



# Les marqueurs du remodelage osseux: utilité clinique

Marie-Hélène Lafage-Proust

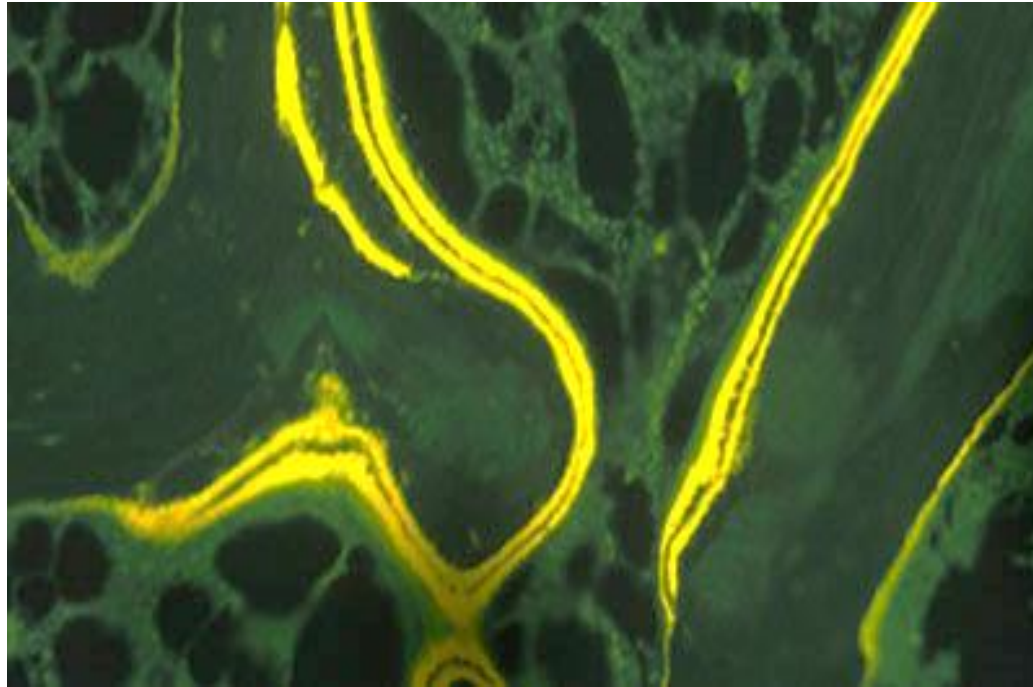
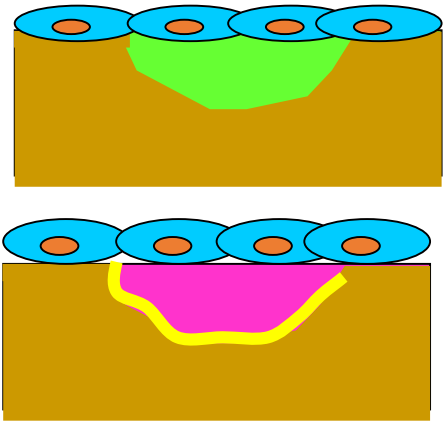
INSERM U1059 « SAINBIOSE »

CHU, Université J Monnet, Saint-Etienne, FRANCE

# Disclosure

- INSERM 1059 lab : 0
- Honorarium: 0

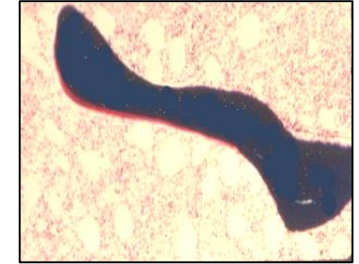
# Il n'y a pas que les anomalies du remodelage osseux: Détecter une anomalie de la minéralisation primaire



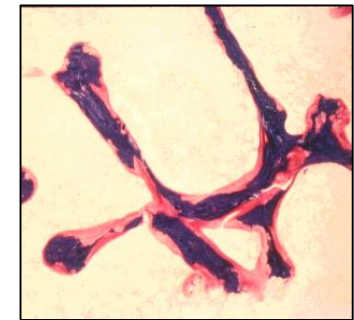
Le diagnostic de certitude est histologique  
Marquage de l'os avec de la tétracycline

Minéralisation  
primaire

Normale



Basse



Ostéomalacie

Pour évaluer le remodelage osseux et la minéralisation osseuse, la biopsie osseuse a visée histomorphométrique est un gold standard..... qui a pratiquement disparu



Meunier threphine,  
(8mm Ø)



Jamshidi  
threphine  
(4 mm Ø, 8G)

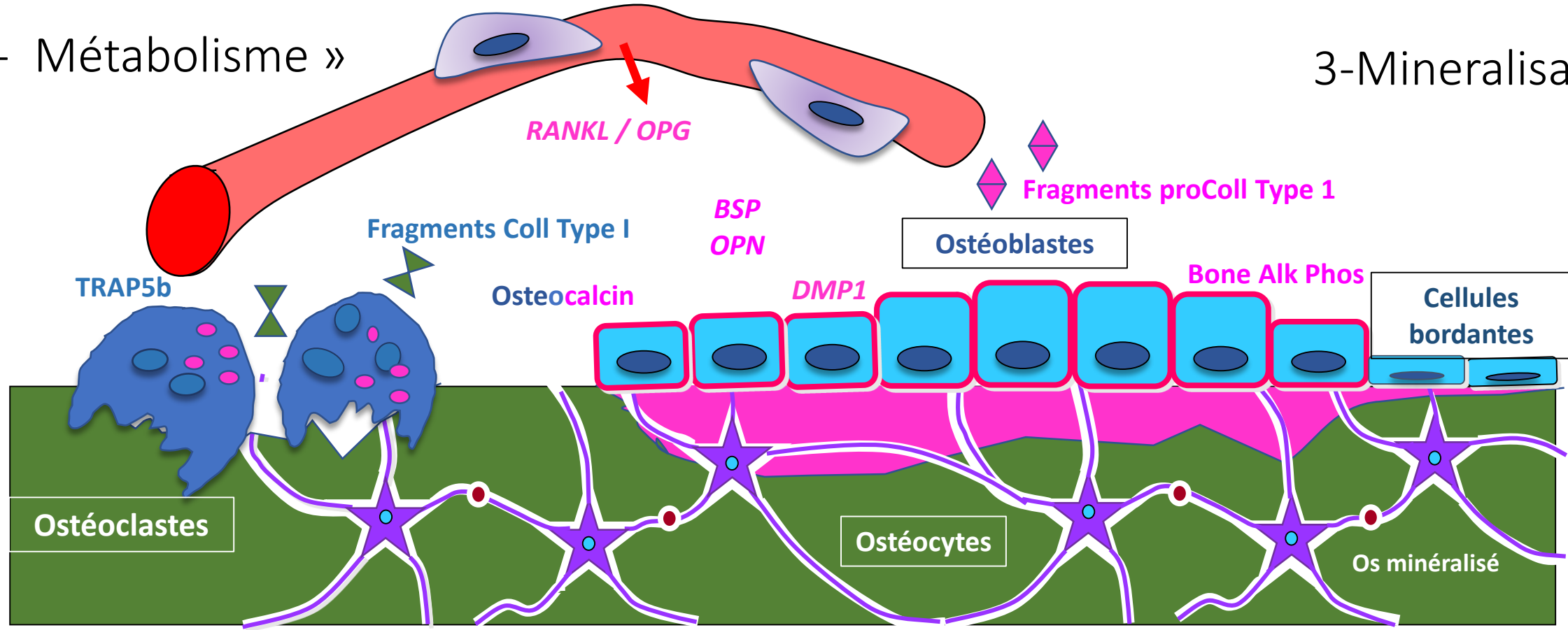


- Une biopsie osseuse est invasive
- Se fait lorsque la combinaison des paramètres ne parvient pas a porter un diagnostic
- Le plus souvent lorsqu'on suspecte une minéralisation est altérée
- Ne permet pas un suivi longitudinal

# Marqueurs du métabolisme osseux

4- Métabolisme »

