

Complications osseuses et maladies chroniques rares du foie

**K Briot, Hôpital Cochin,
Rhumatologie Paris**

Prévalence de l'ostéopathie fragilisante

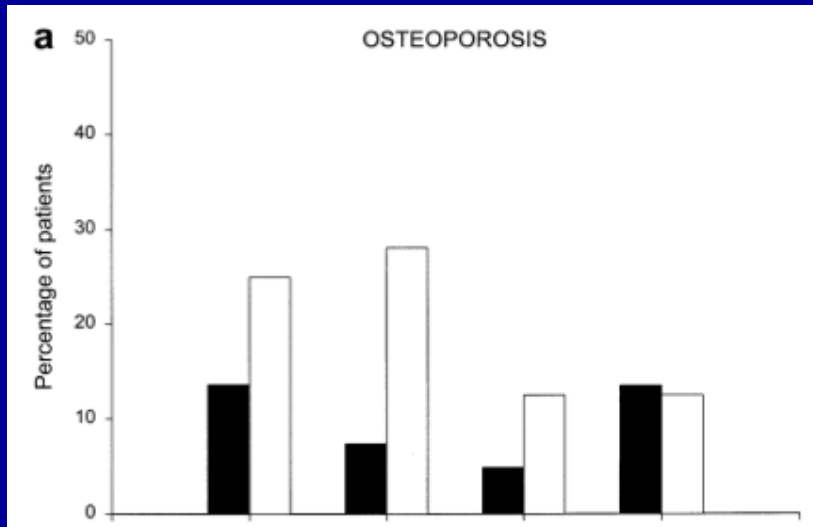
Table 1 Prevalence of osteoporosis and fracture risk in patients with chronic liver disease ⁸			
Type of study	Number of studies	Number of patients	Prevalence (%)
Uncontrolled studies	13	1050	21
Controlled studies	23	1500	15
Longitudinal studies	14	618	1–6
Fracture risk	15	1350	3–44

Ostéodystrophie hépatique? Ostéoporose?

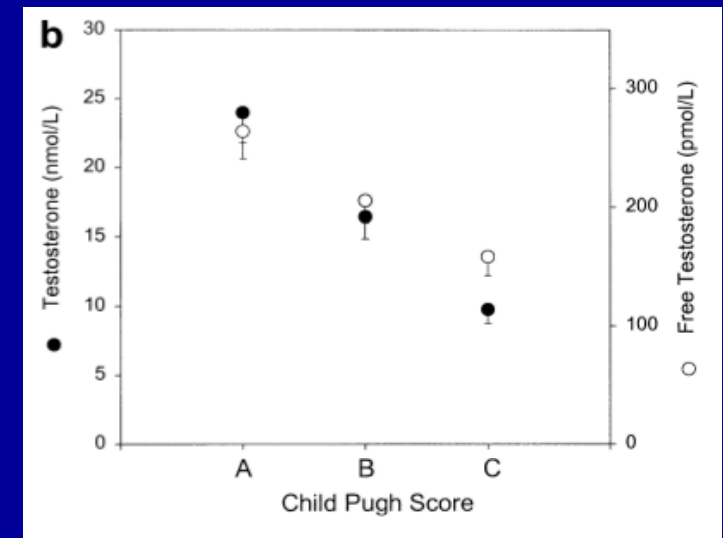
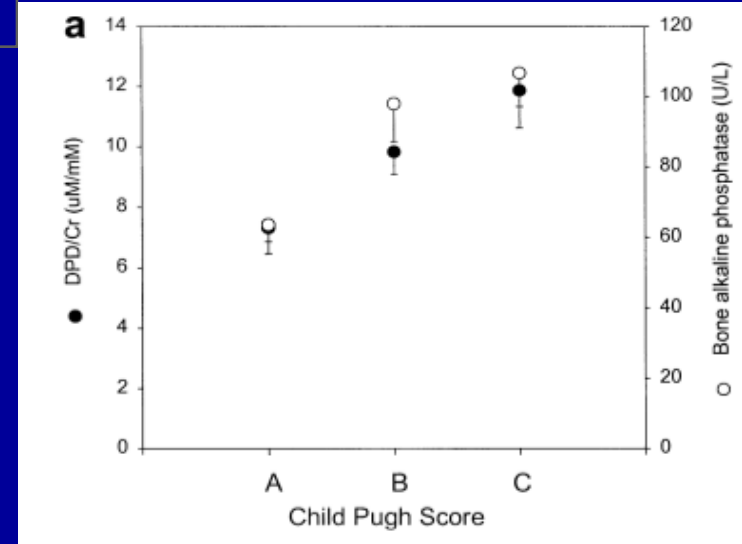
En fonction de la sévérité de l'atteinte hépatique

Hommes

Femmes



N = 113 patients cirrhotiques



Selon le type d'atteinte hépatique

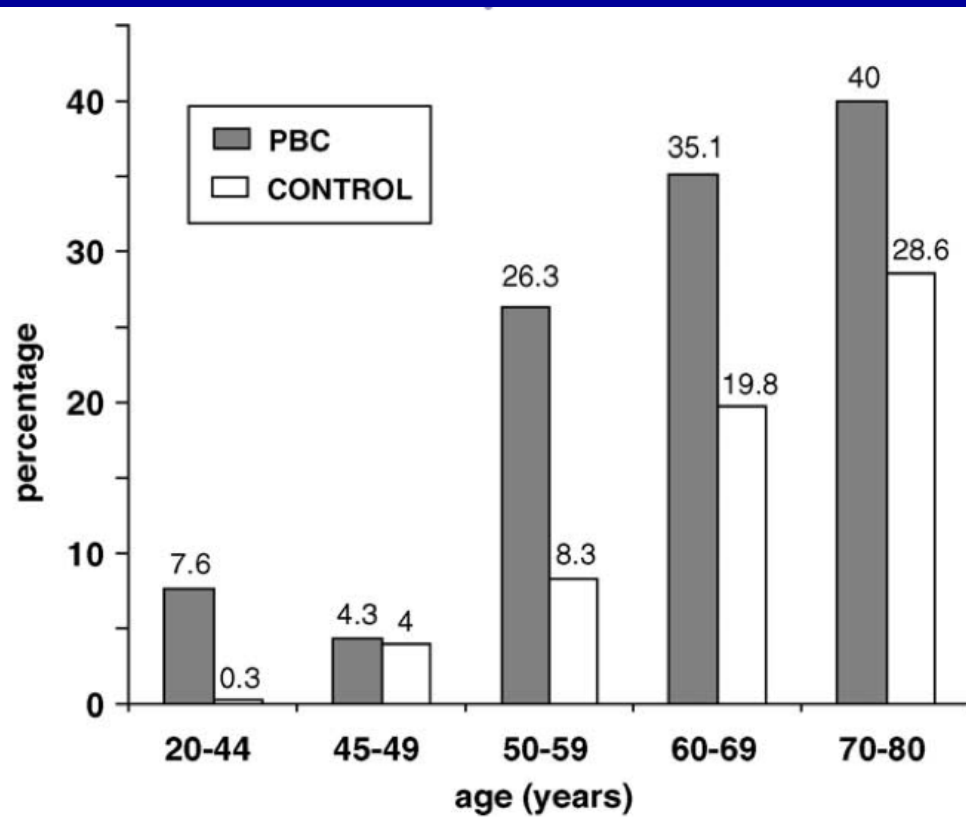
- Cholestase chronique
- Ins hépatocellulaire
- Surcharge
- Autres facteurs: hormonaux, médicaments, alcool, comorbidités
- Transplantation, corticothérapie

