

Fragilité osseuse chez l'insuffisant rénal: évaluation du statut osseux et propositions thérapeutiques



MH Lafage-Proust, Saint-Etienne **Inserm** U 1059



Conflits d'intérêts

- **Intérêts financiers: 0**
- **Liens durables ou permanents: 0**
- **Interventions ponctuelles:**
 - Honoraires: 0
 - Financement Recherche (INSERM 1059): Amgen, Servier, Genzyme, Roche, Merck, Jansen-Cilag
- **Intérêts indirects: 0**



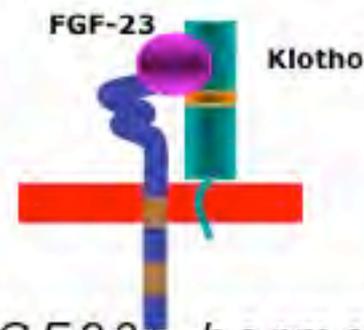
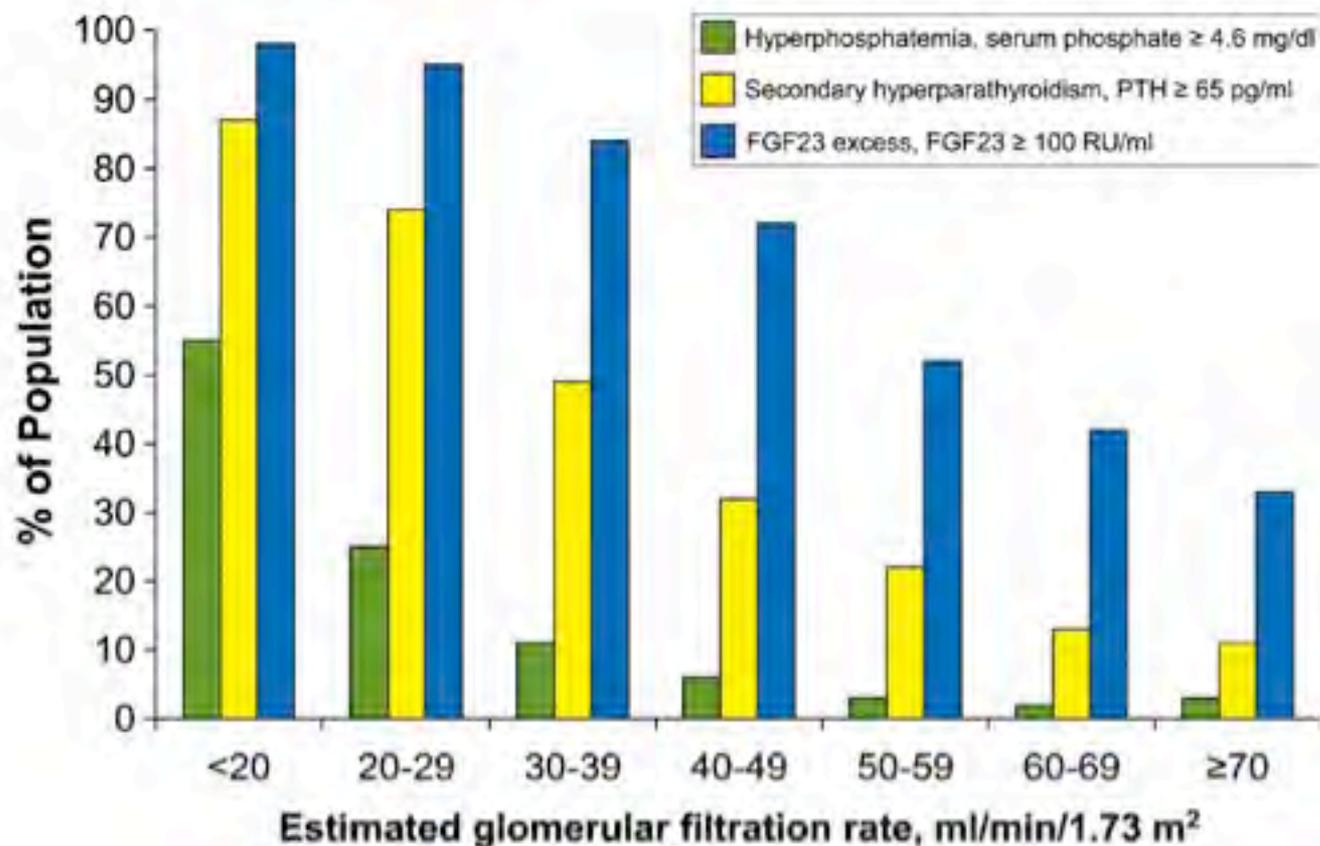
Physiopathologie

Physiopathologie de des troubles minéraux et osseux (TMO-MRC): Quel est le Buzz?

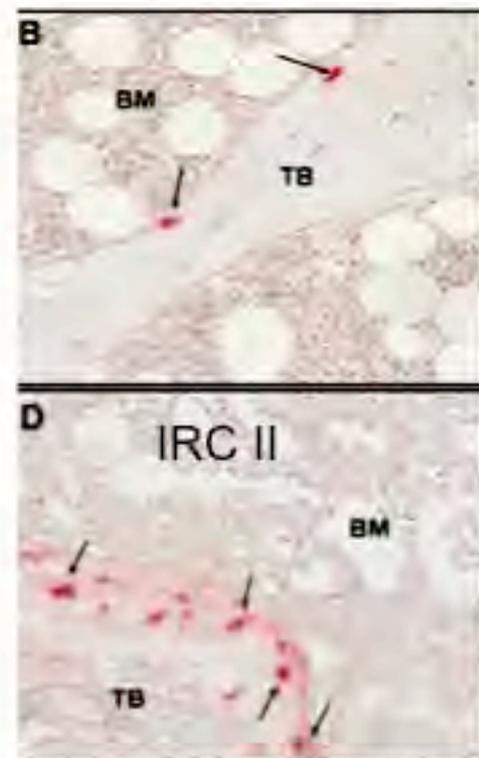


Physiopathologie de des TMO-MRC: Le FGF23

L'augmentation du FGF23 est précoce au cours de l'IRC et permet l'augmentation de l'excrétion du phosphate par les néphrons restants



FGF23: hormone synthétisée par les ostéocytes

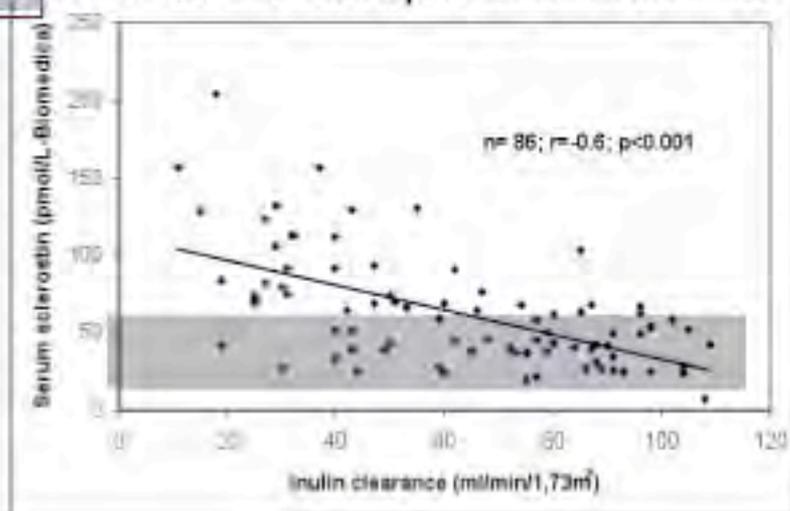


Physiopathologie de des TMO-MRC: La sclérostine

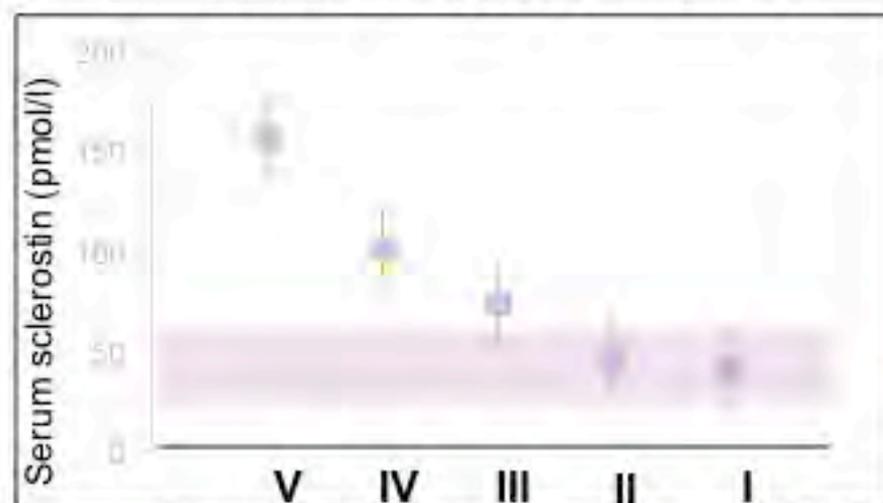


- Inhibiteur de la voie wnt et de la formation ostéoblastique

Sclérostine Sérique et stades IRC

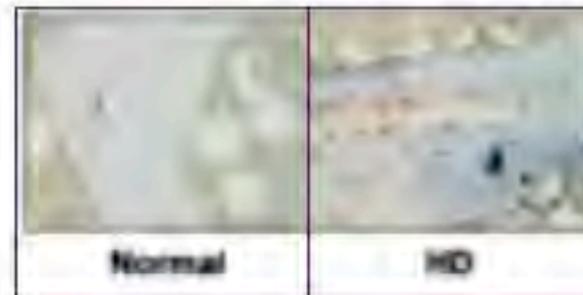


Sclérostine Sérique et stades IRC

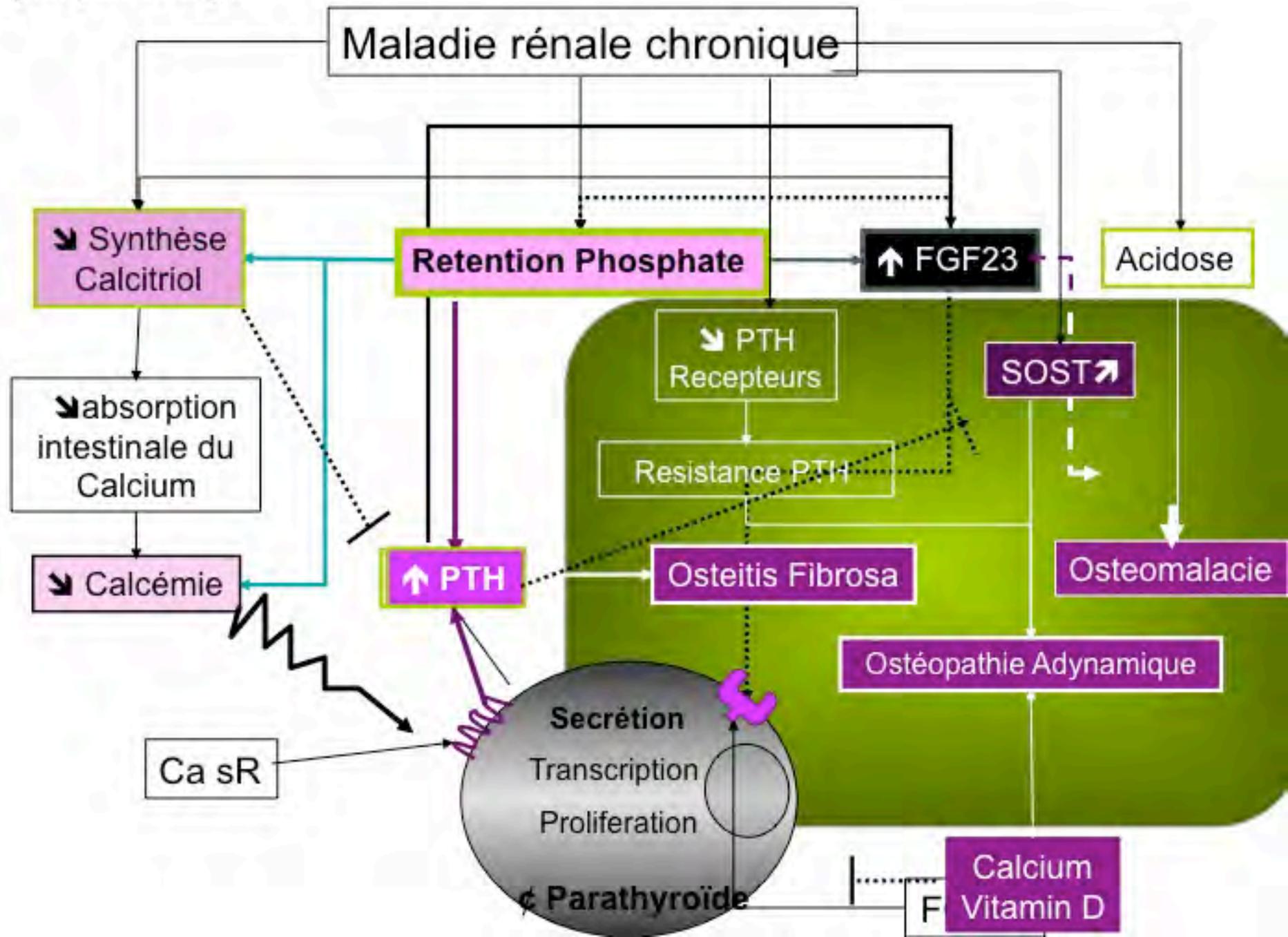


Pelletier et al, Clin J Am Soc Nephrol. 2013 Feb 21.
Thambiah S, et al . Calcif Tissue Int. 201
Poole et coll, FASEB 2005

