HAL open science

Hyperparathyroïdie post transplantation rénale : déterminants et conséquences sur la fonction du greffon et le métabolisme osseux

Thomas Stehlé

▶ To cite this version:

Thomas Stehlé. Hyperparathyroïdie post transplantation rénale : déterminants et conséquences sur la fonction du greffon et le métabolisme osseux. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-01472823

HAL Id: dumas-01472823

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01472823v1

Submitted on 21 Feb 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES | USPC Université Sorbonne Paris Cité

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2012 N° 161

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

Hyperparathyroïdie post transplantation rénale : déterminants et conséquences sur la fonction du greffon et le métabolisme osseux

Présentée et soutenue publiquement
le 8 octobre 2012

Par

Thomas STEHLÉ

Né le 22 décembre 1983 à Évreux (27)

Dirigée par M. Le Docteur Martin Flamant

Jury :

Mme Le Professeur Marie-Noëlle Peraldi …… Président
M. Le Professeur Philippe Grimbert
Mme Le Docteur Aurélie Hummel

Except where otherwise noted, this work is licensed under
http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/

REMERCIEMENTS :

Au Pr Marie-Noëlle Peraldi : pour me faire l'honneur de présider le jury de ma thèse, et pour votre aide bienveillante notamment dans l'accès aux dossiers des patients.

Au Dr Martin Flamant : pour avoir accepté de diriger ce travail. Merci pour ton enseignement médical, mais aussi en informatique et en statistiques. Merci aussi pour ta grande disponibilité, et ton aide précieuse dans ce travail.

Au Pr Philippe Grimbert : pour avoir accepté d'être membre du jury, pour m'avoir accompagné lors de mes premiers pas en Néphrologie, et dans l'approfondissement de mes connaissances en Immunologie durant cette année de Master 2.

Au Dr Aurélie Hummel : pour avoir accepté d'être membre du jury, et pour tout ce que j'ai pu apprendre en travaillant à tes côtés.

A tous les médecins qui m'ont formé au cours de mon internat, notamment les Dr Vincent Audard, Marie Matignon, ainsi que les Pr Lesavre et Lang qui me feront l'honneur de m'accueillir dans leur services dans moins d'un mois, et dans un an.

A tous mes anciens co-internes néphrologues Claire, Anne-Sophie, Fanny, Clémentine, et aussi aux Garchois : Simon, Benoît, Damien, et à tous les autres.

A l'équipe du rénal, Annie et Odile dont la qualité du travail était un prérequis essentiel celle du mien.

A Caroline et Gaëlle, pour l'accueil qu'elles m'ont fait cette année, et qui ont eu la patience de m'apprendre à travailler dans un laboratoire, et avec qui j'ai mangé beaucoup trop de pâtes.

A mes parents, et mes frères et soeur : pour leur amour et leur soutien depuis toujours.

A mes amis, compagnons de vieilles routes : Loïc, Maxime, Paul-Edouard, Bastien, Bozo, Jérémy. Et de routes un peu plus récentes : Jean-Pierre, Jean-Denis, Fabienne, Julyette, Solène, Johan, Stéphane.

A Caroline, mon amie de toujours.

A ma femme (enfin!), pour m'avoir aimé, supporté, et soutenu depuis si longtemps.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS 1
TABLE DES MATIÈRES 3
LISTE DES ABRÉVIATIONS 6

I) INTRODUCTION 8
1°) L'homéostasie calcique 8
2°) L'homéostasie phosphatée 11
3°) L'hyperparathyroïdie secondaire dans l'insuffisance rénale chronique 14
4°) L'hyperparathyroïdie post transplantation rénale 16
a) L'autonomisation de la fonction parathyroïdienne dans l'IRC 16
b) La relation calcium-PTH après transplantation rénale 17
c) Les facteurs de risque d'hyperparathyroïdie persistante après transplantation rénale 19
d) Le diagnostic d'hyperparathyroïdie post transplantation rénale 20
e) Les complications de l'hyperparathyroïdie post-transplantation rénale.. 20
i) Les conséquences osseuses 20
ii) Les conséquences rénales 20
f) Les traitements de l'hyperparathyroïdie post transplantation rénale.... 22

5°) La maladie osseuse après la transplantation rénale (MOATR) 24
a) Les troubles minéraux et osseux associés aux maladies rénales chroniques (TMO-MRC) 24
b) Les déterminants de la maladie osseuse post transplantation rénale.. 26
i) La persistance des lésions d'ostéodystrophie acquises avant la greffe 26
ii) Les facteurs ajoutés aux lésions d'ostéodystrophies préexistantes 27
iii) Les effets spécifiques de l'hyperparathyroïdie persistante sur l'os 28
c) Les conséquences cliniques : le risque fracturaire 28
d) Evaluation de la MOATR 31

6°) Les objectifs du travail 36

II) POPULATION ET METHODES 37

1°) Population de l'étude 37

2°) Critères de constitution des groupes de patients 38

3°) Paramètres étudiés : 39

4°) Statistiques 41

III) RESULTATS 43

1°) Effectifs des différents groupes 43

2°) Caractéristiques démographiques 44

3°) Caractéristiques de la greffe : 45

4°) Facteurs de risque d'HPT autonomisée : 46

5°) Métabolisme minéral et osseux : 47

a) Limites de la calcémie totale pour le diagnostic d'hypercalcémie 47

b) Le métabolisme phosphocalcique : 48

i) Comportement rénal du phosphate 48

ii) Comportement rénal du calcium 49

iii) Vitamine D 49

c) Le métabolisme osseux : 49

i) Les marqueurs biochimiques de remodelage osseux : 49

ii) La densité minérale osseuse : 50

d) Évolution de la fonction parathyroïdienne dans le groupe HPT 50

6°) La fonction rénale 51

a) DFG mesuré 52

b) Variation de poids et limites des formules d'estimation du DFG 53

c) Déterminants de l'évolution de la fonction rénale dans la population globale 53

d) Déterminants de la diminution du DFG dans le groupe HPT : 55

i) Lésions de néphrocalcinose 55

ii) Corrélation entre la variation de DFG et les paramètres phosphocalciques 56

7°) Les patients du groupe HPT2 (n = 4) : 57

a) Caractéristiques démographiques et caractéristiques de la greffe 57
b) Fonction rénale, et métabolisme minéral 57
c) Métabolisme osseux 59

IV) DISCUSSION: 61

V) CONCLUSION 71

VI) RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES : 73

LISTE DES ABRÉVIATIONS :

Ca : Calcium

CaSR : Calcium Sensing Receptor

CTX1 : crosslaps sériques

Déoxy : Déoxypyridinoline urinaire

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DMO : Densité minérale osseuse

DXA : Absorptiométrie biphotonique à rayons X

DSA : Anticorps anti-HLA spécifiques du donneur

FGF-23 : Fibroblast growth factor 23

FGFR1c : FGF receptor 1c

GN : Glomérulonéphrite

HPT : Hyperparathyroïdie

HPT2 : hyperparathyroïdie secondaire

HR-pQCT : High-Resolution peripheral Quantitative Computed Tomography

IRC : Insuffisance rénale chronique

IRT : Insuffisance rénale terminale

MILD-HPT : Maladie osseuse modérée associée à l'hyperparathyroïdie

MOATR : Maladie osseuse après transplantation rénale

MUO : Ostéodystrophie urémique mixte

ND : Néphropathie diabétique

NIC : Néphropathie interstitielle chronique

NPT2a et NPT2c : Type IIa and Type IIc sodium dependant phosphate co-transporter

OF : Ostéite fibreuse

PALO : phosphatases alcalines osseuses

PKR : Polykystose rénale

PTH : Parathormone

PTH-R1 : Type 1 parathyroid hormone receptor

PTX : Parathyroïdectomie

ROMK : Renal Outer Medullary K Channel

RANKL : Receptor Activator of Nuclear Facotr Kappa B

TMO-MRC : Troubles minéraux et osseux associés aux maladies rénales chroniques

TmPi : Maximum Tubular Phosphate Reabsorption

TRPV5 et 6 : Transient Receptor Potential Vanilloid member 5 et 6

VDR : Récepteur de la vitamine D

25OH-VitD : 25-hydroxyvitamine-D

1,25OH-VitD : calcitriol

I) INTRODUCTION

1°) L'homéostasie calcique : [1-6]

Le calcium représente un peu plus d'1 % du poids du corps humain (soit environ 1000 g), réparti pour plus de 99 % dans le squelette, où il est complexé au phosphate sous forme d'hydroxyapatite, et pour moins d'1 % dans le sérum (0,1 %) et les cellules (0,9 %). Dans le sérum il est présent sous forme ionisée libre (45-51 %), sous forme liée à des protéines comme l'albumine ou les globulines (40-45 %), et sous forme complexée à des anions comme le phosphate, le carbonate, et l'oxalate (9-12 %).

La fraction squelettique a un rôle dans la constitution et la maintient de la solidité osseuse, et représente une importante réserve potentiellement mobilisable dans le sérum. La fraction extra osseuse est impliquée dans de nombreux processus physiologiques comme la transmission de signaux intra et extra cellulaires, la transmission de l'influx nerveux, la contraction musculaire…

Le fonctionnement optimal de ces divers processus physiologiques est garanti essentiellement par le calcium intracellulaire. La calcémie ionisée libre plasmatique est la variable régulée, sa valeur est déterminée par la balance entre les entrées d'origine intestinale, les flux osseux, et l'excrétion urinaire. Elle est maintenue constante entre 1,1 mM et 1,3 mM, grâce à une régulation fine faisant intervenir différentes hormones et boucles de régulation.

Les apports calciques quotidiens recommandés sont compris entre 1 et 1,5 g/j selon l'âge. 30 % du calcium ingéré est absorbé dans l'intestin grêle, essentiellement dans le duodénum. L'absorption intestinale de calcium a lieu principalement par voie transcellulaire active. Cette voie est dépendante du transporteur TRPV6 (Transient Receptor Potential Vanilloid member 6) et est régulée positivement par la 1,25OH-vitD (ou calcitriol). Moins d'un quart du calcium est absorbé par voie paracellulaire passive, l'absorption passive augmente en cas d'apports oraux importants.

Des transferts de calcium entre l'os et le sérum ont lieu continuellement, cette balance osseuse de calcium est nulle chez l'adulte jeune, mais généralement positive dans l'enfance, et négative après un certain âge, en particulier à la ménopause, où l'accrétion devient inférieure à la résorption osseuse.

C'est l'excrétion rénale qui joue le rôle principal dans le maintient de l'homéostasie calcique. Le calcium ultrafiltrable est librement filtré par le glomérule, mais la quasi totalité du calcium présent dans l'ultra filtrat est réabsorbé dans le tubule, et moins de 2

voir 1 % est excrété dans l'urine. 65 à 70 % du calcium filtré est réabsorbé dans le tube proximal, par voie paracellulaire passive, parallèlement à l'eau et au sodium. 20 à 25 % est réabsorbé dans la branche ascendante large de Henlé, par voie paracellulaire, conjointement à d'autre cations comme le magnésium ou le potassium, grâce à la différence de potentiel transmembranaire générée par les transporteurs apicaux $Na^+K^+2Cl^-$ et ROMK (Renal Outer Medullary K Channel) et par l'échangeur basolatéral Na^+K^+ATPase. Cette réabsorption paracellulaire est régulée négativement par le CaSR (Calcium Sensing Receptor) exprimé au pôle basolatéral des cellules de la branche ascendante large de Henlé. 10 à 15 % du calcium filtré est réabsorbé dans le tube contourné distal, par voie transcellulaire dépendante du transporteur TRPV 5 exprimé au pôle apical des cellules tubulaires. La réabsorption de calcium à ce niveau est régulée positivement par la parathormone (PTH) et le calcitriol. Enfin, environ 3 % du calcium filtré est réabsorbé dans le canal collecteur cortical, par voie transcellulaire dépendante aussi de TRPV 5.

La PTH est une des principales hormones impliquées dans le contrôle de l'homéostasie phosphocalcique. Ses effets sériques nets sont l'augmentation de la calcémie et la diminution de la phosphatémie.

Elle est synthétisée par les quatre glandes parathyroïdes, qui sont habituellement situées dans le cou en contact de la glande thyroïde. C'est une protéine de 9,4 kDa, composée de 84 acides aminés, dont la partie N-terminale 1-34 est la portion active.

La PTH se fixe à un récepteur à 7 domaines transmembranaires couplé à des protéines G, le type 1 parathyroid hormone receptor (PTH-R1). Le PTH-R1 est exprimé dans l'os et par les cellules tubulaires rénales. La fixation de la PTH à son récepteur active des seconds messagers de la voie de la phospholipase C/protéin kinase C (PLC/PKC), de la cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A (AMPc/PKA), et des MAPkinases.

Dans l'os, la PTH stimule la résorption osseuse ostéoclastique. Dans le rein, elle augmente l'activité de la 1-α-hydroxylase des cellules tubulaires proximales, favorisant ainsi la conversion de la 25-hydroxyvitamine-D (25OH-VitD) en calcitriol, qui est la forme active de la vitamine D, et dont un des rôles principaux est de favoriser l'absorption digestive de calcium. Dans le rein la PTH augmente également l'activité du canal TRPV5 dans les cellules tubulaires distales, ce qui majore la réabsorption du calcium. Par ailleurs la PTH a un effet phosphaturiant par son action tubulaire proximale. Ce dernier point est décrit dans le chapitre suivant.

La sécrétion de PTH par les glandes parathyroïdes est modulée par la calcémie et la vitamine D.

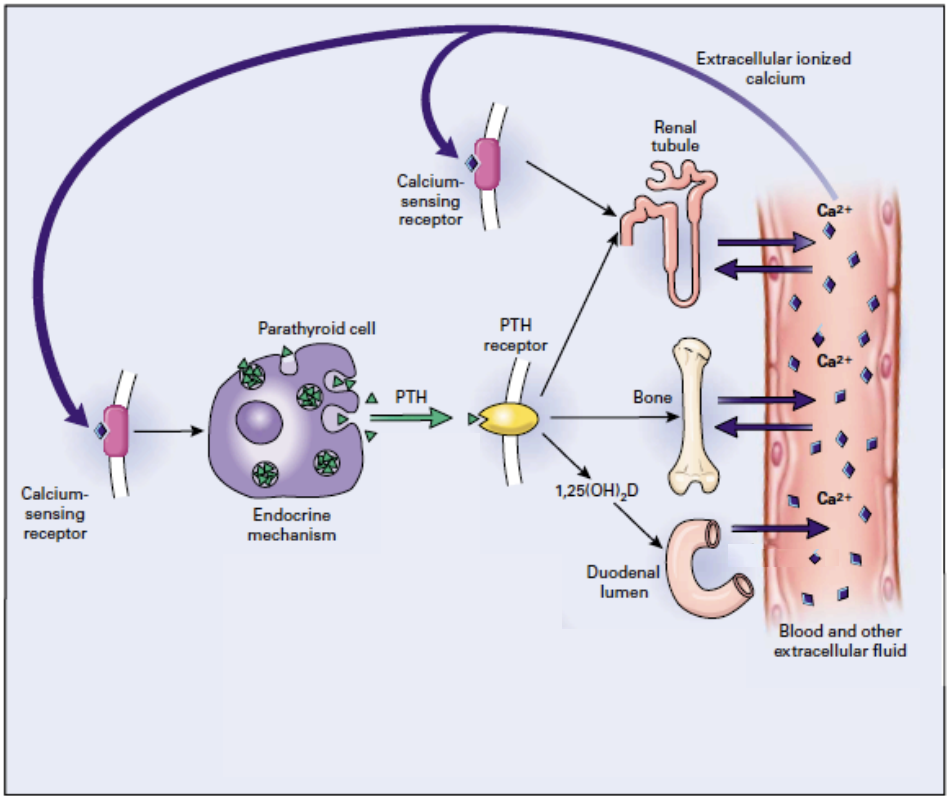
Les variations de la calcémie ionisée sont perçues par le calcium-sensing receptor (CaSR) qui est exprimé à la surface des cellules parathyroïdiennes (et aussi dans les tubules rénaux, en particulier dans la branche ascendante large de Henlé). Il s'agit comme le PTH-R1 d'un récepteur à sept domaines transmembranaires couplé à des protéines G, en aval duquel, lorsque le calcium s'y fixe, la voie de la phospholipase C, et celle des MAP kinases sont activées, alors que l'activité de l'adénylate cyclase est réprimée (diminution de la concentration cellulaire d'AMPc). En situation d'hypocalcémie aiguë, les cellules parathyroïdiennees relarguent des granulations sécrétoires contenant la PTH. En cas d'hypocalcémie prolongée, une régulation transcriptionnelle et post transcriptionnelle plus lente intervient au cours de laquelle la synthèse de PTH est augmentée (par l'augmentation de la disponibilité ribosomale de son ARNm), et sa dégradation intracellulaire inhibée.

