



*Apport du laboratoire dans les maladies  
osseuses : vignettes cliniques*

Genève

25 novembre 2010

Dr Olivier Lamy  
Service de Médecine Interne  
Centre des Maladies Osseuses  
Lausanne - CHUV

## *Vignette clinique 1*

Madame F a 26 ans. Elle est originaire du Moyen-Orient. Elle vit en Suisse depuis 4 ans. Elle vous consulte pour une fatigue peu spécifique ainsi que des douleurs dorsolombaires non systématisées.

Le status est sans particularité.

La FSS, la ferritine et la TSH sont dans la norme.

Quelle est votre hypothèse diagnostique ?

## *Vignette clinique 1 -suite*

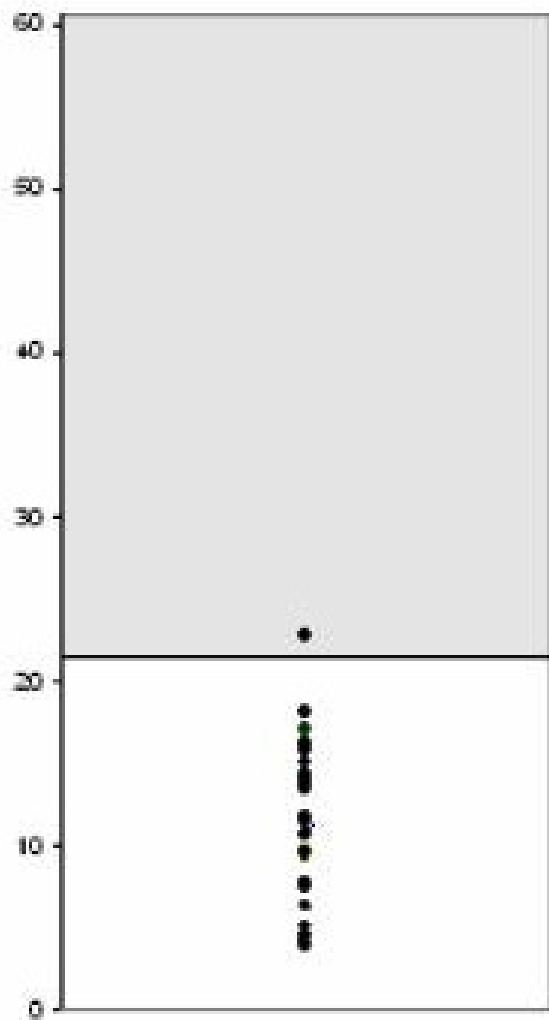
Ca corrigée	2.11 mmol/l (2.10-2.50)
Phosphate	0.92 mmol/l (0.8-1.2)
Ph. alcaline	118 UI/l (36-120)
25OH vit D3	4.7 µg/l (8.4 -52.3)
	<i>11.7 nmol/l</i>

**Table 2** Clinical and laboratory data for 11 female asylum seekers with hypovitaminosis D<sub>3</sub>

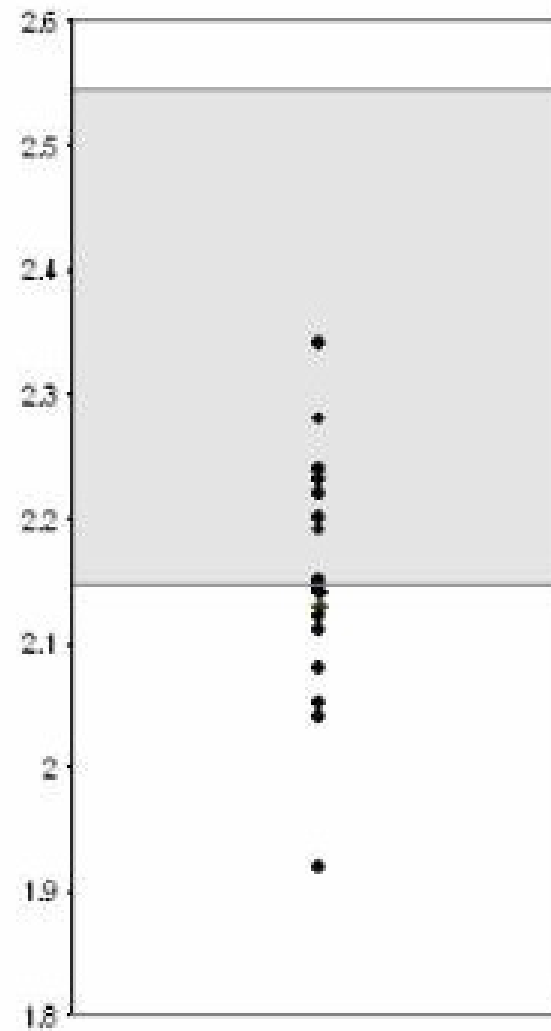
Patient	Diagnosis considered	Duration of symptoms (months)	Time of response to treatment (months)	25-hydroxycholecalciferol concentration (nmol/l)	Calcium concentration (mmol/l)
1	Somatoform disorder	36	3	16.0	2.28
2	Weakness of unknown origin	6	3	7.7	2.08
3	Lower back pain with functional component	60	1	10.5	*
4	Possible somatoform disorder	24	3	11.5	2.34
5	Knees: arthritis; no other formal diagnosis	36	2	13.5	2.23
6	Back pain then no formal diagnosis	27	2	9.2	2.05
7	Somatoform disorder	12	1	4.5	2.11
8	Chronic back pain	180	2	10.7	2.19
9	Mechanical back pain	24	7	6.2	2.14
10	Restless legs; polyneuropathy; unexplained symptoms	12	2	13.7	2.24
11	Atypical sciatalgia; venous insufficiency; osteomalacia	2	2	16.2	2.24

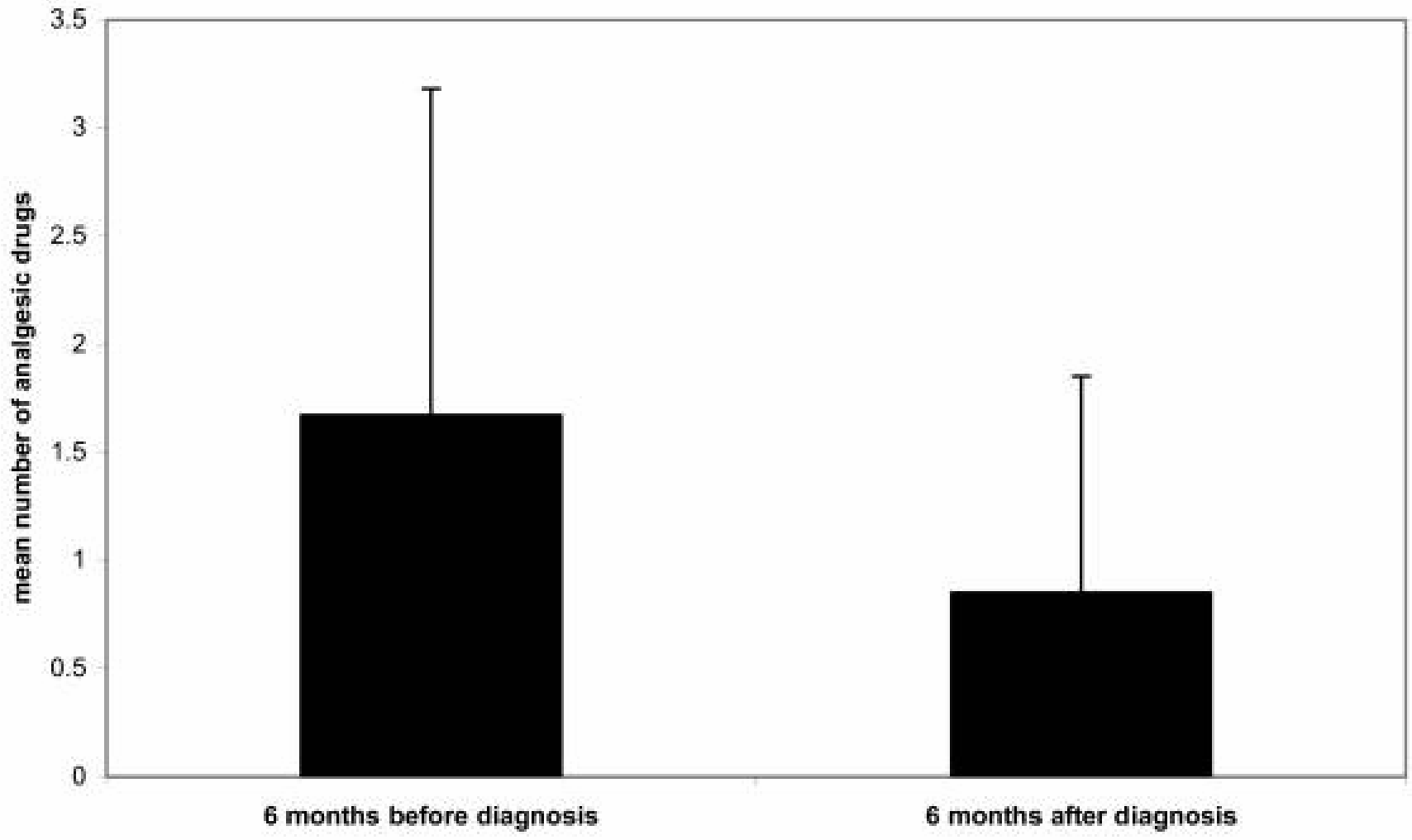
\*Calcium concentration was not measured.

25OH Vitamine D3 (21-131 nmol/l)



Calcium (2.15-2.55 mmol/l)



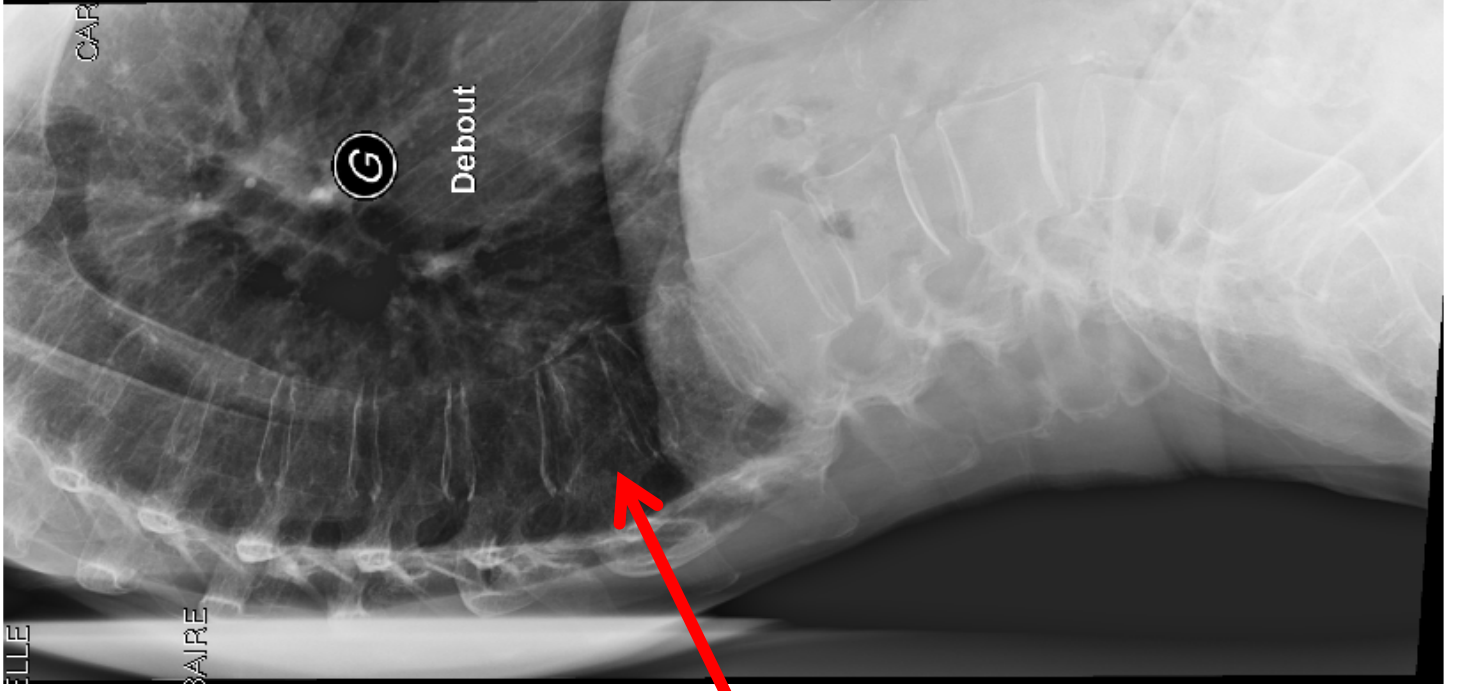


## *Vignette clinique 2*

Madame B a 67 ans. Elle est en bonne santé habituelle et n'a pas d'antécédent particulier. Elle signale des douleurs abdominales fluctuantes et une tendance à avoir des selles défaites depuis plusieurs années.