- Normalement freinée par la PTH mais pas dans l'IRC
- Serait un inhibiteur de FGF23



Physiopathologie

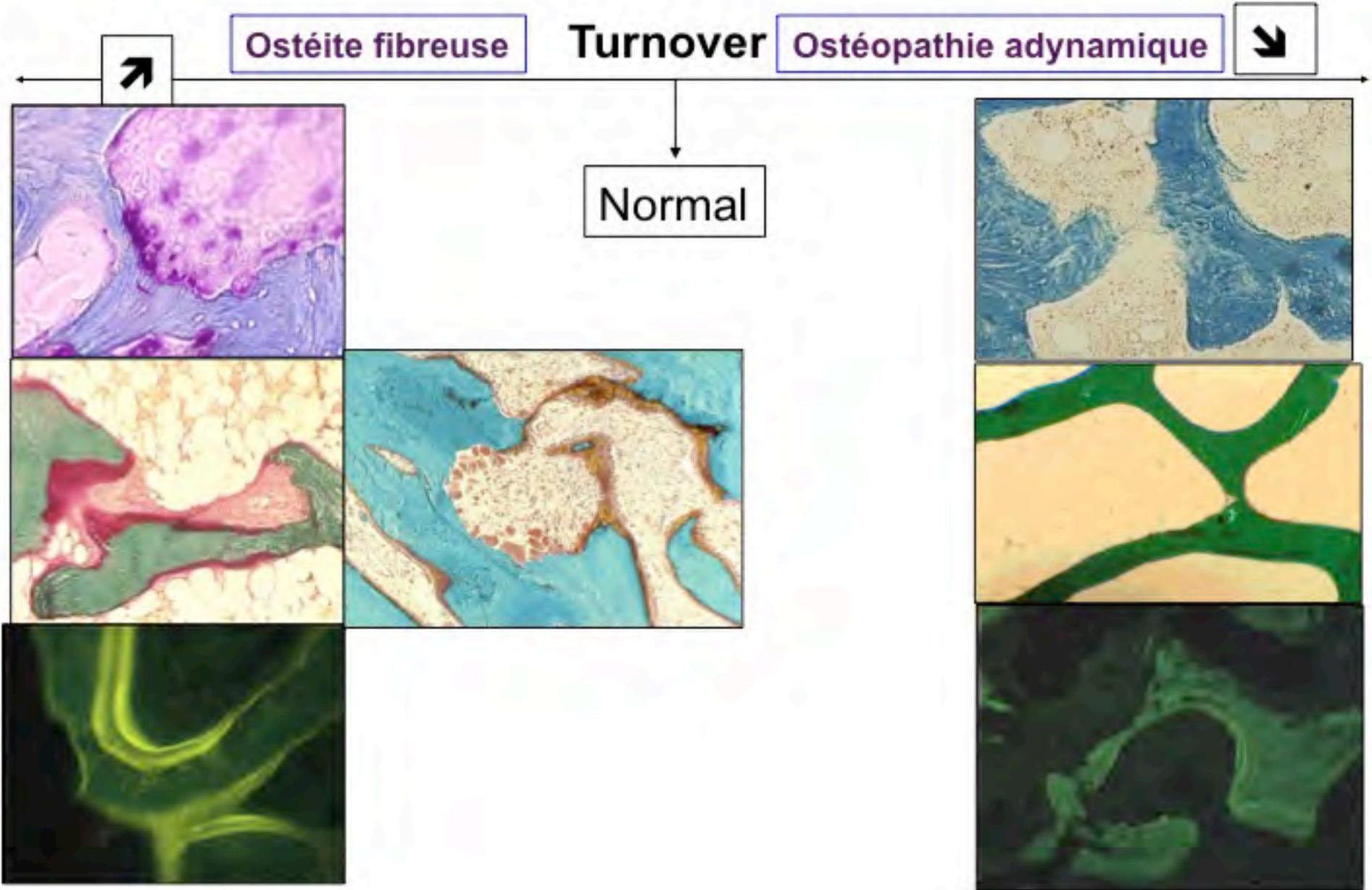




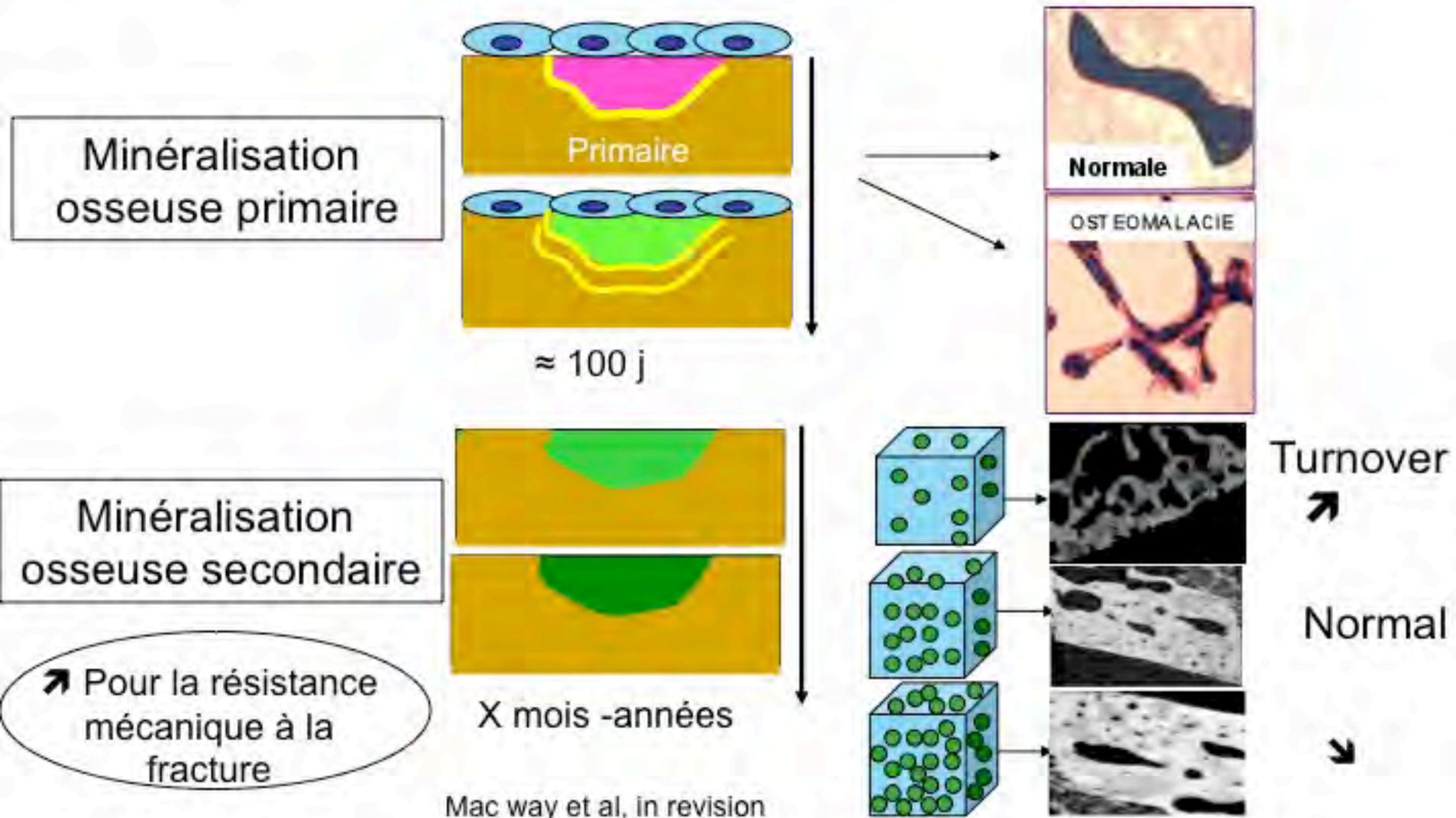
- Les anomalies osseuses

- Remodelage
- Minéralisation
- Masse

Le remodelage osseux est altéré dans l'IRC



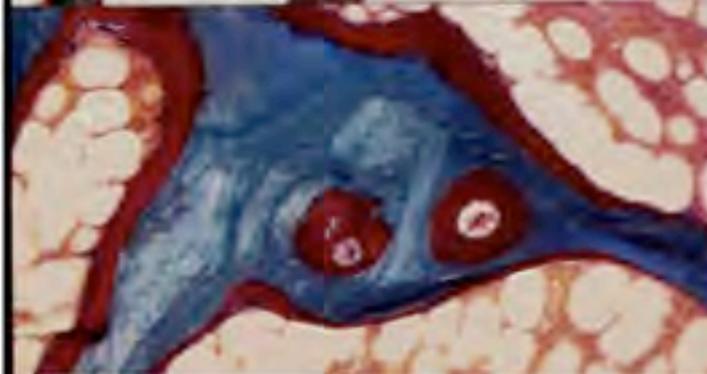
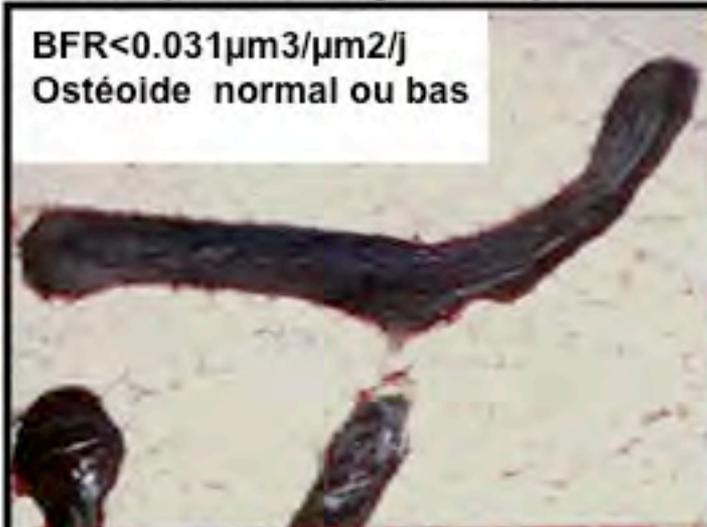
La minéralisation osseuse primaire et secondaire sont altérées dans l'IRC



Nosologie des anomalies du remodelage et de la minéralisation dans l'IRC

Ostéopathie adynamique

BFR < 0.031 $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{j}$
Ostéoïde normal ou bas

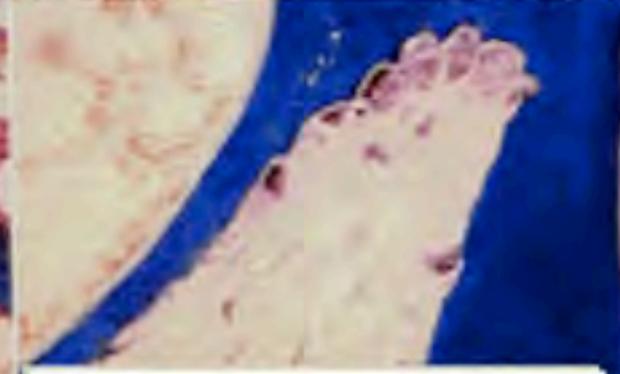
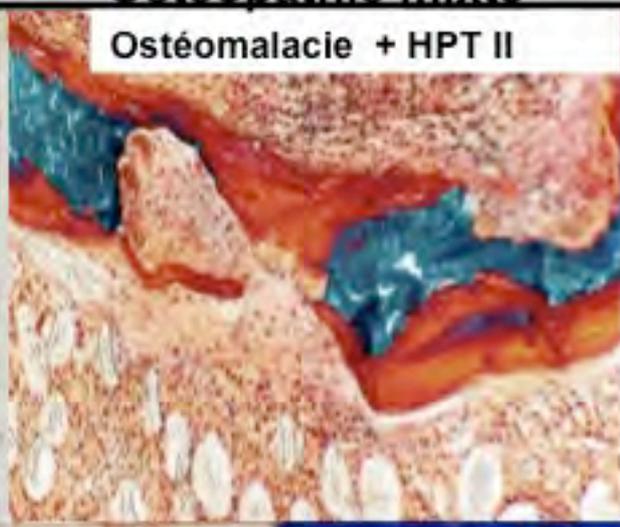