En plus de la modulation de synthèse de la PTH par la calcémie, il existe une modulation par le calcitriol (et dans une moindre mesure par la 25OH-vitD). Le calcitriol en se fixant à son récepteur nucléaire, le VDR, induit une diminution de la transcription du gène de la PTH et une augmentation de l'expression du CaSR.

Au total la PTH a donc pour effets d'augmenter la calcémie, et la calcitriolémie. En cas d'hypercalcémie et/ou d'hypercalcitriolémie, les rétrocontrôles négatifs via le CaSR et le VDR provoquent une diminution de la sécrétion de PTH, alors qu'à l'inverse le taux de PTH augmente en cas d'hypocalcémie ou de carence vitaminique D, ce qui définit l'hyperparathyroïdie secondaire. Dans ces situations la relation Ca/PTH est normale. A l'inverse, une anomalie de la boucle de régulation de la calcémie par la PTH conduit à une dyscalcémie, hypocalcémie au cours de l'hypoparathyroïdie ou de la pseudohypoparathyroïdie, hypercalcémie au cours de l'hyperparathyroïdie autonomisée (primaire ou tertiaire).

L'hyperparathyroïdie autonomisée est définie par une sécrétion excessive de PTH par une ou plusieurs glande(s) parathyroïde(s), associée à une diminution du rétrocontrôle négatif de la calcémie. Typiquement une hypercalcémie s'associe alors à un taux élevé de PTH, mais parfois il s'agit d'une hypercalcémie à PTH inadaptée (car anormalement normale), ou d'une augmentation de la PTH associée à une calcémie normale haute.

Figure 1 : Régulation de l'homéostasie calcique par la PTH.



Adapté de Marx et al, NEJM 2000 [6]

2°) L'homéostasie phosphatée. [7-10]

Le phosphate représente 1 % du poids du corps d'un adulte (soit 700 mg pour une personne de 70 Kg), réparti pour 80 % dans le squelette sous forme d'hydroxyapathite, 9 % dans les muscles squelettiques, 11 % dans les viscères, et seulement 0,1 % dans le liquide extracellulaire. Le ratio extra/intracellulaire est ainsi de 1/100.

Le rôle du phosphate intracellulaire est multiple : il intervient dans le métabolisme énergétique via la synthèse d'ATP, dans le transport de l'oxygène via la 2,3DPG, dans la composition des phospholipides membranaires, dans la synthèse de l'ADN, ou encore dans les voies de signalisation intracellulaire. Dans les urines, le phosphate joue un rôle tampon, et participe physiologiquement à environ un quart de l'excrétion de la charge acide apportée par l'alimentation.

Comme la calcémie, la phosphatémie est déterminée par la balance entre les entrées d'origine intestinale, les flux osseux, et l'excrétion urinaire. La boucle de régulation permettant l'homéostasie du phosphate est complexe et moins bien décrite que celle du calcium. En particulier, il n'est pas décrit à ce jour de phosphate sensor comme il a pu être fait pour le calcium. En outre, les hormones et peptides intervenant dans l'homéostasie calcique agissent également sur les transports épithéliaux de phosphate, digestifs et rénaux. La régulation hormonale du métabolisme phosphaté est moins rapide que celle de l'homéostasie calcique, et la valeur de phosphatémie varie dans un intervalle plus large que celui de la calcémie (0,9 à 1,4 mM).

L'alimentation moyenne apporte entre 800 et 1500 mg/jour de phosphate, et environ 70 % du phosphate ingéré est absorbé dans le duodénum et le jéjunum, par diffusion paracellulaire passive pour les 2/3, et par voie transcellulaire pour 1/3. L'absorbtion par voie transcellulaire est dépendante du cotransporteur phosphate-sodium NPT2b (gène SLC34A2) dont l'expression membranaire est augmentée par le calcitriol. En l'absence de pathologie, les entrées osseuses sont égales aux sorties, et c'est donc l'excrétion rénale qui joue le rôle principal dans le maintient de l'homéostasie phosphatée.

Le phosphate plasmatique est librement filtré par le glomérule, puis 80 à 90 % du phosphate est réabsorbé au niveau tubulaire, majoritairement par le tube contourné proximal, l'excrétion fractionnelle du phosphate est donc comprise entre 10 et 20 %. La réabsorption du phosphate se fait de façon couplée au sodium, par l'intermédiaire des transporteurs phosphate-sodium NPT2a (SLC34A1) et NPT2c (SLC34A3) essentiellement. Cette réabsorption est un phénomène saturable, et la quantité maximale de phosphate réabsorbée par unité de temps définit le TmPi (Maximum tubular phosphate reabsorption). Le TmPi dépend de la capacité intrinsèque de chaque néphron à réabsorber le phosphate mais également du nombre de néphrons fonctionnels. Le TmPi normalisé par le DFG (TmPi/DFG) définit par conséquent la fonction cellulaire tubulaire proximale de réabsorption du phosphate, indépendamment du nombre de néphrons fonctionnels. Le TmPi/DFG est donc la valeur théorique de phosphatémie en dessous de laquelle la totalité du phosphate filtré serait réabsorbée.

La PTH modifie l'expression des transporteurs phosphate-sodium par les cellules tubulaires proximales : en se fixant au récepteur PTHR1 à la surface basolatérale des cellules tubulaires proximales, elle induit l'endocytose de NPT2a et NPT2c par les voies

AMPc et PLC dépendantes. La PTH est donc une hormone phosphaturiante et hypophosphatémiante. Toutefois le rôle principal de la PTH n'est pas de réguler la phosphatémie, mais de maintenir constante la concentration plasmatique de calcium ionisé. Et bien que l'existence d'une régulation positive de la sécrétion de PTH par la phosphatémie a été suggérée, en situation physiologique cet effet est probablement plutôt la conséquence indirecte de la diminution de la calcémie par chélation lorsque la phosphatémie augmente, ce d'autant que in vitro et chez l'animal le phosphate ne modifie la sécrétion de PTH qu'à des concentrations supra-physiologiques.

Depuis le début des années 2000, une nouvelle hormone phosphaturiante a été identifiée, il s'agit d'une phosphatonine, le fibroblast growth factor 23 (FGF-23). Le FGF-23 est une protéine de 251 acides aminés et de 32 kDa, sécrétée principalement par les ostéocytes.

Son récepteur est le FGFR1c, il est associé à un co-recepteur dénommé klotho. Le couple FGFR1c-Klotho est exprimé au pôle basal des cellules tubulaires distales, ainsi que par les cellules parathyroïdiennes. La portion N-terminale du FGF-23 se fixe au FGFR1c alors que la portion C-terminale se fixe à Klotho.

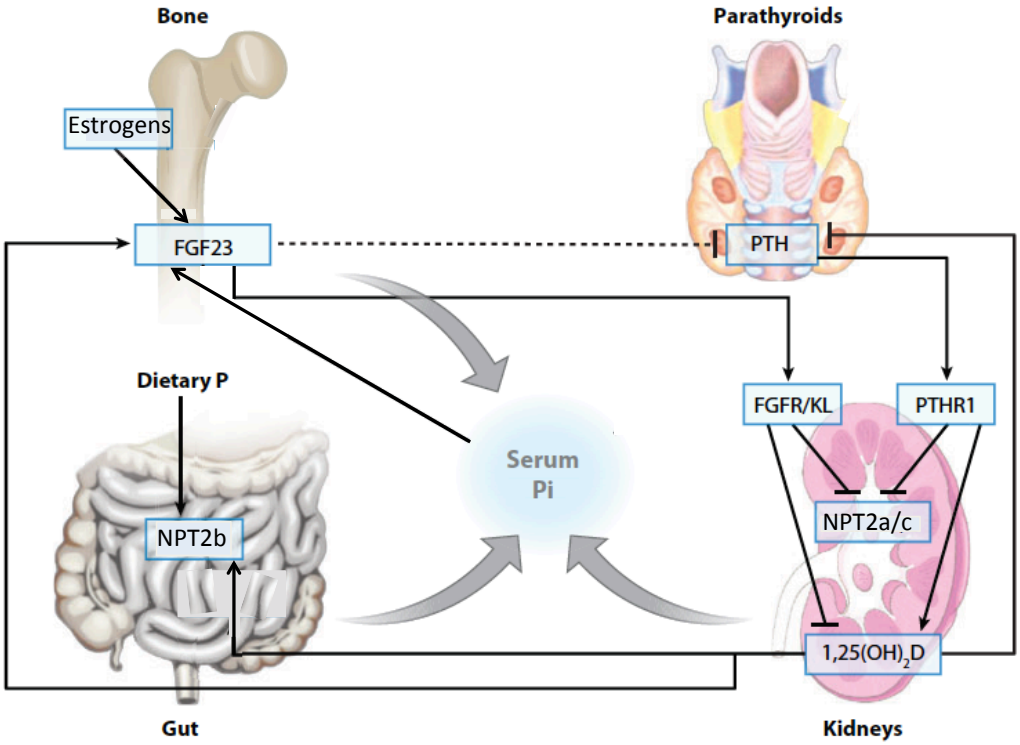
De façon paradoxale, alors que klotho est exprimé principalement par les cellules tubulaires distales, le FGF-23 diminue l'expression de NPT2a et NPT2c au pôle apical des cellules tubulaires proximales. Une hypothèse serait que le FGF-23 stimule la sécrétion d'une phosphatonine intermédiaire par les cellules tubulaires distales, qui agirait de façon paracrine sur les cellules tubulaires proximales.

En plus de son rôle direct sur l'expression des co-transporteurs sodium phosphate par les cellules tubulaires proximales, le FGF-23 provoque une diminution de la phosphatémie par un autre mécanisme : il induit une diminution de la synthèse de calcitriol par les cellules tubulaires proximales, via l'inhibition de la 1-α-hydroxylase. En outre le FGF-23 aurait aussi un effet direct sur les cellules parathyroïdiennes (qui expriment le couple FGFR1c-klotho), dont il inhiberait la sécrétion de PTH.

L'hyperphosphatémie et l'hypercalcitriolémie sont les deux facteurs principaux stimulant la synthèse de FGF-23 par les ostéocytes. La présence du VDR dans le promoteur du gène du FGF-23 explique que l'hypercalcitriolémie régule positivement le FGF-23. De façon plus anecdotique les oestrogènes régulent aussi positivement la synthèse de FGF-23.

Les dysrégulations isolées et primitives de la synthèse de FGF-23 sont rares. Elles ont été décrites dans le cadre de syndromes paranéoplasiques comme l'ostéomalacie oncogénique, et de maladies monogéniques comme par exemple le rachitisme hypophosphatémique autosomique dominant, ou le syndrome de McCune-Albright.
Il faut noter que dans le même temps, les anomalies primitives de la sécrétion de PTH (hypoparathyroïdie ou hyperparathyroïdie) s'accompagnent de dysphosphatémies. Ceci indiquant que le FGF23 n'est pas physiologiquement capable de contrebalancer totalement l'effet de la PTH sur la phosphatémie. Ainsi, on ne peut faire du FGF23 la PTH du phosphate.

Figure 2 : Régulation de l'homéostasie phosphatée par le FGF 23 et la PTH.



adapté de Bergwitz et al, annu rev med 2010 [10]

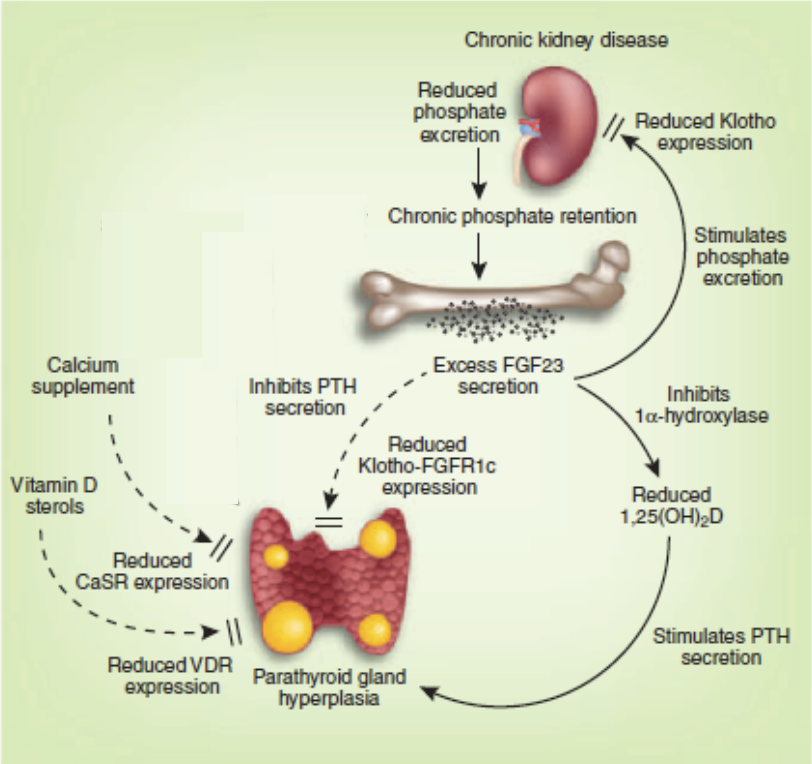
3°) L'hyperparathyroïdie secondaire dans l'insuffisance rénale chronique [3-9-11]

Il existe une coordination sophistiquée entre l'homéostasie calcique et celle du phosphate, les perturbations provoquées par l'insuffisance rénale chronique impliquent en effet les 2 systèmes.

Dans l'insuffisance rénale chronique (IRC), la rétention phosphatée secondaire à la diminution du nombre de néphrons fonctionnels entraîne une augmentation du taux sérique de FGF-23. Cet excès de FGF-23 provoque une diminution de la calcitriolémie, également aggravée par la diminution du nombre de néphrons fonctionnels au cours de l'IRC sévère ou terminale. En outre, aux stades avancés de l'IRC l'effet phosphaturiant du FGF-23 devient insuffisant pour maintenir la phosphatémie dans les limites de la normale, ce d'autant qu'une diminution de l'expression de Klotho par les cellules tubulaires entraine une résistance à l'effet phosphaturiant de cette hormone. L'hyperphosphatémie qui en résulte aggrave l'hypocalcémie par chélation phosphatée du calcium ionisé libre. Ainsi l'hypocalcitriolémie et l'hypocalcémie induites directement et indirectement par l'excès de FGF-23 et la diminution du nombre de néphrons fonctionnels, entraînent l'apparition d'une hyperparathyroïdie secondaire.

Par ailleurs en contexte d'IRC, les cellules parathyroïdiennes seraient résistantes à l'effet inhibiteur du FGF-23 sur la synthèse de PTH, possiblement par diminution de l'expression de FGFR1c et de Klotho par ces cellules.

Figure 3 : Perturbation de l'homéostasie phosphocalcique dans l'IRC



adapté de Komaba et al, Kidney Int 2010 [9]

4°) L'hyperparathyroïdie post transplantation rénale:

a) L'autonomisation de la fonction parathyroïdienne dans l'IRC [12]

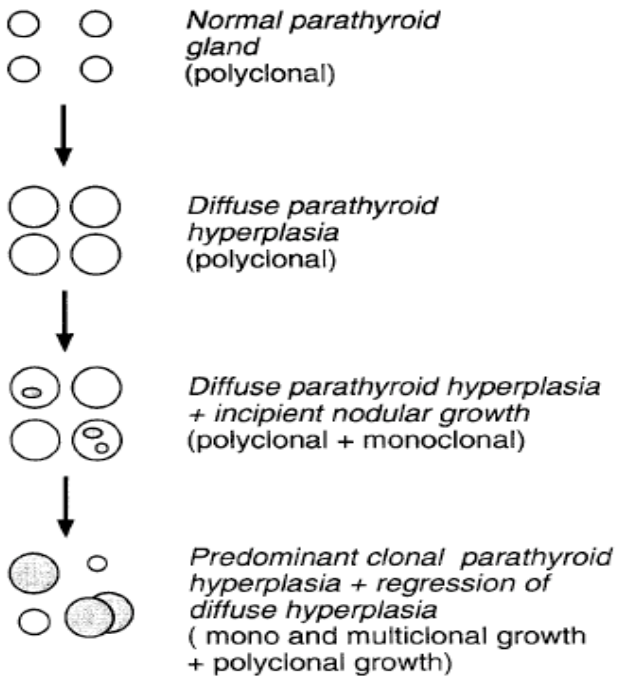
Dans l'insuffisance rénale chronique et à fortiori au stade terminal, la stimulation parathyroïdienne par l'hypocalcitriolémie et l'hypocalcémie favorise l'augmentation de la division cellulaire parathyroïdienne.