Elle est hospitalisée pour d'importantes douleurs dorsales. La RX montre une fracture spontanée de D11.

L'anamnèse ne met pas en évidence de facteur de risque particulier pour l'ostéoporose.



## *Vignette clinique 2*

Madame B a 67 ans. Elle est en bonne santé habituelle et n'a pas d'antécédent particulier. Elle signale des douleurs abdominales fluctuantes et une tendance à avoir des selles défaites depuis plusieurs années.

Elle est hospitalisée pour d'importantes douleurs dorsales. La RX montre une fracture spontanée de D11.

L'anamnèse ne met pas en évidence de facteur de risque particulier pour l'ostéoporose

DMO : T-score colonne lombaire	-3.4 DS
T-score hanche totale	-2.1 DS

## *Vignette clinique 2 - suite*

Le laboratoire montre une anémie mixte ferriprive et sur carence en folate.

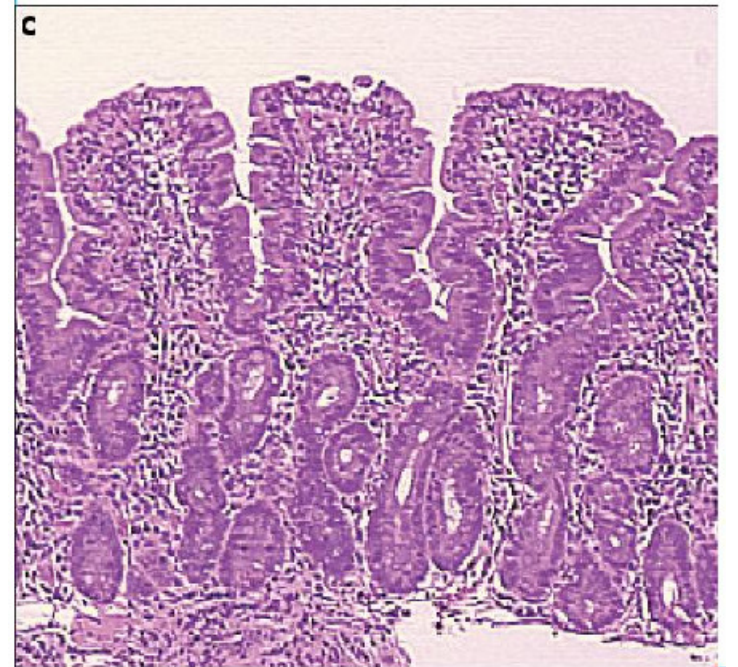
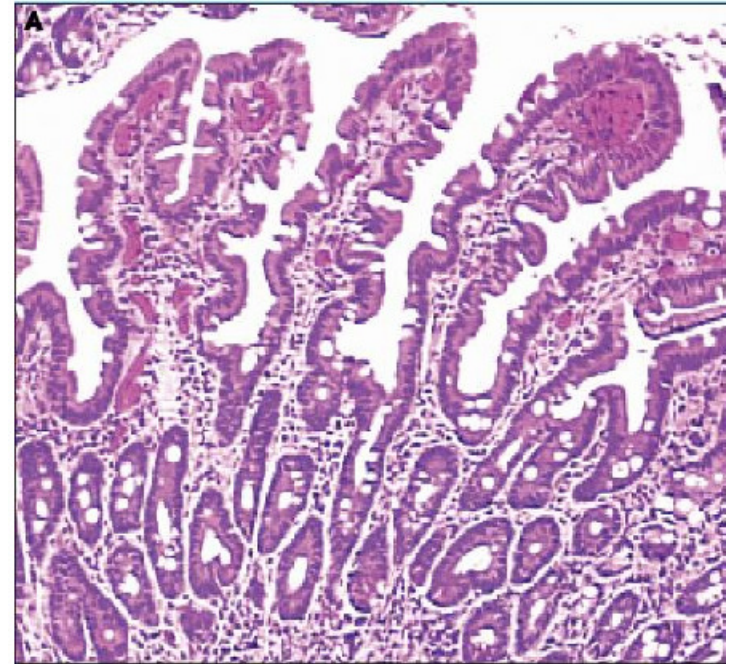
Ca corrigée	2.01 mmol/l (2.10-2.50)
25OH vit D3	8.7 µg/l (8.4 -52.3)

Proposez-vous des investigations complémentaires ?  
Avez-vous des hypothèses diagnostiques ?

## *Vignette clinique 2 - suite*

Ac transglutaminase : +

Duodéno-scopie + biopsie :  
compatible avec une coeliakie



Rheumatol Int (2009) 29:841–845  
DOI 10.1007/s00296-008-0797-z

SHORT COMMUNICATION

## **Is there any requirement for celiac disease screening routinely in postmenopausal women with osteoporosis?**

V. Kavuncu · Umit Dundar · I. H. Ciftci · D. Evcik ·  
I. Yigit

## *Vignette clinique 3*

Monsieur K a 24 ans. Il est connu pour une mucoviscidose pour laquelle il suit une prise en charge classique (notamment 500 mg Ca et 400 UI vit D 2x/j). Son BMI est à 16.3 depuis plusieurs années.

DMO : T-score colonne lombaire	-3.2 DS
T-score hanche totale	-2.8 DS

Ces valeurs montrent une perte de 3 à 4% en 2 ans.

S'agissant de sa situation osseuse, vous préconisez de corriger les facteurs réversibles (exercice, apport protéino-calorique, calcium et vitamine D)

## *Vignette clinique 3 -suite*

Ca corrigée	2.12 mmol/l (2.10-2.50)
25OH vit D3	11.9 µg/l (8.4 -52.3)

Quelle est votre hypothèse diagnostique ?

Comment envisagez-vous corriger ce déficit en vitamine D ?

Pathologies intestinales dans lesquelles les taux sanguins de 25OH vitamine D3 peuvent rester bas malgré une compliance optimale :

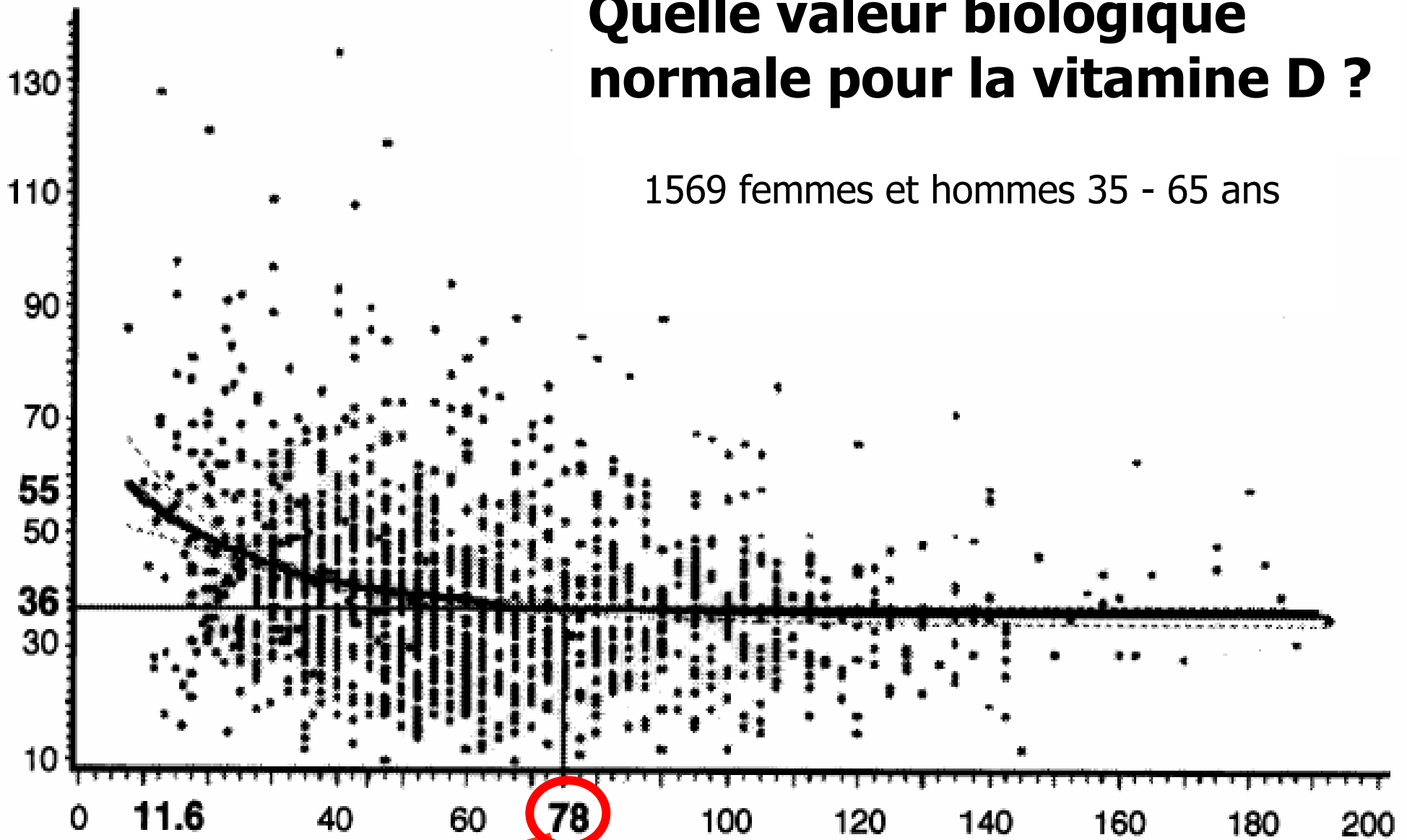
- Mucoviscidose
- Bypass intestinal
- Maladie coeliaque

Adapter la supplémentation en fonction du taux sanguin à viser

iPTH (pg / ml)

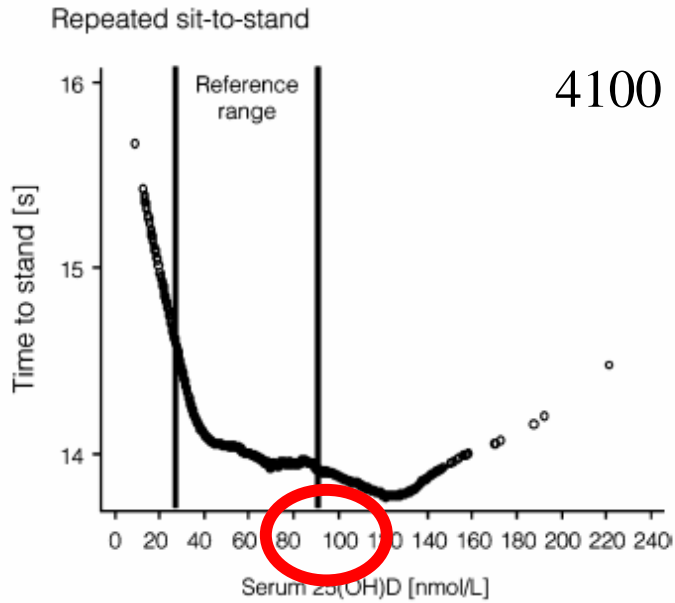
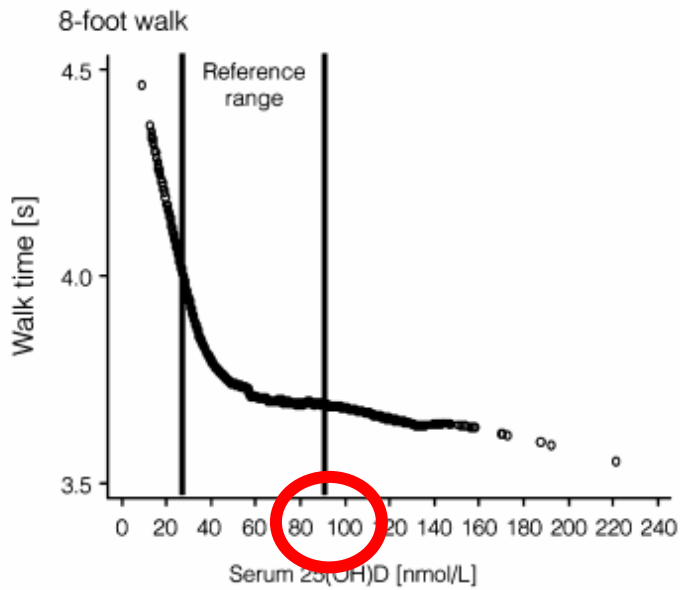
# Quelle valeur biologique normale pour la vitamine D ?