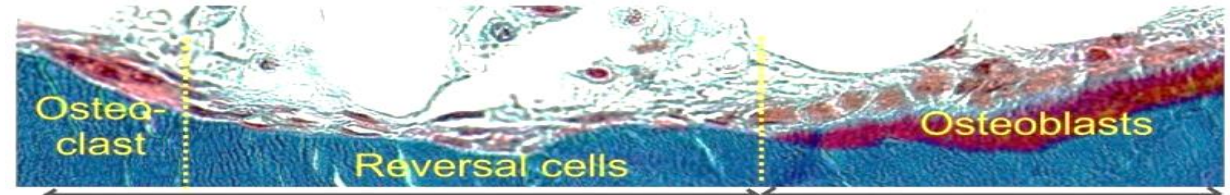
3-Mineralisation



1-Résorption

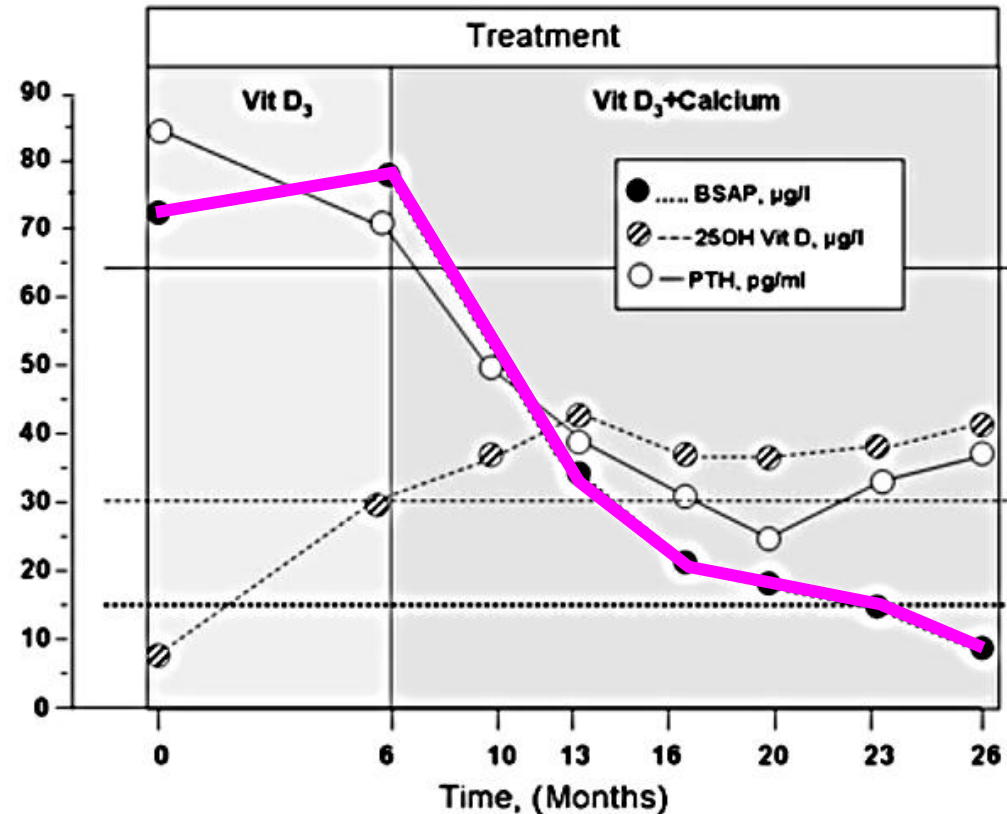
2-Formation

*RANKL*      *Sclerostin*      *MEPE*  
*FGF23*      *DKK1*      *DMP1*



# Marqueurs osseux: Diagnostic et suivi des maladies osseuses métaboliques autres que l'ostéoporose

Diagnostic: Augmentation des marqueurs de formation osseuse ± troubles des paramètres phosphocalciques  
Monitoring de l'évolution sous traitement : **OSTEOMALACIE**



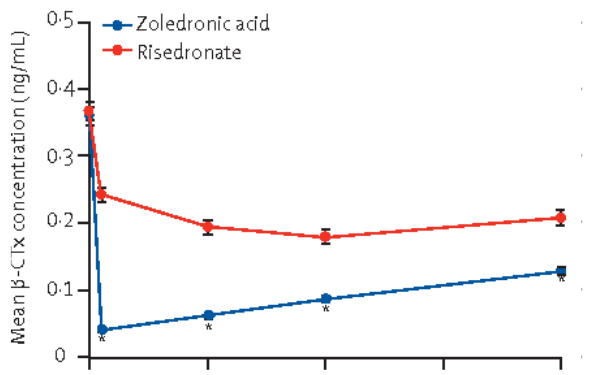
Diagnostic: fracture/ faiblesse musculaire, Ca: 2,20mmol/, PTH: 35pg/ml, PALO 5μg/l, **HYPOPHOSPHATASIE**

