

EDITORIAL

Chères consœurs, chers confrères,

La présente newsletter est consacrée aux mesures diagnostiques fournies par le laboratoire lors d'ostéoporose. Dans son article, le Dr Bernhard Hess examine l'importance de l'acidose tubulaire rénale distale et de son dépistage dans l'urine matinale. Le deuxième article parle de l'importance des facteurs préanalytiques pour la détermination des marqueurs du métabolisme osseux. Les deux articles présentent des aspects pratiques de façon concise et je souhaite qu'ils puissent vous être utiles dans la pratique clinique.

C'est avec grand plaisir que j'attire votre attention sur le cours e-learning «Curriculum en maladies osseuses métaboliques». Ce cours de perfectionnement organisé par l'ASCO a lieu pour la troisième fois en octobre 2013. Suite aux premières expériences faites en français et en allemand, le prochain cours sera présenté en version révisée. Le cours e-learning dure 37 semaines et s'adresse aux médecins, quelle que soit leur spécialité, désirant approfondir leurs connaissances dans le domaine des maladies osseuses métaboliques. Il traite en particulier de différents aspects osseux – y compris les bases du métabolisme osseux et le diagnostic des maladies métaboliques osseuses, notamment l'ostéoporose – et des aspects cliniques d'autres maladies du métabolisme minéral. A l'avenir, ce cours servira de base pour la certification. A partir de 2014, ce cours sera reconnu comme équivalent à la certification d'ostéologue DVO (CH) du «Dachverband deutschsprachiger osteologischer Gesellschaften». Vous trouverez de plus amples informations et le bulletin d'inscription sur www.swissbone.org.

Je vous souhaite à toutes et à tous un excellent été.

PD Dr Christian Meier
Président SVGO/ASCO

Analyser l'urine lors d'ostéoporose – procédé obsolète ou indispensable?

Pour le dépistage de l'ostéoporose, on mesure en laboratoire le calcium, la pyridinoline et la désoxypyridinoline présents dans la deuxième urine du matin (urine à jeun, valeurs rapportées à la créatinine) comme indicateurs de la résorption osseuse. Ces paramètres sont soit fortement liés à l'alimentation (pour le calcium: la consommation de calcium, de sel et de pro-téines animales), soit caractérisés par une variabilité préanalytique élevée (pyridinoline / désoxypyridinoline). Aujourd'hui, pour évaluer la résorption osseuse, on mesure principalement les télopeptides sériques (β CTX). Ainsi, de nos jours, lors du bilan métabolique de l'ostéoporose, il est rarement nécessaire de recourir aux paramètres urinaires de la deuxième urine matinale. Un état de fait qui pourrait changer, comme le montre le présent article.

On sait qu'une perturbation de la sécrétion d'ions H⁺ dans le tubule distal du rein – l'acidose tubulaire rénale distale (ATRd) – conduit à une rétention permanente d'ions H⁺ dans l'organisme. Les tissus corporels neutralisent l'excédent d'acide (fonction tampon). Si la fonction tampon est assurée par le tissu osseux, il s'ensuit tant une inhibition de la formation osseuse (1) qu'une augmentation de la résorption osseuse (2), faisant de l'ATRd un facteur potentiel de risque de fracture, en cas d'ostéopénie ou d'ostéoporose. Dans le cadre d'une première étude systématique portant sur 46 patients présentant une ostéopénie ou une ostéoporose, données densitométriques à l'appui, Weger et al. (3) ont détecté au moyen d'une charge de chlorure d'ammonium, dix cas (22%) d'ATRd incomplète, à savoir une sécrétion de ions H⁺ tubulaire distale perturbée, en l'absence toutefois d'acidose métabolique systémique.

Depuis 2006, dans le cadre d'un programme prospectif visant l'investigation métabolique de patients présentant une ostéopénie (T-Score -1,0 à -2,5) ou une ostéoporose (T-Score < -2,5) diagnostiquées par densitométrie (Hologic® ou Lunar®) au rachis lombaire et/ou à la hanche, nous examinons chez tous les patients qui nous

sont envoyés la possibilité d'une ATRd de la manière suivante:

- Une mesure du pH urinaire au moyen d'une électrode sélective d'ions (pH-mètre Metrohm) après au moins douze heures sans absorption de nourriture dans la deuxième urine du matin avant le petit-déjeuner (urine à jeun).
- Quatre mesures du pH de l'urine à jeun effectuées par le patient au moyen de bandelettes indicatrices du pH (Pehanon).