Initialement l'augmentation de la masse glandulaire correspond à une hyperplasie diffuse polyclonale, puis il apparaît fréquemment des nodules d'origine monoclonale ou multiclonale au sein desquels le CaSR et le VDR sont moins exprimés. A mesure que la durée de l'insuffisance rénale terminale se prolonge, la qualité du contrôle de sécrétion de PTH par la calcémie et la calcitriolémie s'altère : le taux de PTH augmente et les doses d'analogues de vitamine D nécessaires pour induire une freination de la PTH sont de plus en plus importantes.

Après plusieurs années le risque d'apparition d'une hypercalcémie dépendante de la PTH apparaît. Ce risque reste faible en dialyse, car l'hypocalcitriolémie, l'hypoabsorption intestinale de calcium, et l'hyperphosphatémie persistent. Il se majore nettement après la transplantation rénale, en effet en présence d'un greffon rénal fonctionnel les capacités d'excrétion du phosphate et de synthèse de calcitriol sont rétablies, ce qui devrait théoriquement permettre la normalisation de la calcémie et de la concentration sérique de PTH. Mais en raison de l'altération des boucles de rétrocontrôle négatif de sécrétion de PTH par la calcémie, la PTH peut persister à une concentration élevée, et la calcémie augmenter au delà de la limite supérieure à la normale.

Ce phénomène d'autonomisation associant une hypercalcémie à un taux élevé de PTH, appelé hyperparathyroïdie tertiaire, est d'autant plus fréquent que l'hyperparathyroïdie secondaire a évolué de façon prolongée durant la période de dialyse.

Figure 4 : Évolution morphologique du tissu parathyroïdien au cours de l'insuffisance rénale chronique



D'après Druecke TB, JASN 2010 [12]

b) La relation Calcium-PTH après transplantation rénale[13]

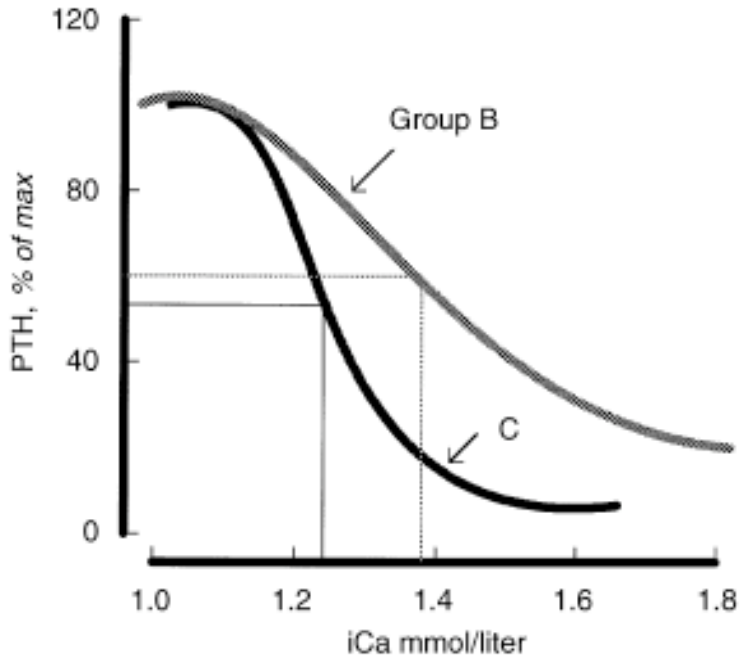
Après une diminution rapide de la PTH dans les premiers jours post transplantation [14], à 3 mois de la greffe son taux reste élevé chez 42 à 50 % des patients [15-16]. Par la suite, même s'il n'est pas rare que l'hyperparathyroïdie disparaisse spontanément, chez environ 17 à 30 % des patients la PTH reste élevée à un an de la transplantation [11-13], puis l'hyperparathyroïdie ne régresse généralement pas, elle persiste après 4-5 ans dans plus de 15 % des cas malgré une fonction rénale correcte [11-13].

C'est la persistance de l'hyperparathyroïdie au delà de la première année de transplantation qui définit formellement l'hyperparathyroïdie autonomisée (ou hyperparathyroïdie tertiaire).

Cette anomalie métabolique est la conséquence directe de l'autonomisation de la synthèse et sécrétion de PTH par les cellules parathyroïdiennes [14-15]. En effet, des tests d'hypercalcémie et d'hypocalcémie induites ont été réalisés à 3 mois de la transplantation, comparativement chez des patients ayant une hyperparathyroïdie post transplantation et des sujets contrôles dont la fonction parathyroïdienne était normale. Ils ont montré qu'en cas d'hyperparathyroïdie, la sigmoïde représentant la relation

Ca/PTH était décalée vers le haut, ce qui témoignait de l'hyperplasie des glandes parathyroïdes, mais aussi décalée vers la droite, illustrant la diminution de la sensibilité du CaSR à l'hypercalcémie [15].

Figure 5 : Modification de la relation Calcium-PTH chez des patients transplantés rénaux ayant une hyperparathyroïdie autonomisée.

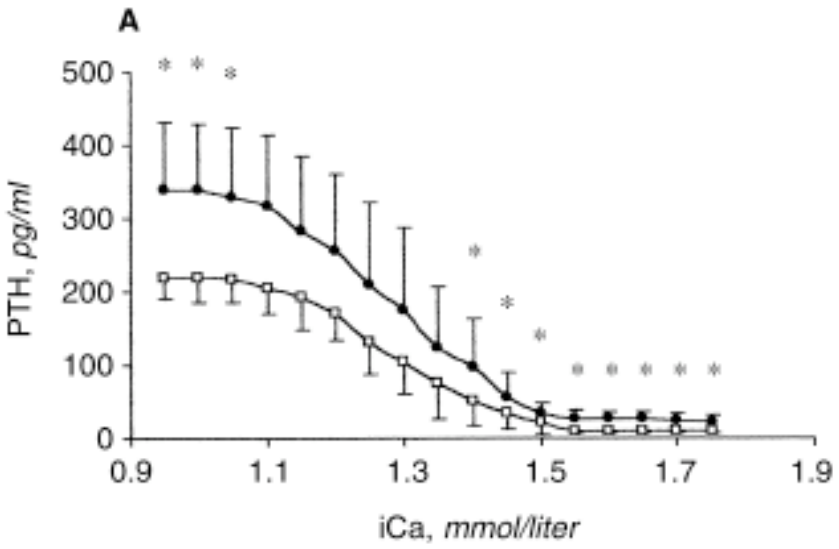


D'après Messa et al, Kidney Int 1998 [15]

Sécrétion de PTH, exprimée en pourcentage de la sécrétion maximale, en fonction de la calcémie ionisée chez 11 patients ayant une hyperparathyroïdie post-transplantation (groupe B) , en comparaison à des sujets contrôles sains (groupe C).

Chez 7 patients lors de tests similaires [14] les valeurs de PTH min et max étaient significativement plus basses à 6 mois qu'à 1 mois post-greffe, ce qui attestait de la diminution du volume des glandes parathyroïdes au cours du temps. Mais l'absence de modification du point d'inflexion ou de la pente de la sigmoïde semblait indiquer que la sensibilité du CaSR à l'hypercalcémie n'évoluait pas dans le temps.

Figure 6 : Évolution de la relation Calcium-PTH entre 1 et 6 mois après la transplantation rénale



D'après Bonarek H et al, Kidney int 1999 [14]

Concentration sérique de PTH en fonction de la calcémie ionisée, chez 7 patients transplantés à 1 mois (ronds noirs) et 6 mois (carrés blancs) après la transplantation.

Au delà d'un certain seuil de PTH durant les premières semaines de greffe il est rare que la relation calcium-PTH se normalise par la suite. Gwinner et al ont montré par exemple qu'au delà d'une valeur de PTH de 400 pg/ml à la 6eme semaine, il persistait systématiquement une franche hyperparathyroïdie à 6 mois. [17]

c) Les facteurs de risque d'hyperparathyroïdie persistante après transplantation rénale

Les facteurs de risque d'hyperparathyroïdie post transplantation rénale sont la durée du traitement de suppléance, l'âge du patient, la sévérité de l'hyperparathyroïdie préexistante à la transplantation [15-16], mais aussi la persistance d'éléments stimulants les cellules parathyroïdiennes comme une carence en vitamine D, une fonction rénale altérée ou une hyperphosphatémie [18]. Certains auteurs ont également suggéré que la persistance de l'hypersécretion de FGF-23 après la greffe puisse induire

une hypophosphatémie et une hypocalcitriolémie [9] et provoquer ou aggraver une hyperparathyroïdie.

d) Le diagnostic d'hyperparathyroïdie post transplantation rénale

Le diagnostic d'hyperparathyroïdie post-transplantation rénale est évident lorsque l'élévation de la PTH est associée à une hypercalcémie. Toutefois le trouble peut être féquement méconnu. C'est notamment le cas lors d'une hypercalcémie modérée à PTH inadaptée ou lorsque la PTH est modérément augmentée avec une calcémie normale haute.

La calcémie totale serait en outre nettement moins sensible que la calcémie ionisée pour dépister une hypercalcémie modérée. En effet la balance entre la fraction libre et les fractions liées de la calcémie sont dépendantes essentiellement de la protidémie et du pH, qui sont elles mêmes souvent anormales après la transplantation. Les formules de correction de la calcémie utilisant l'albuminémie sur-corrigent souvent la valeur de calcémie [19], et ne prennent pas en compte la réserve alcaline.

Dans une étude prospective portant sur 268 transplantés [19], la prévalence de l'hypercalcémie définie par une calcémie ionisée supérieure à 1,29 mM était de 57 et 45 % à 3 mois et à 12 mois, alors qu'en utilisant la calcémie totale près de 80 % des patients hypercalcémiques à M3 étaient considérés comme normocalcémiques. La sensibilité et la spécificité de la calcémie totale pour le diagnostic d'hypercalcémie post transplantation dans cette étude étaient de 20,4 et 97,3 % à 3 mois, et de 24,2 et 95,9 % à 12 mois.

e) Les complications de l'hyperparathyroïdie post-transplantation rénale :

L'hyperparathyroïdie post transplantation rénale a des conséquences démontrées sur l'os, et sur l'apparition de calcifications du greffon ou des vaisseaux. [11]

i) Les conséquences osseuses

Ce point est développé dans le chapitre sur la maladie osseuse après transplantation rénale.

ii) Les conséquences rénales

Compte tenu de l'augmentation de l'excrétion tubulaire fractionnelle de calcium et de l'abaissement du TmPi/DFG habituellement retrouvés dans l'hyperparathyroïdie autonomisée, la survenue de lithiases phosphocalciques et/ou de lésions de

néphrocalcinose du greffon pourraient constituer des complications envisageables.

Deux études récentes [17-20] ont étudié la fréquence et les facteurs de risque d'apparition de calcifications du greffon à partir de biopsies réalisés de façon systématique la première année de la greffe. Dans la première étude [17] chez 213 patients des biopsies rénales ont été réalisées à 6 semaines, puis à 3 et 6 mois. La prévalence des calcifications augmentait progressivement sur les biopsies les plus tardives jusqu'à 18 % à 6 mois, et 27 % des patients présentaient des dépôts calciques sur au moins une biopsie. Les paramètres statistiquement associés à la présence de ces dépôts étaient une PTH et une calcémie élevées, ainsi qu'une supplémentation orale en phosphate. L'évolution de la fonction rénale à un an, déterminée à partir de formules d'estimation dérivées de la créatininémie n'était pas significativement différente entre les patients ayant des dépôts calciques et ceux qui n'en avaient pas. En revanche parmi ceux ayant des lésions de néphrocalcinose, il existait une corrélation négative entre le niveau de PTH et l'évolution de la fonction rénale à un an.

Dans la seconde étude [20], parmi 201 patients biopsiés le jour de la greffe, puis à 3 et 12 mois, 36 % avaient des dépôts phosphocalciques sur au moins une biopsie. En analyse multivariée, les paramètres associés à la présence de ces cristaux étaient l'hypercalcémie, l'hypophosphatémie, et la provenance d'un donneur vivant du greffon. Dans cette étude également, la fonction rénale à un an (estimée à partir de formules dérivées de la créatininémie) n'était pas significativement abaissée en présence de lésions de néphrocalcinose.

D'autres études ont montré que l'hyperparathyroïdie post-transplantation rénale pourrait favoriser l'apparition de ces dépôts calciques. Courbebaisse et al [21], retrouvaient des cristaux phosphocalciques dans la moitié des biopsies de 71 transplantés rénaux ayant une hyperparathyroïdie post-transplantation rénale, alors que dans un groupe contrôle de 32 patients sans hyperparathyroïdie il n'y avait aucun dépôts calcique. Schwarz et al retrouvaient de tels cristaux chez près de 60 % d'une série de 58 patients ayant une hyperparathyroïdie post-transplantation rénale [22].

Les études réalisées jusqu'à aujourd'hui ne permettent pas de déterminer si les lésions de néphrocalcinose sont la conséquence unique des troubles phosphocalciques, ou si l'existence de lésions histologiques tubulo-interstitielles aiguës et/ou chroniques, est un prérequis à la formation de ces lésions. En effet les cristaux tubulaires peuvent facilement adhérer à des cellules épithéliales nécrotiques ou apoptotiques, voir à une

membrane basale dénudée. Par ailleurs, dans certaines conditions de stress, des molécules habituellement absentes de l'épithélium tubulaire, et qui se lient aux cristaux présents dans la lumière sont exprimées par les cellules épithéliales tubulaires, comme des protéines contenant de l'acide sialique, des phospholipides, des phosphatidyl sérines, l'annexine II, l'ostéopontine, et/ou l'acide hyaluronique [23]. Les cellules tubulaires des greffons rénaux sont soumises dès la transplantation, puis tout au long de la vie du greffon rénal, à différents stress. Le premier d'entre eux est l'ischémie-reperfusion, mais on peut aussi citer la toxicicté tubulaire des anticalcineurines, la survenue d'épisodes de rejets ou de pyélonéphrite, ou les épisodes de nécrose tubulaire aiguë d'origine ischémique. Les cellules dédifférenciées ou en voie de régénération peuvent, dans ces conditions, exprimer ces molécules [23].

La PTH aurait par ailleurs un effet hémodynamique positif sur la perfusion rénale. Schwarz et al [24] ont ainsi observé une diminution du débit de perfusion rénale mesuré par la clairance de l'acide para-amino-hippurique (PAH) après parathyroïdectomie au décours de la transplantation. En effet la PTH favoriserait localement la vasodilation artériolaire afférente et la vasoconstriction efférente par libération de rénine [25], ainsi l'hyperfiltration induite augmenterait dans un premier temps la fonction du greffon, mais pourrait à terme favoriser l'apparition ou l'aggravation d'une insuffisance rénale chronique.

Enfin l'hyperparathyroïdie post transplantation pourrait constituer un facteur de risque de reprise retardée de fonction [26-27].

f) Les traitements de l'hyperparathyroïdie post transplantation rénale

Les deux traitements spécifiques de l'HPT post-transplantation sont la parathyroïdectomie (PTX) et le cinacalcet.

La réalisation d'une PTX n'est généralement discutée que dans les formes d'hyperparathyroïdie franchement hypercalcémiques, et en cas de non réversibilité du trouble après un an de greffe (définissant le caractère autonomisé de l'HPT).

La PTX peut provoquer une diminution du DFG sans toutefois diminuer la durée de vie du greffon [24-28-29]. L'effet négatif de ce traitement sur la fonction du greffon rénal est imparfaitement compris, une étude rétrospective a retrouvé une augmentation de l'incidence de rejets aigus après PTX [30], mais ce résultat n'a pas été retrouvé par la

suite. D'autres facteurs pourraient être impliqués comme une cause fonctionnelle : la diminution du DFG après la chirurgie serait due à la perte de l'effet fonctionnel de la PTH sur le débit plasmatique rénal [24-25]. Enfin Schwarz et al observaient qu'après la PTX, chez 76 patients, ceux dont la fonction rénale se dégradait après la chirurgie (n = 36) avaient dans les premiers jours une calcémie plus basse nécessitant une supplémentation vitamino-calcique plus importante jusque 2 mois après la chirurgie, ils suggèrent que des lésions de néphrocalcinose microscopique favorisées par ces apports vitamino-calciques puissent être la cause de la diminution de fonction rénale [24]. Ce dernier point est discutable, en effet il est fréquent qu'une hypocalcémie survienne après parathyroïdectomie pour HPT primaire ou tertiaire, du fait d'un phénomène d'accrétion osseuse (Hungry Bone Syndrome). Dans ce cas la calciurie est effondrée et le risque de cristallisation phosphocalcique donc faible. Dans cette étude les auteurs ne rapportaient pas les valeurs de calciurie, ni aucun paramètre de métabolisme osseux.