1569 femmes et hommes 35 - 65 ans



31 µg/l ← 25 (OH) D (nmol / l)

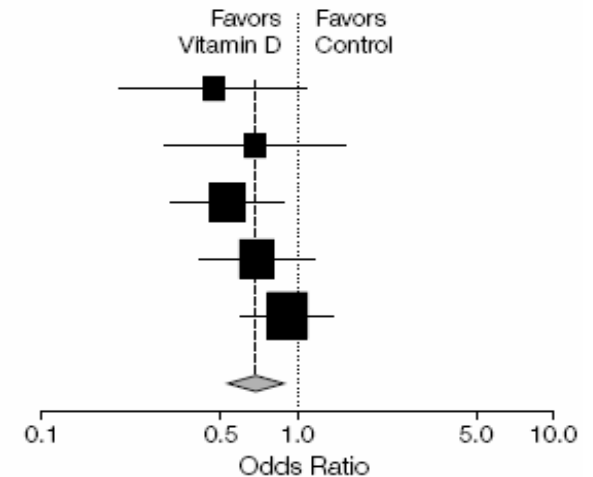
# Vitamine D et force musculaire



4100 femmes et hommes > 60 ans  
(NHANES III)

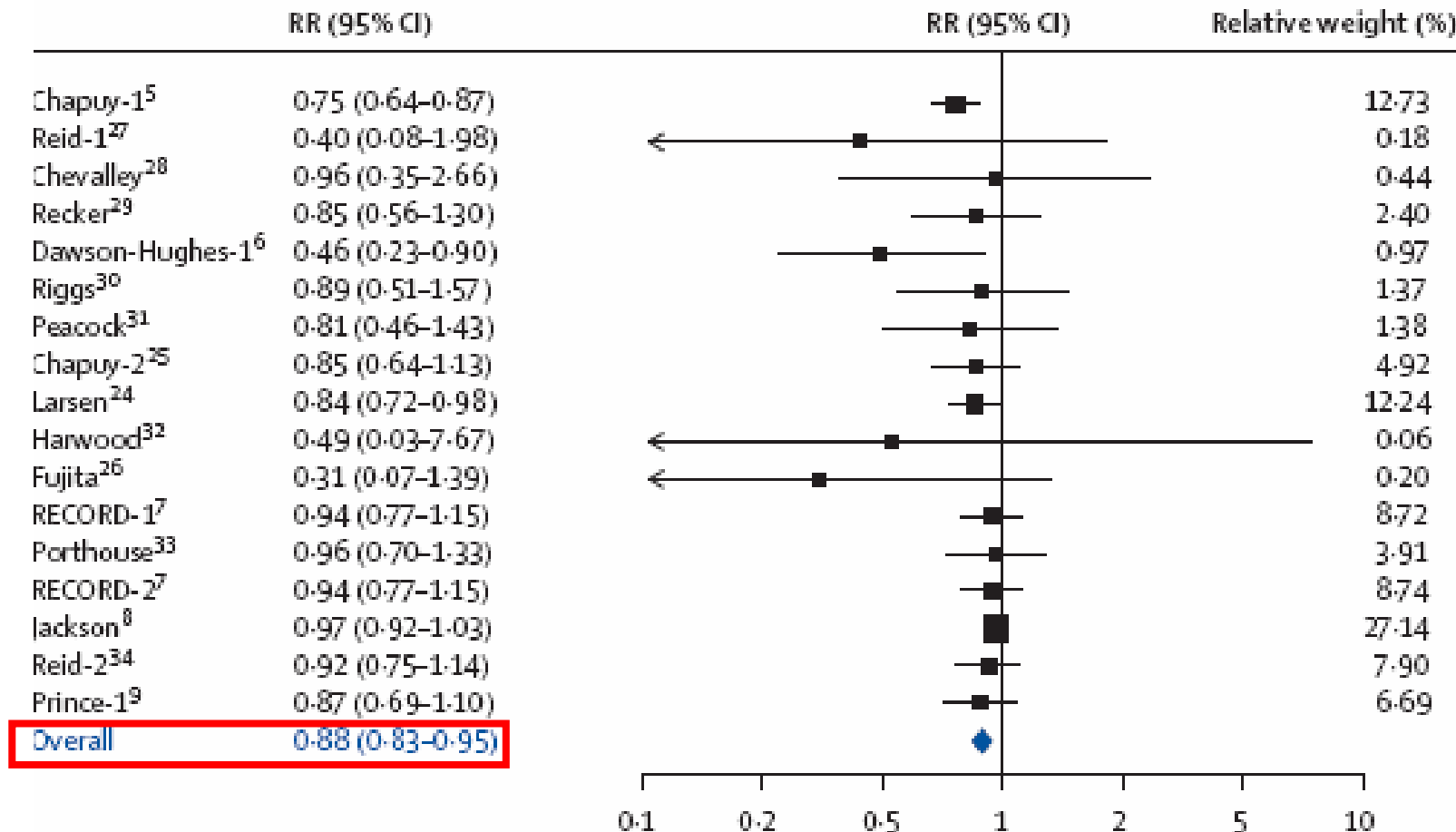
# Vitamine D et risque de chute

Source	Odds Ratio (95% CI)
Pfeifer et al, <sup>11</sup> 2000	0.47 (0.20-1.10)
Bischoff et al, <sup>12</sup> 2003	0.68 (0.30-1.54)
Gallagher et al, <sup>17</sup> 2001	0.53 (0.32-0.88)
Dukas et al, <sup>18</sup> 2004	0.69 (0.41-1.16)
Graafmans et al, <sup>19</sup> 1996	0.91 (0.59-1.40)
Pooled (Uncorrected)	<b>0.69 (0.53-0.88)</b>



Bischoff-Ferrari H. JAMA 2004  
Bischoff-Ferrari H. Am J Clin Nutr 2004

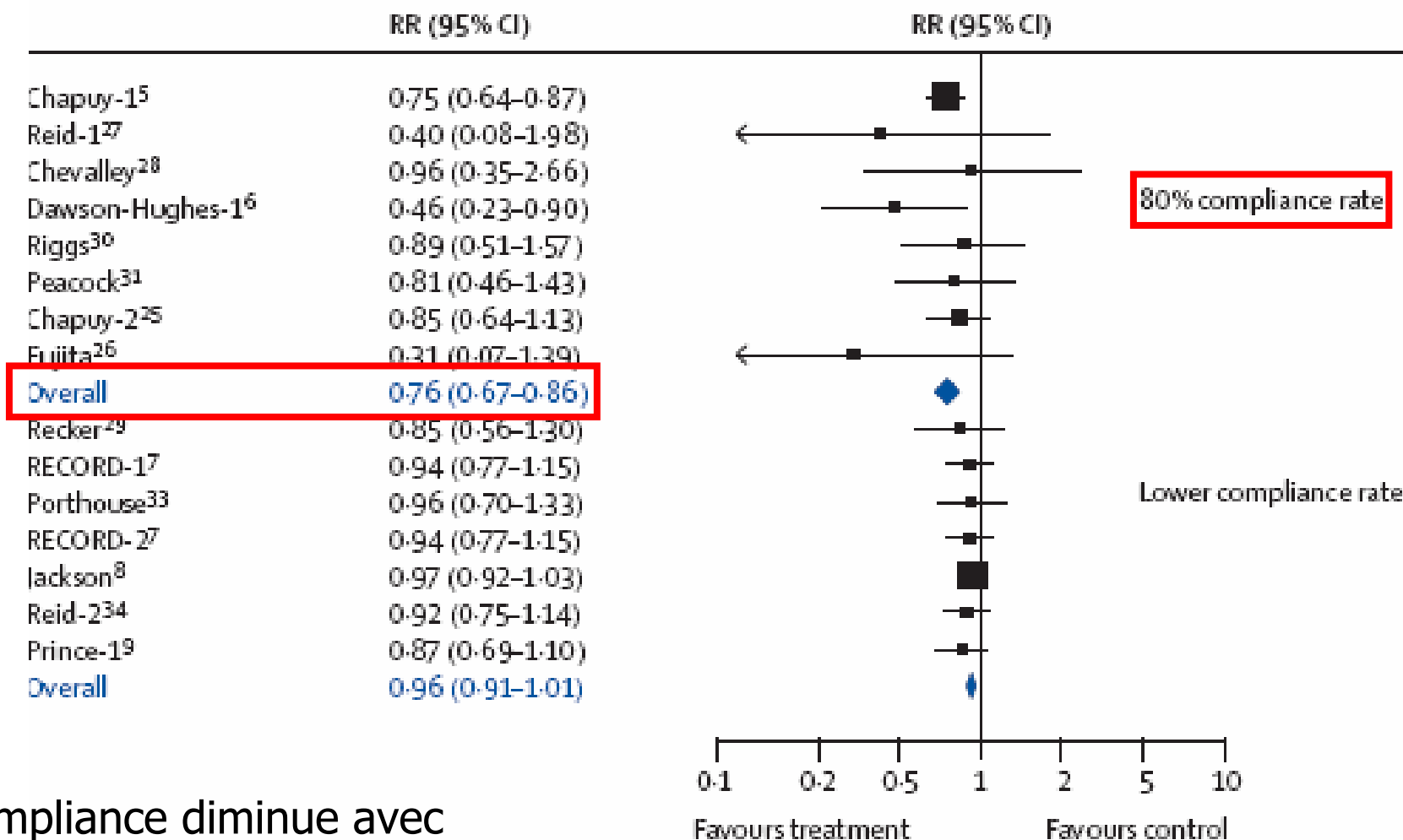
# Effet du calcium et du calcium plus vitamine D sur la diminution du risque de fracture