Volume ostéoïde > 5%, OT > 13 μm ,
MLT > 50j

Ostéomalacie

Ostéopathie mixte

Ostéomalacie + HPT II

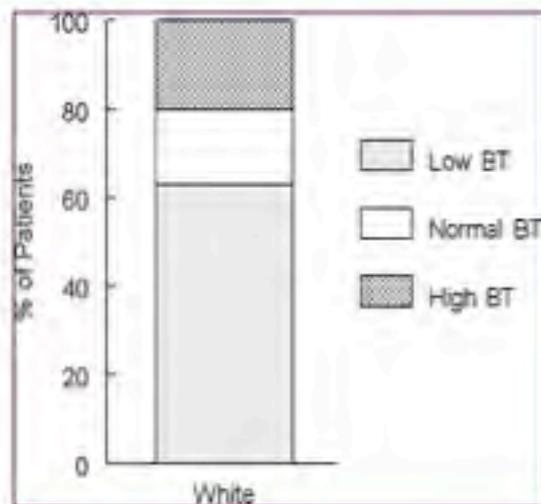


Formation et Résorption
augmentées

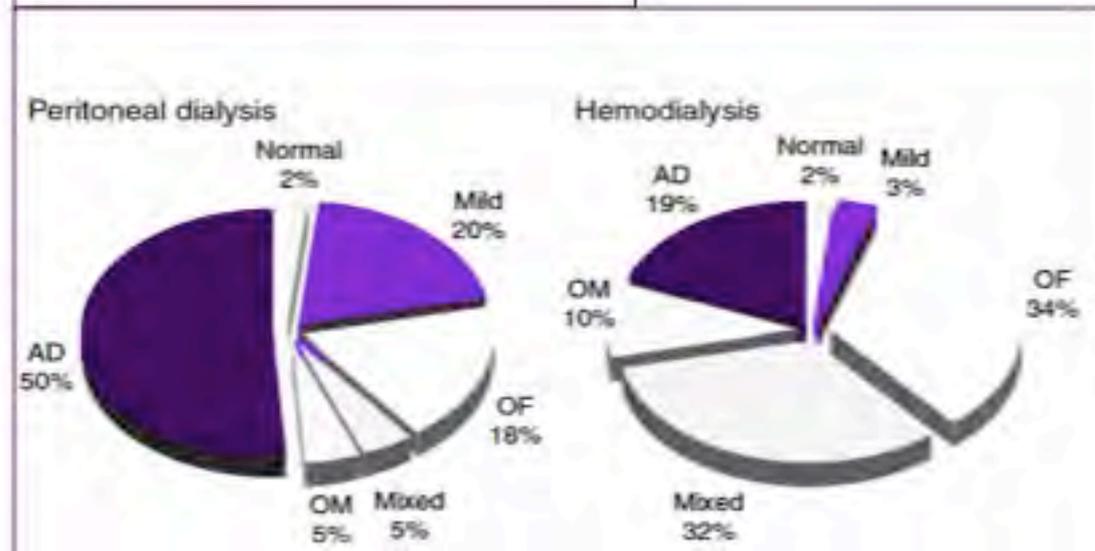
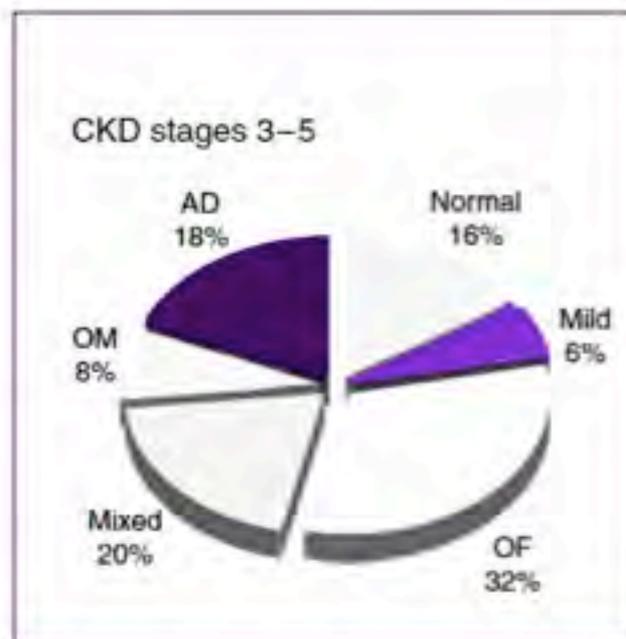
Ostéite fibreuse Hyperparathyroïdie secondaire

Prévalence des types histologiques

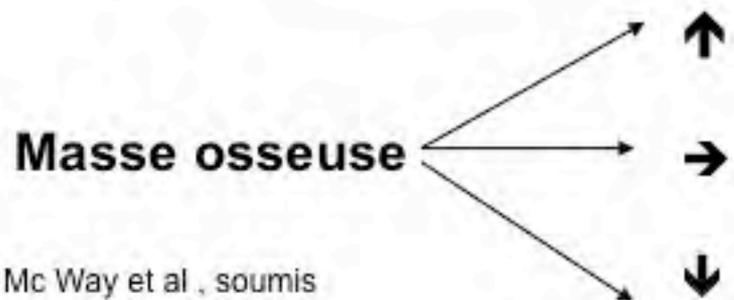
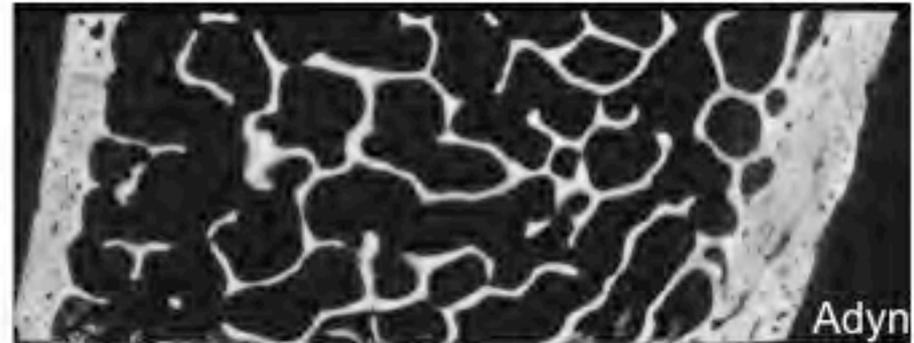
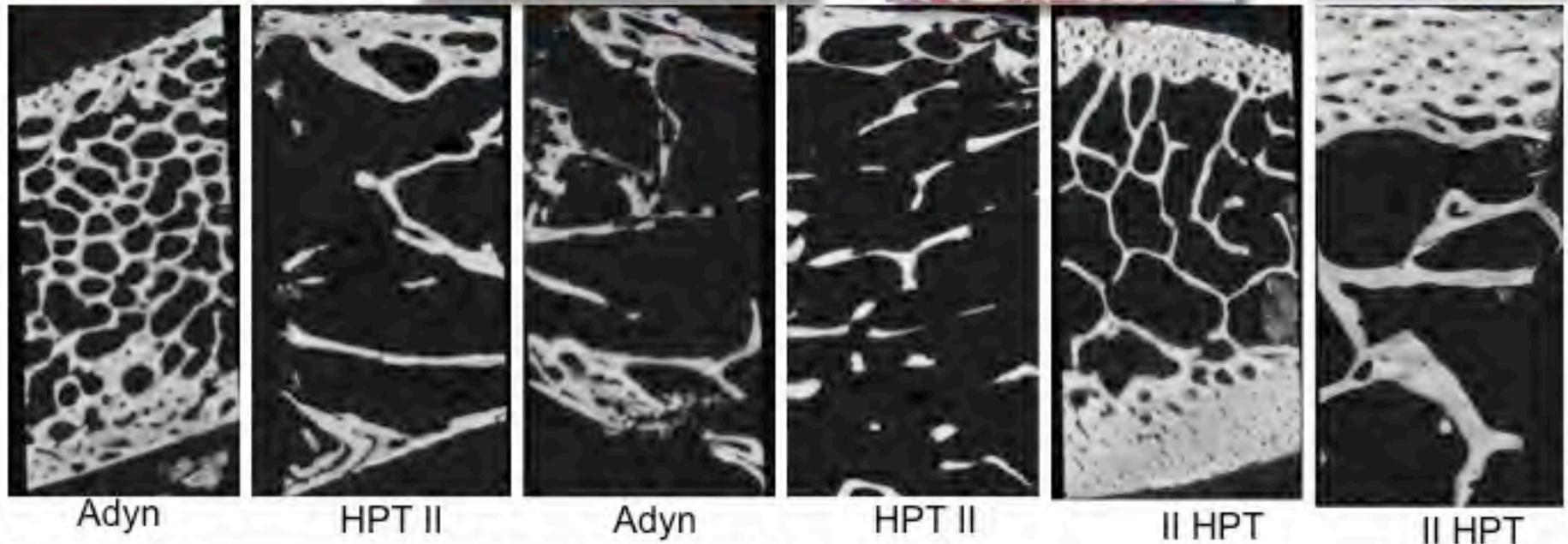
630 BO entre 2003 et 2008



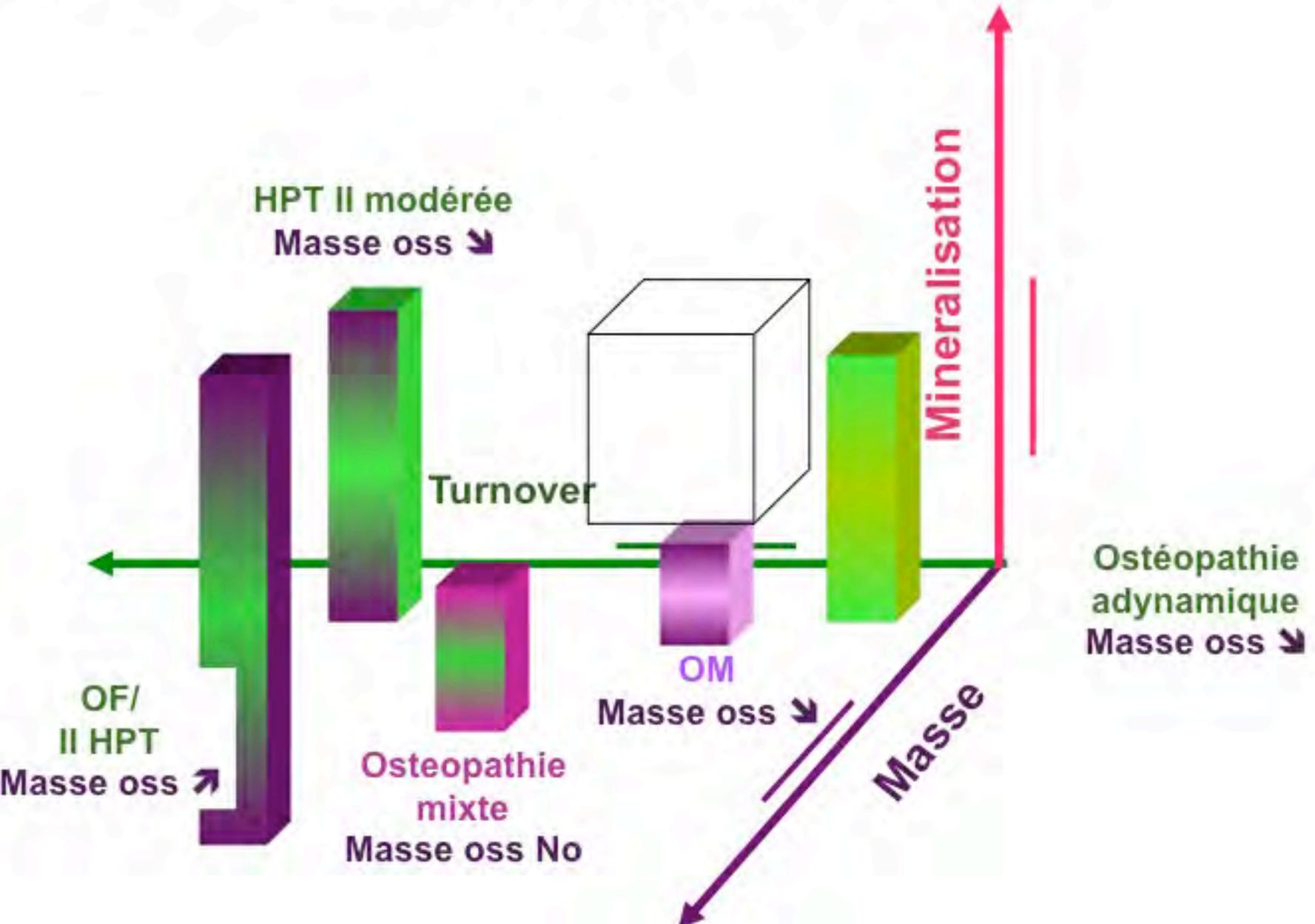
OM 21
Autres 609



La masse osseuse trabéculaire et corticale sont altérées dans l'IRC du fait des troubles du remodelage