# Marqueurs du turnover osseux et monitoring des traitements anti-ostéoporotiques

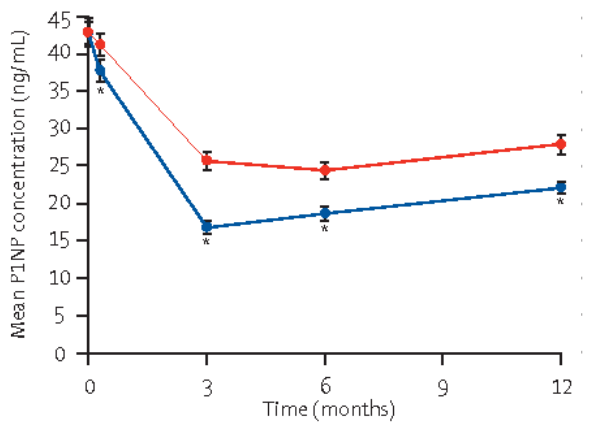
## Couplage résorption formation

### Bisphosphonates

CTX

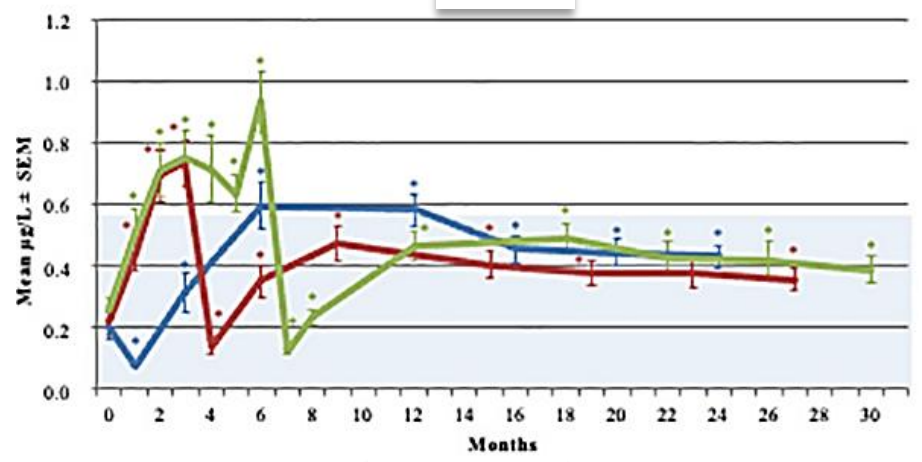


P1NP

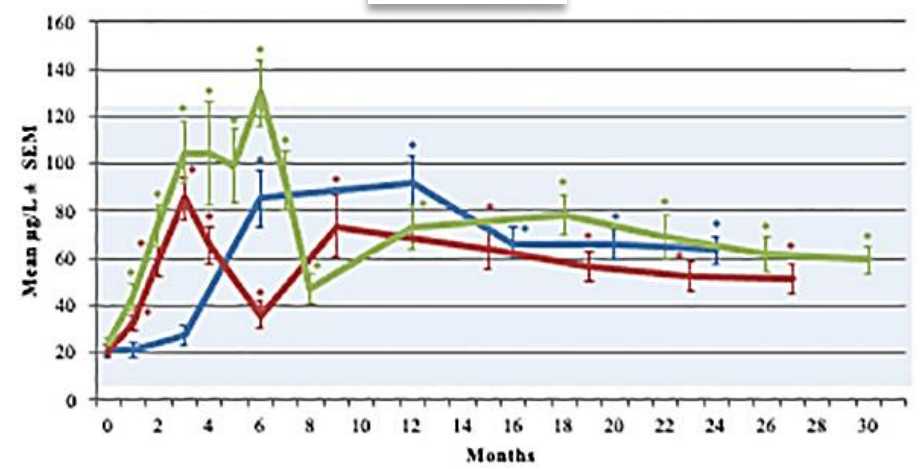


Dénosumab  
suivi de  
zoledronate  
6 mois,  
9 mois après  
ou  
si CTX > 1,2

CTX



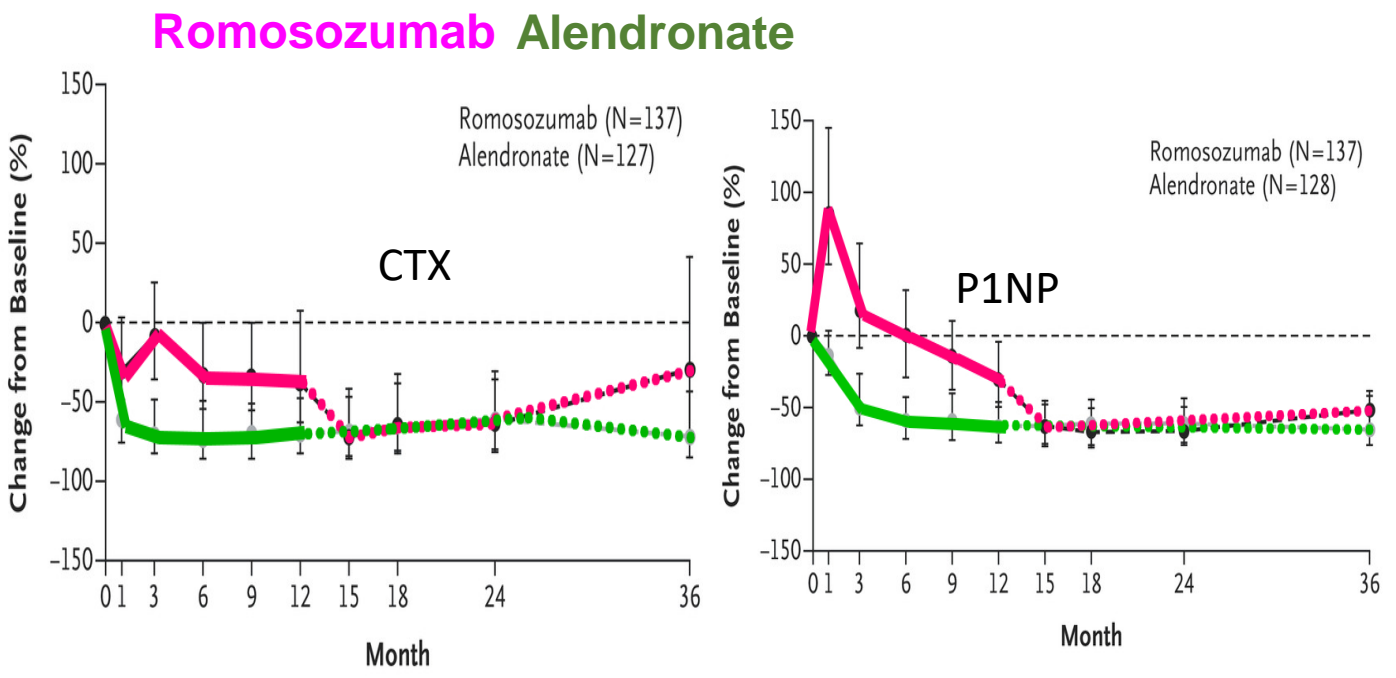
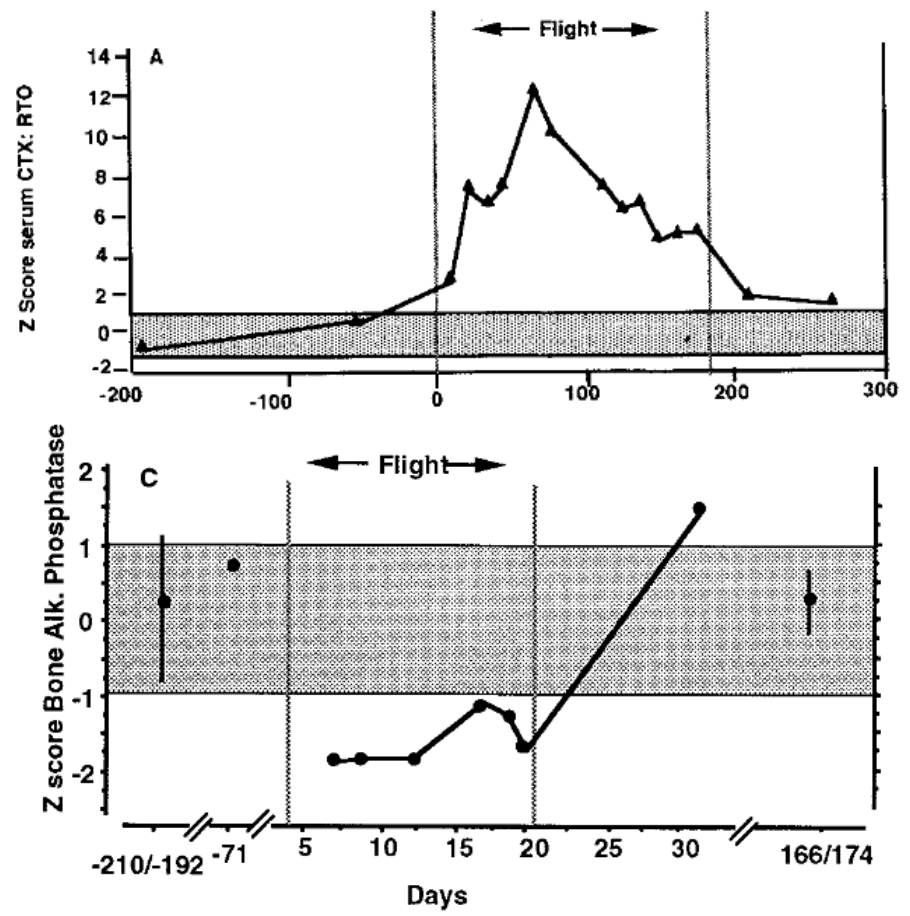
P1NP



Reid D et al Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of GC-induced OP (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial, The Lancet 2009, Saag et al, N Engl J Med 2017; 377:1417-1427, Sølling AS, Treatment With Zoledronate Subsequent to Denosumab in OP: A 2-Year Randomized Study. J Bone Miner Res. 2021;36(12):1245-1254.

# Marqueurs du turnover osseux et monitoring des traitements anti-ostéoporotiques

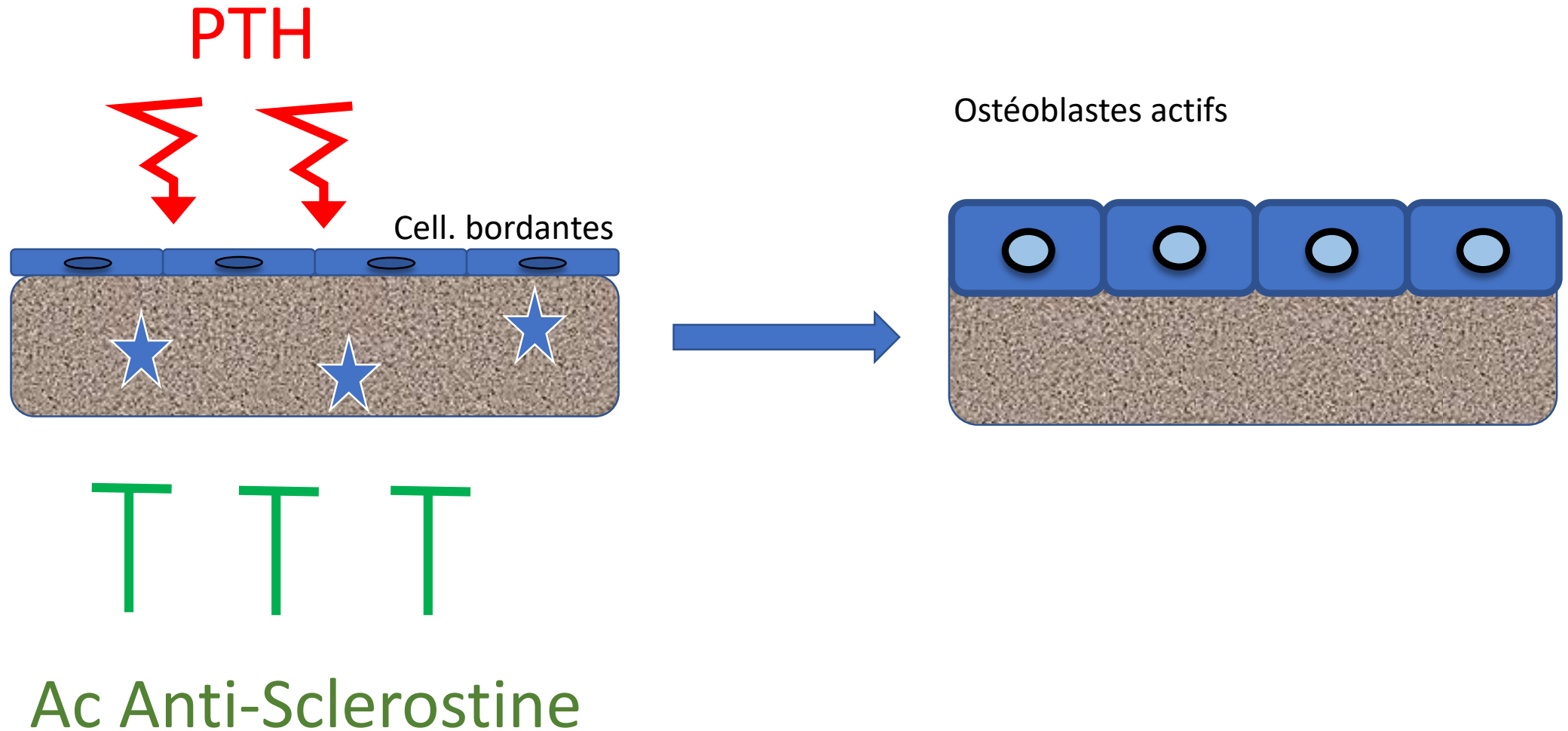
## Découplage résorption formation



- 12 M Alendronate (70mg/wk)
  - 12 M Romosozumab (210mg/mo)
- 4000 ♀ OP, avec Fx vertébrale, 74 ans



# Modelage osseux chez l'adulte: Formation non couplée à la résorption



périoste et zone endocorticale++++

H. Dobnig, R.T. Turner, , *Endocrinology* 136 (8) (1995) 3632–3638.  
S.W. Kim, P.D. et al., *J. Bone Miner. Res.* 27 (10) (2012) 2075–2084.  
R. Lindsay, , *J. Bone Miner. Res.* 21 (3) (2006)366–373.  
Y.L. Ma,, et al., *J. Bone Miner. Res.* 21 (6) (2006) 855–864.