Test for overall effect:  $Z=-3.55$ ,  $p=0.0004$

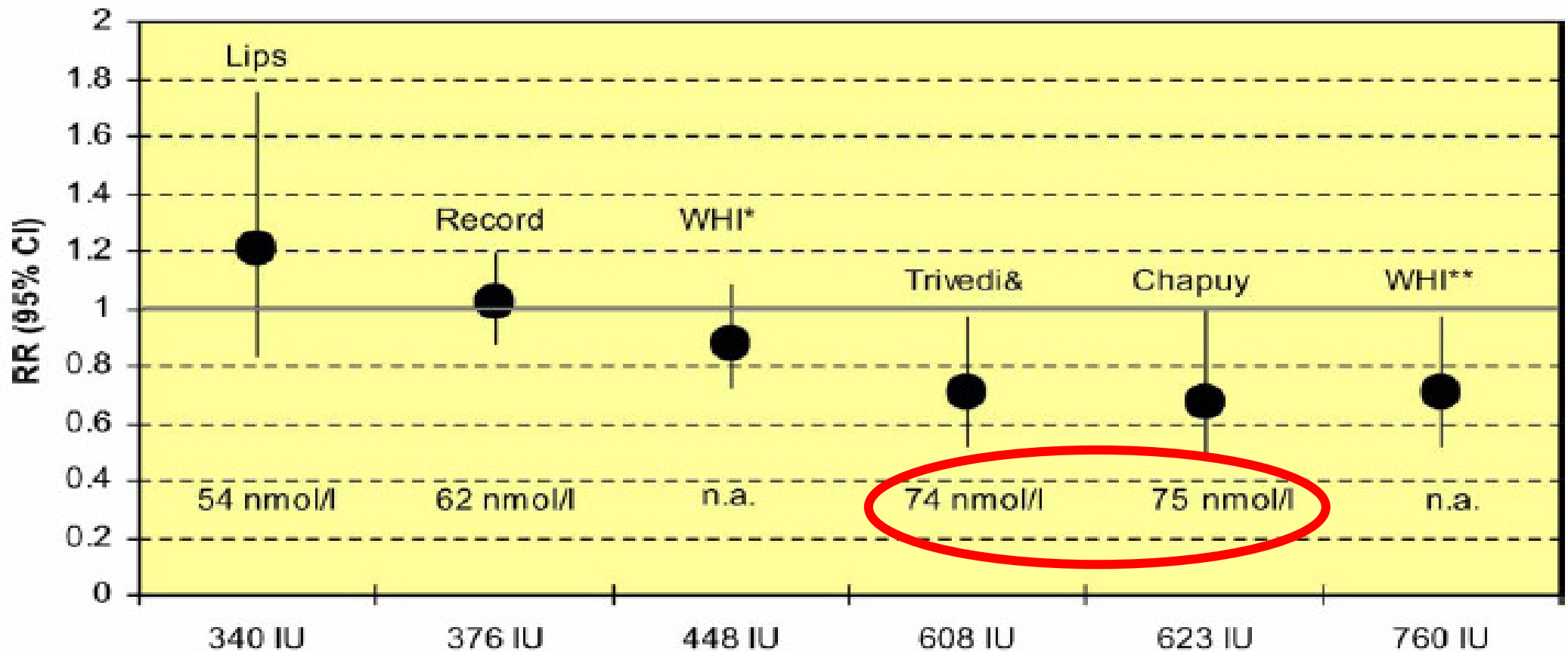
Test for heterogeneity:  $p=0.20$ ,  $I^2=20\%$

# Effet de la compliance sur le risque de fracture



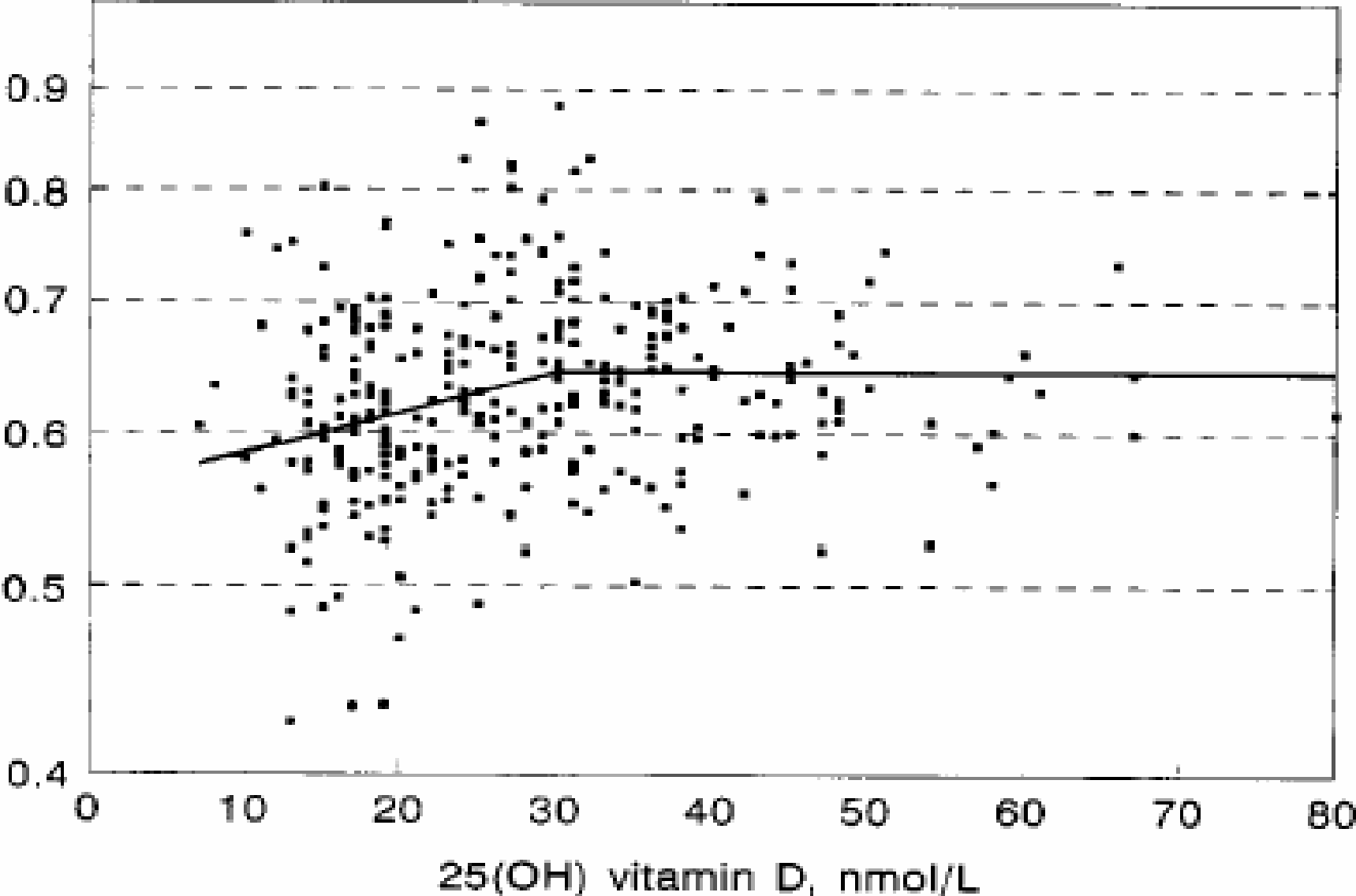
La compliance diminue avec la durée des études

# Risque relatif de fracture de la hanche en fonction du taux sanguin de vitamine D



Estimated mean daily intake of vitamin D in the treatment group:  
 total intake = (trial intake + baseline intake) \* percent compliance **env. 80%**

BMD left femoral neck, g/cm<sup>2</sup> (log-scale)



## *Vignette clinique 4*

Femme, 46 ans, connue pour un cancer du sein à 43 ans.

Traitée par chirurgie, CXttt et RXttt. Des contrôles réguliers auprès de son oncologue ne montrent aucune récurrence. Elle a des plaintes peu spécifiques (fatigue, anxiété).

Depuis qq mois, hypercalcémie (2.45 - 2.91 mmol/l).

Calcémie 2.57 mmol/l (n : 2.1 - 2.5)

PTH 43 ng/l (n : 10 - 65)

Quelle est votre hypothèse diagnostique ?