Le cinacalcet est un agent calcimimétique qui est depuis quelques années, une alternative à la chirurgie pour le traitement de l'HPT secondaire à l'insuffisance rénale [31]. Ce traitement est parfois poursuivi ou introduit après la transplantation.
Il s'agit d'un activateur allostérique du récepteur au calcium (CaSR) présent sur les cellules parathyroïdiennes [32]. Son principal effet est donc, en mimant pour le CaSR une hypercalcémie, de diminuer la synthèse de PTH par les cellules parathyroïdiennes. Des modèles expérimentaux animaux [33-34] puis des études chez l'homme [35] semblent indiquer que son utilisation précoce en dialyse pourrait aussi avoir un effet préventif sur la croissance des cellules parathyroïdiennes et donc l'apparition de l'hyperplasie et de l'autonomisation parathyroïdienne.
Toutefois le CaSR est également exprimé par les cellules tubulaires de la branche large ascendante de Henlé, et du tube contourné distal [36] et la prescription de ce traitement chez les patients transplantés augmente la calciurie [21-37]. Borchhardt et al ont en effet observé que la diminution rapide de la calcémie, chez les patients sous ce traitement, était associée à une augmentation importante de la calciurie alors que la PTH restait stable. Au moins à la phase initiale de ce traitement chez les patients transplantés, ce serait donc d'avantage l'action tubulaire que son effet parathyroïdien qui serait à l'origine de la diminution de la calcémie. Possiblement en raison de l'hypercalciurie induite, certains auteurs ont observé que ce traitement provoquait une

dégradation de fonction rénale [22-38], mais d'autres études ne retrouvent cet effet négatif sur le DFG [21-39-41].

Enfin l'effet de cette molécule après la greffe sur l'os a été peu étudié, mais semble modeste. Chez 10 transplantés, une étude prospective de la DMO, des caractéristiques histomorphométriques, et des marqueurs de remodelage avant et après introduction du cinacalcet montrait une amélioration de la DMO fémorale et lombaire chez 7 et 3 patients respectivement, et en moyenne une diminution du turnover mais sans amélioration du volume osseux trabéculaire. Ce traitement aurait favorisé par ailleurs la survenue d'un os adynamique chez 4 patients [42]. D'autres études suggèrent un effet positif du cinacalcet sur la DMO [40-43], mais comme celles étudiant l'effet de cette molécule sur la fonction rénale, elles sont peu nombreuses, avec des effectifs faibles, et généralement sans groupe contrôle.

5°) La maladie osseuse après la transplantation rénale (MOATR)

Les causes de la maladie osseuse après la transplantation sont multiples et ne se limitent pas à l'action sur l'os de la PTH [44]. Elles comportent notamment les anomalies histomorphométriques acquises durant les années de dialyse, qui s'intègrent dans les troubles minéraux et osseux associés aux maladies rénales chroniques (TMO-MRC).

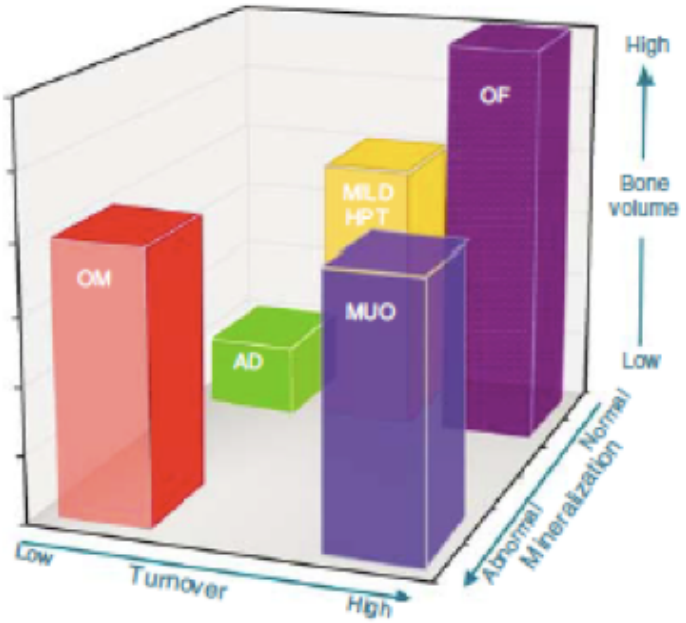
a) Les troubles minéraux et osseux associés aux maladies rénales chroniques (TMO-MRC).

Les TMO-MRC sont les anomalies systémiques du métabolisme phosphocalcique et osseux liées à l'insuffisance rénale chronique. Ils se manifestent par une seule ou une combinaison des anomalies suivantes : les anomalies du métabolisme phosphocalcique et/ou des valeurs de PTH et de vitamine D, les anomalies du remodelage, de la minéralisation, et/ou du volume osseux, et également l'apparition de calcifications vasculaires ou d'autres tissus mous [45].

L'ostéodystrophie rénale est la composante squelettique des TMO-MRC. L'examen de référence pour l'étude de ces anomalies architecturales de l'os est l'étude histomorphométrique, nécessitant une biopsie de l'os trabéculaire en crête iliaque. Une nouvelle classification des anomalies squelettiques histomorphométriques associées à l'insuffisance rénale chronique a été adoptée lors des KDIGO (Kidney Disease: Improving

Global Outcomes) de 2005 [45], elle prends en compte trois critères, le Turnover (ou remodelage), la Minéralisation, et le Volume osseux. Des anomalies de ces trois critères peuvent s'associer entre elles, et définir alors les différentes lésions d'ostéodystrophie rénale, qui sont appelées selon l'ancienne dénomination : l'ostéite fibreuse (OF), la maladie osseuse modérée associée à l'hyperparathyroïdie (MILD-HPT), l'ostéomalacie (OM), la maladie de l'os adynamique (AD), et l'ostéodystrophie urémique mixte (MUO).

Figure 6 : Classification des lésions d'ostéodystrophie rénale selon la classification TMV, correspondance avec les anciennes dénominations



Moe S et al, Kidney Int 2006 [45]

Les lésions histomorphométriques pour lesquelles l'hyperparathyroïdie est impliquée dans la genèse, sont l'OF et la MILD-HPT. Ces deux entités sont caractérisées par un remodelage augmenté de façon plus ou moins importante, et un volume osseux normal ou augmenté, sans anomalie de la minéralisation. La MUO associe en plus un défaut de minéralisation.

Une étude récente a étudié les anomalies histomorphométriques au sein d'une population de 630 patients dialysés en Europe et aux Etats-Unis [46]. L'âge moyen était de 55 ans, 87 patients étaient d'origine afro-américaine, et le traitement de suppléance qui était l'hémodialyse dans la grande majorité des cas était débuté depuis 50 mois en

moyenne.

Le remodelage était abaissé chez 60 % des patients caucasiens, alors qu'il était augmenté chez une majorité des afro-américains. Les facteurs associés à une augmentation du remodelage en plus de l'ethnie afro-américaine, étaient l'âge jeune, ainsi que des taux élevés de PTH et l'hyperphosphatémie.

Les défauts isolés de minéralisation étaient particulièrement rares, présents chez seulement 21 patients. Ces patients étaient en dialyse depuis une longue période, la calcémie était statistiquement plus basse chez eux, et les phosphatases alcalines ainsi que la PTH plus élevées.

Les anomalies du volume osseux étaient différentes selon l'ethnie des patients. Les patients caucasiens avaient un volume osseux augmenté, normal ou abaissé pour un tiers d'entre eux à chaque fois, qu'il s'agisse de l'os cortical ou spongieux. Chez les afro-américains le volume de l'os trabéculaire était fréquemment augmenté, et l'épaisseur de l'os cortical était le plus souvent normale, mais avec une porosité élevée qui était la conséquence d'une hyper-résorption. Un niveau de PTH élevé était associé à une augmentation du volume d'os trabéculaire.

b) Les déterminants de la maladie osseuse post transplantation rénale

i) La persistance des lésions d'ostéodystrophie acquises avant la greffe.

Une des rares études histomorphométriques portant sur la maladie osseuse après la transplantation rénale (MOATR) a été réalisée par une équipe vénézuélienne [47]. Elle portait sur 20 patients âgés en moyenne de 36,5 ans, dialysés 21 mois avant la greffe, et dont le traitement immunosuppresseur comportait des stéroïdes et de la ciclosporine. Les biopsies osseuses montraient des atteintes variées, il s'agissait de lésions d'ostéite fibreuse (n = 5), de maladie osseuse modérée associée à l'hyperparathyroïdie (n = 2), d'ostéodytrophie urémique mixte (n = 6), d'os adynamique (n = 3), d'ostéoporose (n = 2), d'ostéomalacie (n = 1), et seulement un patient avait un os normal. Les anomalies témoignant d'un remodelage augmenté diminuaient sur les biopsies post transplantation par rapport à celles réalisées le jour de la greffe (possiblement en raison d'une diminution du taux de PTH et par effet osseux de la corticothérapie), alors que celles traduisant un défaut de minéralisation restaient anormalement fréquentes. Un défaut d'ostéoblastogénèse, et une augmentation de l'apoptose ostéoblastique,

possiblement favorisée par les corticoïdes, étaient constatés par ailleurs.

D'autres études ont montré qu'à long terme chez les patients transplantés rénaux les anomalies histomorphométriques persistent. Parmi 25 patients transplantés en moyenne depuis 7 ans, Carlini et al [48] ont retrouvé des défauts de formation et de minéralisation osseuse associés à une augmentation de la résorption osseuse. Ces anomalies s'amélioraient progressivement pour s'approcher de la normale après 10 ans de greffe. L'amélioration concernait essentiellement l'os trabéculaire. La PTH était élevée chez 11 patients, mais non corrélée aux anomalies histologiques. Chez ces patients la densité minérale osseuse (DMO) était diminuée au rachis lombaire d'avantage qu'au fémur, et s'améliorait également dans le temps.

ii) Les facteurs ajoutés aux lésions d'ostéodystrophies préexistantes.

Après la transplantation rénale, l'immobilisation inhérente à la période post-greffe immédiate, ainsi que les doses élevées de corticoïdes reçus durant la même période aggravent ces lésions osseuses. Les corticostéroïdes, en plus de diminuer l'absorption digestive de calcium, diminuent le recrutement ostéoblastique, favorisent l'apoptose des ostéoblastes et des ostéocytes matures, et inhibent la synthèse de collagène de type 1. Ils augmentent également la résorption osseuse en stimulant l'activité ostéoclastique [49].

Par ailleurs d'autres paramètres contribuent à l'aggravation ou à l'apparition d'une MOATR, comme l'âge [50-53], en particulier chez la femme [53-54], la néphropathie diabétique comme cause d'IRT (insuffisance rénale terminale) ayant conduit à la greffe [50-51-54-55], une durée prolongée du traitement de suppléance [50-54], la survenue de fractures en dialyse [54], le sexe féminin [50-52-54-55], et l'ethnie caucasienne [50].

Il existerait aussi chez certains patients un hyperphosphatoninisme tertiaire [56] qui serait comme l'hyperparathyroïdie [53] à l'origine d'une diminution de la DMO surtout de l'os cortical. L'hypoparathyroïdie, compliquant parfois une parathyroïdectomie réalisée en dialyse [56], ainsi que la carence en vitamine D [52] sont aussi des facteurs de risque de déminéralisation osseuse. L'acidose métabolique et l'hypomagnésémie, particulièrement fréquentes chez les transplantés, pourraient aussi aggraver ces atteintes osseuses [44]. Enfin en cas de dysfonction du greffon, les TMO-MRC semblables à ceux des patients insuffisant rénaux peuvent réapparaître ou s'aggraver.

iii) Les effets spécifiques de l'hyperparathyroïdie persistante sur l'os.

Alors que la PTH exogène a un effet anabolique osseux lorsqu'elle est délivrée de façon séquentielle [57], une élévation permanente de la PTH dans le contexte de l'hyperparathyroïdie autonomisée stimule l'activité ostéoclastique en augmentant l'expression de RANKL (receptor activator of nuclear factor-kappa B) [58]. Cet effet de la PTH sur l'os favorise la trabécularisation de l'os endocortical, ainsi que l'amincissement et la porosité de la corticale osseuse [59].

Peu d'études ont analysé spécifiquement les conséquences histomorphométriques osseuses de l'hyperparathyroïdie après transplantation rénale. Rojas retrouvait une corrélation positive entre les valeurs de PTH pré-transplantation, ainsi que celles post-transplantation, et la surface ostéoblastique, suggérant un effet protecteur de la PTH sur l'os [47]. Mais d'autres études ne mettaient pas en évidence de corrélation entre la valeur de PTH et les anomalies histomorphométriques [48-60], l'hyperparathyroïdie pouvant même être associée à des lésions d'os adynamique [60]. Il n'y a pas non plus de données fortes dans la littérature montrant un lien entre l'hyperparathyroïdie et le risque fracturaire [61], mais l'hyperparathyroïdie n'est pas toujours prise en compte dans les analyses statistiques [50-51-54].

Néanmoins l'hyperparathyroïdie post-transplantaion rénale est associée à une diminution de la DMO radiale [62], et fémorale [52-53], et il a été démontré que cet abaissement de la DMO fémorale constitue un facteur de risque de fracture [55-63].

c) Les conséquences cliniques : le risque fracturaire.

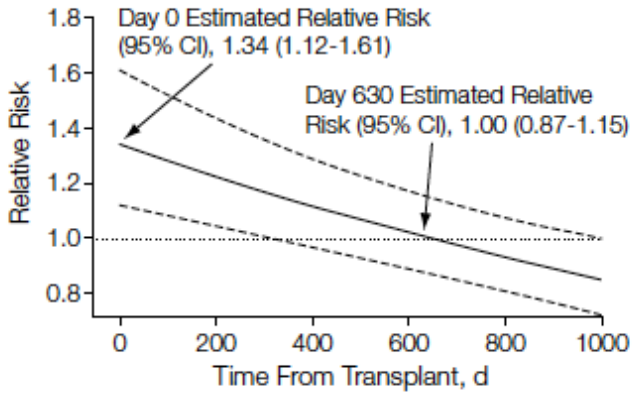
La survenue de fractures après la transplantation rénale est fréquente. Au sein d'une population de 1572 patients suivis entre 1963 et 2000, l'incidence cumulée des fractures (après exclusion des fractures vertébrales et des extrémités des membres inférieurs, ou encore de l'ostéonécrose aseptique) est de 12 %, 18,5 %, et 23 % respectivement à 5, 10 et 15 ans après la greffe [54]. Dans d'autres études l'incidence cumulée de fractures est de 19,3 % à 44 % à près de 10 ans [55-63] voir 60 % à 15 ans de greffe lorsque les fractures vertébrales sont prises en compte [51].

Les sites fracturaires sont essentiellement les poignets, les membres inférieurs, et les côtes [54-55-63]. Les fractures-tassements vertébraux sont fréquentes [63] mais passent souvent inaperçue.

Le risque de fracture est donc nettement augmenté par rapport à la population générale. Dans une moindre mesure à la période initiale de la greffe il est également plus important que chez les patients en dialyse [50-51]. En effet une étude rétrospective, portant sur 101039 patients du registre USRDS, inscrits sur liste d'attente de transplantation rénale entre 1990 et 1999 [50], a permis de mettre en évidence démontrer que le risque relatif de fracture de hanche chez les patients transplantés par rapport aux patiens en dialyse, était de 1,34 en post transplantation immédiate, puis diminuait de 1 % par mois pour devenir inférieur à 1 à partir de 630 jours après la transplantation.

Figure 7 : Évolution du risque relatif de fracture après la transplantation rénale par rapport à la période en dialyse

Figure. Model-Based Estimate of Risk of Hip Fracture Associated With Renal Transplantation Compared With Dialysis as Time From Transplantation Increases



Dashed lines indicate pointwise 95% confidence intervals (CIs).