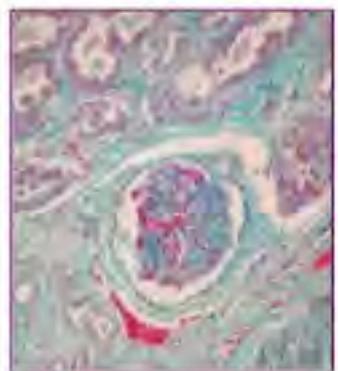


Classification de l'ostéodystrophie rénale

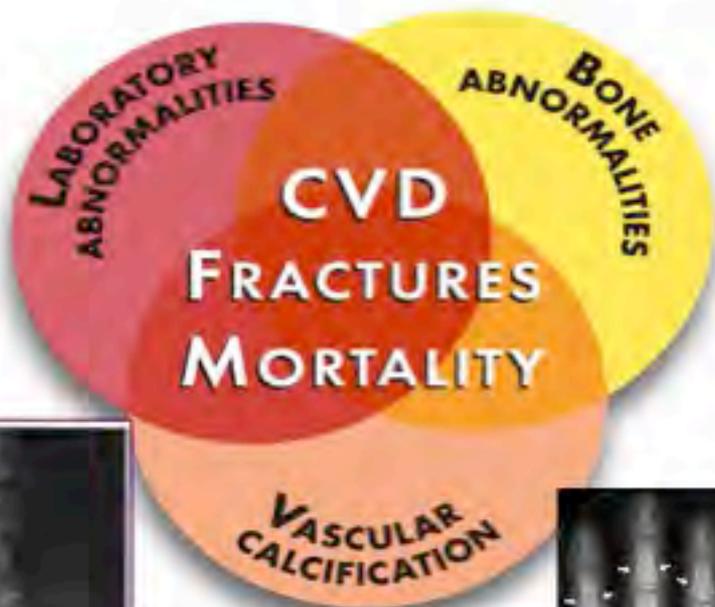


Les lésions histologiques osseuses font partie d'un grand cadre nosologique: CKD MBD (TMO-MRC)

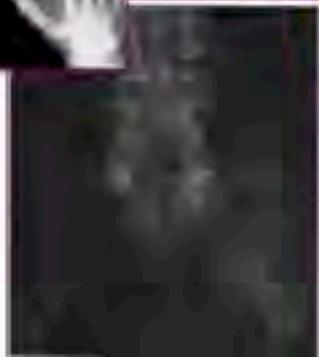
Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)



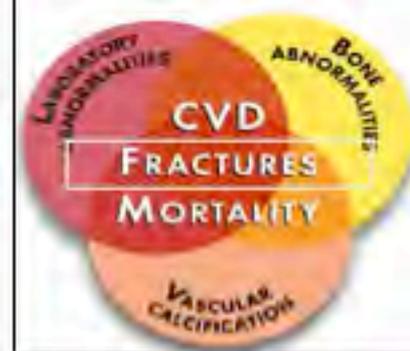
CHRONIC KIDNEY DISEASE— MINERAL AND BONE DISORDER



Renal Osteodystrophy
Turnover
Mineralization
Volume
Linear Growth
Strength



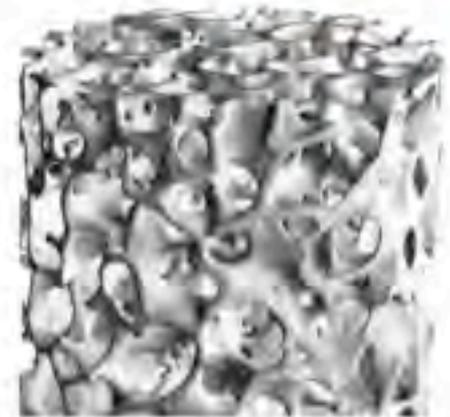
L'ostéodystrophie rénale devient une étiologie de l'ostéoporose et non pas un diagnostic différentiel



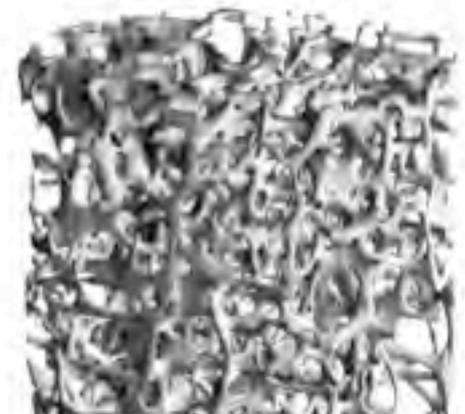
Définition

L'ostéoporose est définie comme une affection du squelette caractérisée par une réduction de la résistance osseuse prédisposant à un risque accru de fracture

(NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis, JAMA 2001, 285:785-95)



Os normal



Os ostéoporotique

**MAIS C'EST UNE OP SECONDAIRE AVEC
DES TROUBLES SOUS- JACENTS
DU REMODELAGE OSSEUX &
DE LA MINERALISATION**

IRC 3→5d augmente le risque de fractures

Stade 3-4

Table 1 | Studies of fracture risk associated with CKD

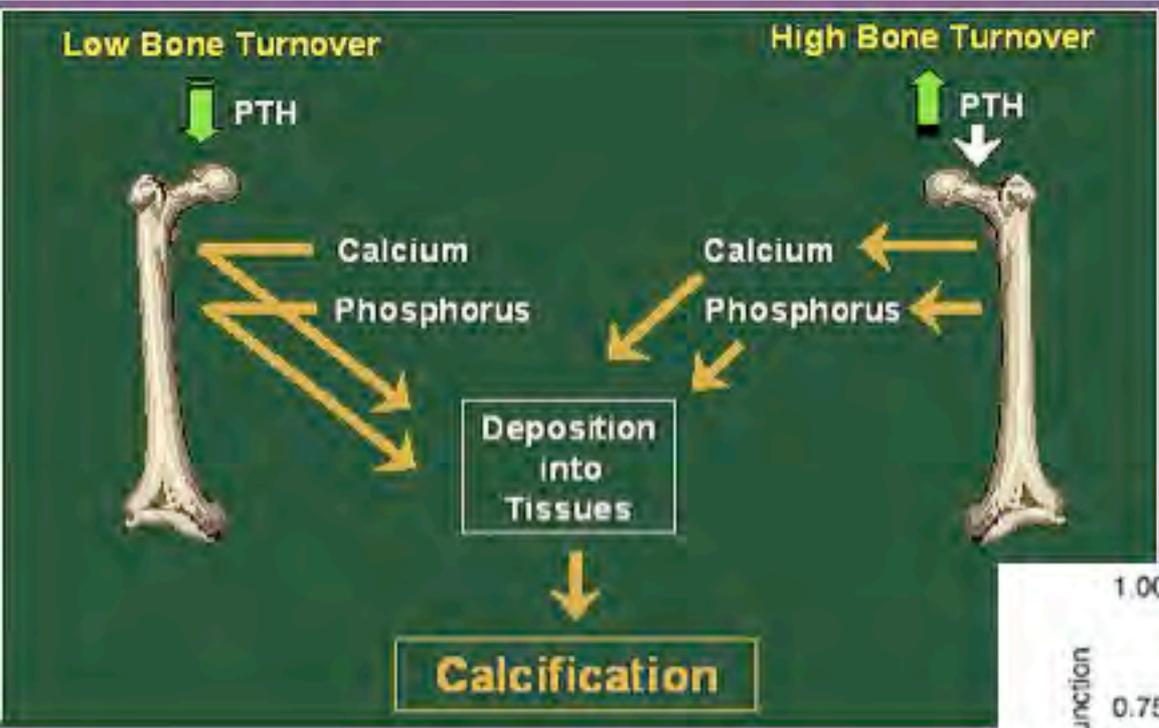
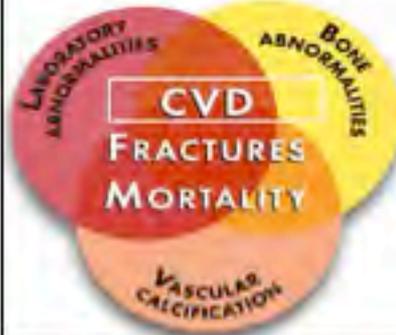
Study	Definition of kidney function	Fracture site	Fracture risk (95% CI) ^a
Dukas et al. (2005) ²³	<65 ml/min	Hip Wrist Vertebral	OR 1.57 (1.18-2.09) OR 1.79 (1.39-2.31) OR 1.31 (1.19-1.55)
Nickolas et al. (2006) ²⁴	<59 ml/min	Hip	OR 2.32 (1.13-4.74)
Ensrud et al. (2007) ²⁵	45-59 ml/min <45 ml/min 45-59 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 et al. (2007) ²⁶	<45 ml/min	Any fracture Vertebral	OR 1.3 (1.0-1.6) ^b OR 2.5 (1.6-3.9) ^b
Fried et al. (2007) ²⁷	<60 ml/min Per s.d. increase in cystatin C	Hip Hip	HR 1.38 (0.99-1.94) ⁱⁱⁱ HR 1.16 (1.01-1.33) ^{iv}

• KDIGO, Kidney Int 09

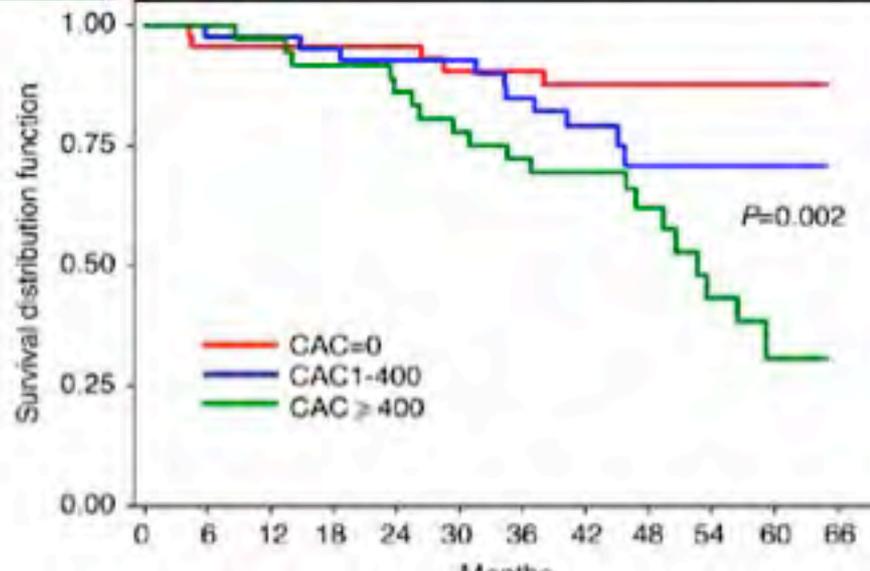
Stade 5D:

- X4 le risque de fracture e la hanche,
Alem et al, KI 2000, Schulz E, et al, JCEM 2004
- Fracture X 2 Mortalité
Danese MD et al, Am J Kidney Dis. 2006 ;47(1):149-56.
- 50% de décès ds la première année
Mittalhenkle et al Am J Kidney Dis. 2004 ;44(4):672-9.