**PTH**

ng/l

65

10

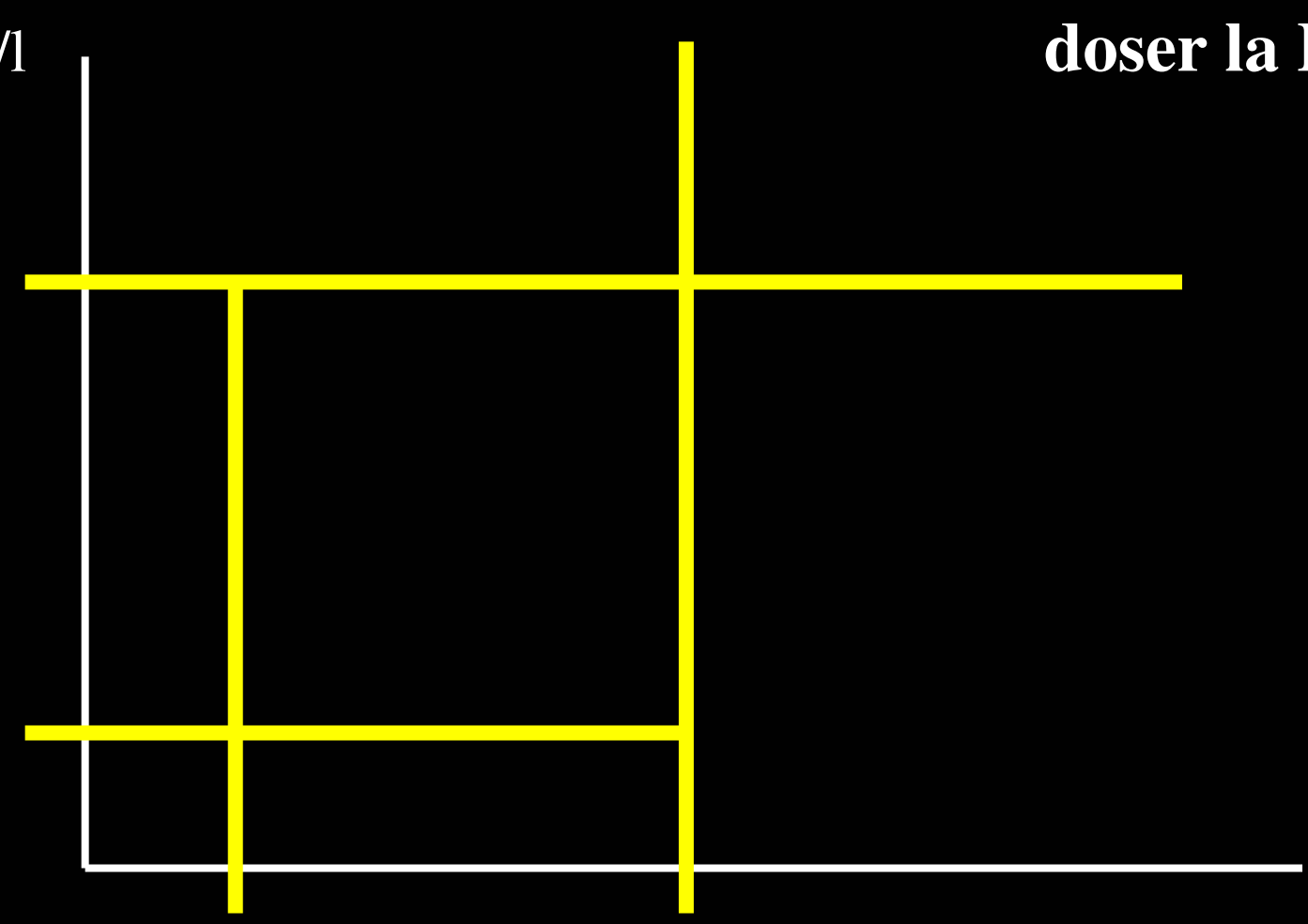
2.1

2.5

**Calcémie**

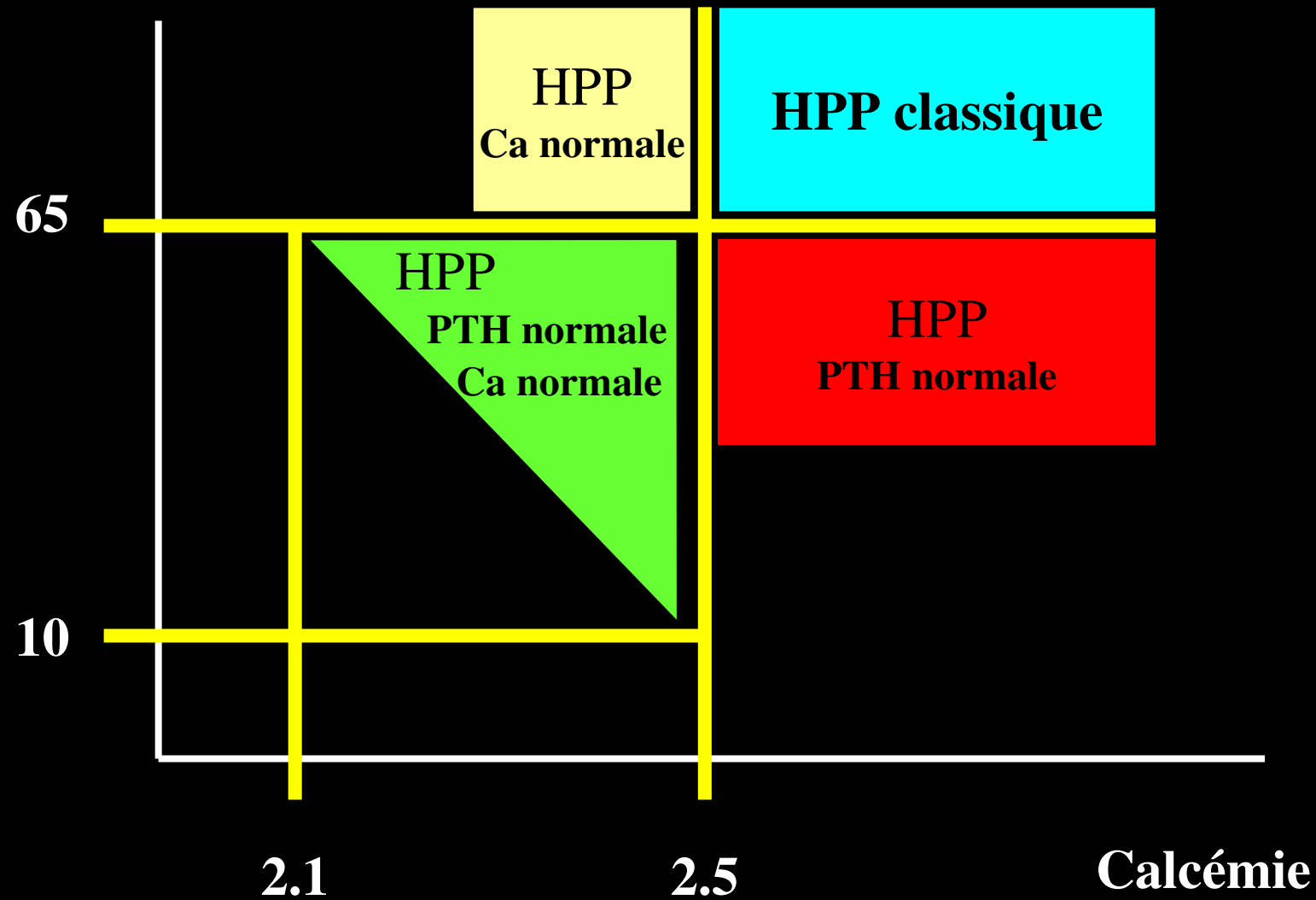
mmol/l

**Devant toute calcémie élevée,  
doser la PTH**



# Les différentes manifestations biologiques de l'hyperparathyroïdie primaire (HPP)

PTH



## *Vignette clinique 5*

Madame, E, 67 ans, fracture pertrochantérienne sur traumatisme mineur (chute d'un lit)

- DMO : T-score L2-L4 = -3 SD, col fémoral = -3.7
- FR pour l'OP :
  - Pas de produits lactés dans l'enfance
  - Pas d'exposition solaire
  - Apports calciques alimentaires actuels < 500 mg/j
  - Tabagisme à 40 cig/j

## *Vignette clinique 5 - suite*

11.11.2009

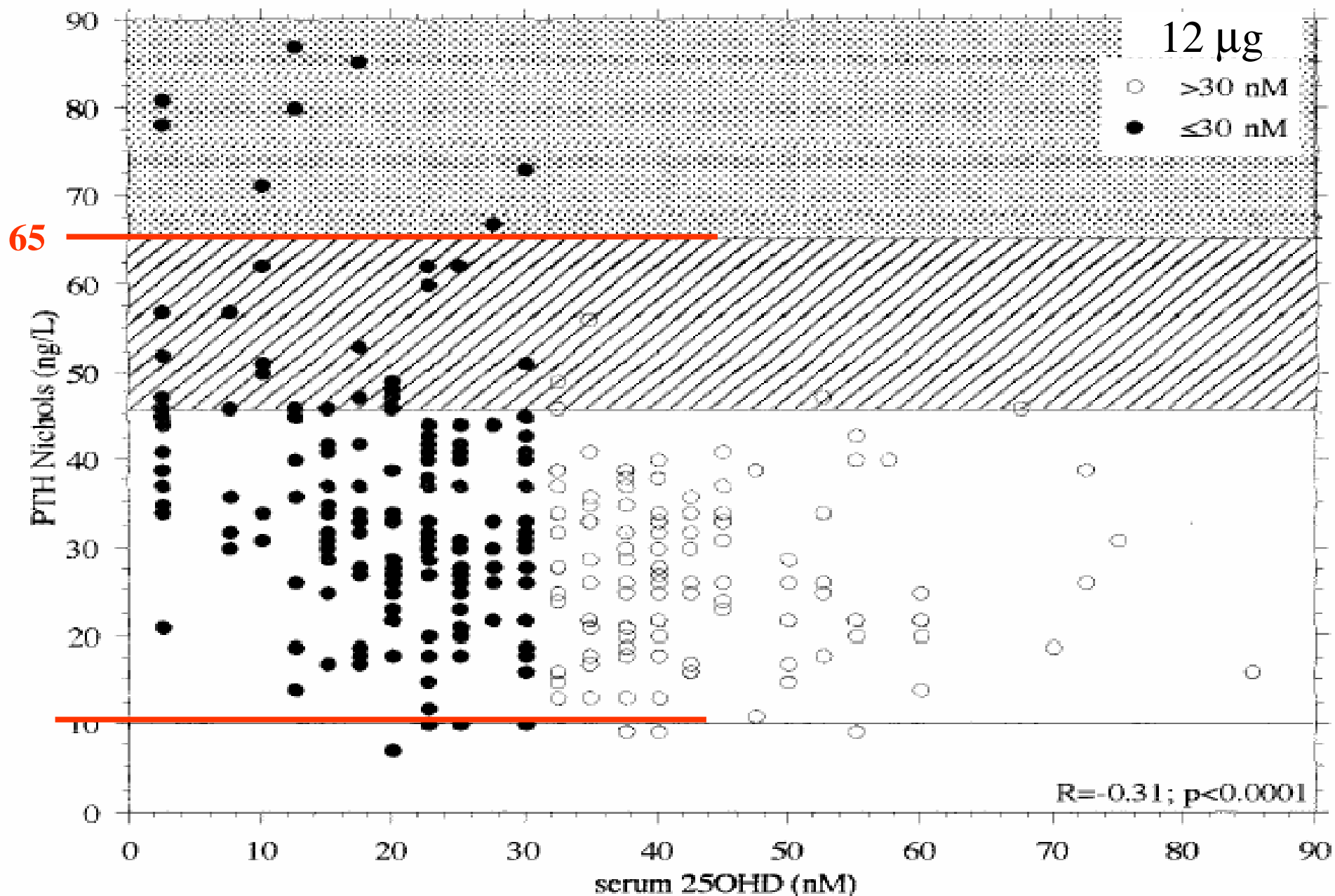
Ca cor.	2.39 mmol/l
Phosphate	1.10 mmol/l
Créatinine	77 $\mu$ mol/l
Ph. alcaline	119 U/l
PTH	82 ng/l (10-65)
25OHD3	8.8 $\mu$ g/l (8.4 -52.3)

## *Vignette clinique 5 - suite*

	<u>11.11.2009</u>	<u>25.02.2010</u>
Ca cor.	2.39 mmol/l	2.54
Phosphate	1.10 mmol/l	1.00
Créatinine	77 $\mu$ mol/l	75
Ph. alcaline	119 U/l	89
PTH	82 ng/l (10-65)	39
25OHD3	8.8 $\mu$ g/l (8.4 -52.3)	63.6

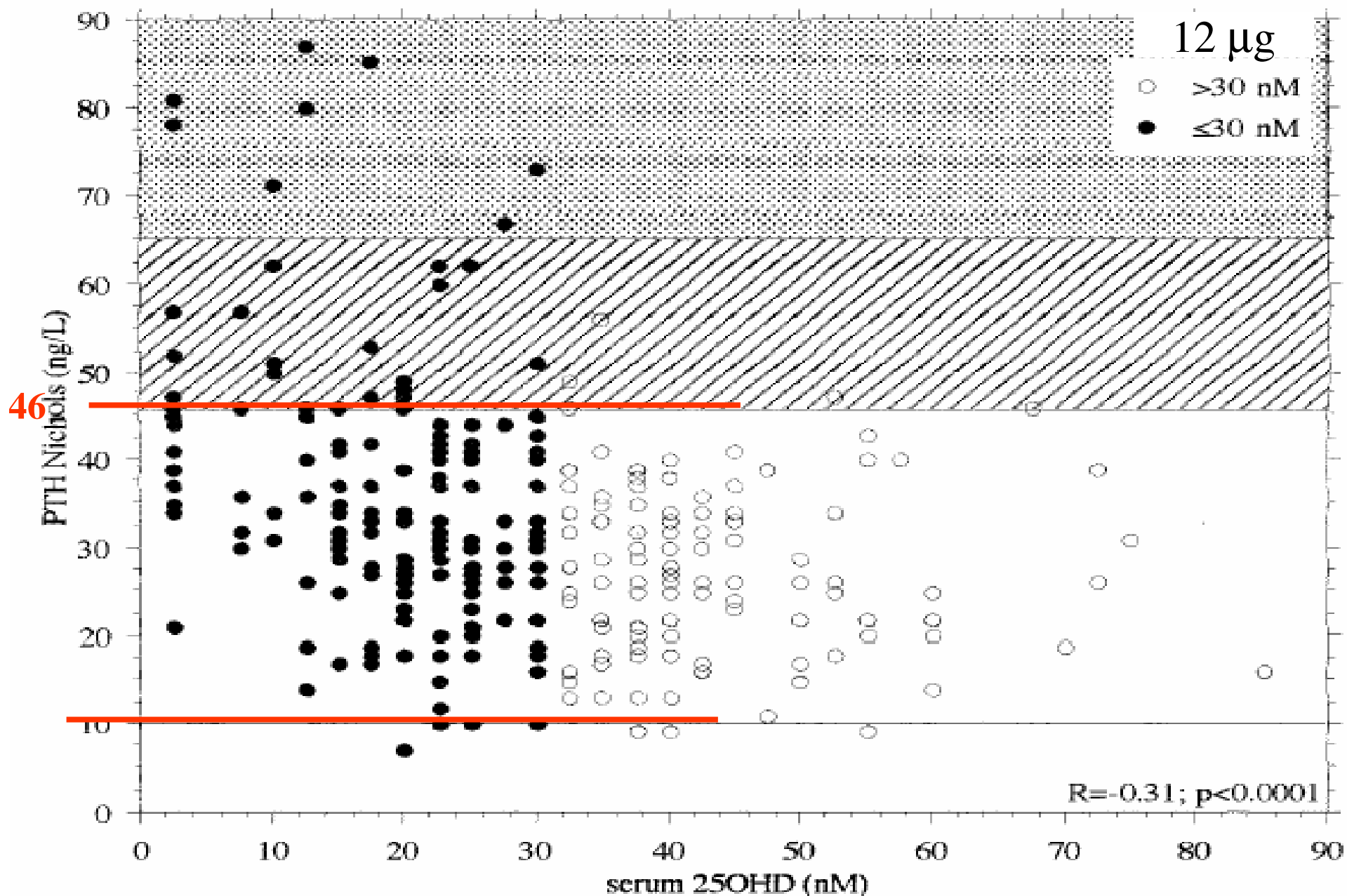
# 280 hommes et femmes 60 - 80 ans en BSH

Souberbielle. JCEM 2001



# 280 hommes et femmes 60 - 80 ans en BSH

Souberbielle. JCEM 2001



## **Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Third International Workshop**

John P. Bilezikian, Aliya A. Khan, and John T. Potts, Jr. on behalf of the Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism\*

Columbia University College of Physicians & Surgeons (J.P.B.), New York, New York 10032; McMaster University (A.A.K.), Hamilton, Canada L8S 4L8; and Massachusetts General Hospital (J.T.P.), Boston, Massachusetts 02114

**Objective:** Asymptomatic primary hyperparathyroidism (PHPT) is a common clinical problem. The purpose of this report is to guide the use of diagnostics and management for this condition in clinical practice.