# CKD-MBD ou TMO MRC: la place des marqueurs biologiques

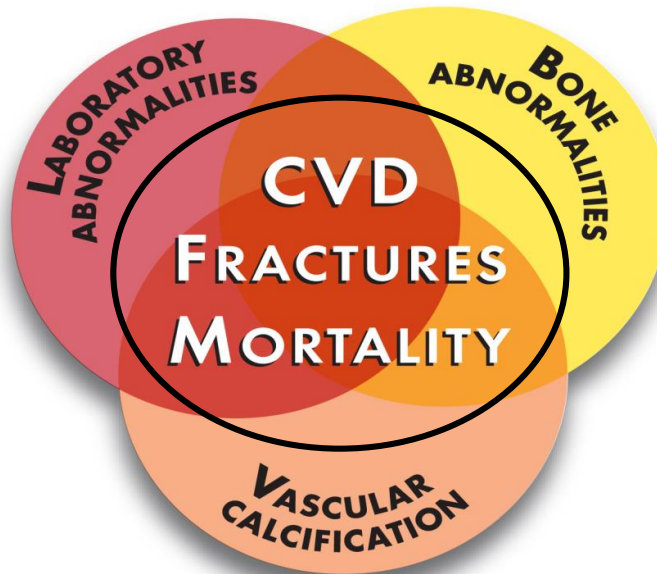
Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)

## Renal Osteodystrophy

Turnover  
Mineralization  
Volume  
Linear Growth  
Strength



## CHRONIC KIDNEY DISEASE— MINERAL AND BONE DISORDER



- Hyper/hypocalcémie
- Hyperphosphatémie
- Hyperparathyroïdie (PTH)
- Hyperphosphatoninémie (FGF23)

Lien physiopathologique entre ODR et les complications cardiovasculaires chez les dialysés  
→ Important pour la prise en charge:

- des troubles du métabolisme ph-calcique
- des fractures

# ODR: 4 types de lésions histologiques

**T & M**

Os adynamique

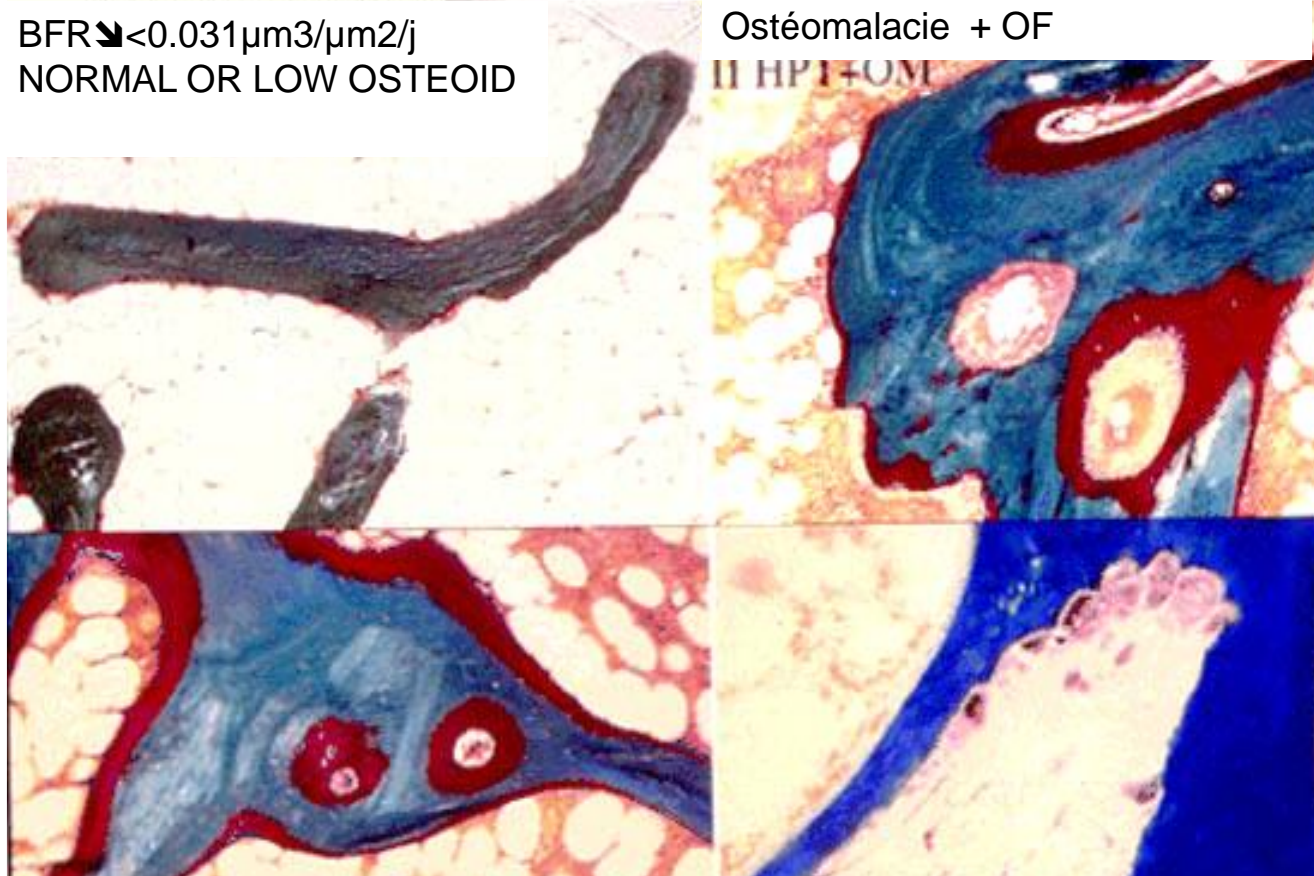
Ostéopathie mixte

**+/-V**

Histological bone loss

BFR  $\downarrow < 0.031 \mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{j}$   
NORMAL OR LOW OSTEOID

Ostéomalacie + OF

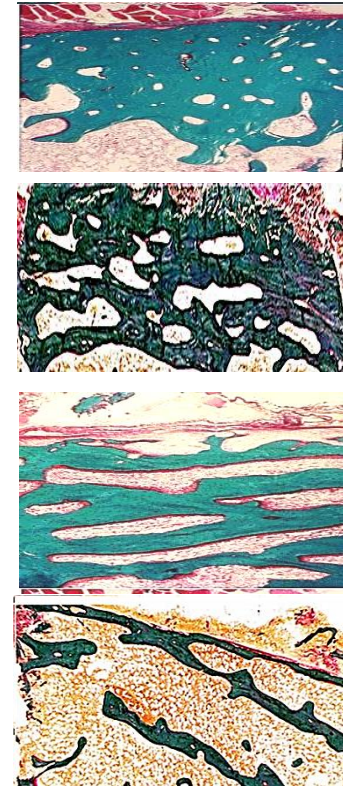


OSTEOID VOLUME  $\uparrow \uparrow > 5\%$ ,  
OSTEOID THICKNESS  $\uparrow > 13 \mu\text{m}$ ,  
MLT  $\uparrow \uparrow > 50\text{d}$

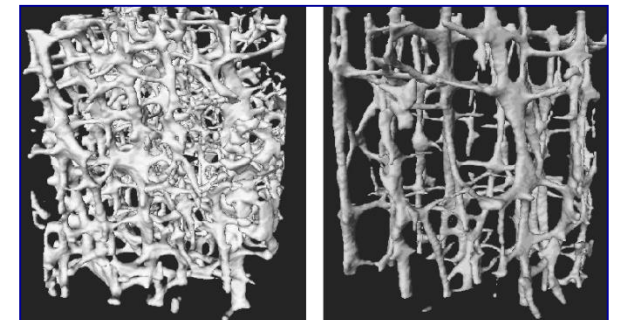
Formation & Résorption  $\uparrow$ ,  
BFR  $> 0.091 \mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{d}$   
NORMAL MINERLIZATION

Ostéomalacie

Ostéite fibreuse



C  
O  
R  
T  
I  
C  
A  
L  
  
B  
O  
N  
E



# Boite a outils : Diagnostic/Evaluation du statu osseux

▪ Evaluer l'ODR sous jacente

▪ Evaluer le risque de fracture

▪ Douleur: examen physique

▪ Imagerie : traquer les fractures

• Radios, IRM, Scanner

▪ Facteurs de risques cliniques

- Age, sexe, corticoïdes, chutes, ATCD de Fracture

▪ DXA : DMO

• Fracture assessment (VFA)