Calcifications vasculaires et os dans la MRC

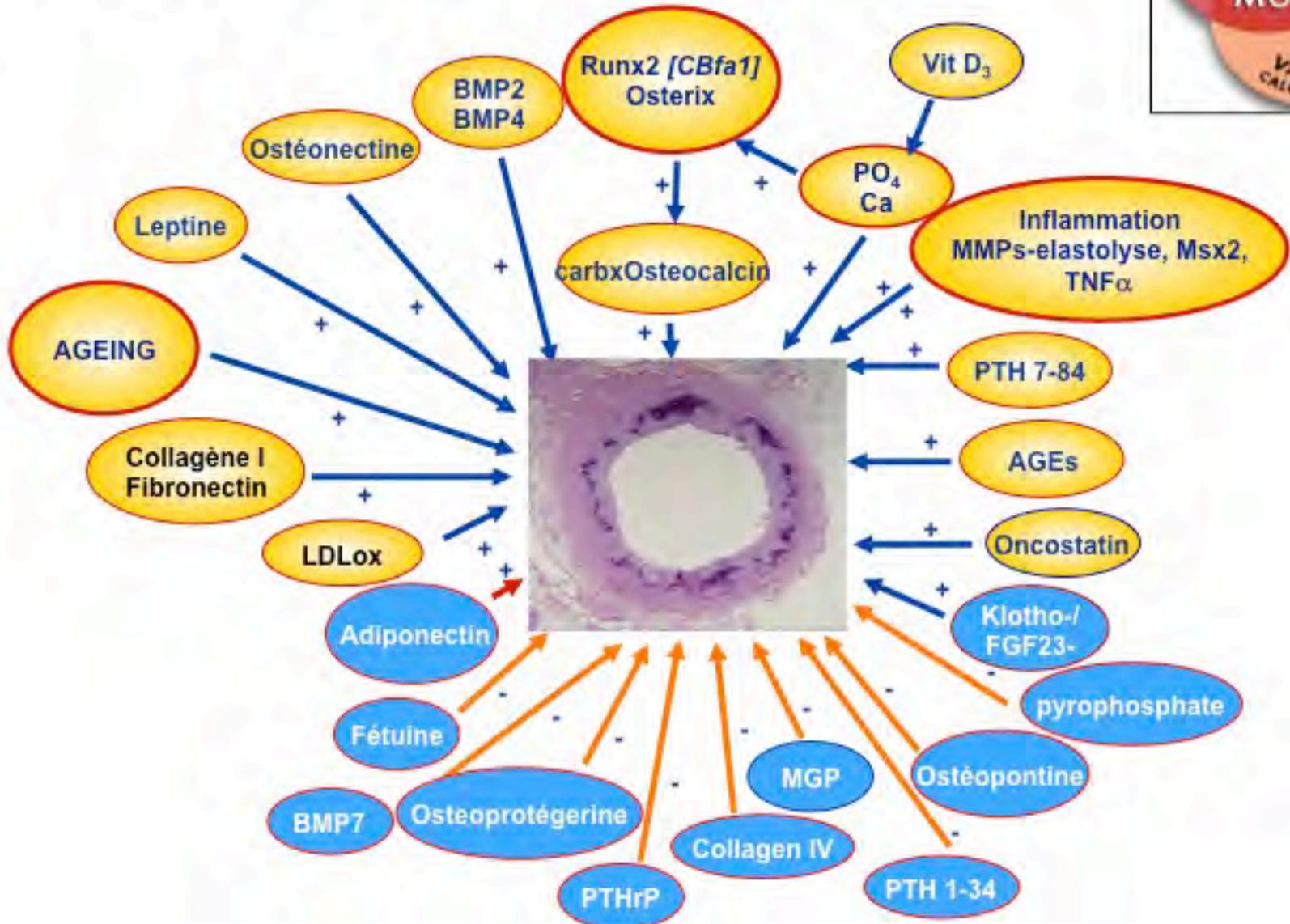
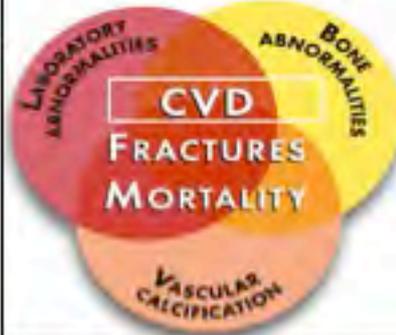


Score de CV et mortalité



GA Block et al. Kidney Int 71,438-41,2007

Physiopathologie des calcifications vasculaires dans l'IRC: une histoire compliquée!

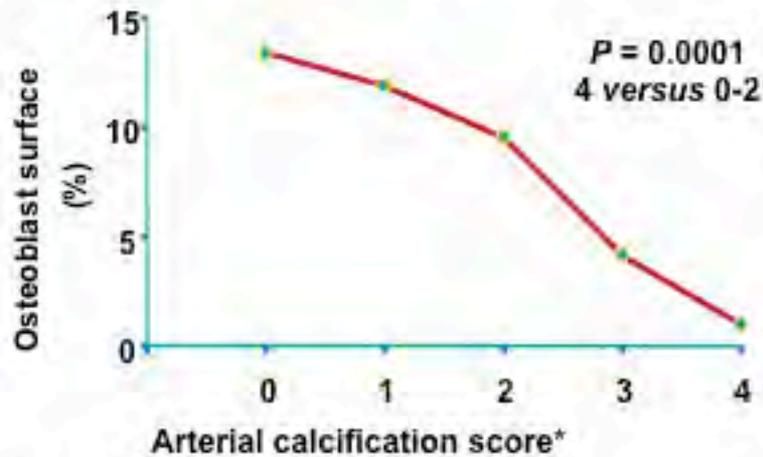
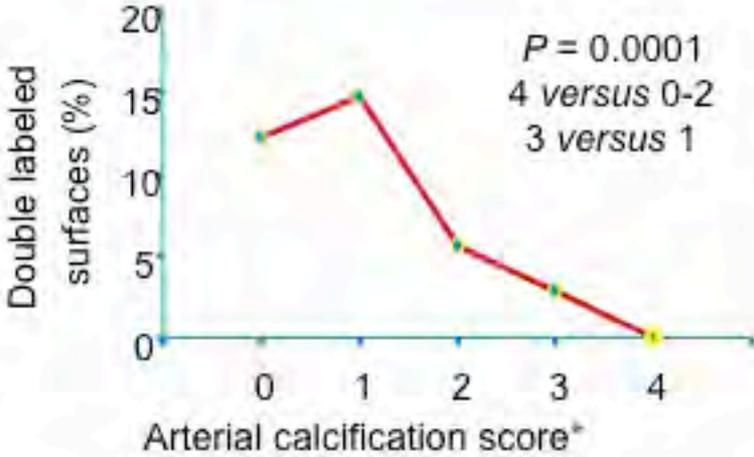


Relations calcifications vasculaires et os dans l'IRC

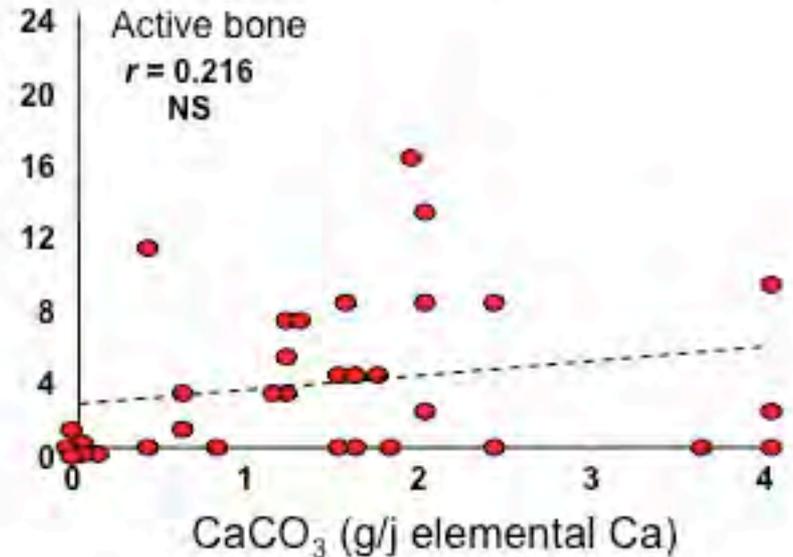
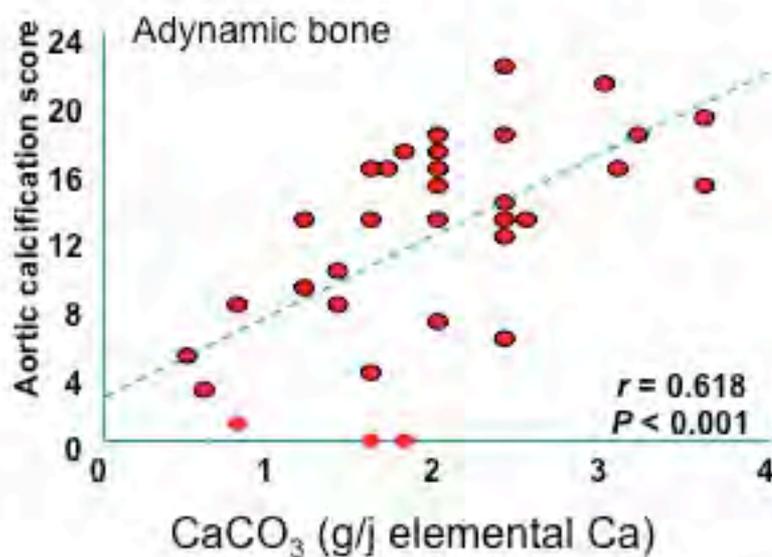
L'ostéopathie adynamique est associée aux calcifications vasculaires

London GM, *J Am Soc Neph* 15: 1943-1951, 2004

n = 58



London GM et al *JASN* 2008





•Evaluation du statut osseux d'un patient IRC

- Clinique/ radiologique
- DEXA
- Biologique



Evaluation du statut
osseux



Qu'est ce qui se
passe?

Traitements?



De l'osteodystrophie
rénale
De la fragilité osseuse

Risques clinique de fracture chez l'IRC

LA QUESTION?	L' EFFECT	Reference
Age et sexe	♀: 13,6/ vs ♂: 7,4 ‰ pts/yr	Alem et al, KI 2000, Schulz E, et al, JCEM 2004
Maladie CV	Calcifications Vasculaires, Myocardial infraction	Stehman-Breen et al, KI 2000
IMC	↘ BMI (<23 kg/m ²) or low ↘ masse grasse	(Beck et al Nephrol Dial Transplant. 2004, DOPPS II)
Ethnicity	Causasien et asiatiques plus haut risque	Looker,A.C., et al. Osteoporos Int 1998 8:468, Cummings, S. R. et al. Lancet. 2002 359:1761-7,
Médicaments	Benzodiazepine Neuroleptique x 2	(Jadoul et al, DOPPS II)
Difficultés a marcher sans aide, chutes, pb neuro	X3	Dukas et al, Osteoporosis Int, 2005, 16:332
Durée IRC	OR : 1 st < x 2.92 < 3 ^e yr and x 3.74 >3 rd yr	Nikolaus et al, AJKD 2010
Transplantation	RR : 1.89/ all fractures &	(Jadoul et al. DOPPS II)

Perte de taille et risque de chute



Si perte de taille >3 cm



RX



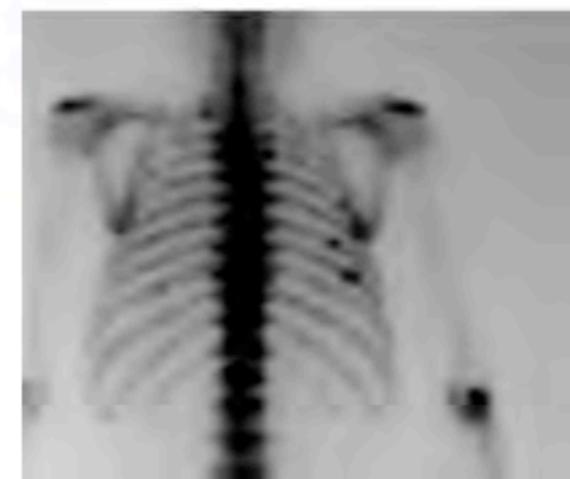
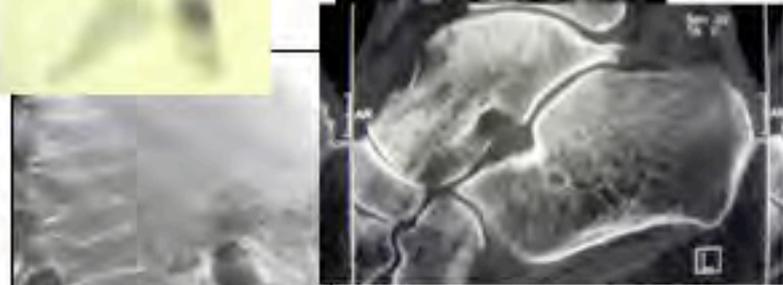
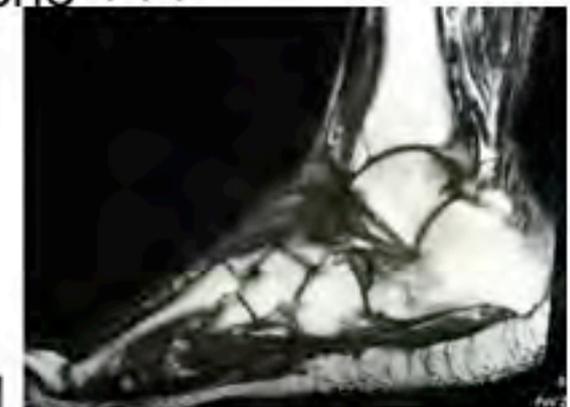
-Vitesse de marche et durée de lever d'une chaise :

-Risque 30% ↗ / SD de diminution de vitesse

Able/unable 70% ↗

Traquer la fracture/fissure chez les patients douloureux

- rachis, aine , pied, paroi thoracique
- Pour confirmer: Radio, scinti puis scanner ou IRM, guider le radiologue dans la recherche +++



Pourquoi est –il difficile d'interpréter une DMO chez l'IRC?