**Participants:** Interested professional societies selected representatives for the consensus committee and provided funding for a one-day meeting. A subgroup of this committee set the program and developed key questions for review. Consensus was established at a closed meeting that followed and at subsequent discussions.

**Evidence:** Each question was addressed by a relevant literature search (on PubMed), and the data were presented for discussion at the group meeting.

**Consensus Process:** Consensus was achieved by a group meeting. Statements were prepared and reviewed by all authors who represented the Planning Committee and the participating professional societies. (*J Clin Endocrinol Metab* 94: 335–339, 2009)

**TABLE 1.** Comparison of new and old guidelines for parathyroid surgery in asymptomatic PHPT<sup>a</sup>

Measurement	1990	2002	2008
Serum calcium (>upper limit of normal)	1–1.6 mg/dl (0.25–0.4 mmol/liter)	1.0 mg/dl (0.25 mmol/liter)	1.0 mg/dl (0.25 mmol/liter)
24-h urine for calcium	>400 mg/d (>10 mmol/d)	>400 mg/d (>10 mmol/d)	Not indicated <sup>b</sup>
Creatinine clearance (calculated)	Reduced by 30%	Reduced by 30%	Reduced to <60 ml/min
BMD	Z-score <–2.0 in forearm	T-score <–2.5 at any site <sup>c</sup>	T-score <–2.5 at any site <sup>c</sup> and/or previous fracture fragility <sup>d</sup>
Age (yr)	<50	<50	<50

<sup>a</sup> Surgery is also indicated in patients for whom medical surveillance is neither desired nor possible.

<sup>b</sup> Some physicians still regard 24-h urinary calcium excretion >400 mg as an indication for surgery.

<sup>c</sup> Lumbar spine, total hip, femoral neck, or 33% radius (1/3 site). This recommendation is made recognizing that other skeletal features may contribute to fracture risk in PHPT and that the validity of this cut-point for any site vis-à-vis fracture risk prediction has not been established in PHPT.

<sup>d</sup> Consistent with the position established by the International Society for Clinical Densitometry, the use of Z-scores instead of T-scores is recommended in evaluating BMD in premenopausal women and men younger than 50 yr.

**Question 1. Do we now have optimal reference intervals for serum PTH? Are these intervals based on individuals who are vitamin D replete?**

#### **Conclusions**

We do not have optimal reference intervals for PTH values based on coexisting 25OHD levels. Further studies are required to establish reference intervals for second- and third-generation PTH assays using large population cohorts that are comprised of vitamin D-replete subjects and also to stratify according to age, sex, race, GFR, and possibly body mass index.

**Question 2. Do third-generation PTH assays perform better clinically than second-generation PTH assays for the diagnosis of PHPT?**

#### **Conclusions**

There is no overall difference between second- and third-generation assays for the diagnostic evaluation of PHPT; however, both of these newer generation assays represent an improvement over the first-generation PTH assay.

**Question 5: Should we measure 25-OHD in all patients with suspected PHPT? How should the different reference ranges for different assays be interpreted? What represents the threshold for overtreatment?**

Vitamin D deficiency is common in patients with PHPT, and measurement of serum 25-OHD levels is recommended routinely. Vitamin D deficiency should be treated before making any medical or surgical management decisions. It is recommended that serum 25-OHD be maintained above 50 nmol/liter.

Standardization of the clinical laboratory measurement of serum 25-OHD assays is needed. It is also recommended that further research be conducted to determine the optimal vitamin D levels for individuals with PHPT, including randomized clinical trial data with vitamin D supplementation.

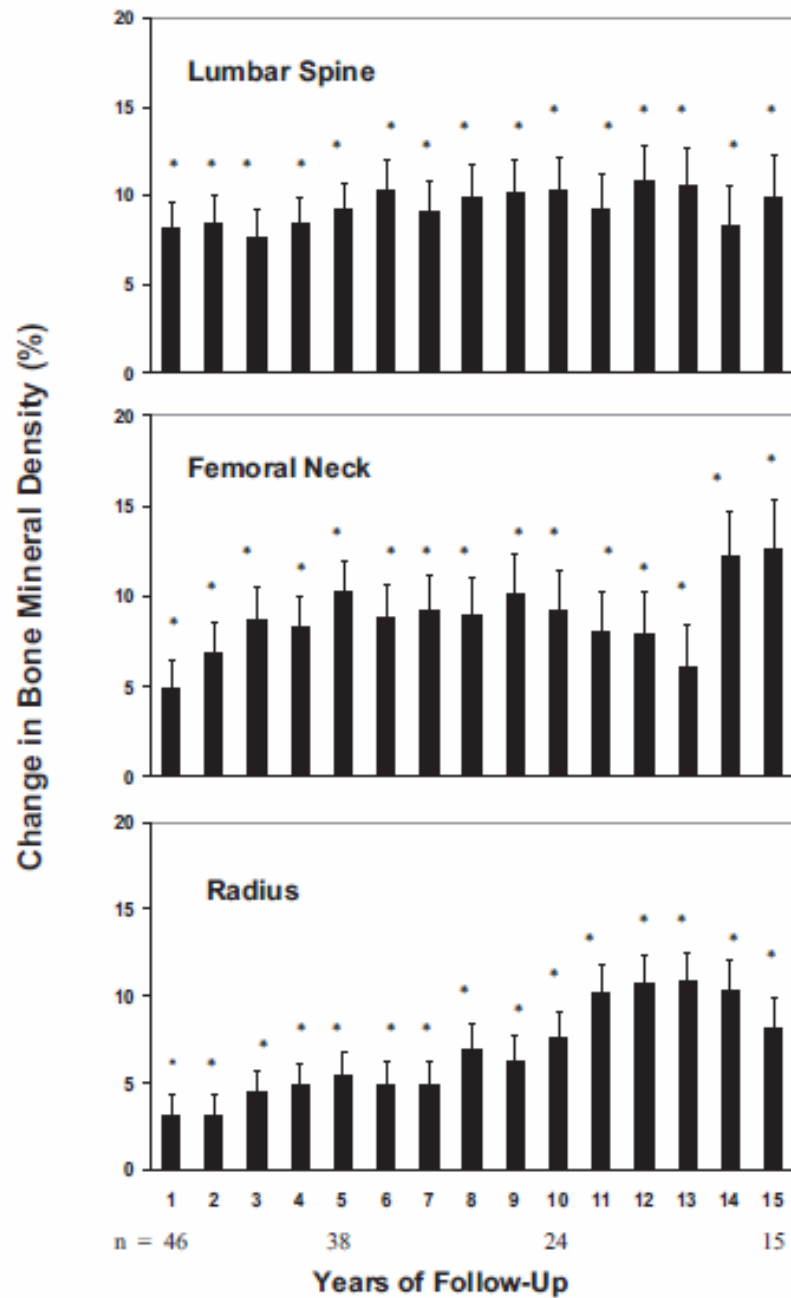


FIG. 2. Mean ( $\pm$  SEM) changes in bone mineral density at 3 sites in patients with primary hyperparathyroidism after parathyroidectomy. Data shown are cumulative % changes from surgery at each site after 1–15 years of follow-up. \*,  $P < 0.05$  as compared to baseline.

Evolution de la DMO après parathyroïdectomie

## *Vignette clinique 6*

Madame F, 76 ans, est connue pour une ostéoporose fracturaire (col fémoral g il y a 11 mois et humérus g il y a 5 ans, sur simple chute).

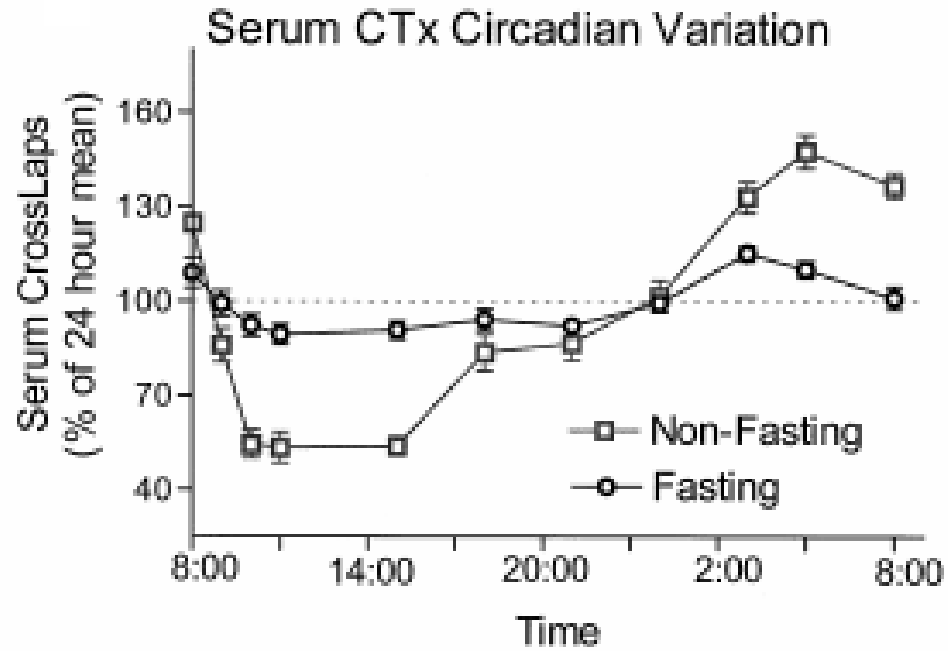
DMO : T-score colonne lombaire	-2.2 DS
T-score hanche totale	-2.1 DS

Un traitement d'Alendronate a été commencé il y a 4 mois.

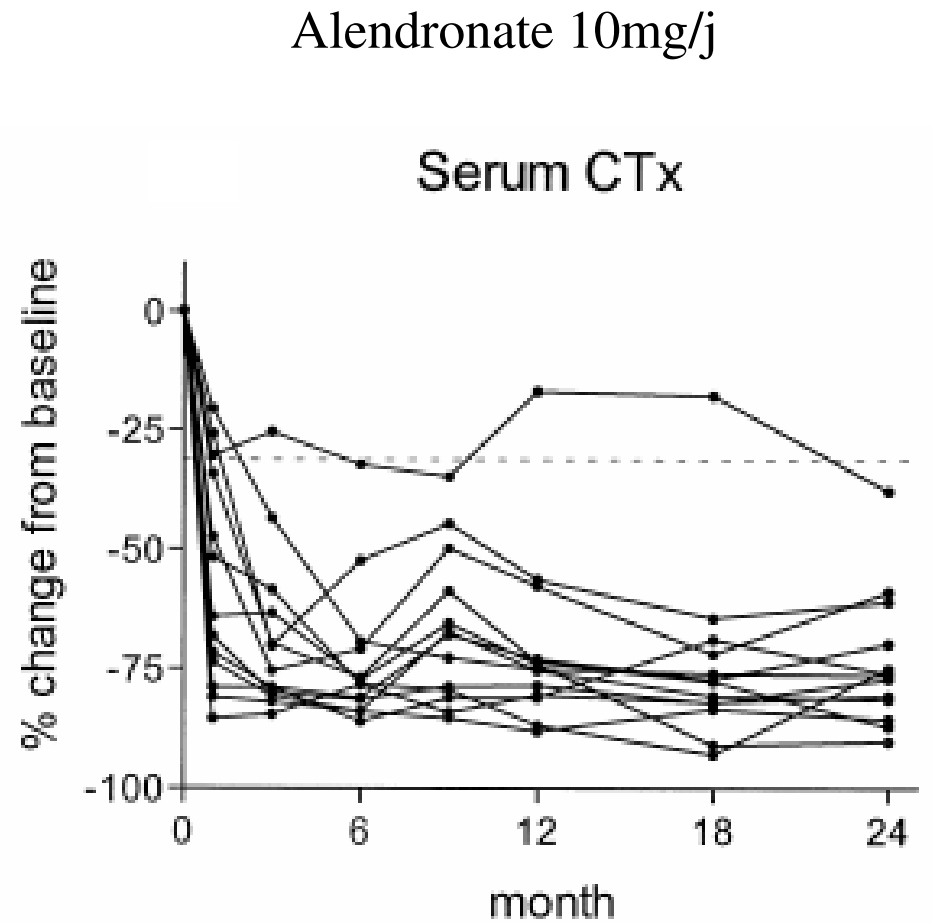
$\beta$ -crosslaps avant ttt	742 ng/l (n < 570)
------------------------------	--------------------

$\beta$ -crosslaps après 4 mois	658 ng/l
---------------------------------	----------

Comment interprétez-vous ce résultat ?