Cholestase chronique au cours de la CBP

142 femmes CBP vs. témoins

Prévalence ostéopathie fragilisante : 32,4% vs 11,1%

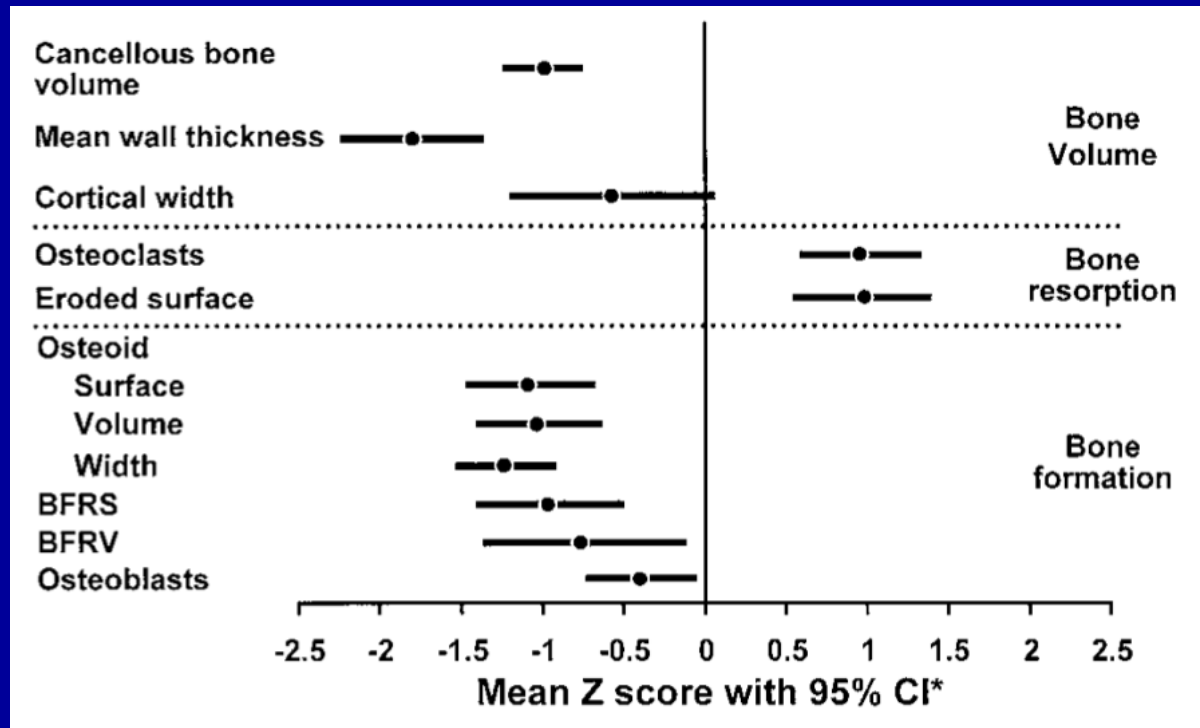
Fractures : 21,2%



	B	Standard error	P
Constant	−0.392	0.304	
Mayo score	0.099	0.047	0.036
Age	0.015	0.004	0.000
Body mass index	−0.025	0.009	0.006
Advanced histological stage	0.178	0.089	0.048

Etude du remodelage osseux

- 50 patients CBP/CSP transplantés
- Biopsies osseuses per-opératoires



Hémochromatose génétique

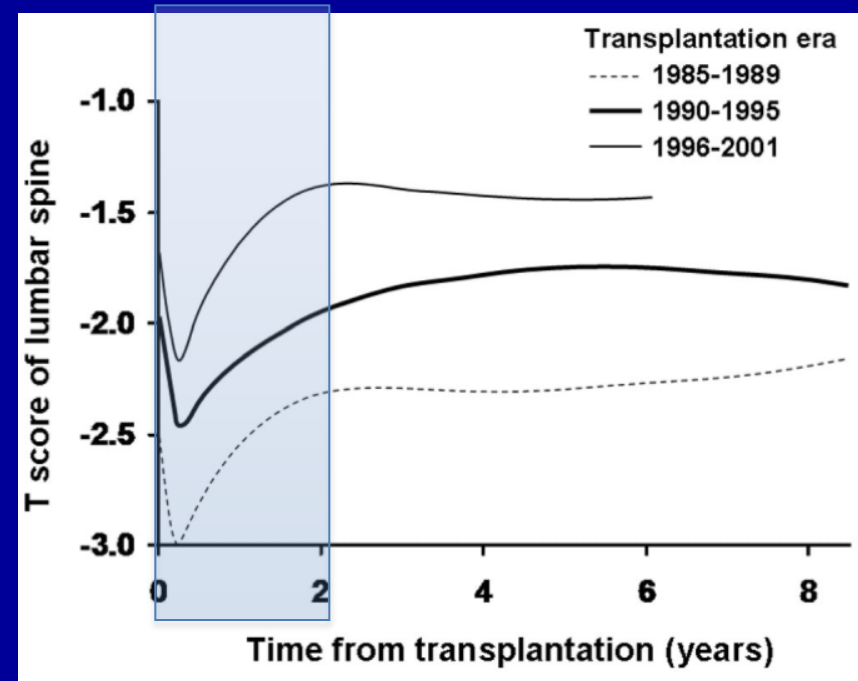
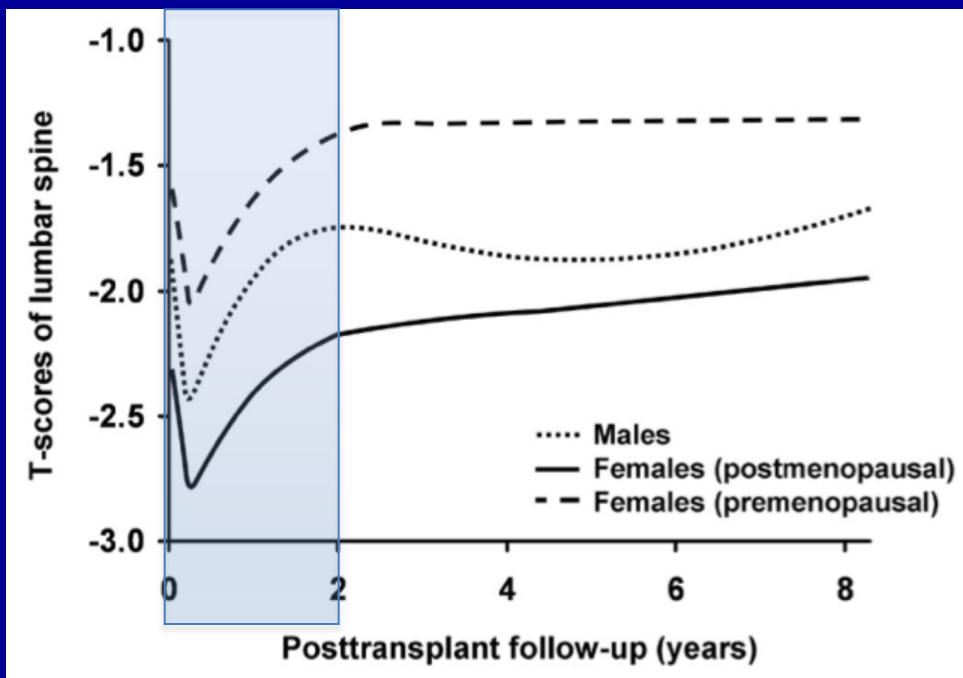
- Hémochromatose génétique (n=87)
- Prévalence de l'ostéoporose (25,3%)