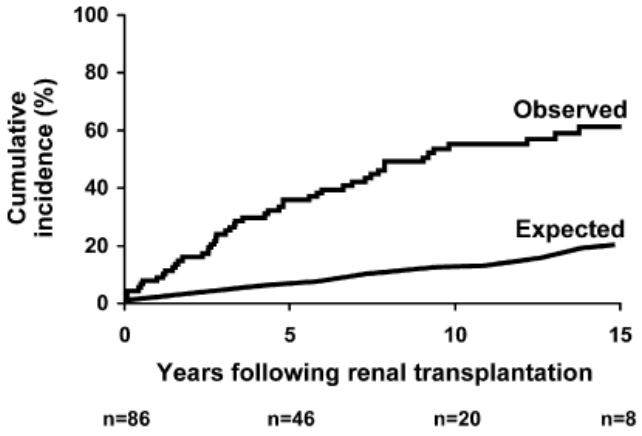
Ball et al, JAMA 2002 [50]

Dans l'étude de Vautour et al [51], parmi 86 patients, l'incidence cumulée de fracture (y compris celles prises en charge en ambulatoire) était de 60 % à 15 ans post-greffe

contre 20 % attendu dans la population générale appariée pour l'âge. Mais le risque diminuait là aussi progressivement au cours des années post-transplantation, la pente de la courbe d'incidence devenant après 10 ans parallèle à celle de sujets non insuffisant rénaux, appariés pour l'âge.

Cette diminution progessive du risque de fracture après la transplantation suggère que malgré leurs diversités, les différentes atteintes ostéodystrophiques sont au moins partiellement réversibles.

Figure 8 : Incidence cumulée de fracture chez les patients transplantés en comparaison à des sujets du même âge sans IRC.



Vautour et al, Osteoporosis Int 2004 [51]

Parmi les facteurs à l'origine de la MOATR, ceux qui sont des facteurs de risque de survenue de fractures sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Facteurs de risque de fracture et de déminéralisation osseuse après la transplantation rénale

	Facteurs de risque de fractures	Facteurs de risque de déminéralisation osseuse
Lésions d'ostéodystrophie préexistentes à la greffe (OF, MILD-HPT, OM, AD, MUO) [46][47]	Durée du traitement de suppléance [50][54] Survenue de fractures en dialyse [54]	
Facteurs préexistents à la greffe, non liées à l'IRC	Sexe féminin [50][53][54] âge [50] diabète [50][51][54][55] Ethnie caucasienne [50]	Sexe féminin [52] âge [52]
Facteurs ajoutés après la transplantation	Corticothérapie Insuffisance rénale chronique [50]	immobilisation post-opératoire Corticothérapie [49] Hyperparathyroïdie persistante [52][53][62] Hypoparathyroïdie [56] Hyperphosphatoninisme persistant [56] Carence en vitamine D [52] Acidose métabolique [44] Hypomagnésémie [44]

d) Evaluation de la MOATR

La mesure de la DMO par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) a été développée et validée initialement pour le diagnostic de l'ostéoporose et l'évaluation du risque fracturaire chez les femmes caucasiennes en post ménopause.

En cas d'hyperparathyroïdie post-TR, la DMO est typiquement abaissée au radius et dans une moindre mesure au fémur. En effet, la PTH stimulant la résorption de l'os cortical, c'est au radius que la DMO est le mieux corrélée à son taux sérique [45]. L'hyperparathyroïdie favorise par ailleurs l'apparition d'un épaississement fibreux de l'os trabéculaire qui tend à compenser la diminution de la DMO corticale aux rachis lombaire et au fémur.

A l'inverse dans les lésions d'os adynamique ou d'ostéomalacie la DMO trabéculaire est diminuée ce qui est surtout visible au rachis lombaire et dans une moindre mesure au fémur.

Chez les patients transplantés rénaux le suivi de la DMO par DXA après la greffe n'est pas recommandé de façon systématique, car il n'est pas prouvé qu'une valeur abaissée de DMO prédit la survenue de fractures [64]. L'évaluation de la DMO par DXA n'est recommandée que pour les patients ayant un DFG supérieur à 30 ml/min/1.73m^2 et recevant un traitement par corticostéroïdes, et/ou présentant d'autres facteurs de risque d'ostéoporose [64]. L'objectif de cette mesure est alors de dépister l'ostéoporose

cortisonique se surajoutant aux lésions osseuses préexistantes à la greffe. Cependant cet examen est de réalisation simple, non invasif, très peu irradiant, et reproductible. Il a donc été largement utilisé dans les études portant sur la MOATR.

Une des premières études portant sur la variation de la DMO après transplantation rénale au début de l'ère des anticalcineurines montrait une diminution rapide de la DMO lombaire de 6,8 % à 6 mois qui se poursuivait à une vitesse moins importante à 18 mois, alors que la DMO radiale augmentait à 6 mois de 2,6 % [62]. Ces résultats traduisaient l'effet ostéopéniant des corticoïdes (prescrits à des doses plus élevées qu'actuellement) touchant l'os trabéculaire, alors que l'amélioration discrète de la DMO radiale était expliquée en partie par la normalisation de la PTH chez la majorité des patients. Aux doses actuelles de corticoïdes (5 mg/j voir moins) la diminution de DMO après la transplantation est moins importante, de l'ordre de 2 à 4 % la première année au rachis et au fémur [53-56], et survient essentiellement pendant les 6 premiers mois [53].

Le statut parathyroïdien est fortement corrélé à l'évolution de la DMO fémorale en post transplantation. En effet, Lim et al [53] ont montré que dans les 6 premiers mois après la transplantation, parmi 79 patients, une proportion importante de ceux ayant une hyperparathyroïdie secondaire améliore sa DMO au fémur et au rachis alors que ceux ayant une relation calcium-PTH normale ou une HPT tertiaire conservent une DMO globalement stable. En analyse multivariée le statut parathyroïdien n'était corrélé à l'évolution de la DMO qu'au fémur. Enfin dans cette étude il n'a pas été démontré de lien entre l'évolution de la DMO la première année de greffe et la nature du traitement immunosuppresseur, en particulier l'utilisation ou non de corticostéroïdes.

L'influence du statut parathyroïdien sur la DMO fémorale a aussi été constatée à plus long terme. Parmi 41 patients transplantés en moyenne depuis 3 ans (1 à 15 ans), chez ceux dont la PTH était supérieure à la normale, la DMO fémorale diminuait en moyenne de 0,004 g/cm^2/an alors qu'elle augmentait en moyenne de 0,001 g/ cm^2 chez ceux dont la PTH était normale [61]. Dans une autre étude, chez des patients transplantés depuis 9,5 ans en moyenne, Lim et al [52] ont montré qu'en analyse multivariée, une valeur basse de DMO au fémur était corrélée au sexe féminin, à l'âge, au faible poids, mais aussi à la valeur logarithmique de la PTH. Il n'y avait en revanche pas de lien statistique entre la PTH et la DMO lombaire. Dans cette étude encore, la nature du traitement immunosuppresseur n'avait pas d'impact sur la DMO.

Quelques études semblent démontrer qu'une DMO fémorale abaissée pourrait être un facteur prédictif de survenue de fractures chez les patients transplantés rénaux [55-63]. Dans une étude prospective comportant 238 patients, une ostéoporose et une ostéopénie fémorales, diagnostiquées en moyenne à 2,1 ans après la greffe chez 13,9 et 46 % de 238 patients, étaient des facteurs de risques de fracture dans les années suivantes, alors qu'au rachis seule l'ostéoporose était un facteur prédictif [55].

Figure 9 : Risque cumulé de fracture (exprimé en hazard ratio) au cours du temps en fonction de l'existence d'une ostéoporose ou d'une ostéopénie au rachis lombaire ou au fémur.

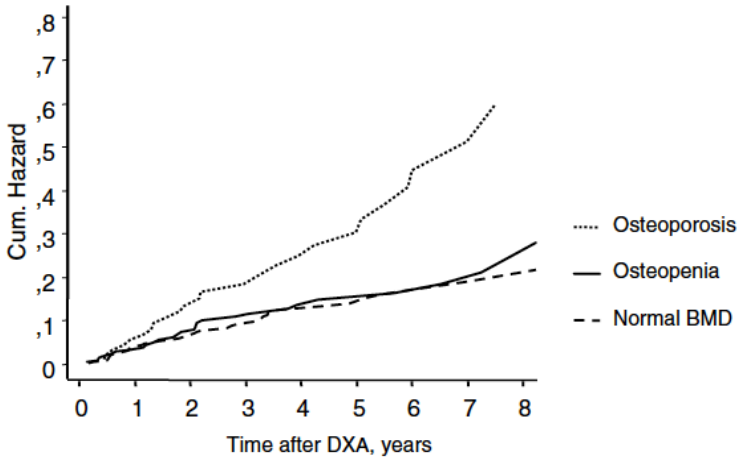


Figure 1: Cumulative hazard plot for time to fracture after DXA, separated according to the presence of osteopenia or osteoporosis in the lumbar region. $p = 0.002$.

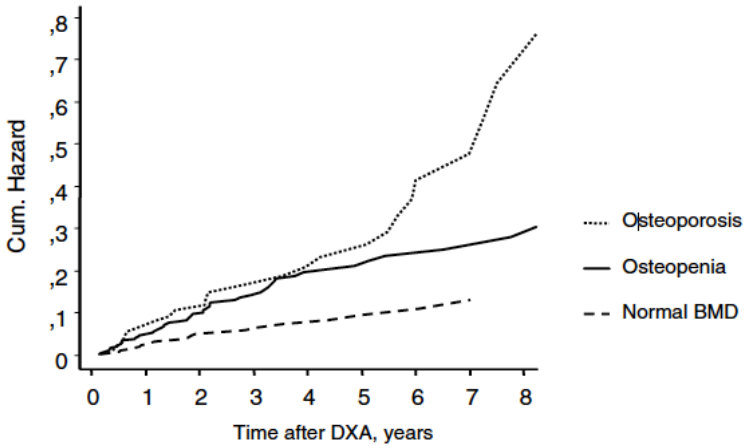


Figure 2: Cumulative hazard plot for time to fracture after DXA, separated according to the presence of osteopenia or osteoporosis in the hip region. $p < 0.0001$.

Akaberi et al, Am J Transpl 2008 [55].

Toutefois les experts des KDIGO considèrent que le niveau de preuve de cette étude est insuffisant pour utiliser en routine la mesure de la DMO dans le but prédictif du risque de fracture, notamment car la survenue de fractures était relevée de façon non

systématique par questionnaire. Il y a par ailleurs un chevauchement dans les mesures de DMO entre les patients ayant des fractures et ceux qui n'en ont pas [44-63], et des fractures surviendraient souvent à des sites où la DMO est normale ou normale basse [65].

Au total, même si elle est simple de réalisation, peu irradiante, et reproductible (ce qui permets un suivi longitudinal pour chaque patient) la mesurre de DMO par DXA présente plusieurs limites.

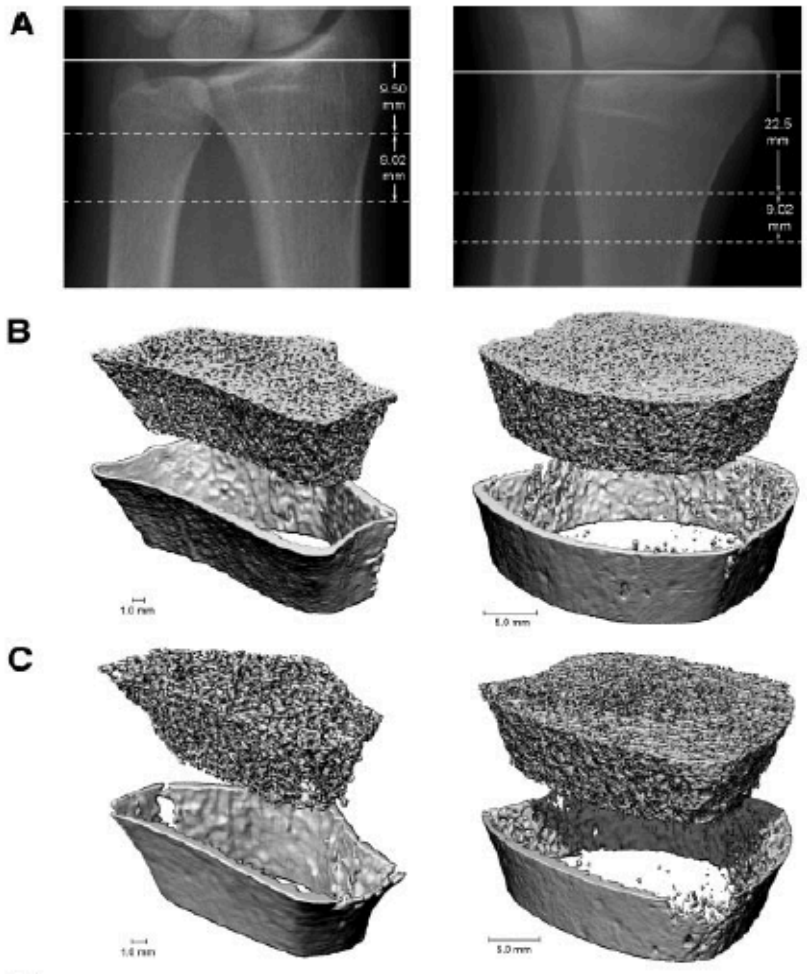
Le caractère hétérogène des lésions d'ostéodystrophie rénale rend l'utilisation de la DXA moins sensible et spécifique pour le diagnostic des TMO-MRC. En effet les paramètres osseux pouvant faire varier la valeur de DMO mesurée par DXA sont la minéralisation et le volume osseux, et la DXA n'est pas discriminante entre ces 2 paramètres [66].

En cas de valeur anormale de DMO, la DXA ne permets pas non plus de déterminer directement si l'anomalie concerne l'os cortical ou l'os trabéculaire. Toutefois il est possible de déterminer indirectement le type d'os atteint selon le site où prédomine l'anomalie : l'extrémité inférieure du radius est composée majoritairement d'os cortical alors que les vertèbres lombaires comportent majoritairement de l'os trabéculaire. L'extrémité supérieure du fémur a une structure intermédiaire entre ces 2 sites.

Une autre limite de la mesure de la DMO est le risque de surestimation de sa valeur au rachis lombaire par l'interposition de calcifications aortiques, ou par la présence de fractures vertébrales.

Le développement d'autres techniques d'imagerie est donc nécessaire. Dans cette perspective, l'étude de l'os par scanner à haute résolution dédié à l'évaluation de la micro-architecture osseuse de l'os périphérique (HR-pQCT : High-Resolution peripheral Quantitative Computed Tomography) a fait l'objet d'études cliniques chez des patients insuffisants rénaux [59-67-68], mais pas encore chez les patients transplantés.

Figure 10 : Étude de la microarchitecture osseuse radiale (gauche) et tibiale (droite) par HR-pQCT chez une patiente ayant une IRC préterminale (C) comparée à une femme sans IRC en post ménopause (B).



Nickolas et al, JASN 2010 [59]

6°) Les objectifs du travail :

L'hyperparathyroïdie post transplantation rénale est donc une pathologie fréquente, mais dont les formes frustes seraient souvent méconnues, notamment du fait de la sensibilité insuffisante de la calcémie totale pour la diagnostic d'hypercalcémie. Elle se résout souvent d'elle même durant la première année de greffe, mais peut persister des années. Elle participe, chez le patient transplanté rénal, aux troubles minéraux et osseux, et pourrait favoriser l'apparition de lésions de néphrocalcinose du greffon. Toutefois un éventuel effet de cette entité sur la fonction rénale du greffon n'a jamais été démontré.

Dans les études publiées, les critères diagnostics d'HPT sont souvent imparfaits, puisque c'est généralement la seule valeur de PTH qui est prise en compte, ou les formes franchement hypercalcémiques d'HPT [24-28-69].

L'objectif de notre étude est, par l'analyse fine de la relation calcium PTH, de décrire les caractéristiques phénotypiques et évolutives de l'HPT post transplantation, et d'en étudier les conséquences sur la fonction du greffon, ainsi que sur le métabolisme osseux.

II) POPULATION ET METHODES

1°) Population de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective longitudinale portant sur des patients transplantés rénaux à l'Hôpital Saint-Louis entre septembre 2006 et janvier 2011, et suivis à l'hôpital Saint-Louis et à l'hôpital Bichat.

Les critères d'inclusion étaient la réalisation à 3 mois (entre 3 et 6 mois) et à 12 mois (entre 11 et 18 mois) de la transplantation des deux épreuves fonctionnelles rénales systématiquement proposées à tous ces patients.