Christgau. Bone 2000



## *Vignette clinique 6 -suite*

Comment interprétez-vous ce résultat ?

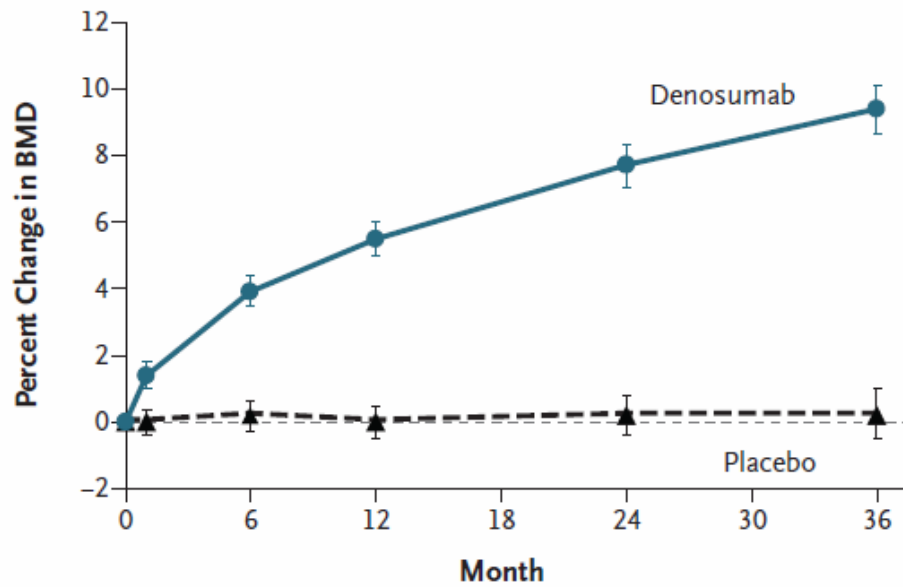
- heure du dosage ?
- patiente à jeun ?
- compliance ?
- biodisponibilité digestive ?

7808 femmes postménopausées

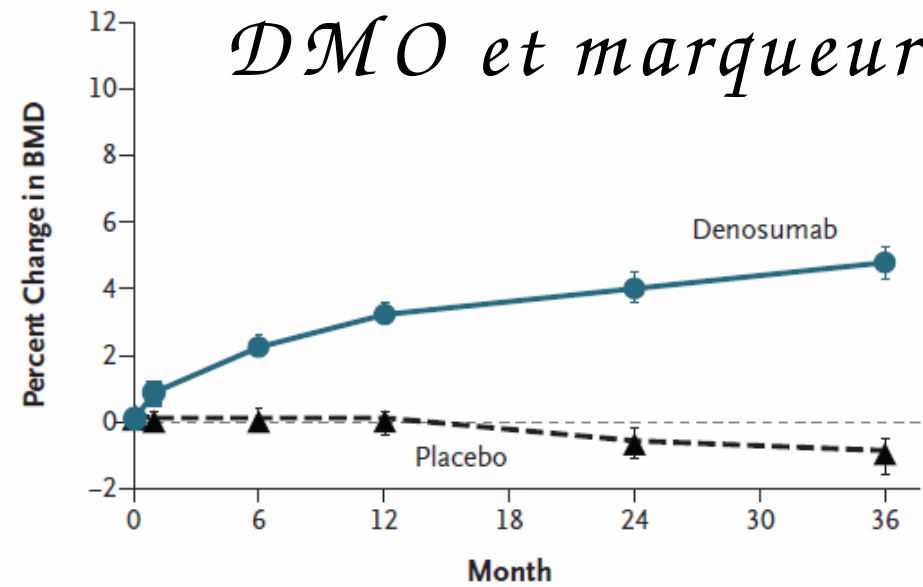
*Denosumab :*

*DMO et marqueurs*

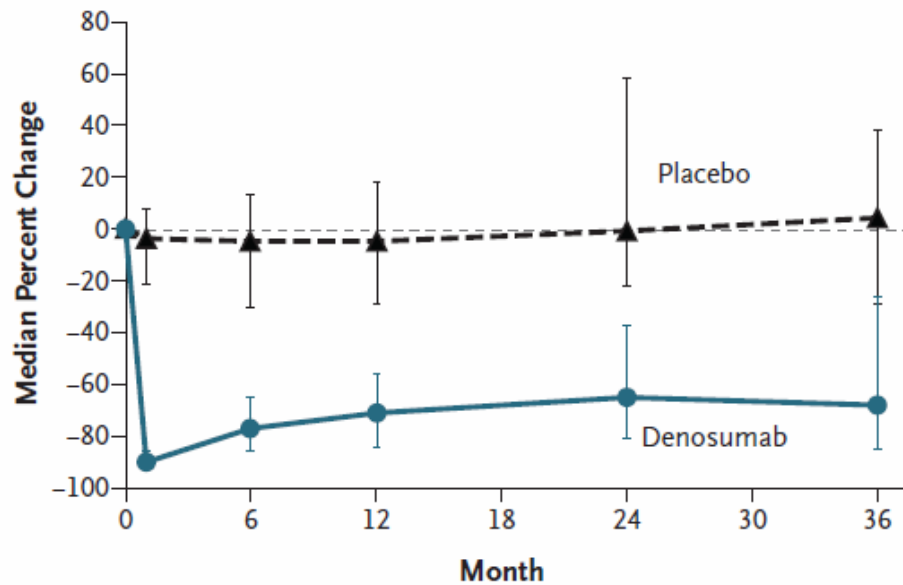
**A Lumbar Spine**



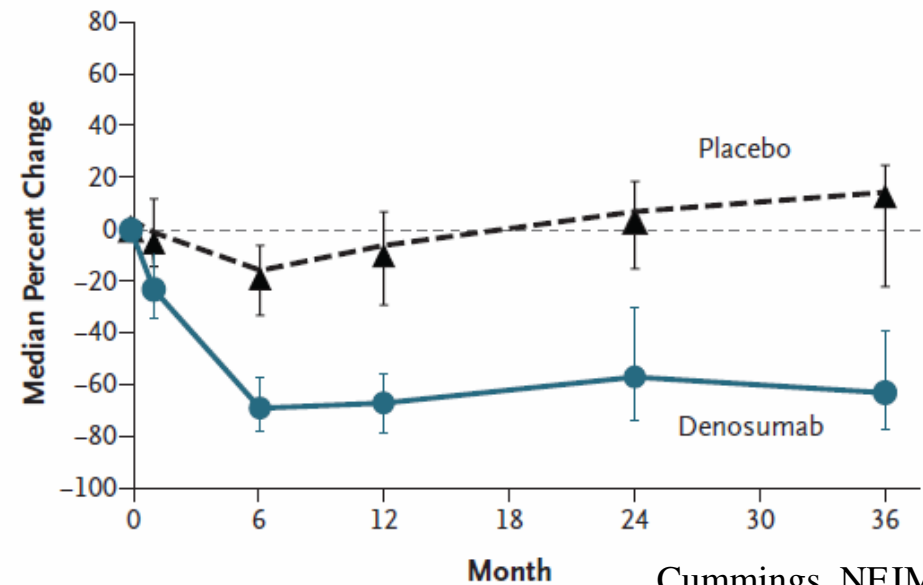
**B Total Hip**



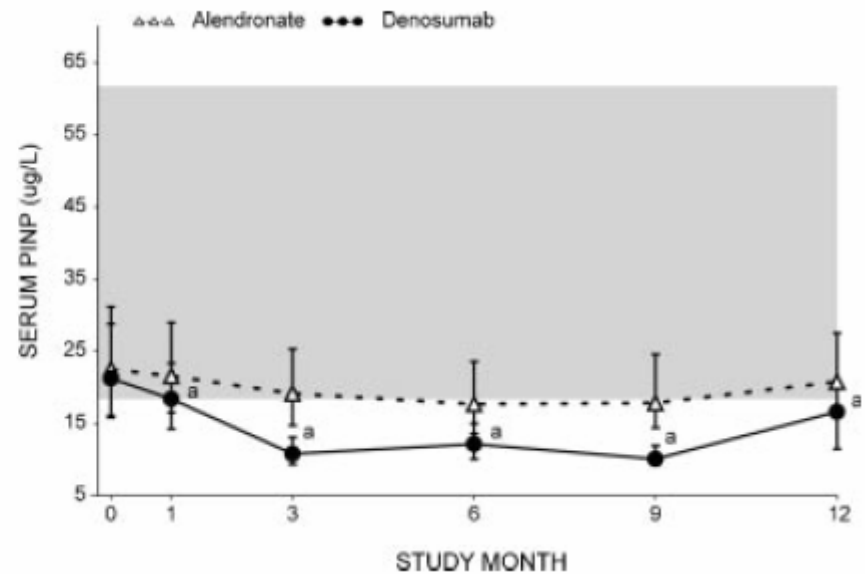
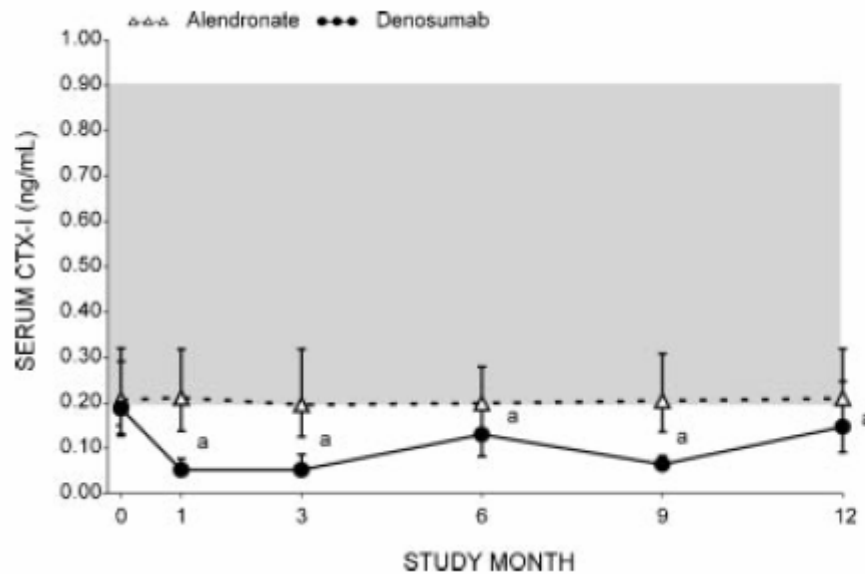
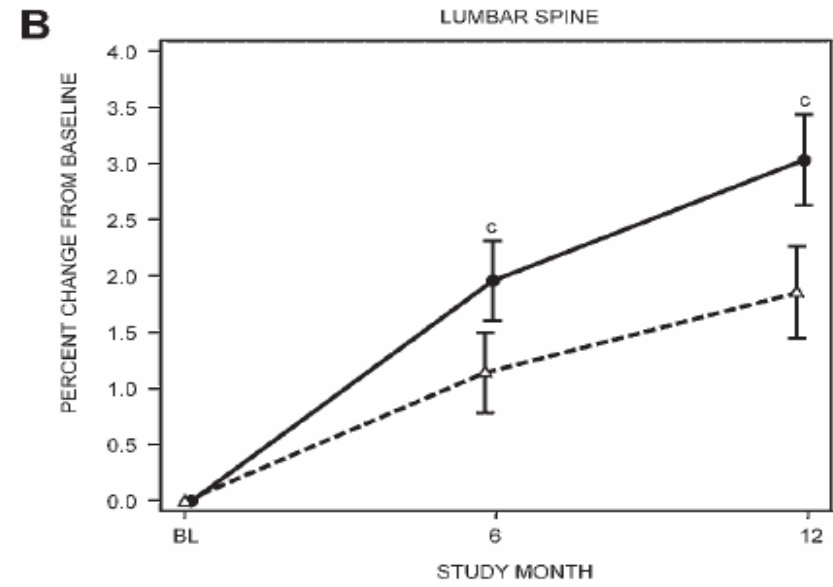
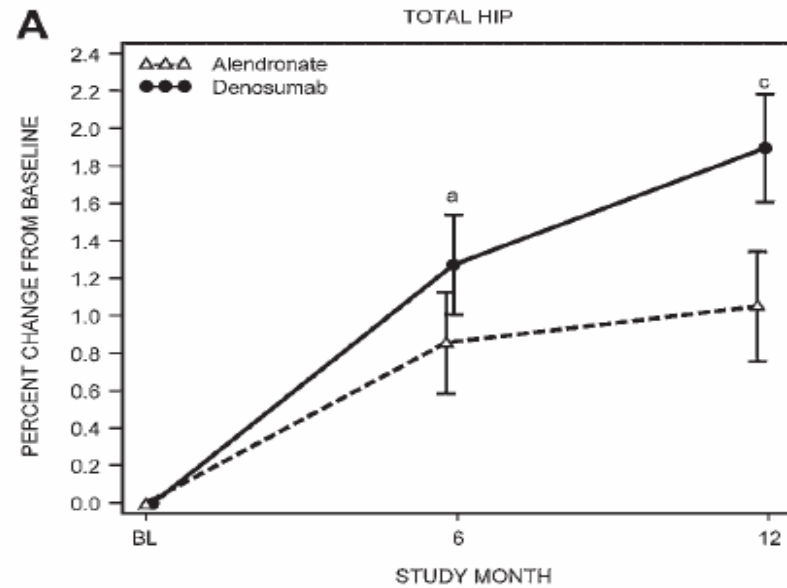
**C Serum CTX**



**D Serum PINP**



# Denosumab ou alendronate après alendronate



## *Vignette clinique 7*

Monsieur R, 79 ans, est connu pour une ostéoporose fracturaire (col fémoral g il y a 15 mois sur simple chute).