	Estimate	Std. error	Chi square	p
BMI (Kg/m ²)	0.102	0.056	3.30	0.069
Smoking status	0.427	0.246	2.94	0.086
Alcohol abuse	0.131	0.213	0.38	0.537
Cirrhosis	−0.066	0.229	0.08	0.773
Hypogonadism or menopause	−0.351	0.155	4.96	0.026
ALP	−0.011	0.003	9.193	0.002
Ferritin (log ng/ml)	−0.608	0.280	4.54	0.033
Iron removed (g)	−0.352	0.144	5.67	0.017

Facteurs de risque;: ménopause/hypogonadisme, taux de PAL, surcharge en fer

Evolution de la densité osseuse après transplantation

Suivi de 360 patients CBP / CSP transplantés entre 1985 et 2000

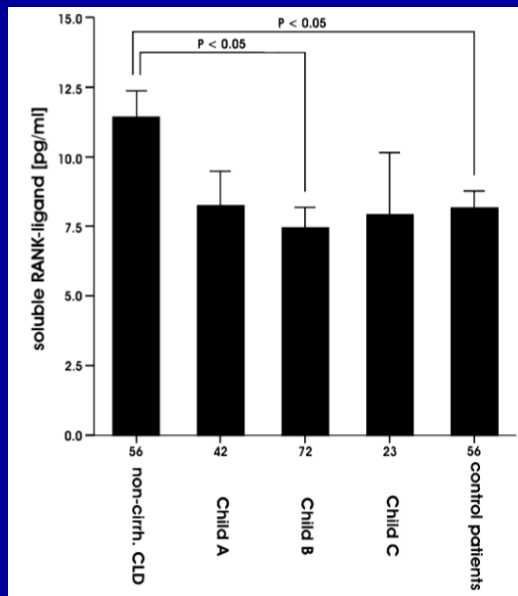


Impact du nombre de greffes

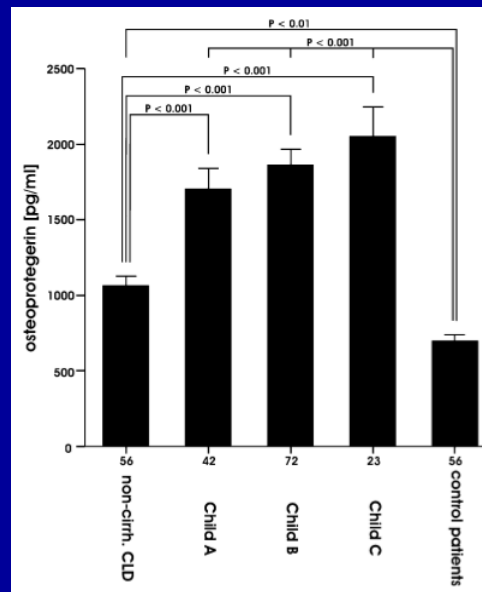
Augmentation de la résorption osseuse?

193 hépatopathies chroniques vs. 56 contrôles sains

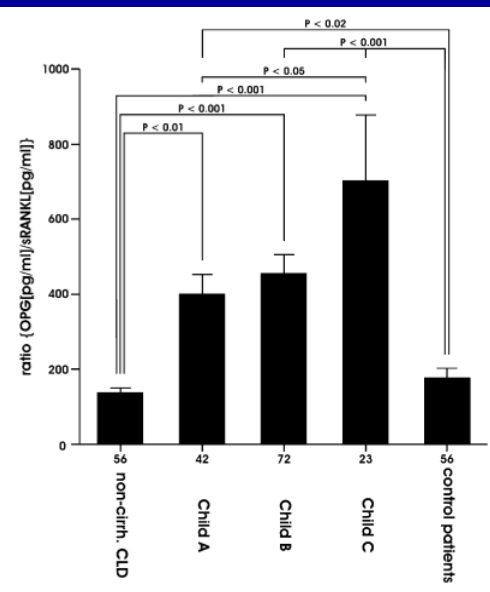
RANKL



OPG

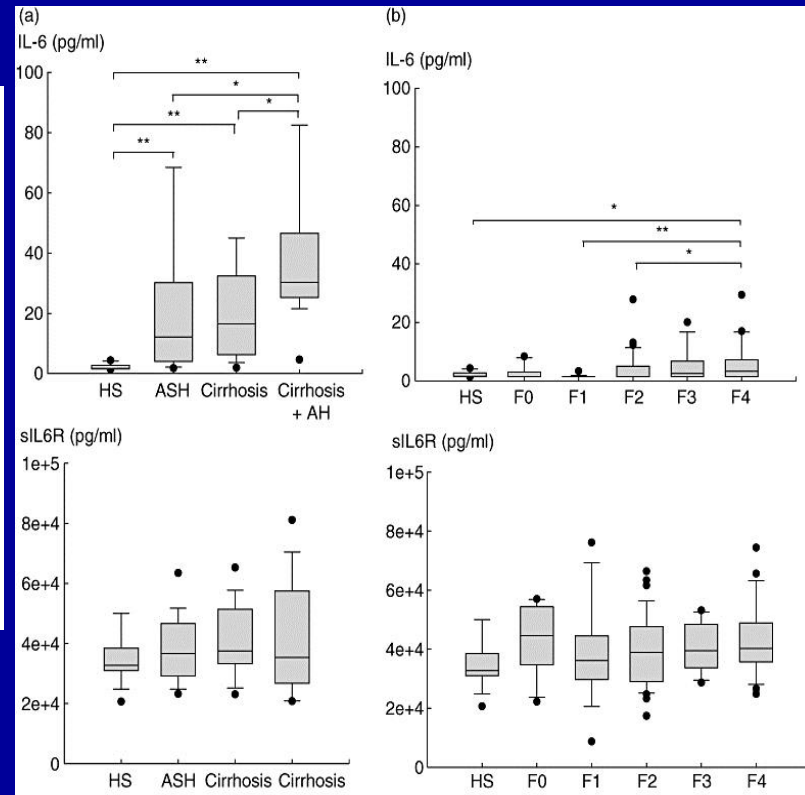
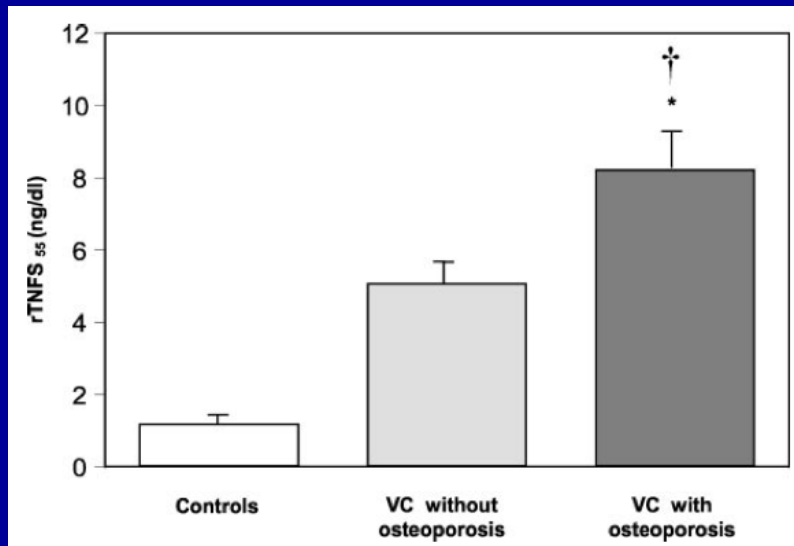


