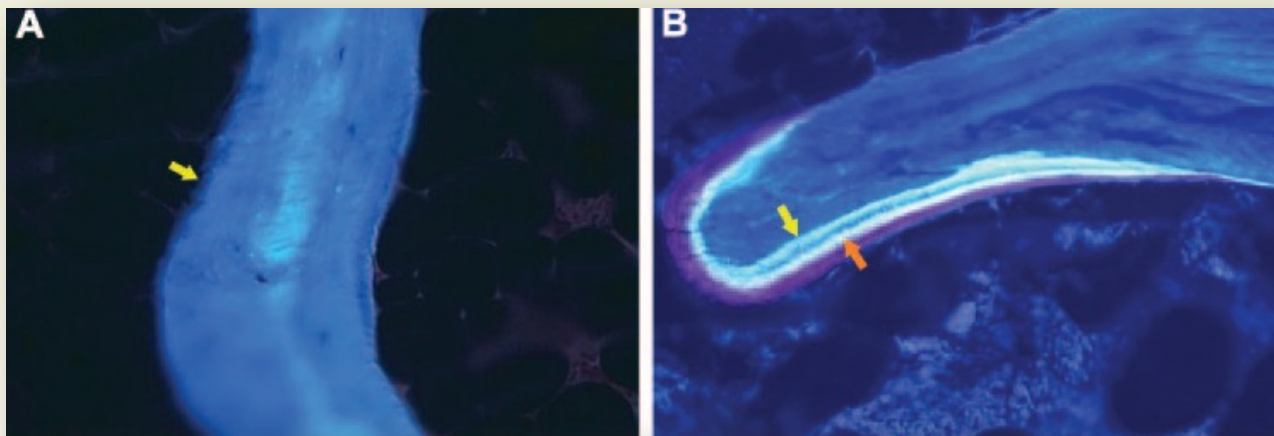


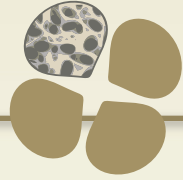
TABLE 3. STATIC, DYNAMIC, AND STRUCTURAL PARAMETERS ASSESSED BY QUANTITATIVE HISTOMORPHOMETRY [MEDIAN (95% CI)]

Index	ZOL		Placebo		p
	n		n		
Activation frequency (Ac.f, year ⁻¹)	38	0.10 (0.06–0.13)	48	0.27 (0.23–0.51)	<0.0001
Eroded surface (ES/BS, %)	59	1.45 (0.99–2.25)	52	2.13 (1.52–2.47)	0.094
Resorption period (RP, yr)	38	0.18 (0.12–0.30)	48	0.05 (0.04–0.09)	<0.0001
Osteoid surface (OS/BS, %)	59	5.0 (3.2–7.0)	52	17.8 (13.5–21.0)	<0.0001
Osteoid thickness (Os.Th, μm)	59	5.1 (4.8–5.5)	52	5.7 (5.3–6.0)	0.009
Osteoid volume (OV/BV, %)	59	0.50 (0.26–0.85)	52	1.78 (1.49–2.02)	<0.0001
Mineralizing surface (MS/BS, %)	59	0.45 (0.29–1.39)	52	4.79 (3.17–6.83)	<0.0001
Mineral apposition rate (MAR, μm/d)	38	0.60 (0.54–0.68)	48	0.53 (0.47–0.55)	0.0002
Bone formation rate, volume referent (BFR/BV, mm ³ /mm ³ /yr)	38	0.05 (0.01–0.13)	48	0.15 (0.03–0.58)	<0.0001
Formation period (FP, yr)	38	0.68 (0.54–1.05)	48	0.58 (0.43–0.71)	0.138
Wall thickness (W.Th, μm)	59	31.2 (30.4–32.1)	52	30.3 (29.2–31.7)	0.165
Trabecular bone volume (BV/TV, %)	59	16.9 (13.6–19.9)	52	14.2 (12.5–16.0)	0.046
Cortical thickness (Ct.Th, mm)	58	0.624 (0.566–0.684)	50	0.511 (0.425–0.677)	0.205

ZOL, zoledronic acid 5 mg.

Pour 25 patients (4 placebo et 21 sous zoledronate), résultats partiels car les surfaces marquées étaient mal visibles ou absentes

Quel traitement ?



- Causes de chute
- Calcium et vitamine D :
 - Vitamine D : à optimiser
 - Évaluer les apports calciques et en fonction de la calcémie :
carbonate de Ca 800-1000mg/j (« tendre vers la valeur basse »)

Quel traitement ?