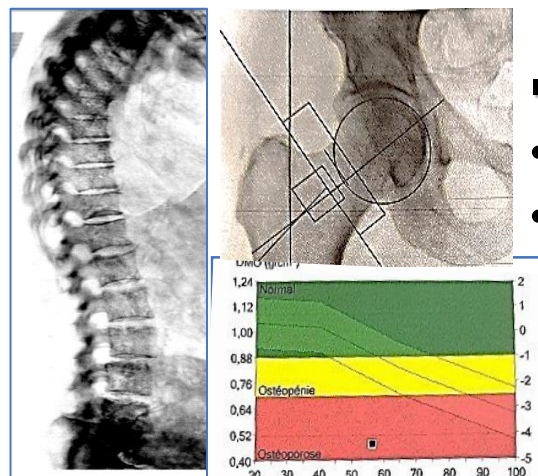
• Calcul d'un score de risque ,FRAX



Biopsie osseuse



Sang  
Ph Alc osseuse.  
PTH,



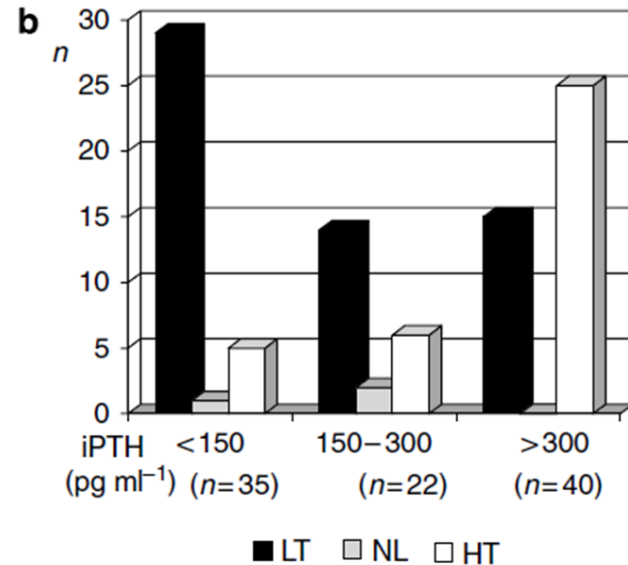
HRpQCT (recherche)

# Evaluation du turnover osseux dans la MRC

PTH

Marqueurs du turnover osseux

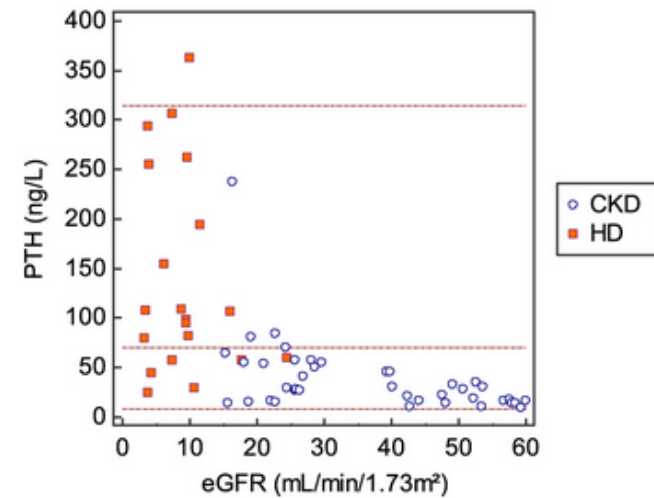
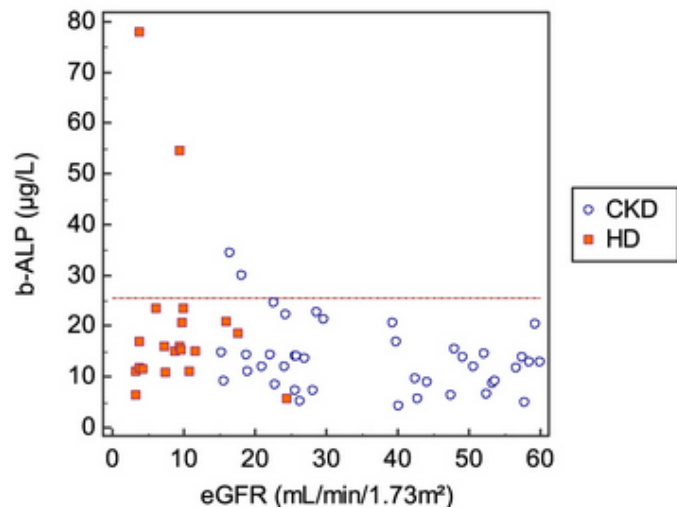
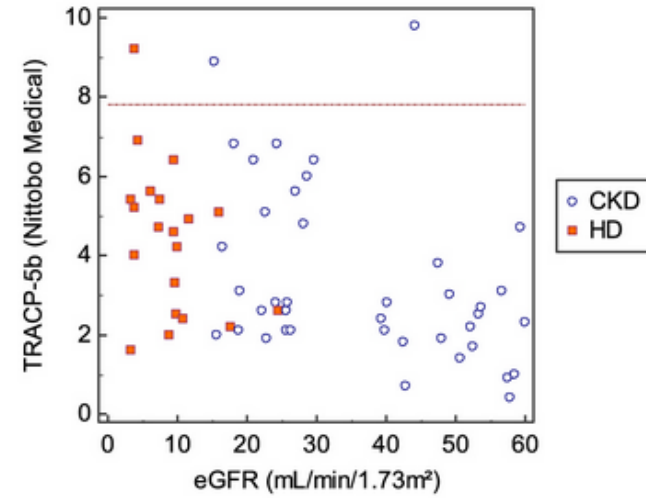
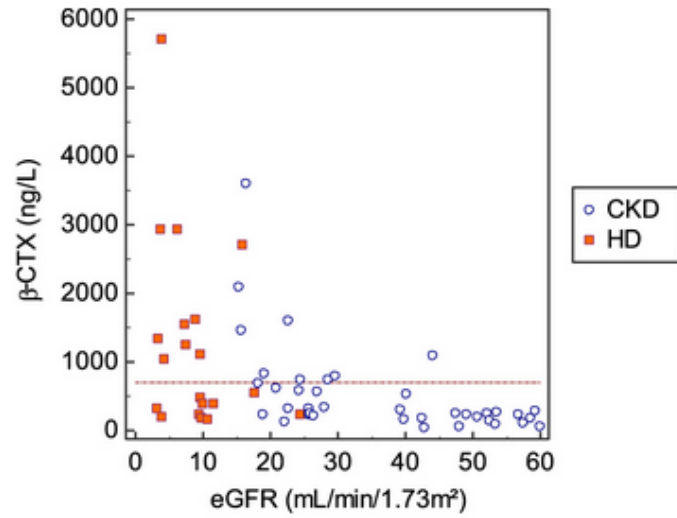
MRC: Résistance osseuse à la PTH



- PTH sérique pour éviter un remodelage anormal :
- 150 >PTH> 300 pg/ml (KDOQI)
- 150 >PTH> 450 pg/ml (KDIGO, 2009)

- Marqueurs influencés par le DGF GFR<60ml/mn
- Ph Alcaline Osseuse et la TRAP 5b ne dépendent pas de la filtration glomérulaire
- Une PAO élevée est un prédicteur significatif des fractures quelque soit le niveau de prélèvement avant la fracture
- **MAIS:**
  - 20% pts ont des valeurs de PTH discordantes avec celles de la PAO
  - PAO réactivité croisée avec la PAL hépatique
  - PAO est élevée après une fracture importante
  - Ne différencie pas un haut turnover isolé d'une trouble de la minéralisation