OPG/RANKL



Role des cytokines proinflammatoires

TNF α



IL-6

sIL6R

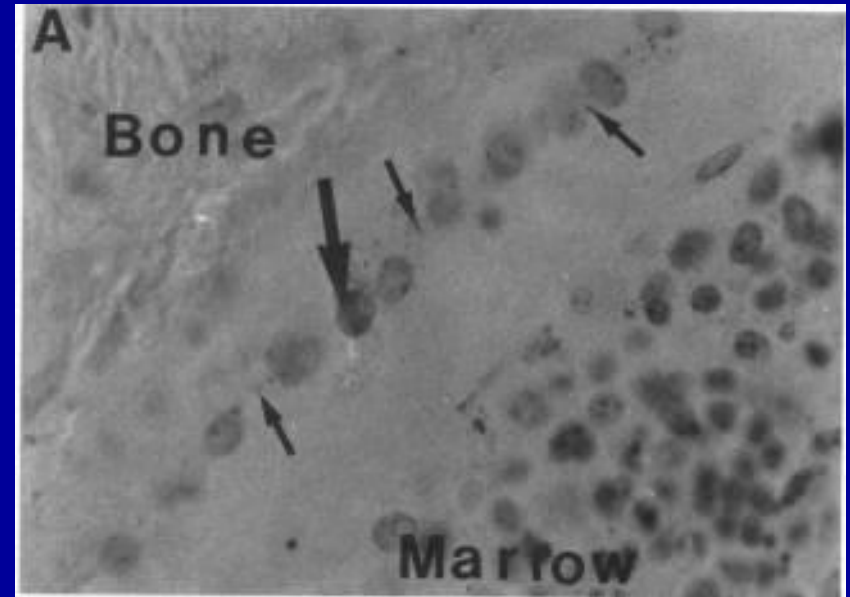
Modèle de l'hémochromatose

Surcharge en fer chez le porc : dépôts OC et OB

Ostéoclaste

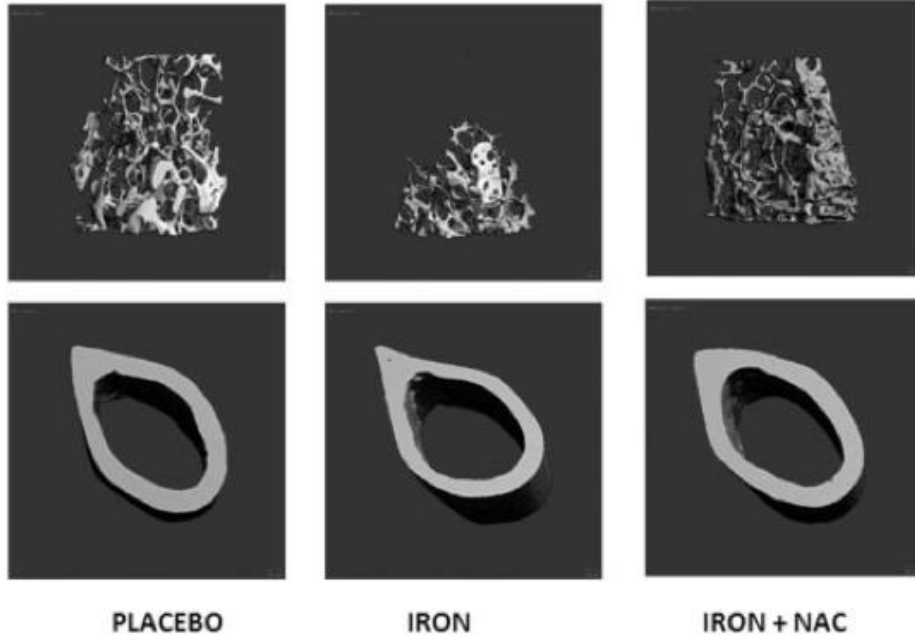


Ostéoblaste



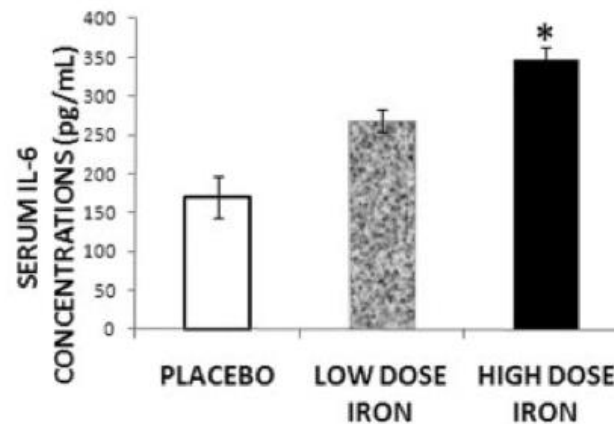
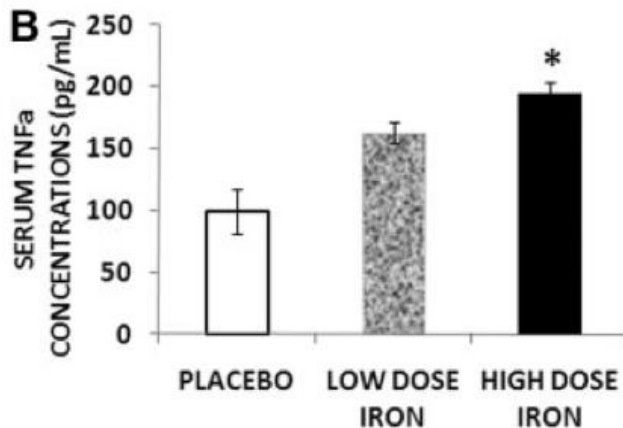
Histomorphométrie : diminution de la formation osseuse