DMO : T-score colonne lombaire	-3.2 DS
T-score hanche totale	-3.8 DS

Une perfusion de Zolédronate a été donnée il y a 12 mois. Un nouveau contrôle est effectué avant de donner la 2<sup>ème</sup> perfusion.

$\beta$ -crosslaps avant ttt	982 ng/l (n < 570)
------------------------------	--------------------

$\beta$ -crosslaps après 12 mois	18 ng/l
----------------------------------	---------

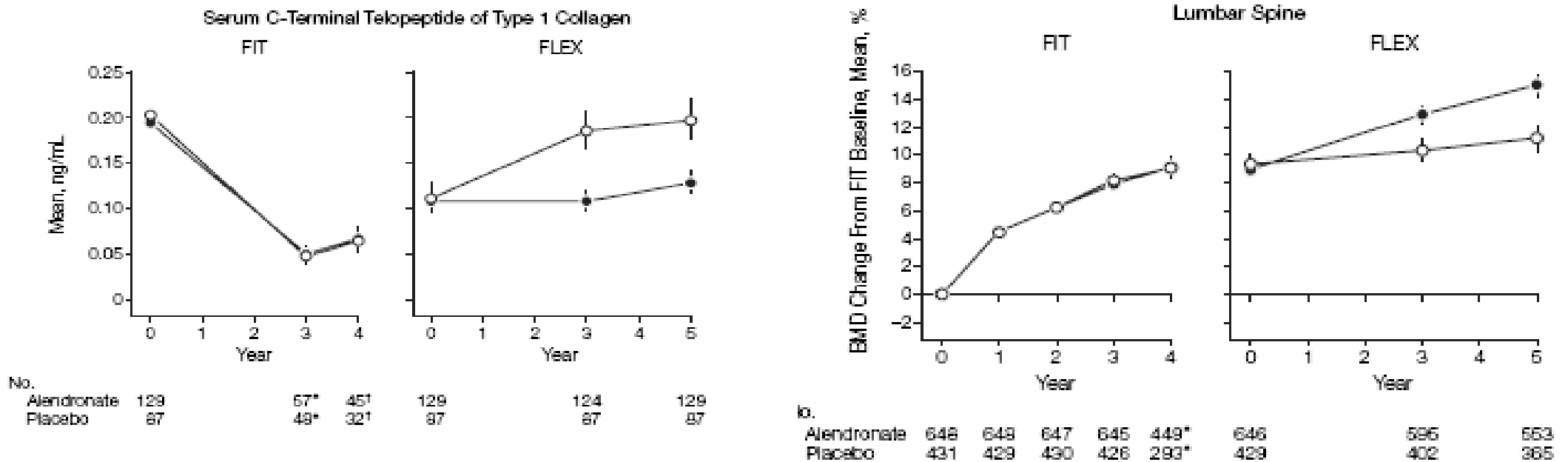
Comment interprétez-vous ce résultat ?

## *Vignette clinique 7 -suite*

Comment interprétez-vous ce résultat ?

- Une inhibition trop forte du remodelage osseux est-elle dangereuse ?
- Faut-il adapter le traitement en fonction des marqueurs ?

# Alendronate 10 ans : remodelage, DMO, et Fx



Fractures	Placebo, No. (%) (n = 437)	Pooled Alendronate, No. (%) (n = 662)	Relative Risk (95% Confidence Interval)*
Vertebral			
Clinical	23 (5.3)	16 (2.4)	0.45 (0.24-0.85)
Morphometric	46 (11.3)	60 (9.8)	0.86 (0.60-1.22)
<b>Clinical</b>			
Any	93 (21.3)	132 (19.9)	0.93 (0.71-1.21)
Nonspine	83 (19.0)	125 (18.9)	1.00 (0.76-1.32)
Hip	13 (3.0)	20 (3.0)	1.02 (0.51-2.10)
Forearm	19 (4.3)	31 (4.7)	1.09 (0.62-1.96)

## *Vignette clinique 8*

Madame N, 79 ans, est sous traitement de Forstéo® depuis 1 mois, en raison de 2 fractures vertébrales (D6 et D7) survenues après 3 ans de traitement par Bonviva® pour une ostéoporose.

DMO : T-score colonne lombaire	-4.2 DS
T-score hanche totale	-3.3 DS

P1NP avant ttt	22.8 ng/ml
----------------	------------

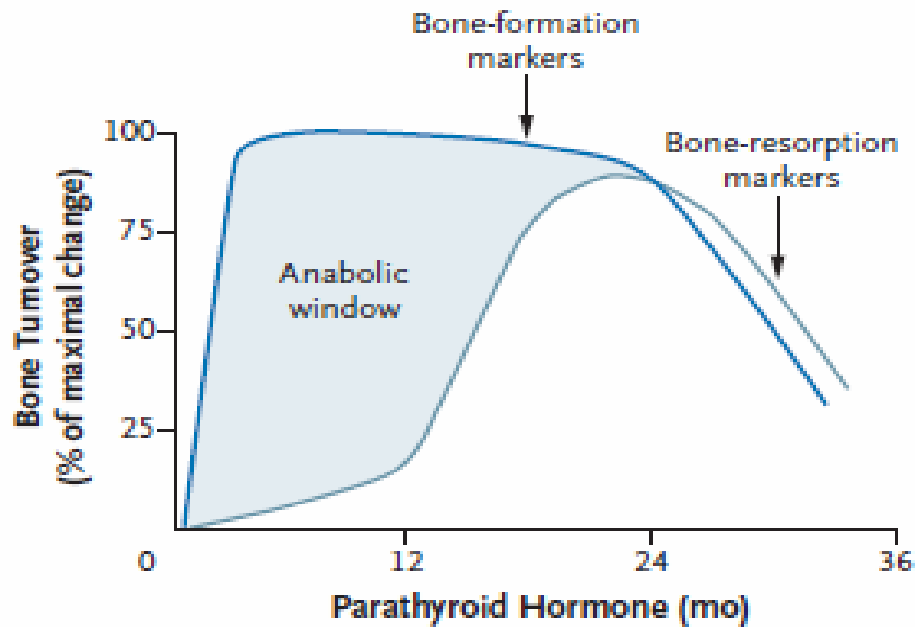
P1NP après 1 mois	27.9 ng/ml
-------------------	------------

Comment interprétez-vous ce résultat ?

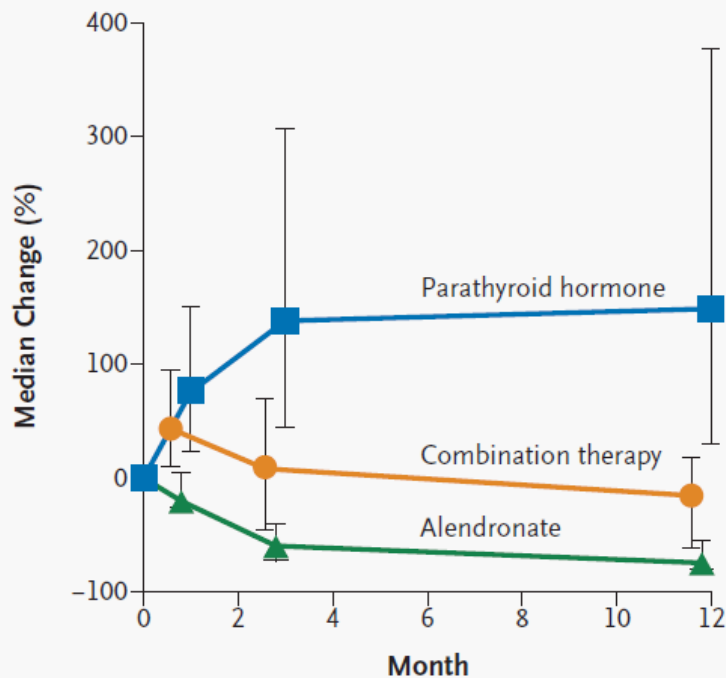
**Table 2** Serum bone markers at baseline, 3 and 6 months after treatment initiation

	RIS group	TPTD group	p-value
P1NP (ng/ml)			
Baseline	43.7 ± 4.2	40.6 ± 3.6	0.566
Month 3	28.5 ± 3.8*	81.3 ± 6.6*	< 0.001
Month 6	31.9 ± 4.9*	184.0 ± 17.5*,†	< 0.001
p-value	< 0.001	< 0.001	

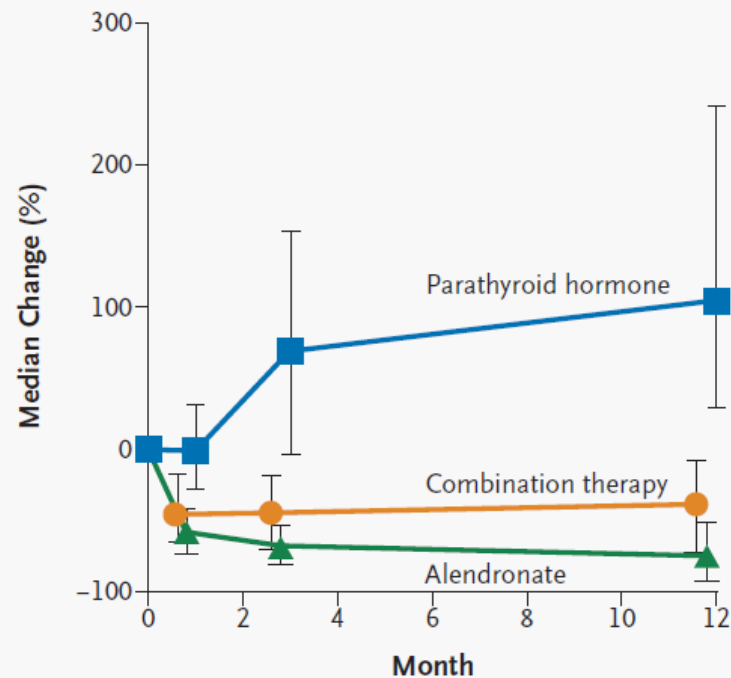
# Hormone parathyroïdienne : « the anabolic window »



**A** Marker of Bone Formation



**B** Marker of Bone Resorption



Black. NEJM 2003.  
Cialis. NEJM 2007

## *Vignette clinique 8 -suite*

Comment interprétez-vous ce résultat ?

- Compliance ?
- Efficacité résiduelle du Bonviva® ?

Lors de traitement par Forstéo®, il faudrait doser le P1NP à 0, 1, 3 et 12 mois.



*Merci de votre attention*