# Influence du DFG sur les marqueurs du remodelage osseux



# Prediction du niveau de turnover osseux par les marqueurs

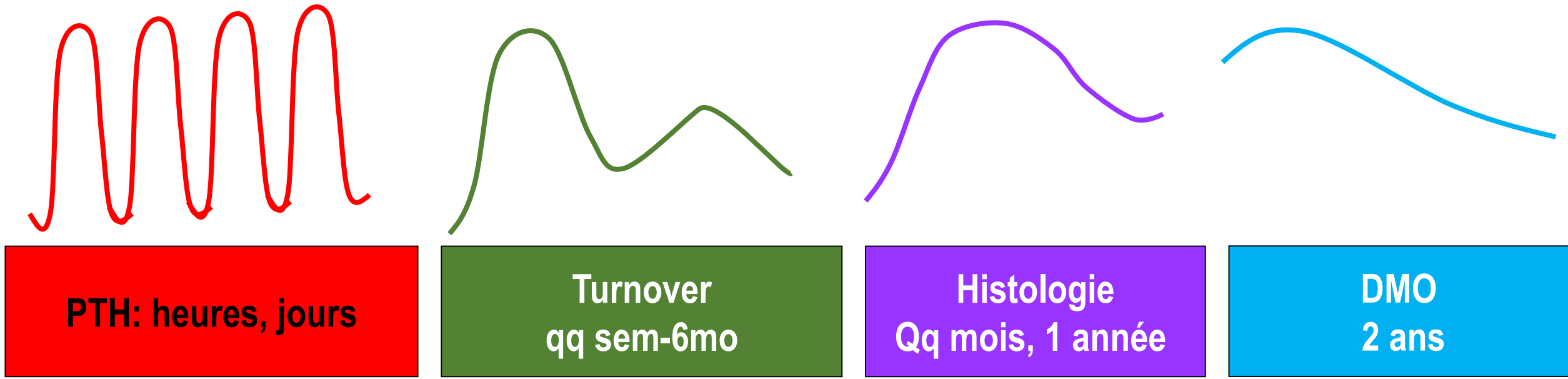
Blood sample marker	N	AUROC (95% CI)
<b>Low vs non low</b>		
iPTH (pg/ml)	280 vs 196	0.701 (0.653–0.750)
wPTH (pg/ml)	260 vs 180	0.712 (0.662–0.761)
bALP (U/l)	273 vs 190	0.757 (0.713–0.801)
P1NP (ng/ml)	280 vs 1197	0.650 (0.599–0.701)
Combined iPTH+bALP	272 vs 188	0.718 (0.670–0.767)
Combined wPTH+bALP	257 vs 174	0.743 (0.695–0.790)
<b>High vs non high</b>		
iPTH (pg/ml)	81 vs 395	0.724 (0.675–0.773)
wPTH (pg/ml)	75 vs 365	0.735 (0.686–0.784)
bALP (U/l)	77 vs 386	0.789 (0.740–0.838)
P1NP (ng/ml)	81 vs 1197	0.650 (0.599–0.701)
Combined iPTH+bALP	80 vs 385	0.775 (0.726–0.824)
Combined wPTH+bALP	74 vs 364	0.786 (0.737–0.835)

AUROC area under the receiver operating characteristic curve, *BFR/BS* bone formation rate/bone mineralizing surface, *ALP* alkaline phosphatase, *iPTH* intact parathyroid hormone, *wPTH* whole parathyroid hormone, *NA* not available, *P1NP* amino-terminal propeptide of type I procollagen

Pas d'information concernant les troubles de la minéralisation

- 492 patients HD : Biochimie (BFR/BS) + [iPTH] intacte (1-84), PAO, & P1NP
  - iPTH pour discriminer :
    - TO non bas : <104 pg/mL, TO haut / non haut >323 pg/mL.
    - cut off de la PAO pour discriminer
      - TO bas / TO non bas : <33 U/L,
      - TO haut / non haut : >42 U/L.
- Recommandations KDIGO 2N< iPTH <9 N (résistance os. à la PTH)
- TO bas / TO non bas : Sensitivité 66% & spécificité 65%,
  - TO haut / non haut : Sensitivité 60% & spécificité 86%,

# Cinétiques des paramètres du métabolisme phosphocalcique et du turnover ne sont pas synchrones



After G Jean,



# La cinétique est importante

- ☐ ♂, 56 ans HD depuis 5 ans , Fracture de L5
- ☐ Biologie:

Nov 2021

PTH : 780 pg/ml,  
PAO : 82 µg/l

Mars 2022

PTH : 580 pg/ml,  
PAO : 45 µg/l

Aout 2022

PTH : 280pg/ml,  
PAO : 30 µg/l

- ☐ ♂, 72 ans HD depuis 5 ans , Fracture de L5
- ☐ Biologie :