Modèle murin de l'hémochromatose

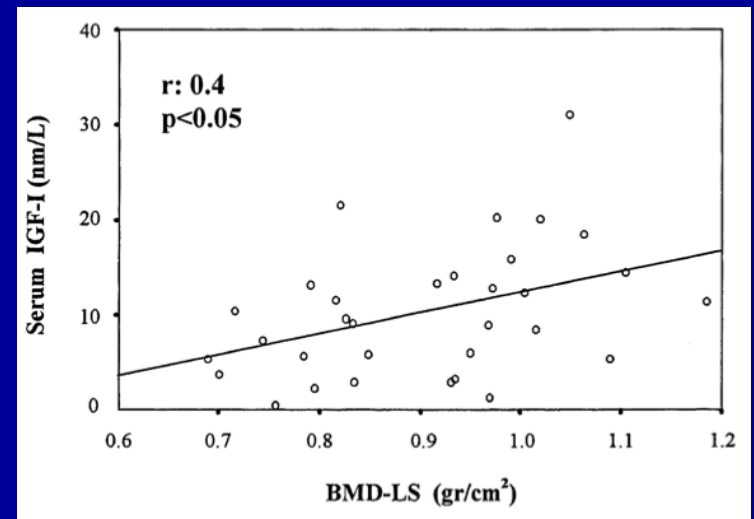
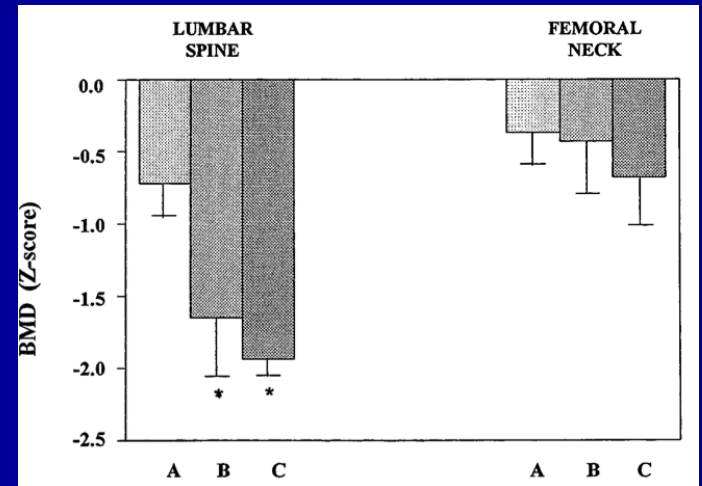
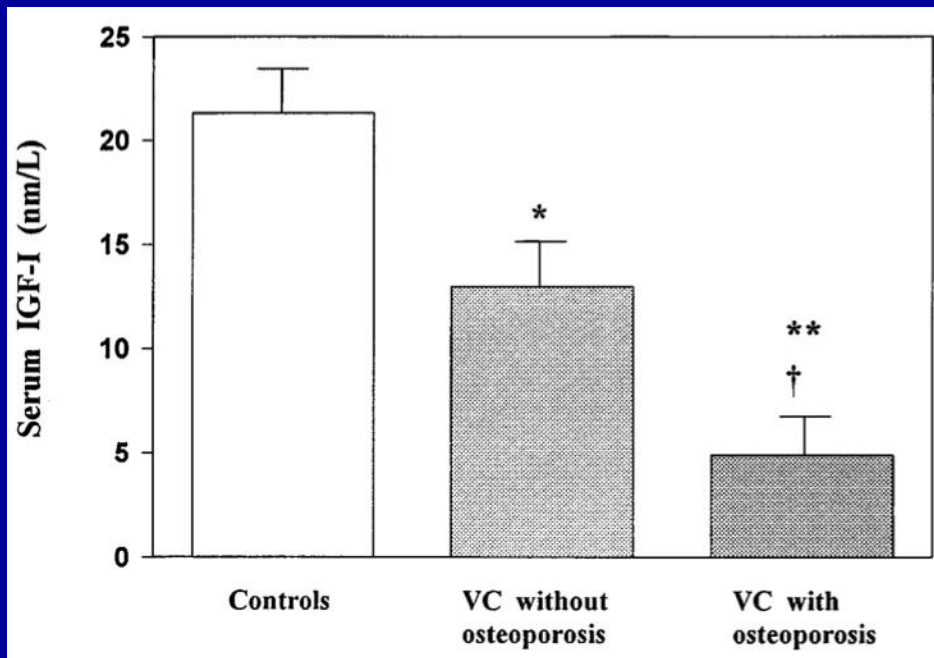


Surcharge en fer (souris)

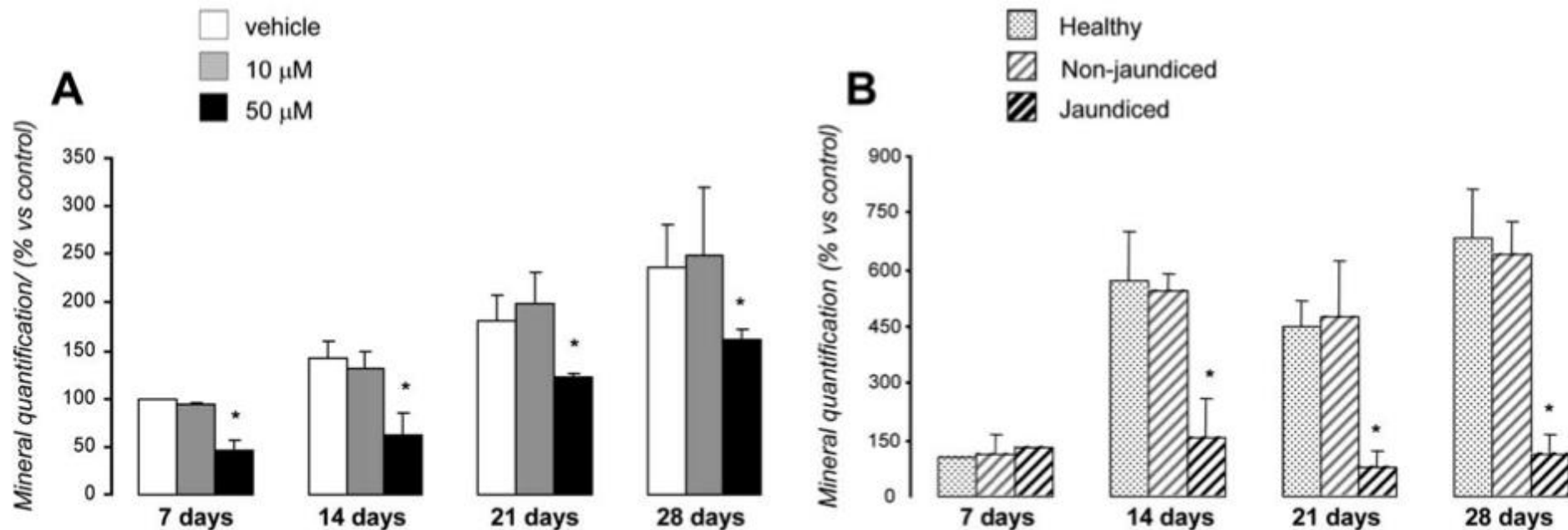
- Perte osseuse corticale et trabéculaire
- Induit la résorption osseuse
- Inflammation et stress oxydatif



Diminution d'IGF1 et formation osseuse



Effet de la bilirubine sur le remodelage osseux



Bilirubine

Sérum

Effets délétères sur la viabilité et l'activité des OB humains

-Inhibition de RUNX2

-Augmentation de la balance RANKL/OPG (sérum)

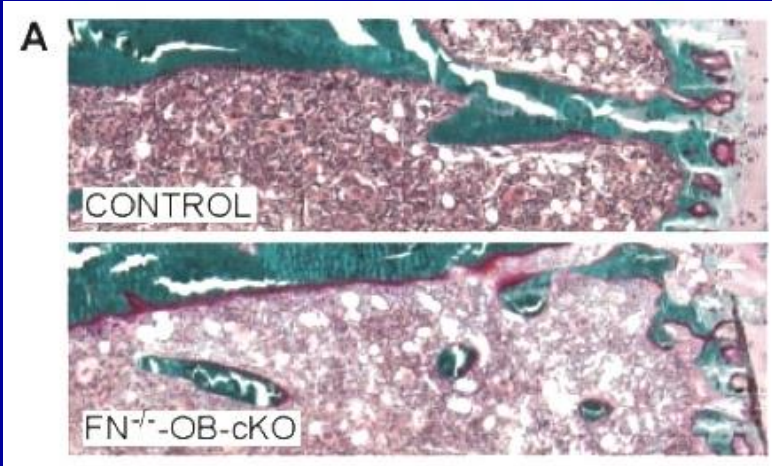
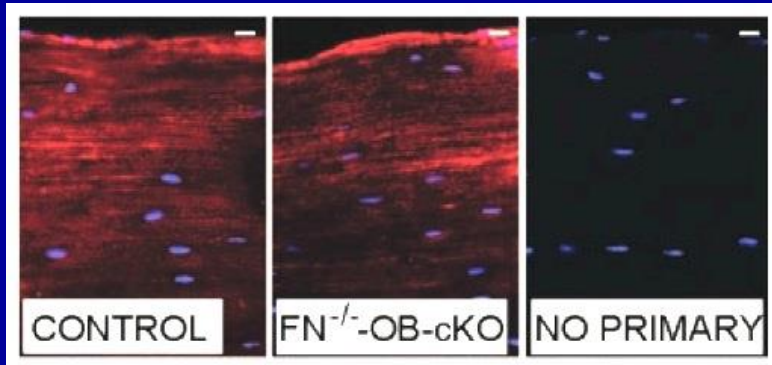
Effet protecteur de l'acide ursodéoxycholique? (Liver Int 2013, Eur J Clin Inv 2014)