Les critères d'exclusion étaient les causes habituelles d'hyperparathyroïdie secondaire, ainsi que les autres facteurs, notamment médicamenteux, perturbant la relation calcium-PTH :

- La carence en vitamine D (<15 ng/ml)

Un taux de 25OH-VitD inférieur à 10 ou 20 ng/ml définit un déficit en vitamine D, entre 10-20 et 30 ng/ml il s'agit d'une insuffisance en vitamine D [70-71].

Un déficit en vitamine D peut être la cause d'une HPT secondaire [72], ceci de façon certaine et importante en dessous de 10 ng/ml, mais probablement aussi de façon moins nette jusqu'à des taux sériques proches de 30 ng/ml [73-74].

Le déficit en vitamine D peut aussi favoriser l'apparition de lésions d'ostéomalacie, et même une insuffisance modérée en vitamine D peut être la cause d'une déminéralisation osseuse [75-77].

C'est pour ces deux raisons (interférence dans la relation calcium-PTH, et facteur de risque de déminéralisation osseuse) que nous avons exclus les patients ayant un déficit en vitamine D. Nous avons retenu le seuil de 15 ng/ml car au delà de ce seuil l'effet de l'insuffisance en vitamine D sur la relation calcium-PTH devient modeste, et que compte tenu de la forte prévalence de la carence en vitamine D chez les transplantés rénaux [78], le choix d'un seuil à 30 ng/ml aurait conduit à étudier une population très sélectionnée et non représentative des patients transplantés.

-L'insuffisance rénale sévère (DFG mesuré inférieur à 30 ml/min/1.73m^2 [79])
Dans cette situation l'hyperparathyroïdie est principalement secondaire à l'hypocalcitriolémie induite par l'excès de FGF-23 et la diminution de la masse néphronique [9].

- l'hyperparathyroïdie secondaire par fuite rénale de calcium
Elle est plus souvent due à la prescription de diurétiques de l'anse de Henlé au moment de l'épreuve fonctionnelle.

- la prise de cinacalcet durant la première année de greffe.
Cet agent calcimimétique augmente la sensibilité du CaSR présent sur les cellules parathyroïdiennes et les cellules tubulaires de la branche ascendante large de Henlé. Il provoque une diminution de la synthèse de PTH et une augmentation de l'excrétion tubulaire de calcium [21-37]. Il pourrait par ailleurs modifier l'évolution des fonctions parathyroïdienne et rénale [22-35-38], ainsi que du métabolisme osseux [42].

- l'hypoparathyroïdie (post parathyroïdectomie), et l'hypercalcémie d'origine extra-parathyroïdienne étaient aussi des critères d'exclusion.

2°) Critères de constitution des groupes de patients :
Nous avons dans un premier temps défini les critères d'une relation calcium-PTH normale et ceux d'une relation Calcium-PTH traduisant une anomalie de la fonction parathyroïdienne.
Par soucis de clarté, cette anomalie métabolique a été nommée « hyperparathyroïdie autonomisée », bien que théoriquement cette qualification ne peut être établie que si l'anomalie de la relation Ca/PTH persiste après un an de greffe.
Les critères de constitution des groupes étaient donc les suivants :

-Relation calcium-PTH normale (groupe Nx).

PTH = 15-65 pg/ml avec iCa = 1,15-1,29 mM.

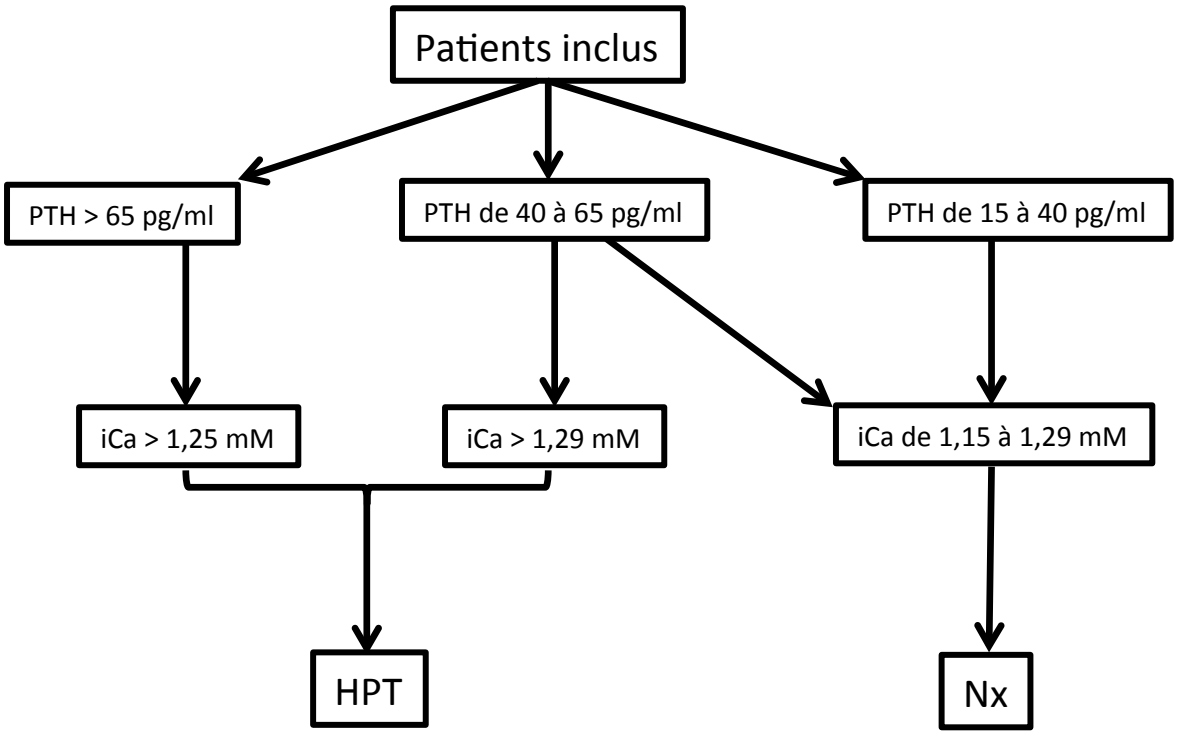
- Hyperparathyroïdie autonomisée (groupe HPT), regroupant :

l'HPT hypercalcémique : PTH > 65 pg/ml avec iCa > 1,29 mM

l'HPT à calcémie normale-haute : PTH > 65 pg/ml et iCa entre 1,25 et 1,29 mM

l'hypercalcémie à PTH inadaptée : PTH = 40-65 pg/ml avec iCa > 1,29 mM

Figure11 : Critère de constitution des groupes de patients



3°) Paramètres étudiés :

Les différents groupes de patients ont été comparés en terme de

- de fonction et de lésions histologiques rénales
- de retentissement métabolique osseux
- et de l'évolution entre M3 et M12 de l'ensemble de ces paramètres, ainsi que du profil métabolique phospho-calcique.

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) a été mesuré pour chaque patient par calcul de la clairance urinaire fractionnée du 51CrEDTA. (Injection en bolus du radio-isotope, puis recueils urinaires et sanguins fractionnés en 6 périodes de 30 minutes, et calcul de la moyenne des 6 clairances : [U] x Débit urinaire/[P], où [U] et [P] sont les concentrations urinaire et plasmatique du 51CrEDTA).

Lorsque les recueils urinaires fractionnés minutés n'étaient pas possibles ou mal réalisés, le DFG a été déterminé à partir de la décroissance plasmatique du 51CrEDTA (clairance plasmatique avec modélisation selon la méthode de Bröchner-Mortensen [80]).

Le DFG a été parallèlement estimé à partir de la créatinine plasmatique selon la formule MDRD à 4 variables [81].

Pour chaque patient, les paramètres phosphocalciques suivants ont été colligés :

- calcémie totale et ionisée
- excrétion fractionnelle du calcium sur les urines de 24 heures (CaU/CaP/CréatU x créatP), et calciurie sur échantillon urinaire à jeun.
- phosphatémie, et TmPi/DFG (quantité maximale de phosphate réabsorbée par unité de temps rapportée au DFG, déterminé à partir de la phosphatémie et du taux de réabsorption de phosphate selon le nomogramme de Bijvoët [82])
- PTH intacte (radio-immunologique assay Elecsys)
- 25OH-VitD (technique HPLC), et 1,25OH-vitD ou calcitriol (RIA)

En l'absence d'étude histomorphométrique, le métabolisme osseux a été étudié par :

- Les dosages de marqueurs biochimiques de remodelage osseux :
  Marqueurs d'ostéorésorption : crosslaps sériques (CTX1),
  Déoxypyridinoline urinaire (Déoxy).
  Marqueurs d'ostéoformation : phosphatases alcalines osseuses (PALO),
  ostéocalcine,
- Et la mesure de DMO par DXA au rachis lombaire L1-L4, à l'extrémité supérieure du fémur, et à l'extrémité inférieure du radius.

Pour l'ensemble des patients, la lecture des compte-rendus des biopsies rénales faites à 3 et 12 mois, ainsi que d'éventuelles biopsies supplémentaires, ont permis de préciser :

- l'existence d'un ou plusieurs épisode(s) de rejet(s) aigu(s),
- la présence de cristaux calciques dans la lumière ou l'épithélium tubulaire,
- et la survenue d'une éventuelle néphropathie à BK virus.

Enfin, des données concernant les patients, les donneurs, et la transplantation ont été colligées afin d'étudier les facteurs prédisposant aux troubles de la fonction parathyroïdienne d'une part, et d'intégrer dans les analyses statistiques les facteurs connus influençant la fonction du greffon rénal à moyen terme :

- Caractéristiques démographiques des patients :
    - sexe
    - âge
    - ethnie
- Antécédents néphrologiques précédant la transplantation :
    - néphropathie ayant conduit à l'insuffisance rénale terminale,
    - modalité et durée du traitement de suppléance,
    - antécédent de traitement par cinacalcet.
- Éléments anamnestiques concernant le donneur et la transplantation rénale :
    - l'âge du donneur et sa qualité : vivant ou décédé,
    - la durée d'ischémie froide,
    - la présence d'anticorps anti-HLA spécifiques du donneur (DSA) mis en évidence avant la greffe ou durant la première année de greffe,
    - une reprise retardée de fonction rénale définie par la réalisation de séance(s) d'épuration extra-rénale après la transplantation,
    - et la nature du traitement immunosuppresseur.

4°) Statistiques

Les tests statistiques ont été réalisés avec le logiciel InStat 3.0 ® (GraphPad Software, Inc. La Jolla, CA USA), et le logiciel Statview 5.0 ® (Abacus Concepts, Inc. Berkeley CA, USA) (pour les tests de régression logistique). Les résultats sont exprimés en moyennes ± SD (Standard Deviation) pour les variables numériques continues, et en pourcentages pour les variables catégorielles.

Pour chaque variable numérique, la répartition normale des valeurs a été vérifiée par le test de kolmogorov smirnov.

Les comparaisons de variables numériques à 3 et 12 mois appariées ont été réalisées par le test des rangs signés de Wilcoxon lorsque les variables ne suivaient pas une répartition normale, et par un test t pairé lorsque les variables suivaient une répartition normale. Les comparaisons de variables numériques entre les groupes à 3 puis à 12 mois ont été réalisées par le test de Mann-Whitney lorsque les variables ne suivaient pas une répartition normale et un test t non pairé lorsque les variables suivaient une répartition normale. Les variables catégorielles ont été comparées par le test exact de Fisher. Deux analyses de régression logistique uni puis multivariées ont été réalisées, la

première utilisant comme variable dépendante l'existence d'une HPT autonomisée à M3, la seconde une valeur de DFG mesuré inférieure à 40 ml/min/1.73m^2 à M12. Enfin pour les patients du groupe HPT nous avons réalisé un test de corrélation de Spearman entre l'évolution du DFG et les différents paramètres phosphocalciques, puis une régression linéaire entre le(s) facteur(s) corrélés et la variation du DFG. Pour l'ensemble des tests statistiques des valeurs de probabilité p inférieure à 0,05 ont été considérées comme statistiquement significatives.

III) RESULTATS

1°) Effectifs des différents groupes

78 patients ont été inclus. Parmis eux, 39 (50 %) avaient une fonction parathyroïdienne normale à 3 mois, et pour 35 (45 %) d'entre eux, la relation calcium-PTH témoignait d'une HPT autonomisée. Au sein du groupe HPT, 19 patients (54 %) présentaient une HPT hypercalcémique, les 16 restants avaient soit une HPT à calcémie normale haute (n = 11), soit une hypercalcémie à PTH inadaptée (n = 5)

4 patients (5 %) présentaient une relation Calcium-PTH évocatrice d'hyperparathyroïdie secondaire (HPT2), qui compte tenu des critères d'exclusion n'était pas expliquée par une carence en vitamine D, une insuffisance rénale chronique sévère, ou une hypocalcémie par fuite rénale de calcium. Cette population minoritaire d'hyperparathyroïdie secondaire a fait l'objet d'une description spécifique dans une deuxième partie du travail.

Figure 12 : Constitution des groupes de patients de l'étude

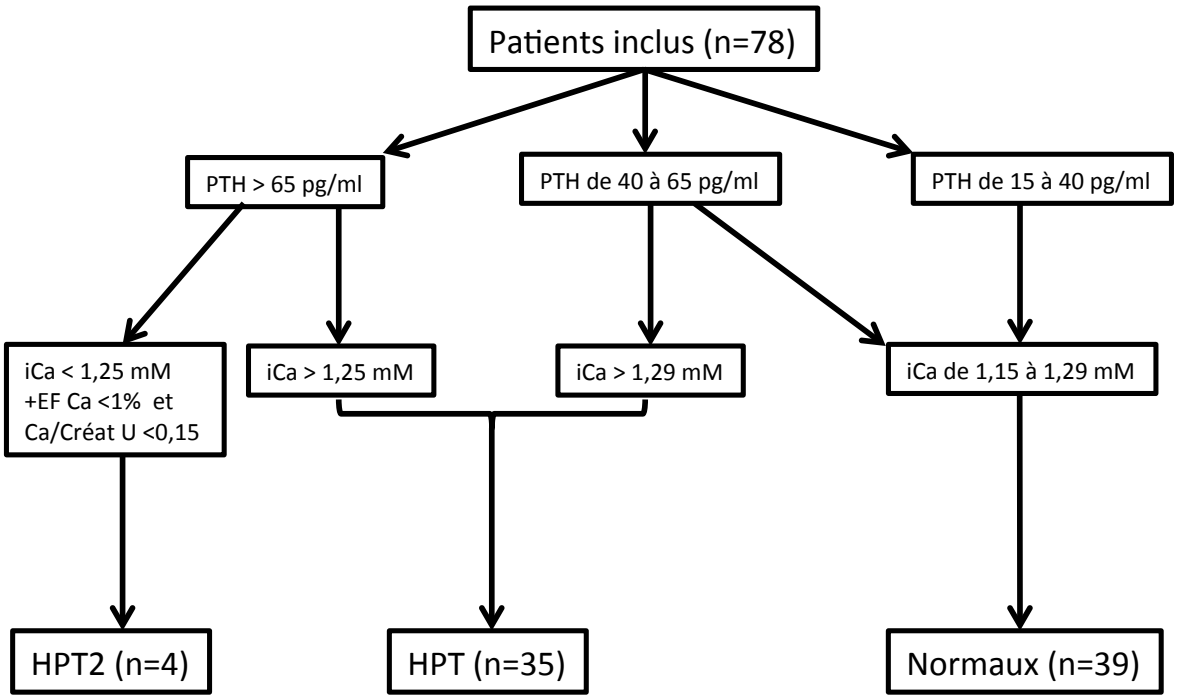
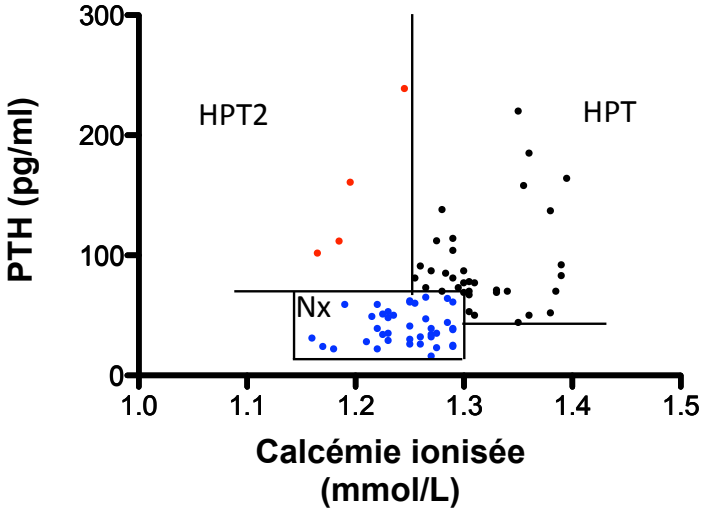