Traitements spécifiques de l'ostéoporose

- Stades 1-2 + stade 3 avec PTH normale
 - Même traitement que la population générale
- MRC stades 3-5D
 - BPs : non contre-indiqués si ClCr > 30-35ml/min
 - Préférer BP oral
 - Préférer BP ayant une faible affinité pour l'os
 - Pas si ostéopathie adynamique
 - Réévaluer à plus court terme : 2 ans ? 3 ans ?
 - Entre 15 et 30 :
 - au cas par cas : selon gravité des fractures
 - concertation avec le néphrologue
- Ranélate de strontium et raloxifène : utilisables selon AMM dans IRC stades 2 et 3
- Tériparatide : utilisable selon AMM dans IRC stades 2 et 3, après correction éventuelle hyperparathyroïdie secondaire

RÉSUMÉ DE L'ATELIER



OSTÉOPOROSE: DIAGNOSTIC ET SUIVI DE LA SÉVÉRITÉ

UNE DMO CHEZ L'IRC ?
- CHEZ QUI ?
- QU'EN ATTENDRE ?



Faut-il faire une DMO chez l'IRC ?

- Oui
 - Car une DMO basse est le plus souvent un signe de fragilité osseuse
- Limites
 - Ne différencie pas : OP, ostéomalacie, os adynamique, hyperparathyroïdie secondaire
 - Majoration des valeurs au rachis en raison de la fréquence et précocité des calcifications vasculaires (aorte)
 - T score $< -2,5$ n'a pas été testé dans cette population particulière
- Sites :
 - ++ hanche, col et poignet, rachis en tenant compte de la surestimation
- En revanche une DMO normale n'est pas un gage de solidité osseuse



Evaluation du risque de fracture

- Globale prenant en compte
 - FDR classiques
 - ATCD personnels de fracture / site de fracture
 - DMO
 - Remodelage osseux

QUEL BILAN BIOLOGIQUE PRATIQUER ?

Quels paramètres ? Qu'en attendre ?



OSTÉOPOROSE: DIAGNOSTIC ET SUIVI DE LA SÉVÉRITÉ

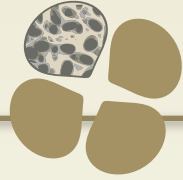
Quel bilan biologique pratiquer ?

- L'enquête habituelle de toute OP
- Chez IRC
 - Calcémie, albuminémie, phosphatémie
 - 25 OH vitamine D et PTH
- Marqueurs
 - Phosphatases alcalines osseuses
- Biopsie osseuse : rare
 - Discordance entre paramètres biologiques du remodelage osseux et PTH, associée à un problème clinique
 - Fracture ou douleur osseuse inexplicée,
 - Si on considère mettre un patient sous Bps (CKD 4-5)

Quelle formule de calcul de la clairance ?

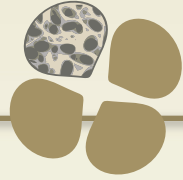
- **Cockroft** car celui utilisé dans les études

Quel traitement ?



- Causes de chute
- Calcium et vitamine D :
 - Vitamine D : à optimiser
 - Consensus taux normal de 25OH Vit D (= >75nmol/l).
 - On peut associer :
 - Vitamine D naturelle (D3) à un dérivé un 1-alpha hydroxylé si la PTH reste haute en l'absence d'hypercalcémie ou d'hyperphosphorémie
- Évaluer les apports calciques et en fonction de la calcémie :
carbonate de Ca 800-1000mg/j (« tendre vers la valeur basse »)

Quel traitement ?



Traitements spécifiques de l'ostéoporose

- Stades 1-2 + stade 3 avec PTH normale
 - Même traitement que la population générale
- MRC stades 3-5D
 - BPs : non contre-indiqués si ClCr > 30-35ml/min
 - Préférer BP oral
 - Préférer BP ayant une faible affinité pour l'os
 - Pas si ostéopathie adynamique
 - Réévaluer à plus court terme : 2 ans ? 3 ans ?
 - Entre 15 et 30 :
 - au cas par cas : selon gravité des fractures
 - concertation avec le néphrologue
- Ranélate de strontium et raloxifène : utilisables selon AMM dans IRC stades 2 et 3
- Tériparatide : utilisable selon AMM dans IRC stades 2 et 3, après correction éventuelle hyperparathyroïdie secondaire

25-26 NOVEMBRE 2011
MARSEILLE

3^{ÈMES}
Rencontres  **Nationales**

ODISSEE

OSTÉOPOROSE: DIAGNOSTIC ET SUIVI DE LA SEVÉRITÉ



Organisé par



Avec le soutien institutionnel des
laboratoires Lilly France