DMO \neq masse OSSEUSE



Os minéralisé



Os non minéralisé



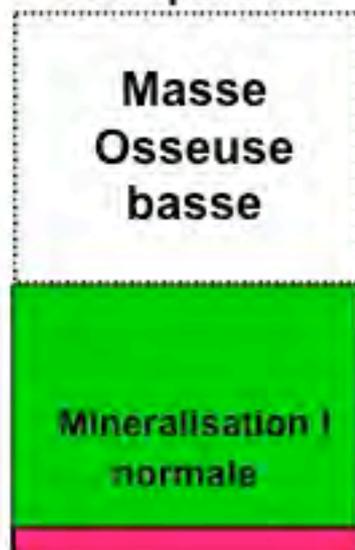
Masse osseuse

OS normal



1.250g/cm²

Osteoporose



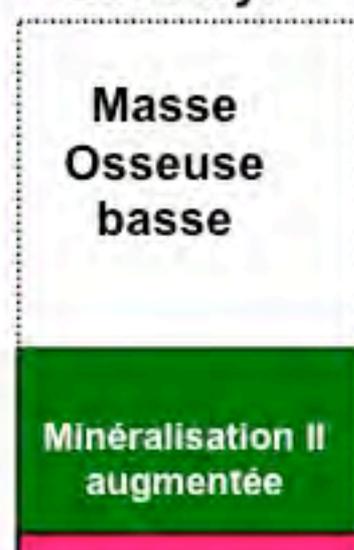
0.625g/cm²

OM



0.625g/cm²

Ost. Adyn.



0.625g/cm²

HPT II



0.625g/cm²

DMO et fractures chez l'IRC

CKD 5d

- **Méta-analyse: Fractures rachis (morphométriques) ou clinique non vertébrales**
- 6 études transversales retenues, 683 patients,
- BMD rachis, fémur, radius UD-1/3 my
- âge 60.5 ± 14.3 à 73.6 ± 6.3 ans
- Dialyse depuis 36.8 ± 3.1 à 87.1 ± 60.2 mois
- **Résultats**
- Les patients fracturés ont une DMO + basse pour tous les sites
- sauf le Col fémoral
- Forte hétérogénéité ++++

Jamal SA et al. Am J Kidney Dis. 2007 May;49(5):674-81.

CKD 2-4

➡ DMO poignet hanche et rachis chez les Fx vs les non Fx patients

Nickolas TL et al. J Am Soc Nephrol. 2010 ;21(8):1371-80.,

Faut-il faire une DMO chez l'IRC?

- Oui



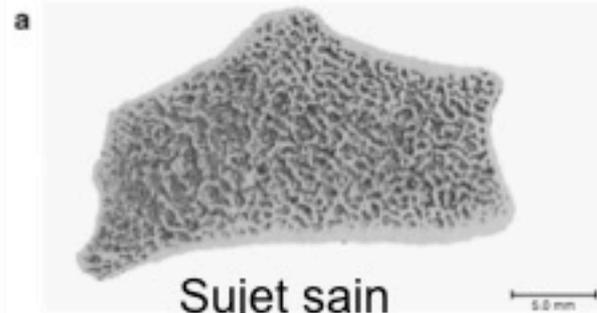
- Car une DMO basse est le + souvent un signe de fragilité osseuse
- Site : Hanche totale, col fémoral, rachis (poignet)
- Vertebral Fracture Assessment (VFA) ++

- Limites



- Dans la population non urémique: < 50% des femmes ménopausées ayant des fractures vertébrales ont un T-score rachis et/ou fémur <2,5
- Une DMO normale n'est pas un gage de solidité osseuse
- Ne diagnostique pas le type d'ostéodystrophie (OM, ABD..etc)
- ↗ DMO au rachis / calcifications vasculaires (aorte)
- T score <-2,5 non testé dans cette population particulière

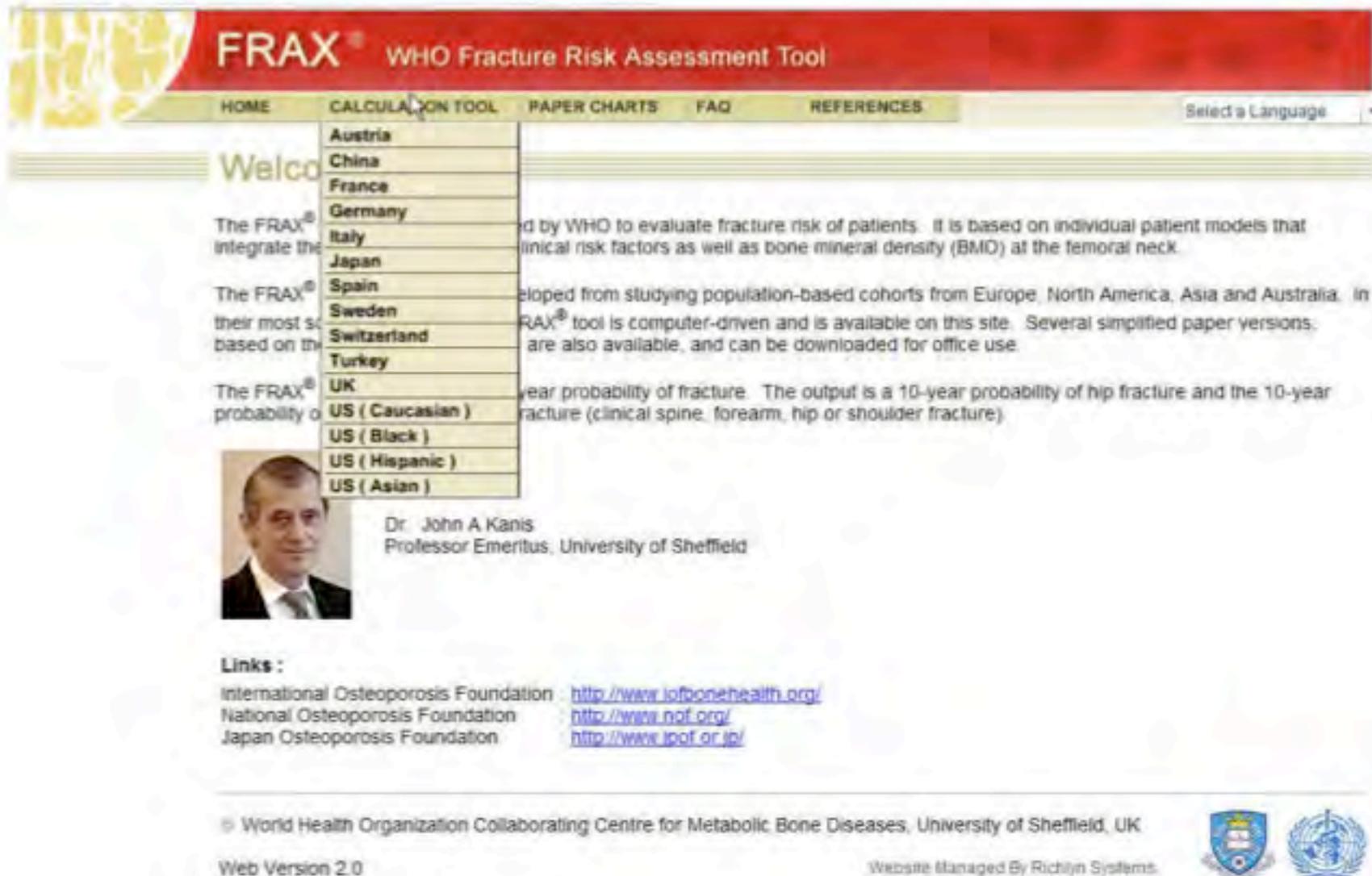
La microtomographie périphérique haute résolution : plus performante que la DEXA?



	HD patients	Controls	% difference	PD patients	Controls	% difference
Tibia	n=55			n=23		
Total vBMD (mg HA/cm ³)	253 ±61	302 ±55	- 16 **	277 ±55	301 ±56	- 8
Cortical vBMD (mg HA/cm ³)	844 ±74	873 ±57	- 3.4 *	838 ±83	855 ±63	- 2
Trabecular vBMD (mg HA/cm ³)	141 ±49	171 ±35	- 17 **	166 ±39	172 ±38	- 4
Cortical thickness (μm)	1025 ±301	1230 ±263	- 17 **	1071 ±288	1253 ±327	- 15 ♦
Trabecular number (mm ⁻¹)	1.5 ±0.3	1.7 ±0.3	- 11 **	1.8 ±0.5	1.7 ±0.3	+ 4
Trabecular thickness (μm)	77 ±19	84 ±11	- 8 **	80 ±16	84 ±13	- 5
Trabecular separation (μm)	616 ±201	519 ±111	+ 19 **	567 ±422	518 ±111	+ 9
Trabecular distribution (μm)	315 ±264	235 ±60	+34 **	354 ±629	241 ±59	+47

** p<0.01, * p<0.05 CKD vs non uremic age- gender matched controls

Le risque de fracture augmente avec l'accumulation du nombre de facteurs de risque



FRAX[®] WHO Fracture Risk Assessment Tool

HOME CALCULATION TOOL PAPER CHARTS FAQ REFERENCES Select a Language

Welcome

The FRAX[®] tool is used by WHO to evaluate fracture risk of patients. It is based on individual patient models that integrate the clinical risk factors as well as bone mineral density (BMD) at the femoral neck.

The FRAX[®] tool was developed from studying population-based cohorts from Europe, North America, Asia and Australia. In their most sophisticated version, the FRAX[®] tool is computer-driven and is available on this site. Several simplified paper versions, based on the tool, are also available, and can be downloaded for office use.

The FRAX[®] tool calculates the 10-year probability of fracture. The output is a 10-year probability of hip fracture and the 10-year probability of major osteoporotic fracture (clinical spine, forearm, hip or shoulder fracture).

Austria
China
France
Germany
Italy
Japan
Spain
Sweden
Switzerland
Turkey
UK
US (Caucasian)
US (Black)
US (Hispanic)
US (Asian)

 Dr. John A. Kanis
Professor Emeritus, University of Sheffield

Links :

International Osteoporosis Foundation <http://www.iofbonehealth.org/>
National Osteoporosis Foundation <http://www.nof.org/>
Japan Osteoporosis Foundation <http://www.jpof.or.jp/>

© World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK
Web Version 2.0
Website Managed By Richlyn Systems



Evaluation du risque absolu de fracture au niveau individuel

= hanche, humerus fractures vertebrales

Country : **UK** Name / ID : J Jones About the risk factors 

Questionnaire:

1. Age (between 40-90 years) or Date of birth
Age: Date of birth: Y: M: D:

2. Sex Male Female

3. Weight (kg)

4. Height (cm)

5. Previous fracture No Yes

6. Parent fractured hip No Yes

7. Current smoking No Yes

8. Glucocorticoids No Yes

9. Rheumatoid arthritis No Yes

10. Secondary osteoporosis No Yes

11. Alcohol 3 more units per day No Yes

12. Femoral neck BMD
T-score

BMI 22.7
The ten year probability of fracture (%) 

with BMD

<input checked="" type="checkbox"/> Major osteoporotic	7.2
<input checked="" type="checkbox"/> Hip fracture	0.6

Risque de fracture majeure > 15-20%, risque de fracture ESF > 5-7%

La PTH sérique reflète l'activité de la glande parathyroïde et corrèle avec le turnover osseux

MAIS:

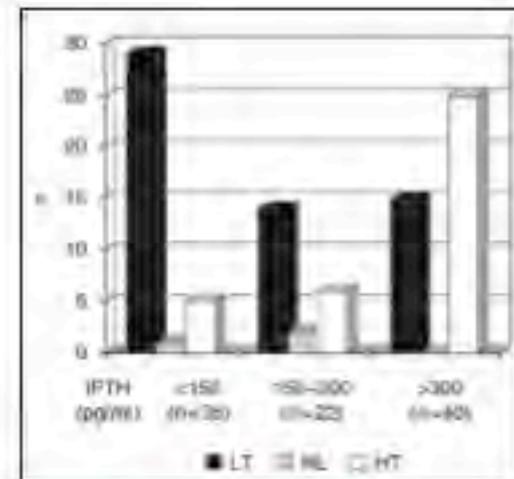
- Résistance du squelette à la PTH dans l'IRC
- "PTH intacte" mesure 1-84 + fragments 7-84
- Cibles de PTH sérique chez les dialysés

- KDOQI: 150-300pg/ml

- KDIGO 09: PTH = 2 à 9 x la normale
120pg/ml <PTH<500pg/ml

- Variabilité entre les kits ++++

Souberbielle et al K Int J (2006) 70, 345-350



Baretto et al KI 2009.