Nov 2021

PTH : 45pg/ml,  
PAO : 8 µg/l

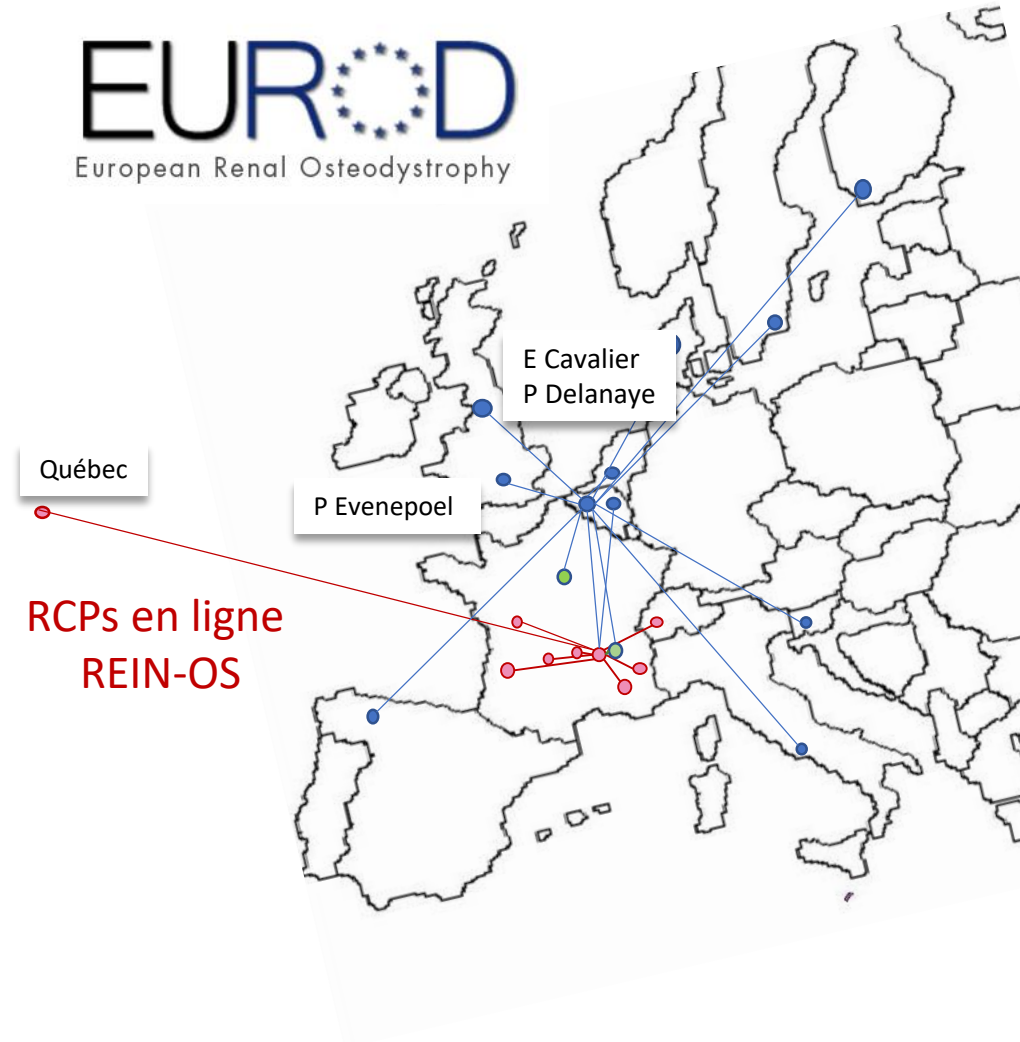
Mars 2022

PTH : 140pg/ml,  
PAO : 19 µg/l

Aout 2022

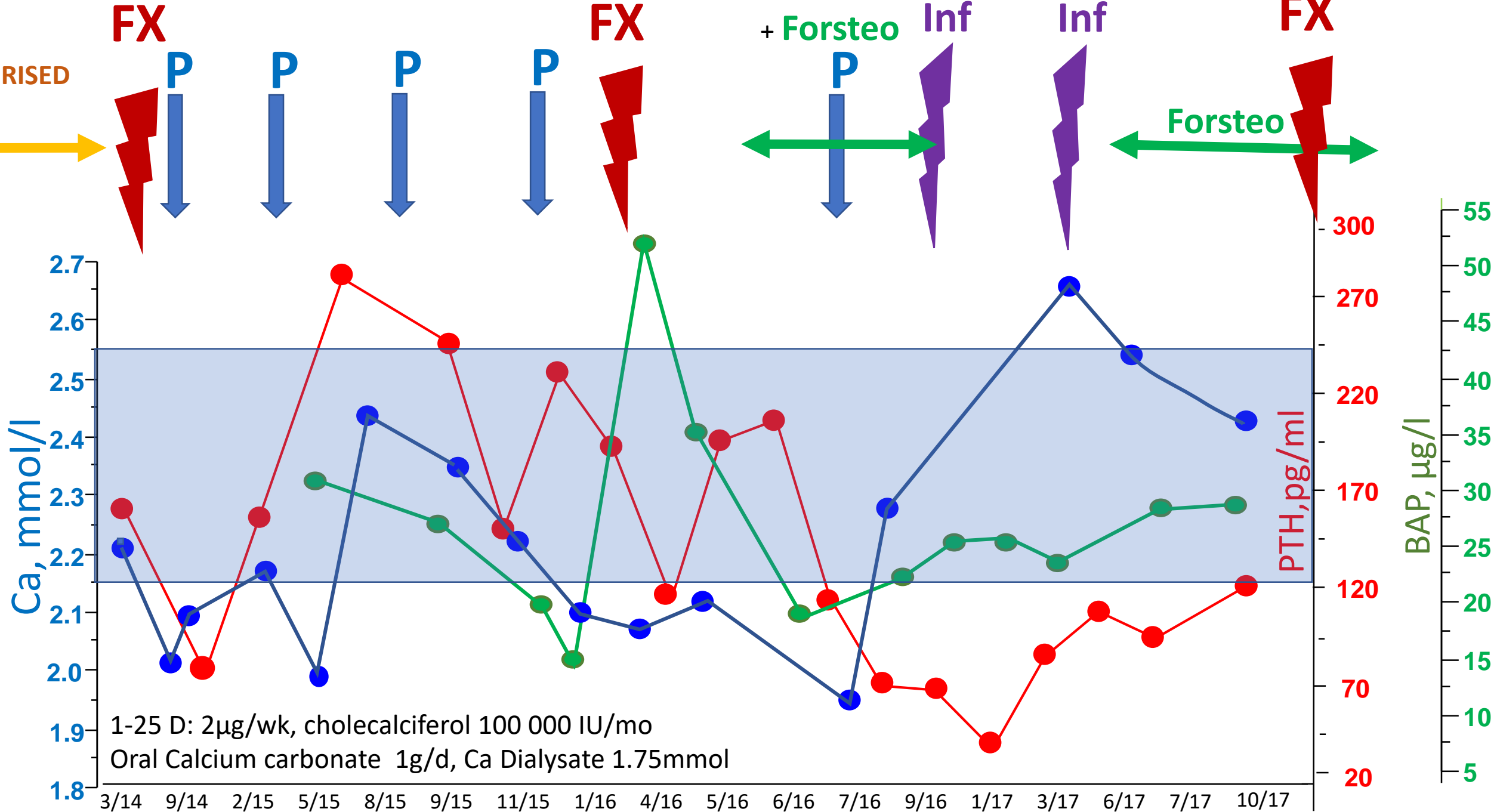
PTH : 280pg/ml,  
PAO : 30 µg/l

# La prise en charge des patients MRC est difficile: let's team up!!



# Cas clinique: « Chronicle of fractures foretold »

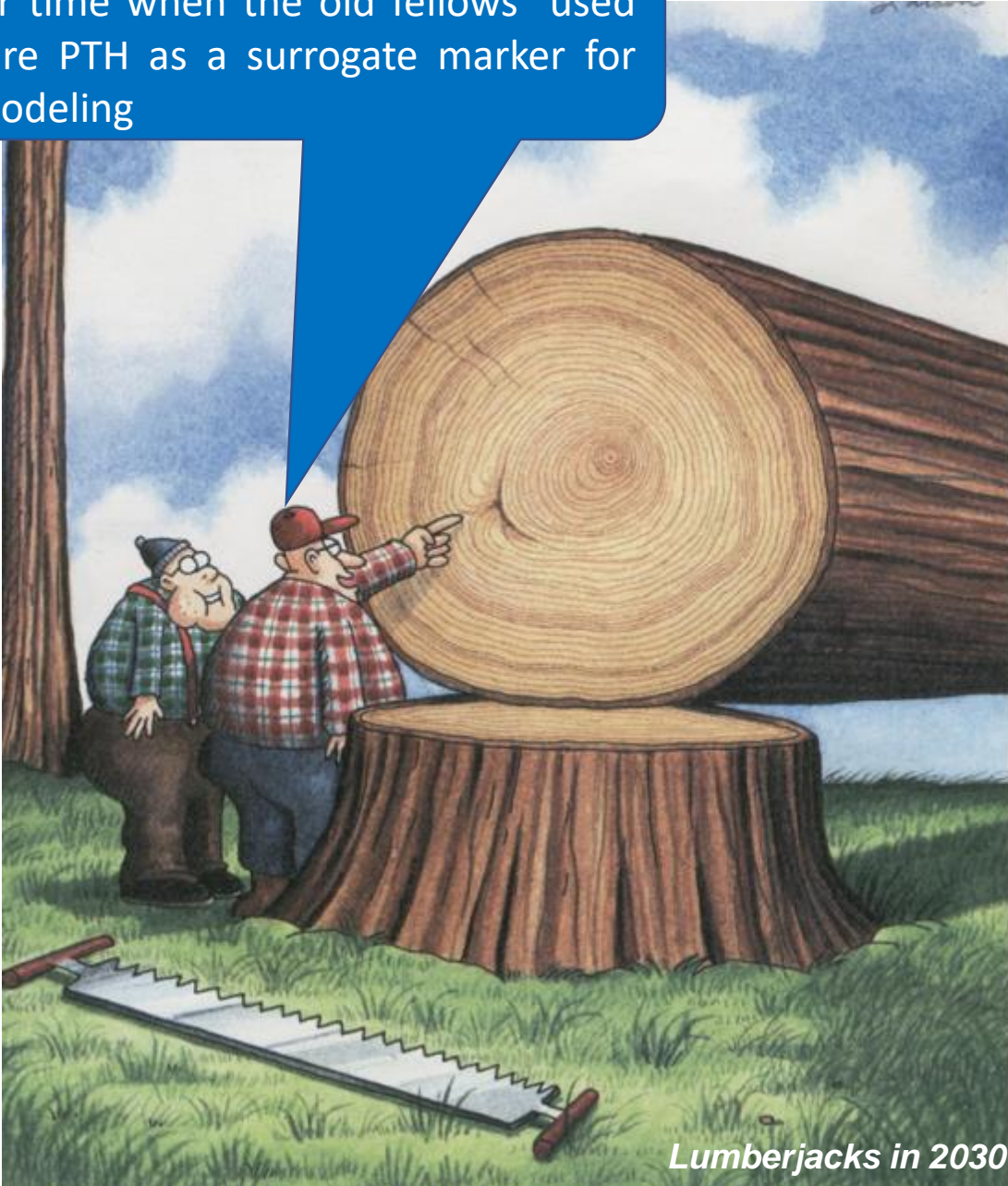
- Mme A M, née en 1940, vascularite à ANCA , TT/ GC & IS, hd depuis 2012
- ATCD : cancer Thyroïde ttt . Doses suppressives d'hormone thyroïdienne
  - Mars 2012 : Rachis FX L1 T12, → **RISEDRONATE**+ Vit D (Colecalciferol 100 000 IU/ Mo)
  - jan 2013: Double remplacement de valves : AVK ( coumadine)
  - Mars 2014: Rachis FX L4 stop Actonel: → **PROLIA** + calcitriol + Calcium
  - Jul.2014: Prolia #1, Jan 2015 #2, Jul. 2015 #3, Jan 2016 #4
  - Mai 2016: Fx Bassin + Rachis FX L5 → **PROLIA+ FORSTEO** (Teriparatide)
  - Oct 2016: bacteremie → Réa, Stop Prolia
  - Mars 2017: Pneumocystis , → Réa
  - Juin 2017: **FORSTEO**
  - Nov 2017: FX Rachis L5



# Conclusions

- Marqueurs osseux sont utiles pour le diagnostic, le suivi et la prédiction des complications cliniques de la MRC
- Le métabolisme osseux est complexe et inclut à côté du remodelage le processus de minéralisation qui est encore peu exploré et mal monitoré dans le contexte de la MRC, alors qu'il joue un rôle dans la qualité osseuse
- Besoin de développer de nouveaux marqueurs tout en continuant à diffuser les modalités de leur utilisation dans la communauté des néphrologues

And see this ring right here, Jimmy?.....this is another time when the old fellows used to measure PTH as a surrogate marker for bone remodeling



*Lumberjacks in 2030*

( after G Larson, *The far side* 1999, pp 53

# Burning questions

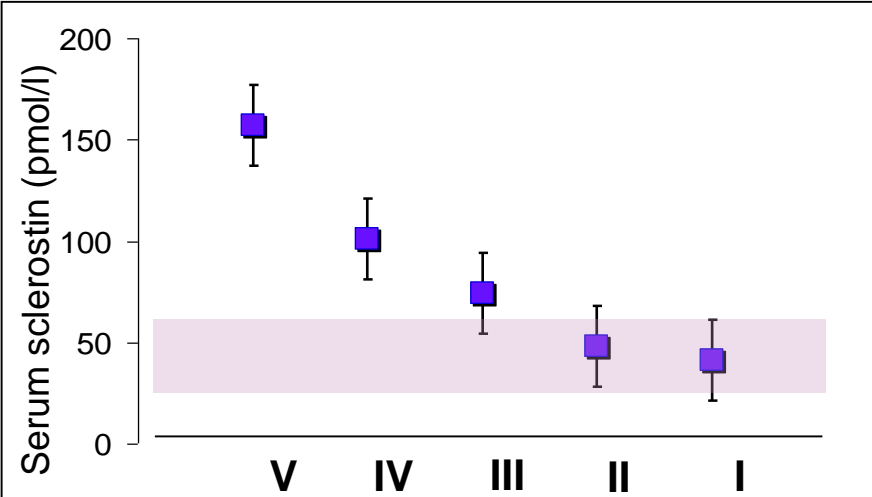


Sclerostin is made by osteocytes, downregulates wnt signaling and inhibits bone formation, is elevated in serum of CKD patients