Ruiz-Gaspa et al. Hepatology 2011

Role clé de la Fibronectine sur la matrice osseuse

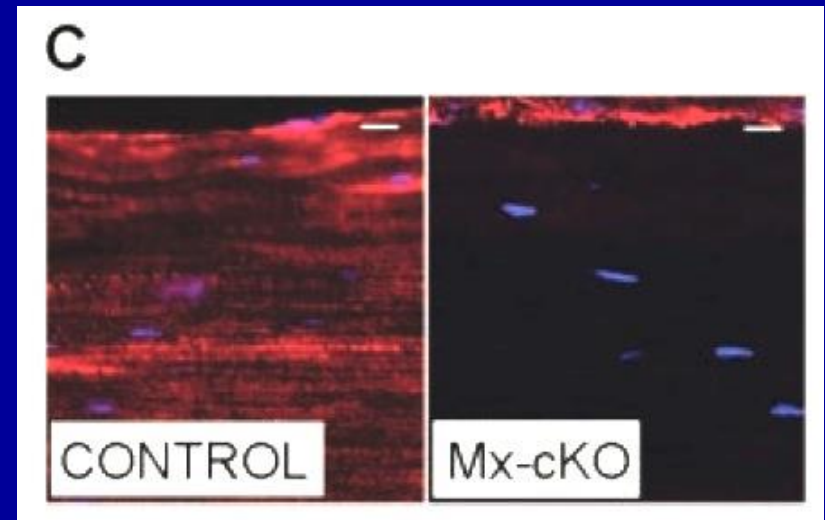
Fibronectine ostéoblastique

-Fonction ostéoblastique +++



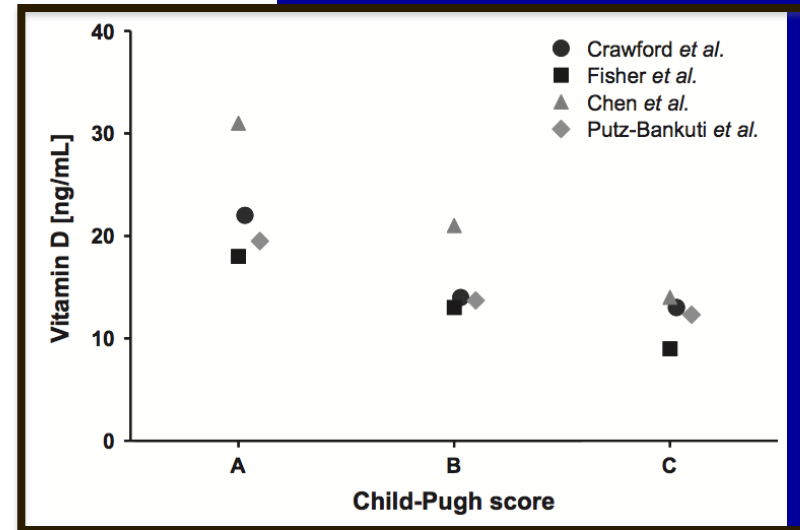
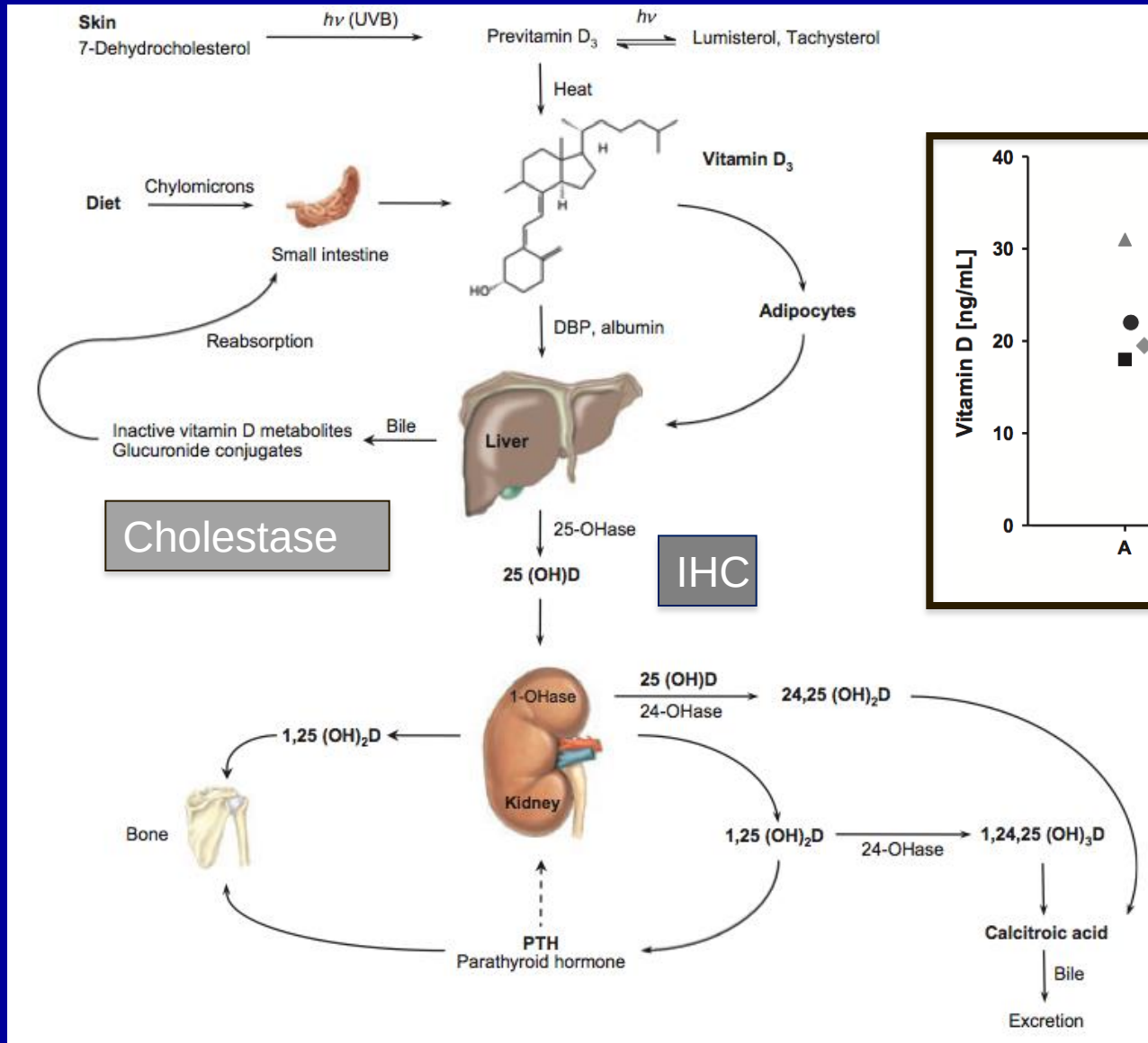
Fibronectine circulante (hépatique)

-Contenu osseux en fibronectine
-Minéralisation



Bentmann et al. JBMR 2010

Diminution du taux de vitamine D



Comment évaluer le risque osseux?