PTH sérique et fracture de hanche chez l'IRC 5D

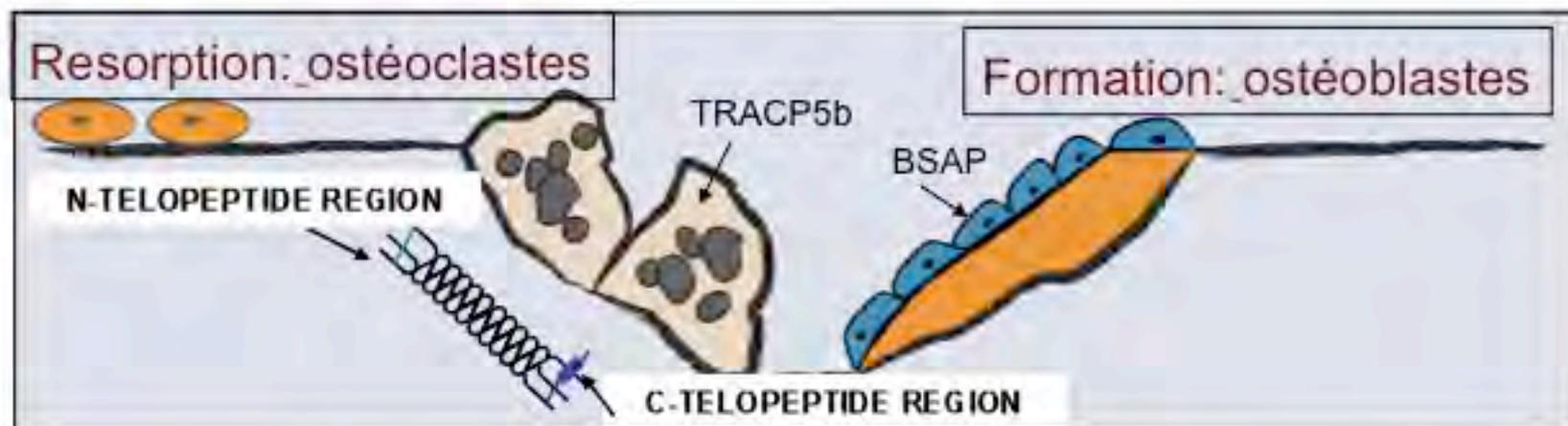
Author, year	N	Relationship between fractures and PTH
Coco (2000) ⁹⁰	1272	High risk with low PTH
Stehman-Breen (2003) ²⁰⁴	4952	No relation
Block (2004) ²⁰⁵	40,538	Weak direct association, $P=0.035$
Danese (2006) ⁸⁹	9007	Higher risk with low or high PTH
Jadoul (2006) ²⁰⁶	12,782	RR=1.7 if PTH > 900
Mitterbauer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

• KDIGO, Kidney Int 09

PTH
Ni trop basse
ni trop élevée
protège
de la fracture

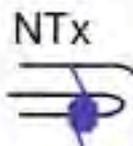
Characteristic (n/N pts)	RR of hip fracture (95% CI)	RR of any fracture (95% CI)
PTH, per 200pg/ml higher	0.95 (0.79, 1.14)	1.09 ^a (1.01, 1.17)
< 150 (3523/8162)	1.27 (0.78, 2.06)	1.05 (0.80, 1.38)
150-300 (2267/8162)	1.00 (Ref.)	1.00 (Ref.)
301-600 (1524/8162)	1.19 (0.63, 2.26)	1.24 (0.88, 1.76)
601-750 (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 ^a (1.02, 2.90)

Marqueurs du remodelage et IRC



Resorption

- Pyridinoline (Pyr)
- Deoxypyridinoline (dPyr)
- Amino terminal telopeptide of type I collagen (NTX)
- Carboxyl terminal telopeptide of type I collagen (CTX)
- **TRACP5b**



Formation

- Osteocalcine (OC)
- **Bone-specific alkaline phosphatase (PAO)**
- N terminal propeptide of type I collagen (PINP)
- C terminal propeptide of type I coll. (PICP)

PAO: bon index du niveau de remodelage (CKD5)

- PAO sérique ne dépend pas de la GFR
- Corrèle avec la i PTH ($r = 0,559$) et la formation osseuse ($r=0.91$) chez des IRC (Coen G, et al . Nephrol Dial Transplant. 1998, Urena et al KI 1999).
- + sensible que les PAL totales ou la PTH seule:
BAP>20ng/ml +PTH >200pg/ml = High bone turnover in 100% pts

Positive Pred Value	PTH+ AP	PTH+ BSAP
Bone turnover ↑	96.3 %	96.7 %
Bone turnover ↓	57.2 %	72.7 %

- 20% pts discordance entre PTH et PAO (diabète +++)

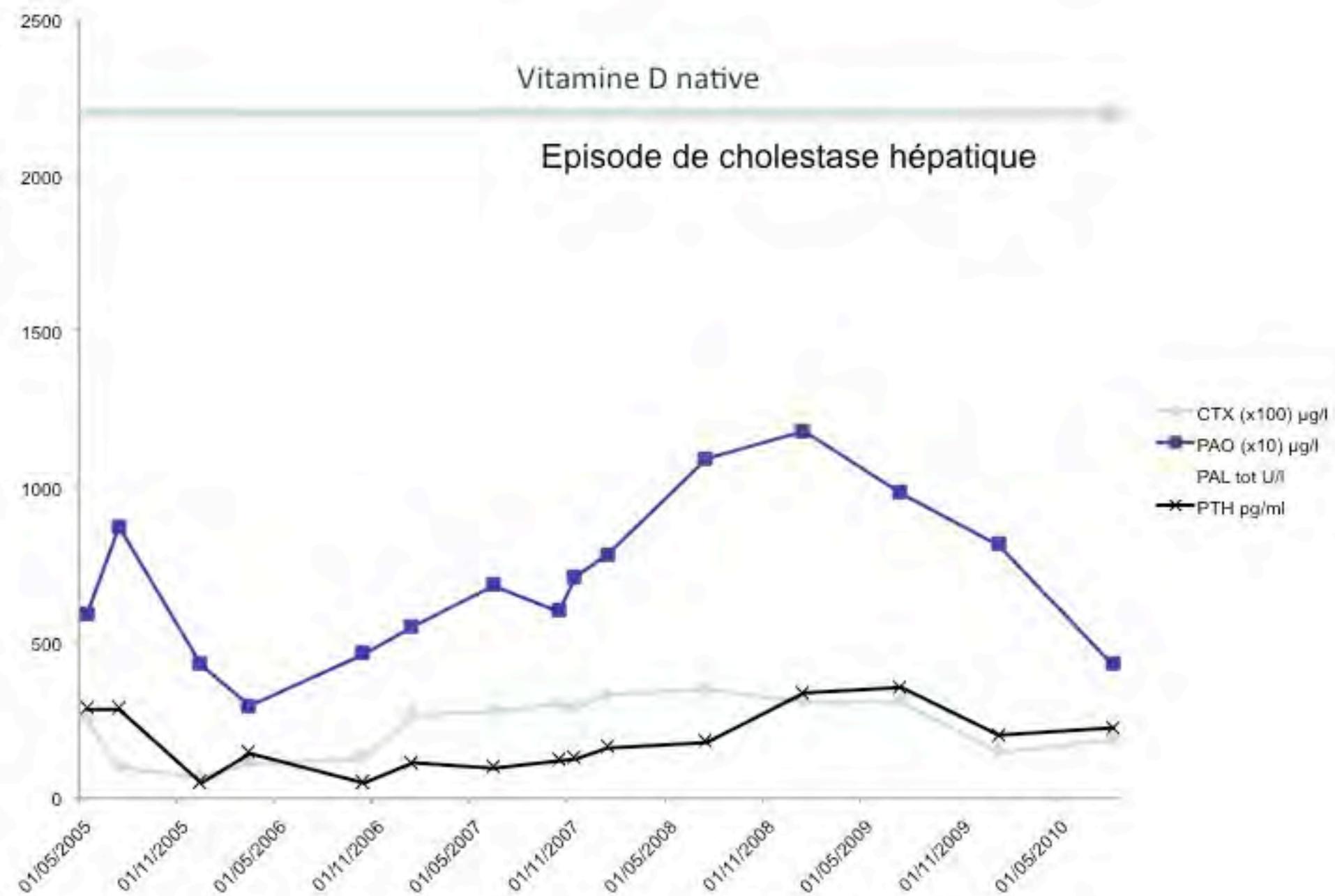
Urena P, et al., J Am Soc Nephrol. 1996, Kidney Int. 1999, Fletcher et al, Nephron.1997)



Restent élevées plusieurs mois après une fracture
Ininterprétables si pathologie hépatique

Vitamine D native

Episode de cholestase hépatique



Discrimination des patients fracturés avec les Marqueurs (CKD2-4)

n= 82

	Fracture	Nonfracture	Percent Difference between Means	Age-, Gender-, and Diabetes-Adjusted <i>P</i>	Normal Range for Premenopausal Women
iPTH, pg/ml	105 (40 to 249)	68 (39 to 138)	42	NS	14 to 66
25OHD, ng/ml	29 (20 to 37)	32 (22 to 38)	-4	NS	>30
FGF-23, RU/ml	175 (115 to 578)	162 (107 to 303)	44	NS	<100
BSAP, U/L	30.3 (24.9 to 45.4)	29.6 (20.8 to 40.7)	8	0.059	11.6 to 29.6
Osteocalcin, ng/ml	41.8 (24.1 to 66.0)	24.2 (14.2 to 41.6)	52	0.003	8.4 to 33.9
PiNP, µl/L	79.5 (58.0 to 92.0)	54.0 (39.0 to 79.0)	42	0.0007	19 to 83
CTX, ng/ml	1.24 (0.77 to 1.47)	0.87 (0.52 to 1.35)	19	0.03	0.11 to 0.74
Trap-5b, U/L	5.33 (4.01 to 7.47)	4.41 (3.38 to 5.36)	29	0.006	1.03 to 4.15

Importance de la cinétique d'évolution des marqueurs

- Mme B 60 ans, IRC sur néphropathie interstitielle
- Deuxième greffe, (6 ans) , Rejet chronique, CI 25ml/min
- Janv 2012: Tassement L3 et fracture de la tête humérale à l'occasion d'une chute
 - PTH 359 pg/ml, Ca; 2,40 mmol/l, P: 1,5mmol/l
 - 25OHD: 45 nmol/l
 - PAO: 38 µg/l

Importance de la cinétique d'évolution des marqueurs

- Vous demandez les examens biologiques sur les 8 derniers mois:
- Deux profils possibles:

➤ PTH: 150, 220, 275, 290, 301 pg/ml

➤ PAO: 15, 25, 42, 52, 38, µg/l

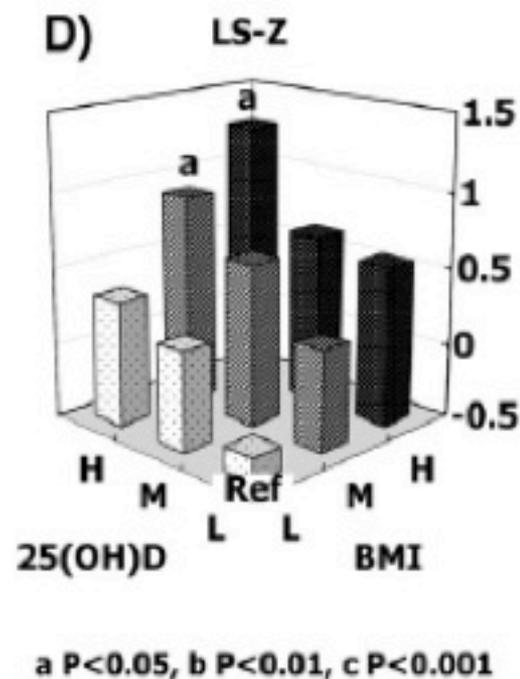
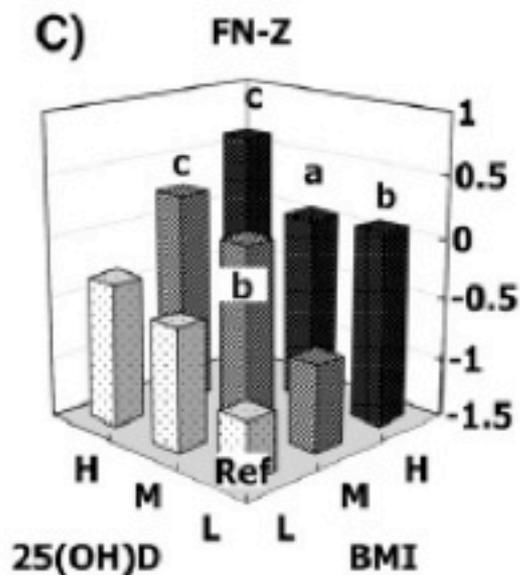
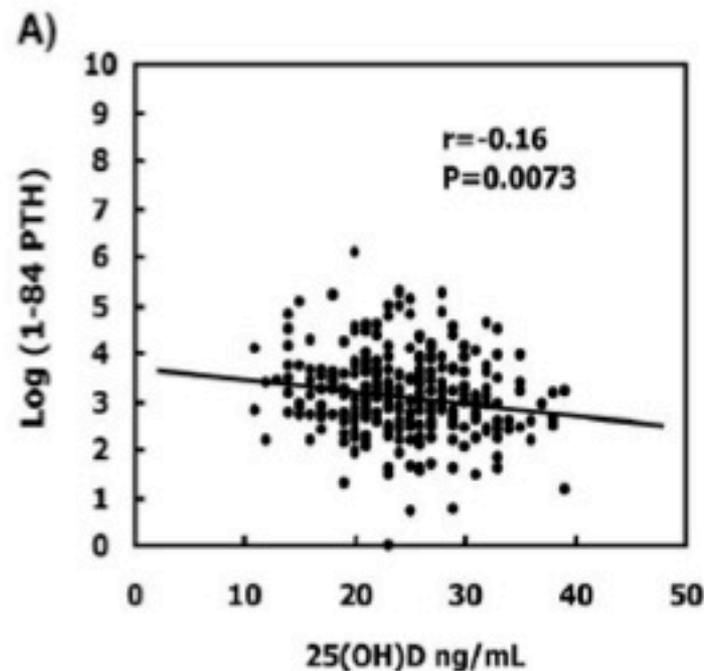
HPT II qui s'aggrave avec hyper-remodelage croissant

➤ PTH : 660, 520, 450, 320, 285, 301 pg/ml

➤ PAO: 67, 55, 48, 40, 35, 38 µg/l

HPT II en cours de régression

La 25(OH) vitamine D est un facteur indépendant de diminution de la DMO chez l'IRC: Penser à les supplémenter en vitamine D naturelle

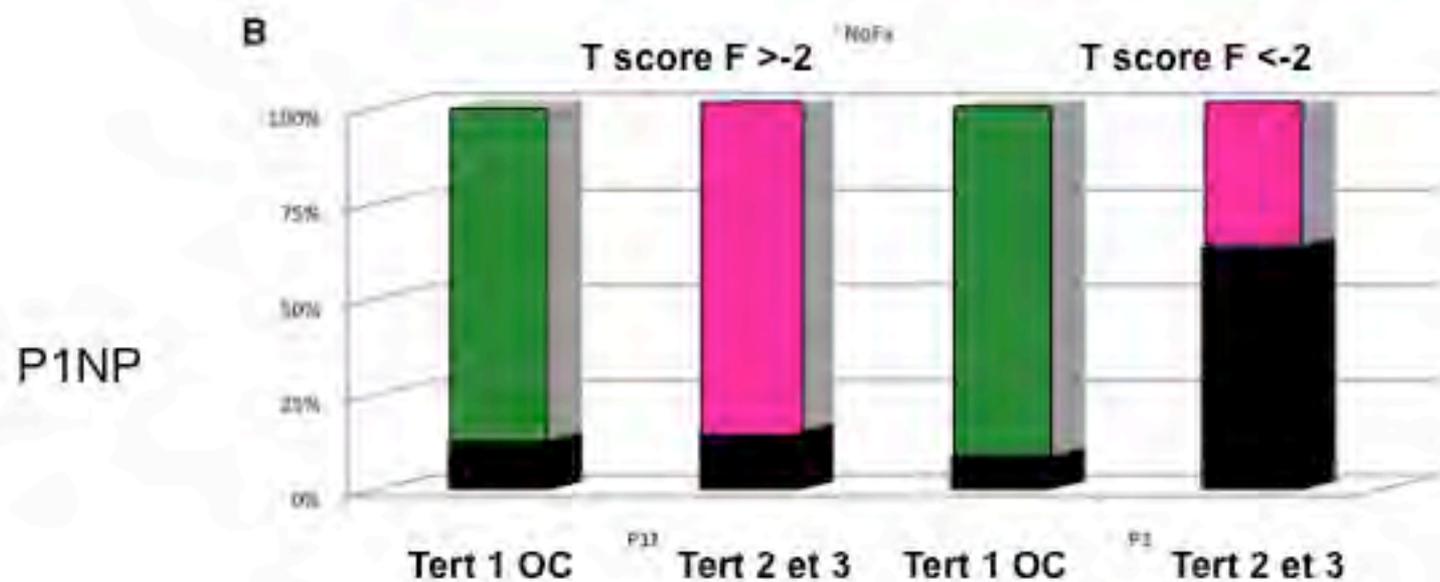
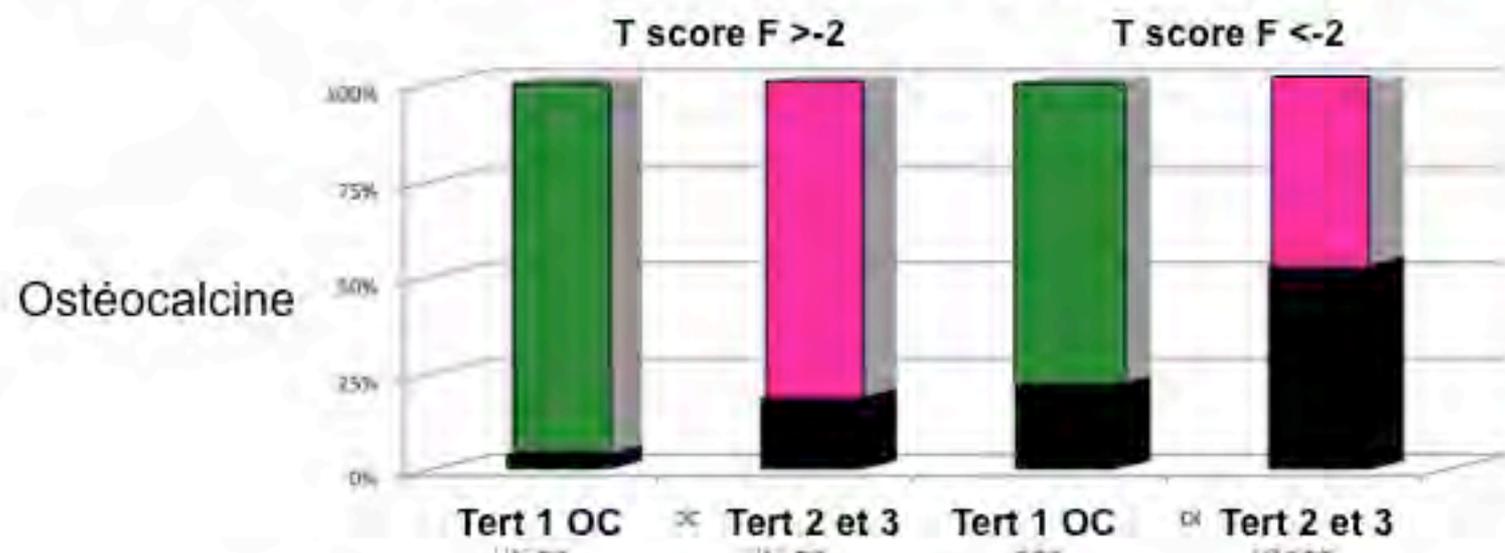


Negative correlation between 25 (OH)D & PTH serum levels

[25(OH)D] : independent predictor of BMD in CKD3-5 patients

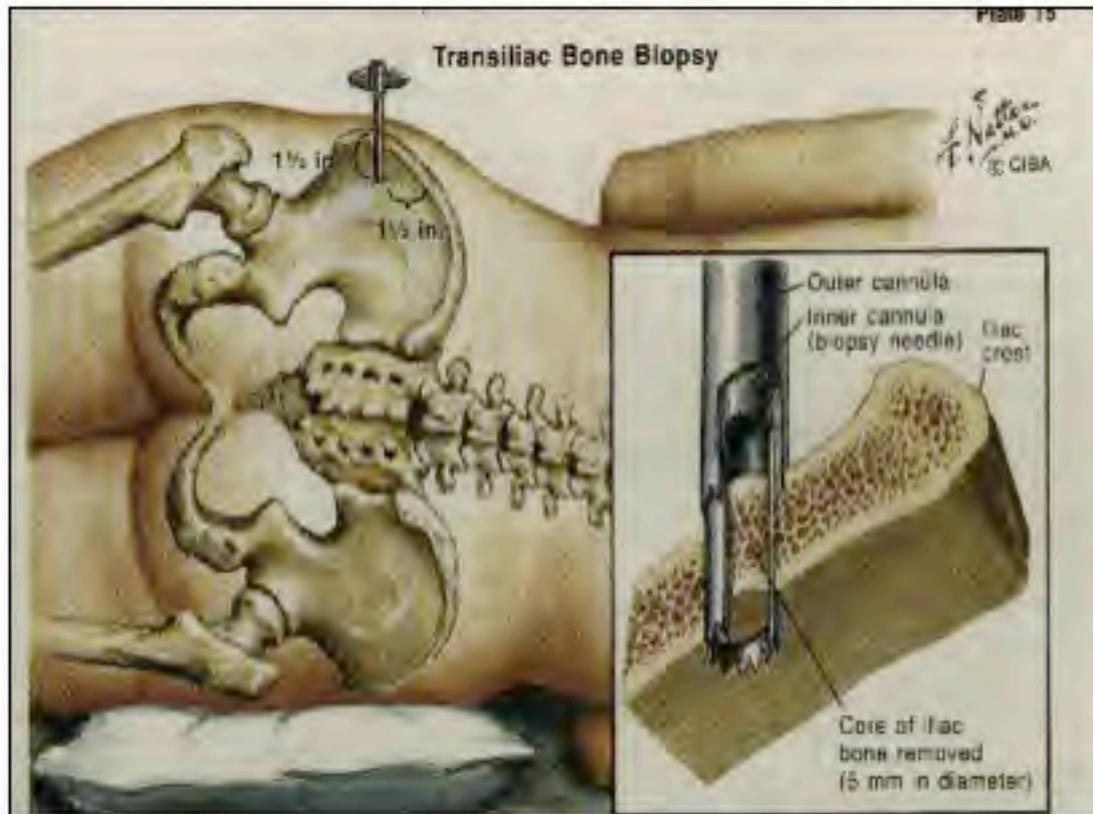
(Tomida et al, Bone. 2009 ;44(4):678-83)

Combiner les paramètres biologiques et densitométriques



Biopsie de crête iliaque a visée histomorphométrique

Après double marquage a la tétracycline



- Si le diagnostic de l'ODR n'est pas possible avec les marqueurs biologiques
- Si faire le diagnostic précis a une incidence sur le traitement
- Si on veut mettre un patient sous TTT/ bisphosphonates (éliminer un trouble de la minéralisation)

Paris, Angers, Lyon et Saint-Etienne



Conclusions

Conclusions

- La physiopathologie des TMO-MRC est complexe. Elle implique la rétention de phosphate et l'augmentation du FGF23, un déficit en vitamine D et une hyperparathyroïdie secondaire.
- Les TMO-MRC induisent des anomalies du métabolisme phosphocalcique et des troubles du remodelage osseux associés à une mortalité et une morbidité accrues du fait des
 - Calcifications vasculaires
 - Fractures
- L'ostéodystrophie rénale, qui fragilise l'os de façon précoce est une entité très différente de l'ostéoporose commune (prise en charge avant le stade 5+++)
- La combinaison de moyens pour évaluer le statut osseux est nécessaire (Radio, DEXA, marqueurs , PTH... biopsie).