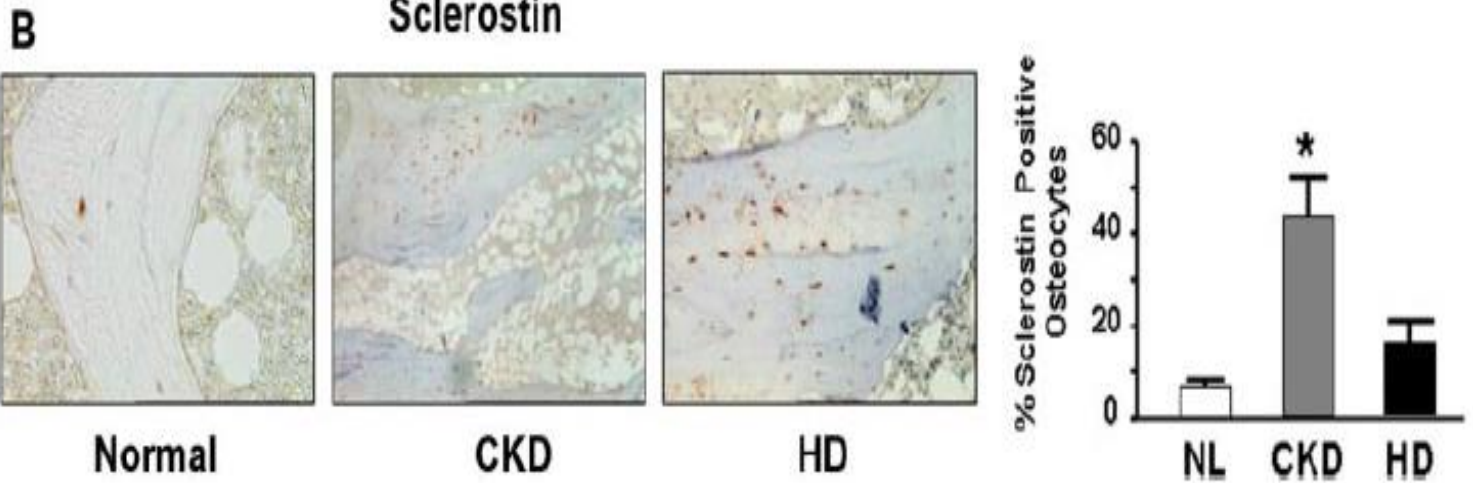
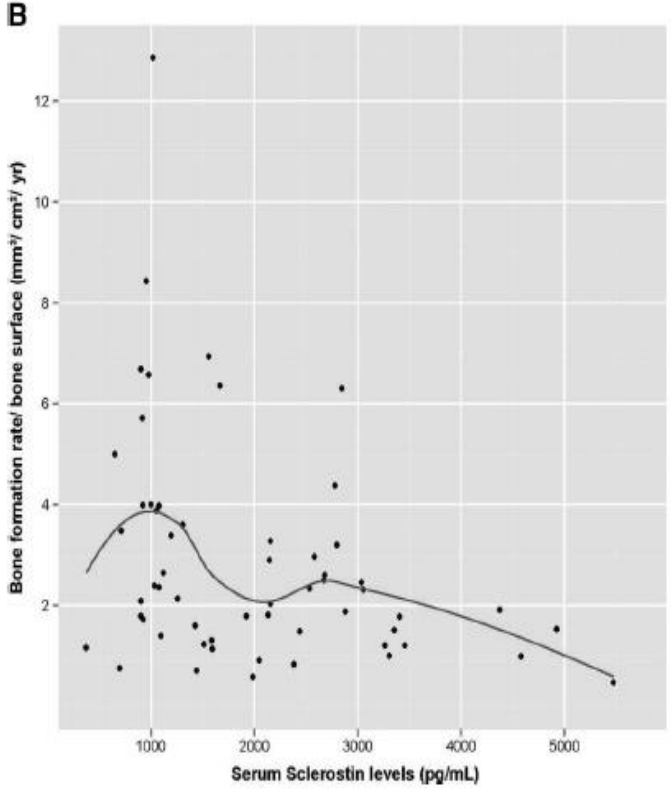
## Sclerostin and Dickkopf-1 in Renal Osteodystrophy

Daniel Cejka,\* Johann Herberth,† Adam J. Branscum,‡ David W. Fardo,‡ Marie-Claude Monier-Faugere,†  
 Danielle Diarra,\* Martin Haas,\* and Hartmut H. Malluche†

*Clin J Am Soc Nephrol* 6: 877-882, 2011.



*Pelletier et al, JASN 2011*  
*Thambiah S, et al. Calcif Tissue Int. 2012*  
*Poole et coll, FASEB 2005*



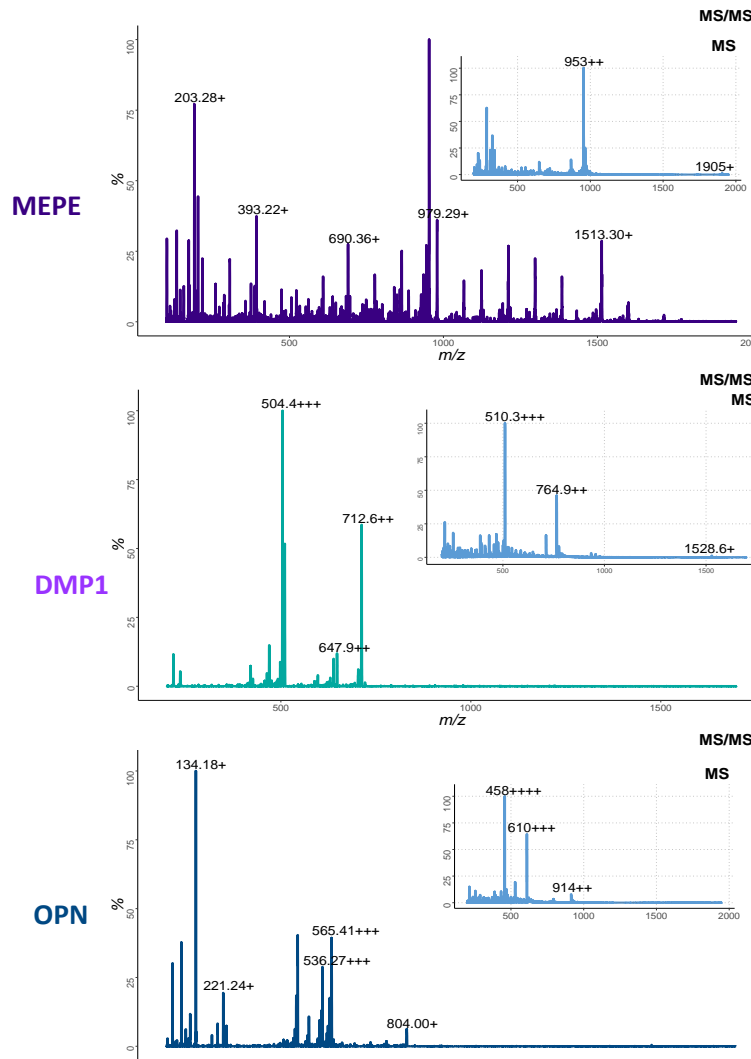
*Sabbagh et al., JBMR (2012), 27: 1757-1772*

# Detection of 3 ASARM with HPLC method using tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)

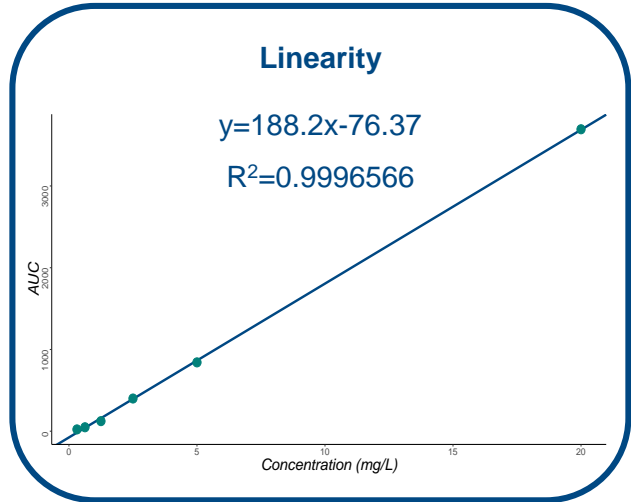
Peptides	Amino acids sequences
MEPE	507-RDDSSSESSDGGSSSESDGD
DMP1	458-DSSRSKEDSNSTES
OPN	115-DDSHQSDESHHSESD

Peptide	Transition (m/z)	Cone voltage (V)	Collision energy (V)	Dwell time (s)
MEPE	953.38 → 979.29 953.38 → 191.22	20	45	0.015
DMP1	510.31 → 712.60 510.31 → 504.39	20	15	0.015
OPN	457.58 → 565.41 457.58 → 134.18	20	13	0.015

## Mass Spectrometry



## Method Validation Exemple of DMP1



Intra- and inter-day **precision** were less than 14.5%

Short, long-term and 3 freeze-thaw cycles indicated that DMP1 was **stable** in post-preparative matrix

dialysate effluent, serum