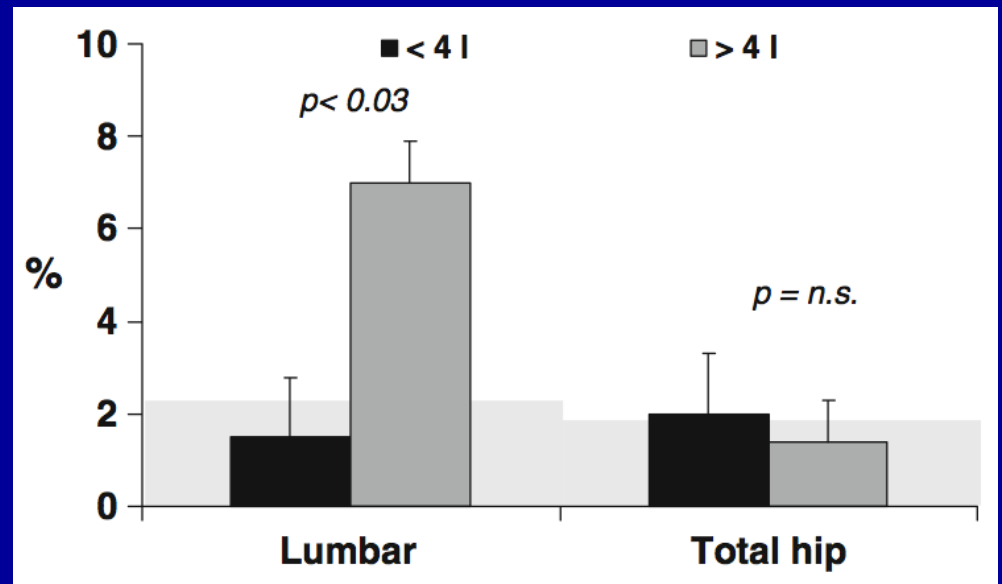
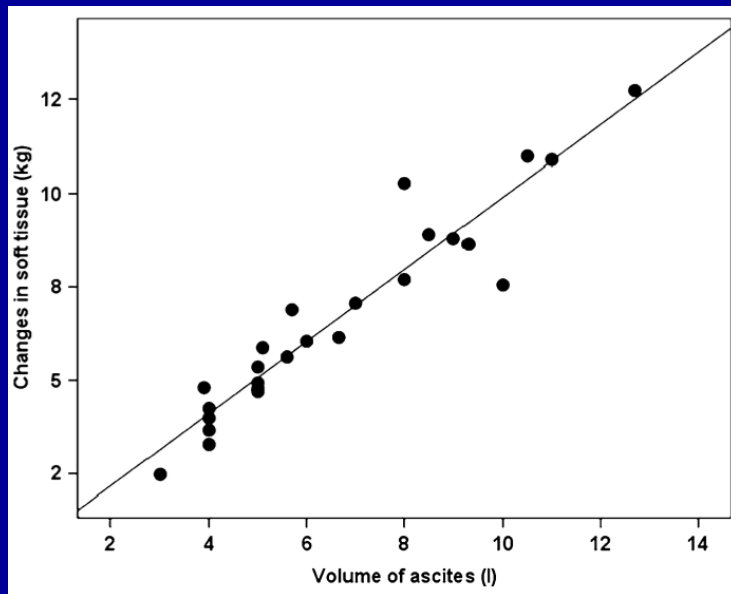
1. Recherche d'un antécédent personnel de fracture++
2. Recherche des facteurs de risque: antécédent maternel de fracture, maigreur, ménopause, corticothérapie, activité physique, sévérité de l'atteinte hépatique
3. Mesure de la Densité minérale osseuse par DXA
4. Bilan biologique si densité osseuse basse
 - calcémie, phosphorémie, créatinémie,
 - 25 OH vit D, PTH, PAL

LES BONNES INDICATIONS DE LA MESURE DE LA DENSITE OSSEUSE

- Antécédent personnel de fracture
- Femme ménopausée et homme de plus de 50 ans
 - Bonne indication médicale en cas d'hépatopathie chronique si cirrhose, âge avancé, maigreur, ménopause, risque de chute élevé, antécédent familial de fracture, maladie active, prêtansplantation...
- Pas remboursée en soi
 - sauf si fracture par fragilité osseuse
 - hypogonadisme associé
 - femme ménopausée: antécédent parental de fracture du col fémoral, IMC < 19 kg/m², ménopause avant 40 ans, antécédent de prise de corticoïdes



Interpretation de la DMO en cas d'ascite



Pertinence des marqueurs biologiques?

TABLE 6. SERUM BILIRUBIN AND PIIINP LEVELS AND MARKERS OF BONE FORMATION AND RESORPTION IN PATIENTS WITH PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS ACCORDING TO THE HISTOLOGIC STAGE OF THE DISEASE

	<i>Stage I</i>	<i>Stage II</i>	<i>Stage III</i>	<i>Stage IV</i>	<i>p*</i>
Bilirubin (mg/dl)	0.6 ± 0.06 (6)	0.7 ± 0.1 (9)	2.3 ± 1.1 (11)	3.2 ± 1.3 (5)	0.003
PIIINP (u/ml)	0.7 ± 0.08 (5)	0.8 ± 0.05 (7)	1.2 ± 0.1 (10)	1.4 ± 0.1 (4)	0.005
Bone formation					
Osteocalcin (ng/ml)	13.6 ± 1.4 (5)	14.7 ± 2.1 (9)	16.6 ± 2.0 (10)	14.7 ± 1.3 (3)	NS
PICP (ng/ml)	96.5 ± 2.7 (6)	121.6 ± 8.6 (9)	115.2 ± 11.4 (11)	154.0 ± 19.9 (5)	0.03
PINP (ng/ml)	24.5 ± 1.6 (4)	34.0 ± 4.3 (6)	35.6 ± 2.9 (8)	81.3 ± 28.3 (3)	0.004
Bone resorption					
TRAP (u/l)	3.4 ± 0.2 (6)	3.3 ± 0.2 (9)	3.2 ± 0.2 (10)	2.7 ± 0.2 (4)	<0.0001
Hydroxyproline (nM/mg)	61.8 ± 5.9 (6)	67.3 ± 7.9 (9)	111.5 ± 15.5 (10)	106.0 ± 17.3 (5)	0.01
Pyridinoline (nM/mM)	50.7 ± 10.2 (6)	52.7 ± 5.1 (7)	74.0 ± 8.1 (8)	91.8 ± 8.0 (5)	0.01
Deoxypyridinoline (nM/mM)	6.7 ± 0.8 (6)	7.4 ± 1.1 (6)	11.7 ± 3.1 (8)	14.9 ± 1.9 (4)	NS
ICTP (ng/ml)	3.1 ± 0.4 (6)	2.9 ± 0.5 (9)	4.6 ± 0.8 (11)	6.1 ± 0.7 (5)	0.02
NTX (nM BCE/mM)	33.7 ± 3.5 (4)	43.0 ± 7.9 (6)	80.5 ± 13.7 (8)	123.2 ± 37.1 (4)	0.004
CTX (μg/mM)	77.5 ± 10.3 (4)	146.3 ± 23.0 (6)	269.9 ± 60.1 (8)	293.2 ± 85.1 (4)	0.02