Figure 13 : Relation calcium-PTH dans les 3 groupes (Nx, HPT, et HPT2) :



2°) Caractéristiques démographiques

Les caractéristiques démographiques, ainsi que les éléments se rapportant au traitement de suppléance sont résumées dans le tableau 2

Tableau 2

	Pop totale (n=78)		Normaux (n=39)		Hyperpara (n=35)		p Nx vs HPT
Age (années)	48,5	± 12,1	47,1	± 13,4	50,6	± 10,8	0,18
Hommes	55%		62%		43%		0,16
Ethnie : caucasien	48%		44%		55%		0,47
maghrébin	30%		36%		21%		0,19
africain	14%		8%		9%		1
antillais	7%		11%		3%		0,36
asiatique	3%		0%		6%		0,22
indien	3%		0%		6%		0,22
Nephropathie: GN	22%		15%		26%		0,39
ND	23%		23%		20%		0,78
NAS	13%		15%		11%		0,74
PKR	15%		23%		9%		0,12
Uropathie	4%		3%		6%		0,6
NIC	6%		10%		3%		0,36
Inconnue	17%		10%		26%		0,13
Parathyroïdectomie	10%		14%		6%		0,44
Cinacalcet en dialyse	28%		6%		52%		**< 0,0001**
Dialyse péritonéale	15%		15%		17%		1
Durée de dialyse (mois)	33,3	± 41,2	26,8	± 37,1	39,0	± 46,2	**0,038**
Transplantation préemptive	14%		23%		6%		**0,05**

GN = glomérulonéphrite ; ND = Néphropathie diabétique ; NAS = Néphroangiolsclérose
PKR = Polykystose rénale ; NIC = Néphropathie interstitielle chronique

Il n'a pas été trouvé de différences de caractéristiques démographiques entre les groupes Nx et HPT, en terme de sexe, d'âge, d'ethnie ou de nature de néphropathie.
Les patients du groupe HPT avaient plus fréquemment un antécédent de traitement par cinacalcet avant la greffe (52 % vs 6 %, p < 0,0001) et une durée du traitement de suppléance quantitativement (39,0 ± 46,2 vs 26,8 ± 37,1 mois, p = 0,038), et qualitativement (6 % vs 23 % de greffes préemptives, p = 0,050) plus courte.

3°) Caractéristiques de la greffe :

Les caractéristiques du donneur et de la greffe sont résumées dans le tableau 3.

Tableau 3 :

	Pop totale (n=78)		Normaux (n=39)		Hyperpara (n=35)		p Nx vs HPT
Donneur vivant	21%		23%		20%		0,78
Age du donneur (années)	48,0	± 14,4	47,6	± 15,3	49,4	± 13,4	0,37
2eme greffe	8%		5%		12%		0,41
Greffes rein-pancréas	15%		15%		11%		0,78
Durée d'ischémie froide (h)	12,4	± 8,13	12,1	± 9,13	12,6	± 7,41	0,31
Reprise retardée de fonction	19%		21%		18%		1
DSA	29%		26%		29%		0,8
Sans stéroïdes	65%		69%		57%		0,34
Rejet la 1ere année	17%		20,5%		14,3%		0,55
Néphropathie à BK virus	3,8%		2,6%		5,7%		0,6

Il n'y avait aucune différence entre les 2 groupes concernant la proportion de donneurs vivants, ou l'âge des donneurs. Les proportions de 2èmes greffes et de greffes combinées rein-pancréas étaient semblables, et il en était de même pour la durée d'ischémie froide, la fréquence de reprise retardée de fonction, l'immunisation anti HLA spécifique du donneur, la fréquence des épisode de rejets, ou de néphropathie à BK virus prouvées histologiquement.
Outre les corticoïdes que recevaient une proportion équivalente de patients dans les 2 groupes (31 % dans le groupe Nx, et 43 % dans le groupe HPT, p = 0,34), le reste du traitement immunosuppresseur était également identique, composé d'une association anticalcineurines - mycophénolate mofetil (82 % des patients du groupe Nx et 89 % de ceux du groupe HPT (p = 0,89)), ou plus rarement de Sirolimus et/ou d'imurel.

4°) Facteurs de risque d'HPT autonomisée :

Pour identifier les facteurs de risque de survenue d'une HPT post transplantation, nous avons réalisé une régression logistique uni puis multivariée utilisant comme variable dépendante l'existence d'une HPT autonomisée à M3, et comme variables explicatives les paramètres démographiques et se rapportant au traitement de suppléance, qui étaient ou tendaient à être différents chez les patients du groupe HPT.

Tableau 4 : Régression logistique univariée, utilisant comme variable dépendante l'existence d'une HPT autonomisée à M3 :

Variables	coef	Exp(coef)	IC 95%	p
Cinacalcet avant la greffe	2,49	12,1	[3,06 - 47,8]	**0,0001**
Greffe préemptive	-1,47	0,23	[0,05 - 1,14]	0,07
durée de dialyse	0,006	0,99	[0,98 - 1,01]	0,29
Préemptif ou dialyse < 6 mois	-1,52	0,2	[0,065 - 0,73]	**0,014**
Sexe féminin	0,91	2,5	[0,995 - 6,21]	0,051
Age	0,26	1,03	[0,99 - 1,07]	0,18
Parathyroïdectomie	-0,71	0,455	[0,08 - 2,5]	0,368
Polykystose rénale	-1,04	0,354	[0,09 - 1,4]	0,144
Deuxième greffe	0,98	2,7	[0,458 - 15,6]	0,275
Stéroïdes	0,66	1,937	[0,75 - 5]	0,17
HD (vs DP)	-0,36	0,964	[0,28 - 3,4]	0,954

En analyse univariée, seules la prise de cinacalcet avant la greffe, et une durée de dialyse inférieure à 6 mois étaient significativement associées à l'existence d'une HPT autonomisée à M3. La durée de dialyse étudiée comme variable numérique continue n'influençait pas la statut parathyroïdien à M3. Il y avait aussi une tendance forte à un rôle prédisposant du sexe féminin (p = 0,051).

Nous avons ensuite ajustés entres eux ces 3 paramètres (cinacalcet avant la greffe, greffe préemptive ou inférieure à 6 mois, et sexe féminin) par la réalisation d'une régression logistique en analyse multivariée.

Tableau 5 : Régression logistique multivariée, utilisant comme variable dépendante l'existence d'une HPT autonomisée à M3 :

Variables	coef	Exp(coef)	IC 95%	p
cinacalcet en dialyse	2,345	10,4	[2,55 - 42,7]	**0,001**
greffe préemptive	-0,553	0,58	[0,10 - 3,2]	0,53
Sexe féminin	0,525	1,7	[0,56 - 5,1]	0,35

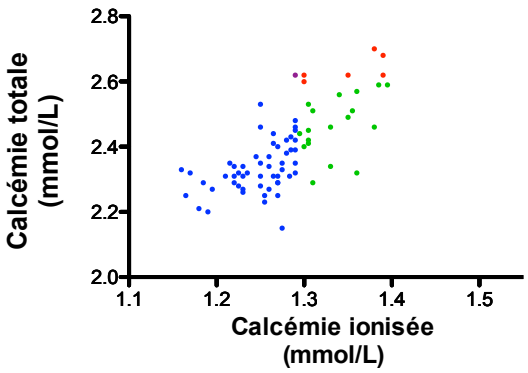
Seule la prise de cinacalcet en dialyse restait alors statistiquement, et fortement associée à l'existence d'une HPT autonomisée à M3.

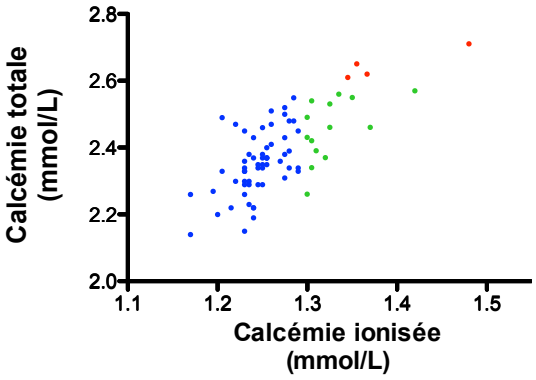
5°) Métabolisme minéral et osseux :

a) Limites de la calcémie totale pour le diagnostic d'hypercalcémie

Compte tenu de la faible sensibilité de la calcémie totale, décrites dans la littérature [19], pour diagnostiquer l'hypercalcémie après la transplantation, nous avons voulu étudier les performances de cette variable biologique dans notre population. Les résultats sont présentés dans la figure 14.

Figure 14 : Valeur de calcémie totale en fonction de la calcémie ionisée pour l'ensemble des patients, et tableaux de contingences associés.





	HyperCai	NormoCai	
HyperCat	6	1	7
NormoCat	17	54	71
	23	55	78

VPP	86%
VPN	76%
Se	26%
Sp	98%

	HyperCai	NormoCai	
HyperCat	4	0	4
NormoCat	14	60	74
	18	60	

VPP	100%
VPN	81%
Se	22%
Sp	100%

Les performances de la calcémie totale pour le diagnostic d'hypercalcémie dans notre population étaient particulièrement mauvaises, à M3 comme à M12. En particulier, seul 1 patient hypercalcémique sur 4 (jugé sur la calcémie ionisé) était diagnostiqué par le dosage de la calcémie totale.

La correction de la valeur de calcémie totale par la protidémie n'améliorait que très modérément les performances de ce test, puisque la sensibilité de la calcémie totale n'augmentait qu'à 32 % et 33 % à M3 et M12.

b) Le métabolisme phosphocalcique :

Nous avons ensuite comparé, entre les patients du groupe Nx et ceux du groupe HPT, les paramètres du métabolisme phosphocalcique et leur évolution entre le 3ème et le 12ème mois après la transplantation. Les résultats sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 6 :

	Normaux (n=39)					Hyperpara (n=35)					
	M3		M12		p M3 vs M12	M3			M12		p M3 vs M12
Calcémie totale (mmol/L)	**2,33**	± 0,08	**2,33**	± 0,11	0,80	**2,46**	± 0,11	NA	**2,44**	± 0,11	NA	0,15
Calcémie ionisée (mmol/L)	**1,25**	± 0,03	**1,24**	± 0,04	0,26	**1,32**	± 0,04	NA	**1,29**	± 0,05	NA	**0,0022**
Phosphatémie (mmol/L)	**1,00**	± 0,23	**1,07**	± 0,15	0,08	**0,91**	± 0,19	#	**1,01**	± 0,17	#	**0,0035**
TmPi/DFG (mmol/L)	**0,79**	± 56,2	**0,86**	± 1,23	**0,04**	**0,67**	± 0,21	*	**0,74**	± 0,18	*	**0,0022**
PTH (pg/mL)	**39,9**	± 14,1	**53,7**	± 26,4	**0,0002**	**91,5**	± 40,0	NA	**105,5**	± 58,5	NA	0,53
25OHvitD (ng/mL)	**30,2**	± 11,3	**26,4**	± 16,0	0,078	**29,6**	± 12,0		**24,5**	± 12,2		0,086
Calcitriol (pg/mL) (20-67)	**52,1**	± 28,2	**49,3**	± 15,3	0,7	**53,6**	± 12,2		**51,4**	± 11,2		0,58
CaU/Creat U0	**0,15**	± 0,13	**0,12**	± 0,13	**0,049**	**0,22**	± 0,21	#	**0,16**	± 0,15		**0,039**
EF Ca 24 (%)	**1,05**	± 0,86	**0,82**	± 0,54	0,27	**1,29**	± 1,01		**1,17**	± 0,89		0,13
Calcifications	**0,0%**		**3%**		0,44	**3,2%**			**24%**	*		**0,037**

* : p HPT vs Nx < 0,05 ; # : p HPT vs Nx < 0,1

NA : Non applicable (car critères de constitution des groupes)

i) Comportement rénal du phosphate

Comme attendu, les patients du groupe HPT présentaient une tendance à l'hypophosphatémie, et son association à un TmPi/DFG significativement abaissé par rapport au groupe Nx à 3 et à 12 mois (p = 0,011 et p = 0,0099), signait l'origine rénale du trouble.

Le TmPi/DFG augmentait par ailleurs significativement entre les 2 mesures dans chacun des 2 groupes.

ii) Comportement rénal du calcium

De façon attendue également, la calciurie sur échantillon à jeun tendait à être plus élevée dans le groupe HPT à 3 mois (p = 0,087). L'excrétion fractionnelle de calcium sur les urines de 24 h semblait également plus élevée à 12 mois dans le groupe HPT, mais cette différence n'était pas statistiquement significative.

iii) Vitamine D

Les valeurs de calcitriolémie et de 25OH-vitD étaient similaires entre les 2 groupes à 3 comme à 12 mois, et restaient stables.

c) Le métabolisme osseux :

La comparaison des marqueurs biologiques de remodelage osseux et de la densité minérale osseuse entre les groupes Nx et HPT, et leur évolution entre le 3ème et le 12ème mois après la transplantation sont présentées dans le tableau 7.

Tableau 7 :

	Normaux (n=39)					Hyperpara (n=35)				
	M3		M12		p M3 vs M12	M3		M12		p M3 vs M12
PALO (<25 ng/mL)	**18,8**	± 9,86	**18,4**	± 10,4	0,92	**25,3**	± 11,8 *	**18,8**	± 11,2	**0,0015**
Ostéocalcine (<19,5ng/mL)	**18,5**	± 9,51	**18,0**	± 9,03	0,77	**21**	± 13,8	**24,9**	± 19,3	0,33
CTX1 (<0,712 ng/mL)	**1,0**	± 0,60	**0,9**	± 0,54	0,36	**1,0**	± 0,50	**1,1**	± 0,70	0,67
Deoxy (<5,4 nm/mm Cr)	**6,0**	± 2,95	**5,2**	± 3,18	0,34	**6,4**	± 3,13	**5,5**	± 2,88	**0,032**
ZscoreL1L4	**0,01**	± 1,46	**0,15**	± 1,44	0,51	**-0,45**	± 1,37	**-0,44**	± 1,44 #	0,34
ZscoreFemur	**-0,12**	± 1,21	**-0,02**	± 1,17	0,31	**-0,49**	± 1,03	**-0,44**	± 1,06	0,58
Zscore radius	**-0,91**	± 1,75	**-0,98**	± 1,55	0,17	**-1,62**	± 1,54 #	**-1,45**	± 1,60	0,89
variation DMO L1L4 (%)	**1,23**	± 4,2				**-0,13**	± 4,3			
variation DMO Femur (%)	**0,22**	± 4,2				**0,12**	± 2,8			
variation DMO radius (%)	**-1,03**	± 7				**0,28**	± 6			

* : p HPT vs Nx < 0,05 ; # : p HPT vs Nx < 0,1

i) Les marqueurs biochimiques de remodelage osseux :

Les marqueurs biochimiques de remodelage osseux étaient tous augmentés en moyenne à M3 dans le groupe HPT, mais seule la valeur des PALO était significativement supérieure à celle du groupe Nx. Les PALO et la déoxypyridinoline urinaire baissaient entre 3 et 12 mois dans le groupe HPT, alors qu'il n'y avait pas de variation significative de ces valeurs dans le groupe Nx.

ii) La densité minérale osseuse :

A 3 mois de la greffe, la DMO évaluée par le Zscore était abaissée à tous les sites dans le groupe HPT par rapport au groupe Nx, mais la différence tendait à n'être significative qu'à l'extrémité inférieure du radius (p = 0,08) (figure 15)

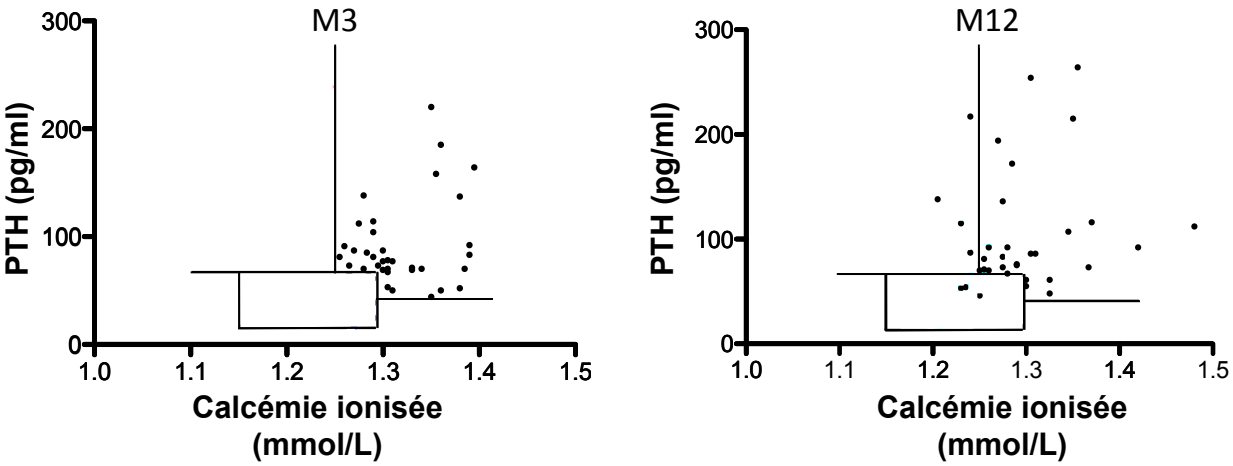
Figure 15 : Zscore lombaire fémoral et radial à 3 mois pour les patients des groupes Nx et HPT.