Normalement, dans ces conditions, le pH de l'urine est < 5,80 (4). En pratique, lors de valeurs mesurées avec le pH-mètre > 5,80 (sauf infection urinaire!) et > 5,8 lors d'au moins trois des quatre mesures effectuées par le patient à domicile, il y a suspicion d'ATRd. Dans ce cas, nous procédons à une charge acide par du chlorure d'ammonium (NH₄Cl). Contrairement au test de charge traditionnel par du NH₄Cl, souvent mal toléré, nous avons développé par le passé une charge acide réduite, plus «physiologique», avec une demi-dose de NH₄Cl (0,050 g/kg de poids corporel), administrée durant trois jours initialement (4). Dans le cadre du programme de dépistage de l'ostéoporose actuel, nous utilisons la même quantité quotidienne réduite de NH₄Cl, répartie en trois doses à prendre avant chaque repas principal en l'espace d'un seul jour. Le lendemain, après douze heures sans absorption de nourriture, le sang à jeun et la deuxième urine matinale sont une nouvelle fois examinés. Pour cette version, nous avons à nouveau collecté des valeurs standard (5) qui se sont avérées quasi identiques au test initial sur trois jours (4). Par conséquent, le pH de l'urine à jeun doit être inférieur à 5,44 après la prise de NH₄Cl. Si ce n'est pas le cas, nous sommes en présence d'une ATRd. Si, en même temps, le bicarbonate veineux reste normal (> 20,5 mmol/l), on est en présence d'une ATRd incomplète (acidose

Contenu

- Editorial	Page 1-2
- Laboratoires	Pages 1-3
- Agenda	Page 4

SVGO actualités
ASCO



Analyser l'urine (cont.)

non systémique). Lors d'une première analyse intermédiaire après cinq ans, de 182 patients atteints d'ostéopénie ou d'ostéoporose (156 femmes, 26 hommes) examinés selon ce procédé, nous avons déterminé une prévalence de l'ATRd de 23,6%, toutes étant des formes incomplètes (5).

A nos yeux, le diagnostic ATRd est indispensable car la rétention acide continue ou détériorer la réponse à un traitement de l'ostéoporose effectué dans les règles de l'art. Ainsi, pour l'investigation métabolique d'une ostéopénie ou d'une ostéoporose nouvellement trouvée, ce diagnostic est tout aussi important que dans tous les cas de non-réponse à un traitement médicamenteux indiqué et pris de manière appropriée. Nous administrons en outre une alcalinothérapie (citrate de potassium) à tous les patients présentant une ATRd. Ceci en analogie à des résultats montrant que lors d'ostéopénie postménopausique sans ATRd, le citrate de potassium (en plus du calcium et de la vitamine D), comparé au chlorure de potassium (potassium «acide»), entraîne dans les douze mois une augmentation significative de la densité osseuse (6) en raison de la neutralisation de l'acidose subclinique liée à l'alimentation occidentale plutôt acide.

PD Dr med. Bernhard Hess

Zurich

Références

1. Osthert PJ, Bollerslev J, Hansen AB, Engel K, Kildeberg P. Pathophysiology of incomplete renal tubular acidosis in recurrent renal stone formers: evidence of disturbed calcium, bone and citrate metabolism. *Urol Res.* 1993; 21:169-73.
2. Domrongkitchaiporn S, Pongsakul C, Stitchantrakul W et al. Bone mineral density and histology in distal renal tubular acidosis. *Kidney Int.* 2001; 59:1086-93.
3. Weger W, Kotanko P, Weger M, Deutschmann H, Skrabal F. Prevalence and characterization of renal tubular acidosis in patients with osteopenia and osteoporosis and in non-porotic controls. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 975-980.
4. Hess B, Michel R, Takkinen R, Ackermann D, Jaeger Ph (1994). Risk factors for low urinary citrate in calcium nephrolithiasis: low vegetable fibers and low urine volume to be added on the list. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 642-649.
5. Hess B, Sromicki J, Matter S, Sitzmann. High prevalence of incomplete distal tubular acidosis in patients with low bone mass – a prospective 5-year study. *Eur Urol* 2011; Suppl 10: 461 (abstract).
6. Jehle S, Zanetti A, Muser J, Hulter HN, Krapf R. Partial neutralization of the acidogenic western diet with potassium citrate increases bone mass in postmenopausal women with osteopenia. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3213-3222.