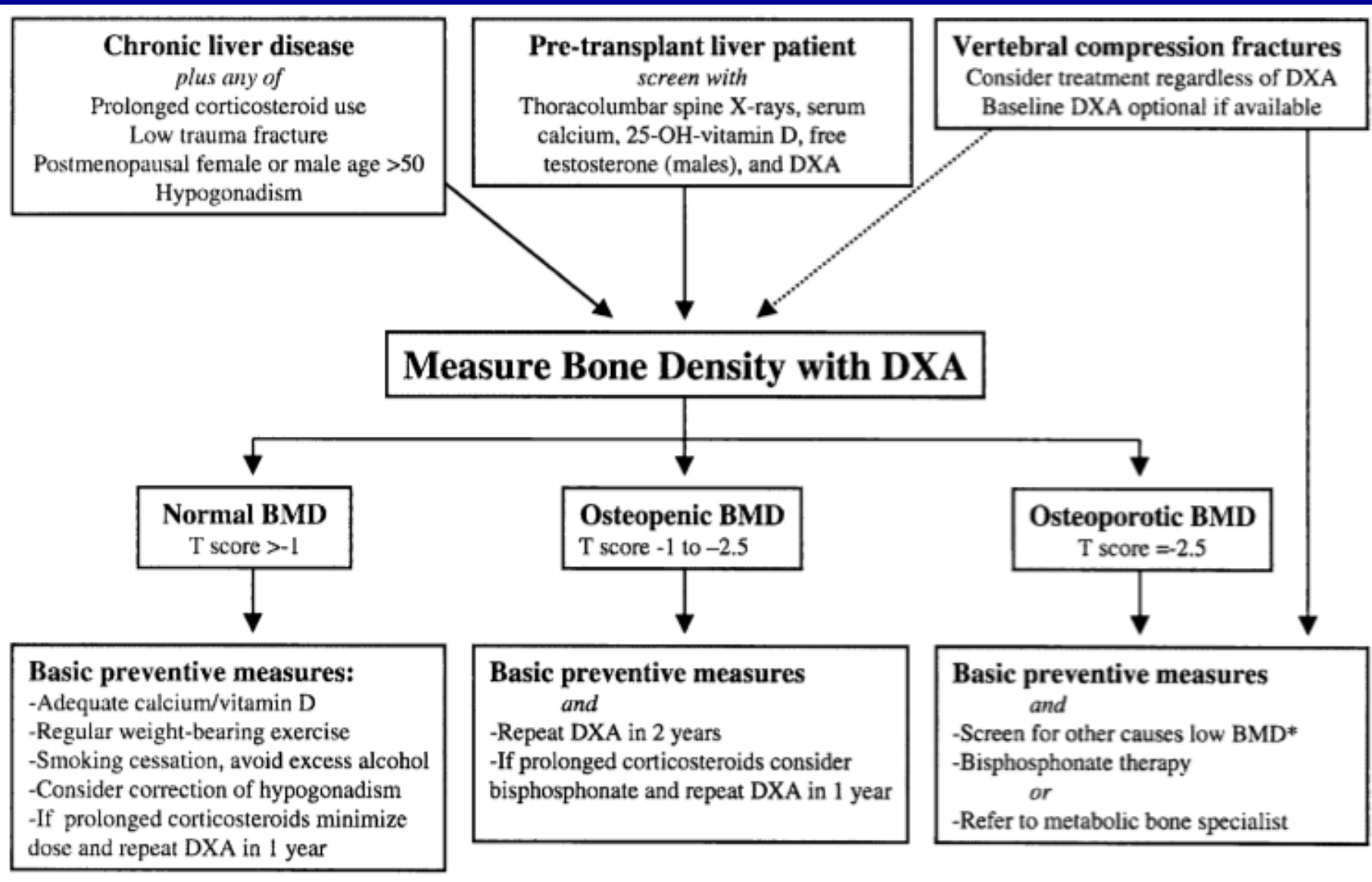
*After Kruskal–Wallis test.

Figures within parentheses indicate cases assessed. NS, not significant.

Perturbations du métabolisme hépatique du collagène

Guañabens et al. JBMR 1998

AGA Guidelines (2003)



Effets des bisphosphonates dans la CBP

6 essais

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)
	Assumed risk	Corresponding risk	
	Placebo or no intervention	Bisphosphonates (alendronate or etidronate)	
All-cause mortality	Study population		RD 0.00 (-0.12 to 0.12)
	0 per 1000	0 per 1000 (0 to 0) ¹	
Fractures	Study population		RR 0.87 (0.29 to 2.66)
	111 per 1000	97 per 1000 (32 to 296)	
Adverse events	Study population		RR 1 (0.49 to 2.04)
	348 per 1000	348 per 1000 (170 to 710)	

Uniquement sur le remodelage osseux

Cochrane database 2011

Effet de la supplémentation calcium+vit D

Ca²⁺ + Vit. D

Bisphosphonates

Table 6 Efficacy of the treatment groups on *T* score

Groups <i>n</i>	I 13	II 9	III 8	IV 9	V 9	VI 15
LS BMD (X±SD)						
Base	-1.14 ± 0.85	-2.49 ± 1.31	-2.40 ± 1.02	-2.55 ± 0.79	-1.94 ± 0.99	-0.21 ± 1.26
End	-1.35 ± 0.73	-2.05 ± 1.24	-1.99 ± 1.02	-2.10 ± 0.93	-1.58 ± 1.07	-0.33 ± 1.24
<i>P</i>	0.06	0.02	0.02	0.01	0.02	0.36
FN BMD (X±SD)						
Base	-1.72 ± 0.45	-2.24 ± 0.63	-2.17 ± 0.85	-2.69 ± 0.91	-2.53 ± 0.80	-0.23 ± 1.16
End	-1.48 ± 0.65	-2.36 ± 0.62	-1.80 ± 0.80	-2.29 ± 1.03	-2.08 ± 0.64	-0.12 ± 1.14
<i>P</i>	0.049	0.21	0.06	0.01	0.06	0.21
DR BMD (X±SD)						
Base	0.47 ± 2.22	-1.15 ± 1.11	-1.82 ± 1.10	-1.81 ± 1.09	-0.88 ± 1.32	-0.96 ± 1.50
End	0.06 ± 1.33	-1.41 ± 1.09	-1.32 ± 1.47	-1.59 ± 0.98	-0.49 ± 1.15	0.66 ± 1.21
<i>P</i>	0.99	0.17	0.02	0.049	0.01	0.06

DR BMD, distal radius bone mineral density; FN BMD, femoral neck bone mineral density; LS BMD, lumbar spine bone mineral density.

CONCLUSION

- Risque de fracture augmenté
- En fonction de la sévérité de l'atteinte hépatique
- Physiopathologie complexe : Diminution de la formation+++
- Adresser à un spécialiste de maladies osseuses en cas de fracture ou T score $\leq -2,5$

Fibronectin (plasma and oncofetal forms)

IGF- I

RANKL/OPG

IL-6

Sex hormones

Bilirubin

Vitamin D metabolism

Corticosteroid therapy