L'importance des facteurs préanalytiques pour les examens biochimiques du métabolisme osseux

Dans la pratique clinique, nous disposons aujourd'hui d'une large gamme de marqueurs du remodelage osseux qui, selon le processus métabolique qu'ils reflètent, sont soit des marqueurs de la formation osseuse, soit des marqueurs de la résorption osseuse (tab. 1). Ces indices biochimiques – pour autant qu'ils soient utilisés et interprétés de manière correcte – sont d'une grande aide pour l'évaluation diagnostique et thérapeutique des maladies osseuses métaboliques (ostéoporose, maladie de Paget, etc.). Les études observationnelles et interventionnelles ont montré qu'un taux élevé de marqueurs du remodelage osseux lors d'ostéoporose, indépendamment de la densité osseuse, est associé à un risque de fracture accru. De plus, les marqueurs osseux peuvent s'avérer utiles pour surveiller une thérapie médicamenteuse de l'ostéoporose afin d'évaluer l'efficacité d'un traitement inhibiteur de la résorption ou d'un traitement anabolique osseux. En évaluant le

métabolisme osseux, les marqueurs qui reflètent, par exemple, la résorption osseuse répondent bien plus rapidement à un traitement inhibiteur de la résorption que la densité minérale osseuse mesurée par densitométrie. On peut donc les utiliser pour la vérification à court et à moyen terme de l'efficacité du traitement de l'ostéoporose. En revanche, les marqueurs osseux ne peuvent pas être utilisés pour diagnostiquer une ostéoporose.

En ce qui concerne l'utilisation et l'interprétation des paramètres du remodelage osseux, il est nécessaire de prendre en compte les différentes sources de variabilité influant ces marqueurs. D'une part, les résultats sont influencés par la précision analytique qui diffère pour les divers tests possibles (sachant que de nos jours l'analytique des tests automatisés est généralement bonne) et, d'autre part, le résultat est influencé par les conditions préanalytiques (tab. 2). Pratiquement tous les marqueurs biochimiques du métabolisme

Tab. 1. Les marqueurs du remodelage osseux les plus courants en Suisse

Marqueur	Origine du tissu	Echantillon	Remarque
Marqueurs de la formation osseuse			
Phosphatase alcaline spécifique de l'os (BAP)	os	sérum	Produit spécifique des ostéoblastes (OB). Jusqu'à 20% de réactivité croisée avec l'isoenzyme hépatique
Ostéocalcine (OC)	os	sérum	Produit spécifique des OB. Diverses formes immunoréactives reflétant partiellement aussi la résorption osseuse.
Propéptides amino-terminaux du procollagène de type I (PINP)	os, peau, tissus mous	sérum	Produit spécifique d'OB et de fibroblastes proliférants.
Marqueurs de la résorption osseuse			
Pyridinoline (PYD)	os, cartilage, tendons, vaisseaux sanguins	urine (sérum)	Produit de dégradation de collagène présentant une concentration maximale dans le cartilage et les os. Provient uniquement de collagène mûr.
Désoxypyridinoline (DPD)	os, dentine	urine (sérum)	Produit de dégradation de collagène présentant une concentration maximale dans les os. Provient uniquement de collagène mûr.
Télopeptide de collagène de type I carboxy-terminal croisé (CTX-I)	tous les tissus contenant du collagène de type I	sérum (urine)	Collagène de type I, forte proportion dans les os. Isomérisation en β -aspartyle induite par le vieillissement.

osseux montrent une variabilité quotidienne significative avec des valeurs maximales au petit matin et des valeurs minimales au cours de l'après-midi et de la nuit. Cela signifie que le prélèvement devrait être obtenu le matin à jeun, avant 10 h. Chez un même individu, les marqueurs biochimiques montrent également une variabilité, parfois importante,

d'un jour à l'autre. En règle générale, cet écart se monte à 15 à 25% pour les marqueurs de la résorption osseuse et à 10 à 15% pour les marqueurs de la formation osseuse.

Afin de réduire la variabilité préanalytique et analytique des résultats de mesure, il est indispensable d'effectuer un prélèvement standardisé (sérum ou urine) et de

faire effectuer la détermination dans un laboratoire spécialisé dans la détermination des marqueurs osseux en assurant un contrôle de qualité des plus stricts. Il y a plusieurs années, l'ASCO a lancé un contrôle de qualité pour les marqueurs du remodelage et les hormones calcitropes, pro-gramme géré par la Centrale suisse du contrôle de qualité.

Tab. 2: Facteurs affectant la variabilité préanalytique des paramètres du remodelage osseux

Raisons techniques
Prélèvement, traitement et stockage de l'échantillon
Thermodégradation
Variabilité entre les différents laboratoires
Raisons biologiques
Age, sexe, ethnie
Fractures préexistantes (jusqu'à un an)
Grossesse, allaitement
Médicaments
Substances anti-résorption (par ex. œstrogènes, SERM, bisphosphonates, denosumab)
Substances anabolisantes (par ex. stéroïdes anabolisants, téraparatide)
Glucocorticoïdes, antiépileptiques, agonistes GnRH
Maladies non-squelettiques
Diabète, dysthyroïdie
Insuffisance rénale, maladie hépatique
Immobilisation
Régime
Variabilité temporaire (par ex. variabilité circadienne ou saisonnière)

PD Dr med. Christian Meier, Bâle

Références

1. Bergmann P et al., Evidence-based guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in the selection and monitoring of bisphosphonate treatment in osteoporosis: a consensus document of the

Belgian Bone Club. Int J Clin Pract. (2009), 60:19-26

2. Meier C., Kraenzlin M.E. Diagnostik und Verlaufskontrolle der Osteoporose. Therapeutische Umschau (2012), 69, 3: 145-152



SVGO
Schweizerische Vereinigung gegen die Osteoporose
ASCO
Association Suisse contre l'Ostéoporose

Cours E-Learning sur les maladies osseuses métaboliques

L'ASCO vous propose un cours par e-learning (37 leçons hebdomadaires à partir du **1. octobre 2013**) sur les maladies osseuses métaboliques (physiologie de l'os, diagnostic des maladies métaboliques osseuses, ostéoporose et autres maladies métaboliques osseuses).

Le cours est destiné à toute personne désirant approfondir ses connaissances dans ce domaine, quelle que soit sa spécialité. Il est disponible en français et en allemand.

Un émolument de CHF 800.- couvre tous les cours et l'examen final.

Pour information et inscription : www.swissbone.org

Bienvenue prochainement sur le site !

PD Dr. med. Christian Meier
Président

Prof. René Rizzoli
Direction scientifique

AGENDA

ASBMR 2013

4.-7. octobre 2013, Baltimore (www.asbmr.org)

SGED - SSED Annual Meeting 2013

14.-15. novembre 2013, Bern (www.sgedssed.ch)

SVGO/ASCO - Annual Meeting 2014

5. juin 2014, Bern

IOF - ISCD

DXA - Zertifizierungskurs

22.-23. novembre 2013, Olten
(www.SVGO.ch)

IMPRESSUM

Editeur: ASCO - SVGO

Association Suisse contre l'Ostéoporose
Schweizerische Vereinigung gegen die Osteoporose
www.svggo.ch

Rédaction

Prof. Robert Theiler, Zürich
(Robert.Theiler@triemli.stzh.ch)

Traduction

Dag Ivar Olsen (info@olsen-traductions.ch)
Nicole Stoll (nicole.stoll@sunrise.ch)

Impression

Wohn- und Bürozentrum für Behinderte (WBZ)
4153 Reinach

© Réimpression uniquement avec mention de la source

Comité de l'ASCO

Prof. Dr. Martin Birkhäuser, Bâle
PD Dr. Patrick Ammann, Genève
PD Dr. L.M. Benneker, Berne
Prof. Heike Bischoff-Ferrari, Zürich
Prof. Dr. Serge Ferrari, Genève
Prof. R.W. Kressig, Bâle
PD Dr. Marc-Antoine Krieg, Fribourg
PD Dr. Olivier Lamy, Lausanne
Prof. Dr. Kurt Lippuner, Berne
PD Dr. Christian Meier, Bâle (Président)
Prof. Dr. Robert Theiler, Zurich
PD Dr. Petra Stute, Berne
PD Dr. Daniel Uebelhart, Fribourg