Les variations de DMO étaient modestes en moyenne et non différentes entre les 2 groupes, mais l'hétérogénéité de cette variation d'un individu à un autre dans chaque groupe était très importante, comme en témoignent les valeurs élevées d'écarts-types.

d) Évolution de la fonction parathyroïdienne dans le groupe HPT

A 12 mois, parmi les 35 patients du groupe HPT, 28 répondaient toujours aux critères de l'HPT autonomisée, chez 3 patients le métabolisme phosphocalcique se normalisait, et chez les 4 derniers patients, la PTH restait supérieure à 65 pg/ml et la calcémie ionisée devenait inférieure à 1,25 mM (ce qui s'expliquait le plus souvent par l'apparition d'une IRC sévère et/ou d'une carence profonde en vitamine D (figure 16))

Figure 16 : Évolution de la relation calcium-PTH chez les patients du groupe HPT entre 3 et 12 mois.



Les 3 patients chez lesquels la relation calcium PTH se normalisait étaient plus jeunes (41,5 ans en moyenne : 51, 33, et 39 ans), et dialysés en moyenne seulement 6,7 mois (11, 9, et 0 mois), un parmi eux ayant bénéficié d'une greffe préemptive. Aucun d'entre eux ne recevait de cinacalcet avant greffe. Leur calcémie ionisée et leur PTH à 3 mois étaient également plus basses qu'en moyenne dans le groupe HPT : 1,28 mM (1,30, 1,29, 1,26 mM), et 76,3 pg/ml (67, 81, 81 pg/ml).

6°) La fonction rénale

La fonction rénale mesurée par calcul de la clairance du traceur isotopique a ensuite été comparée entre les groupes à 3 et à 12 mois. Les résultats sont présentés dans le tableau 8.

A titre indicatif, le DFG estimé à partir de la formule MDRD est également rapporté, ainsi que le poids et la surface corporelle à 3 et 12 mois de chacun des 2 groupes.

Les valeurs de DFG non ajustées à la surface corporelles sont utilisées pour comparer l'évolution de la fonction rénale dans un groupe donné entre M3 et M12. Les valeurs ajustées à la surface corporelle sont utilisées pour comparer les groupes entre eux.

Tableau 8:

	Normaux (n=39)					Hyperpara (n=35)				
	M3		M12		p M3 vs M12	M3		M12		p M3 vs M12
DFGm (ml/min/1.73m^2)	**54,2**	± 14,7	**53,8**	± 16,9	NA	**50,8**	± 14,4	**44,4**	± 14,6 *	NA
DFGm (ml/min)	**55,6**	± 15,5	**56,2**	± 17,6	0,74	**51,9**	± 14,0 NA	**46,2**	± 14,5 NA	**0,047**
Créatininémie (µmol/L)	**122,6**	± 36,7	**130,9**	± 37,9	0,11	**126,1**	± 41,7	**143,1**	± 57,1	**0,023**
MDRD (ml/min/1.73m^2)	**58,8**	± 21,5	**54,8**	± 21,9	**0,046**	**53,2**	± 18,4	**47,9**	± 17,5	**0,035**
Surface corporelle (m^2)	**1,79**	± 0,26	**1,84**	± 0,28	**<0,0001**	**1,79**	± 0,23	**1,83**	± 0,24	**0,0001**
Poids (Kg)	**69,56**	± 18,0	**72,42**	± 18,4	**<0,0001**	**70,71**	± 15,8	**74,52**	± 17,8	**0,0001**

* : p HPT vs Nx < 0,05 ; # : p HPT vs Nx < 0,1

a) DFG mesuré

Le DFG mesuré n'était pas significativement différent entre les 2 groupes à 3 mois de la greffe, mais le devenait à 12 mois (44,4 ± 14,6 ml/min/1,73m² dans le groupe HPT vs 53,8 ± 16,9 ml/min/1,73m² dans le groupe Nx ; p = 0,014) (figure 17).

En effet le DFG restait stable dans le groupe Nx alors qu'il diminuait de 5,7 ml/min dans le groupe HPT (p = 0,047) (figure 18).

Figure 17: Comparaison des DFG mesurés (ml/min/1.73m²) à M12 entre les patients de groupes Nx et HPT

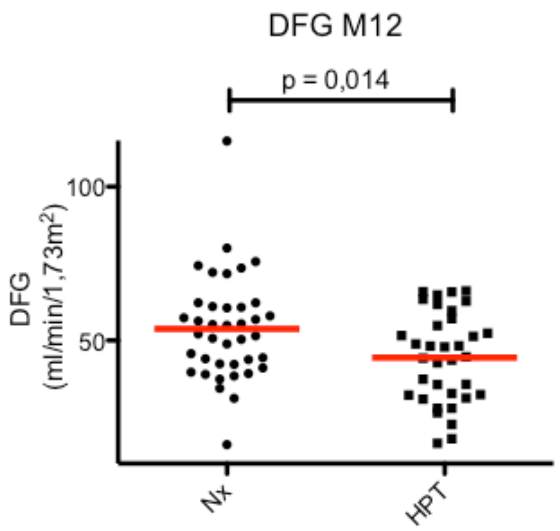
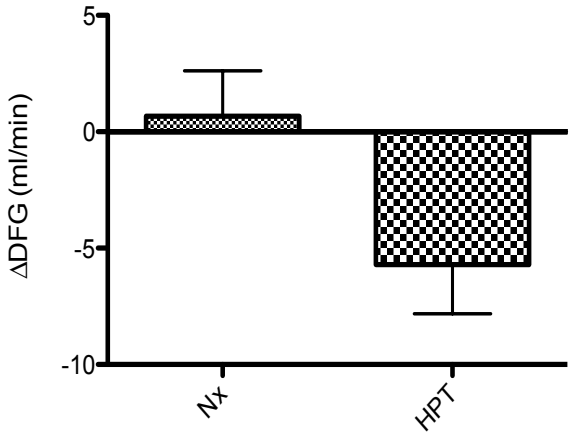


Figure 18 : Évolution du DFG mesuré (ml/min) entre 3 et 12 mois dans les groupes Nx et HPT :



b) Variation de poids et limites des formules d'estimation du DFG

L'augmentation de la créatininémie entre 3 et 12 mois (statistiquement significative pour le groupe HPT) se traduisait dans les 2 groupes par une diminution du DFG estimé de 4 et 5,3 ml/min/1.73m^2.

Cependant le poids augmentait significativement dans les 2 groupes entre 3 et 12 mois, de l'ordre de 3 Kg.

La valeur du DFG mesuré restant stable entre 3 et 12 mois dans le groupe Nx, on peut en déduire que la diminution du DFG estimé dans ce groupe ne reflètait pas une diminution réelle de la fonction rénale, mais simplement l'augmentation de la production musculaire de créatinine chez ces patients.

c) Déterminants de l'évolution de la fonction rénale dans la population globale

Compte tenu de la différence importante de fonction rénale à M12 entre les 2 groupes nous avons cherché à en identifier les facteurs explicatifs.

Pour ce faire, nous avons réalisé pour la population globale une analyse en régression logistique uni puis multivariée utilisant comme variable dépendante une valeur de DFG mesuré à M12 inférieure à 40 ml/min/1.73m^2, et comme variables explicatives des déterminants reconnus de fonction du greffon rénal (tableau 9).

Tableau 9 : Régression logistique univariée utilisant comme variable dépendante une valeur de DFG mesuré à M12 inférieure à 40 ml/min/1.73m²

Variables	coef	Exp(coef)	IC 95%	p
rejet	1,67	5,35	[1,52 - 18,9]	**0,01**
âge du receveur	0,06	1,06	[1,01 - 1,11]	**0,01**
âge du donneur	0,04	1,04	[1,001 - 1,08]	**0,044**
Donneur vivant	-2,11	0,12	[0,01 - 0,98]	**0,048**
HPT autonomisée M3	1,07	2,92	[1,05 - 8,13]	**0,04**
PTH	-0,006	0,994	[0,98 - 1,01]	0,352
ischémie froide	0,04	1,04	[0,97 - 1,10]	0,27
greffe préemptive	-0,13	0,88	[0,21 - 3,66]	0,86
Durée de dialyse	0,05	1,01	[0,99 - 1,02]	0,38
DSA	0,35	1,42	[0,50 - 4,03]	0,51
Néphrocalcinose	0,87	2,38	[0,47 - 12,2]	0,30

En analyse univariée, la survenue d'un rejet, l'âge du donneur, celui du receveur, et la provenance du greffon d'un donneur vivant étaient corrélés à la fonction rénale à M12. En plus de ces facteurs connus de fonction du greffon, l'HPT autonomisée semblait aussi avoir une forte influence sur la fonction du greffon à M12.

Bien que le caractère préemptif de la transplantation ne semblait pas être un facteur de risque de DFG abaissé à M12, le faible pourcentage de patients du groupe HPT ayant eu une greffe préemptive pouvait constituer un facteur confondant.
Une analyse bivariée utilisant comme variable dépendante un DFG inférieur à 40 ml/min/1.73m² à M12 et comme variables explicatives le statut parathyroïdien et le caractère préemptif de la greffe a permis d'écarter cette hypothèse (tableau 10).

Tableau 10 : Régression logistique bivariée utilisant comme variable dépendante un DFG inférieur à 40 ml/min/1.73m² à M12

Variables	coef	Exp(coef)	IC 95%	p
HPT autonomisée M3	1,317	3,73	[1,05 - 13,2]	**0,041**
Préemptif	0,395	1,49	[0,23 - 9,52]	0,68

Enfin, l'analyse multivariée des facteurs associés à une valeur de DFG inférieure à 40 ml/min/1.73m² à M12, qui prenait en considération les variables explicatives significativement corrélées en analyse univariée (tableau 11), a permis d'établir qu'en

plus de la survenue d'un rejet, seule l'existence d'une HPT autonomisée à M3 constituait un facteur de mauvais pronostic de fonction rénale à 1 an.

Tableau 11 : Régression logistique multivariée utilisant comme variable dépendante un DFG inférieur à 40 ml/min/1.73m² à M12

Variables	coef	Exp(coef)	IC 95%	p
rejet	1,69	5,41	[1,23 - 23,8]	**0,025**
HPT autonomisée M3	1,425	4,15	[1,24 - 13,9]	**0,021**
âge du receveur	0,035	1,04	[0,96 - 1,11]	0,34
âge du donneur	0,008	1,01	[0,96 - 1,06]	0,76
Donneur vivant	-1,464	0,23	[0,02 - 2,18]	0,20

d) Déterminants de la diminution du DFG dans le groupe HPT :

Comme l'hyperparathyroïdie persistante après la transplantation semblait être un facteur important de diminution du DFG la première année de greffe, nous avons cherché à déterminer si cet effet était du à des lésions de néphrocalcinose favorisées par les anomalies du métabolisme minéral dans ce groupe.

i) Lésions de néphrocalcinose

Les lésions de néphrocalcinose microscopiques sont plus fréquentes chez les patients du groupe HPT (p = 0,04). En effet à M12, des cristaux calciques dans le lumière ou dans l'épithélium tubulaire étaient retrouvés dans 24 % des 25 biopsies réalisées, alors que seul 1 patient du groupe Nx (sur 29) présentait ces lésions (tableau 6).

Les 6 patients ayant des lésions de néphrocalcinose ont eu une perte de fonction de 12,8 ± 21,9 % et un DFG mesuré à M12 à 40,9 ± 16,9 ml/min/1.73m² alors que chez les 19 patients indemnes de cristaux la perte de fonction était de 9,7 ± 23,1 % et le DFG à M12 de 46,8 ± 15,2 ml/min/1.73m². Possiblement en raison des faibles effectifs, ces différences n'étaient pas statistiquement significatives. (p = 0,78 ; et p = 0,43)

ii) Corrélation entre la variation de DFG et les paramètres phosphocalciques

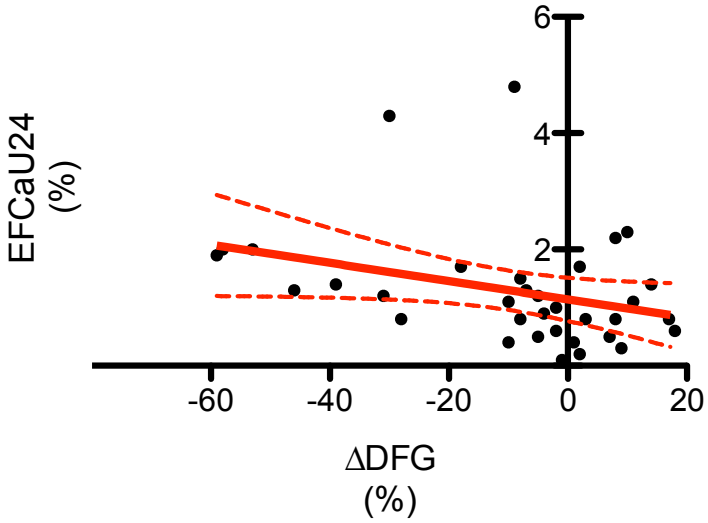
Un test de corrélation de Spearman entre la variation de DFG (ΔDFG) de 3 à 12 mois et différents paramètres phosphocalciques a ét réalisé.

ΔDFG	r	p
Cai	-0,047	0,788
EFCaU24	**-0,379**	**0,027**
CaU/CreatU	-0,129	0,459
TmPi/DFG	0,242	0,161
PTH	0,065	0,709

Seule la calciurie des 24 heures était corrélée à l'évolution du DFG.

De plus la variation conjointe de la calciurie et du ΔDFG tendait à être modélisable par une régression linéaire (p = 0,056) : (figure 19)

Figure 19 : Régression linéaire de la variation de DFG en fonction de l'excrétion fractionnelle de calcium à 3 mois.



EFCaU24 = -(0,01569 ± 0,00793) x ΔDFGb + (1,142 ± 0,183)

p = 0,056

7°) Les patients du groupe HPT2 (n = 4) :

a) Caractéristiques démographiques et caractéristiques de la greffe

Les caractéristiques démographiques des 4 patients du groupe HPT2 sont présentées dans le tableau 12, et les caractéristiques de la greffe dans le tableau 13.

Tableau 12 : caractéristiques démographiques des patients du groupe HPT2.

	patient 1	patient 2	patient 3	patient 4
âge (années)	54,8	37,6	43,8	39,7
sexe	M	M	M	M
ethnie	maghrebin	maghrebin	caucasien	africain
nephropathie	GN	ND	ND	GN
Parathyroïdectomie en dialyse ?	Non	Non	Non	Non
Cinacalcet en dialyse?	Non	Non	Non	Oui
Modalité de dialyse	HD	HD	HD	HD
durée dialyse (mois)	52	9	29	96

Tableau 13 : Caractéristiques de la greffe des patients du groupe HPT2

	patient 1	patient 2	patient 3	patient 4
Donneur vivant	Non	Non	Non	Non
Age du donneur (années)	51	34	22	59
Rang de la greffe	1	1	1	1
Combinée rein-pancréas	Rein	Rein/Pancreas	Rein/Pancreas	rein
Durée d'ischémie froide (h)	24	11	14	16
Reprise retardée de fonction		Non	Non	Non
Sans stéroïdes	Oui	Oui	Oui	Oui
Rejet	Non	Non	Non	Non
Néphropathie à BK virus	Non	Non	Non	Non

b) Fonction rénale, et métabolisme minéral

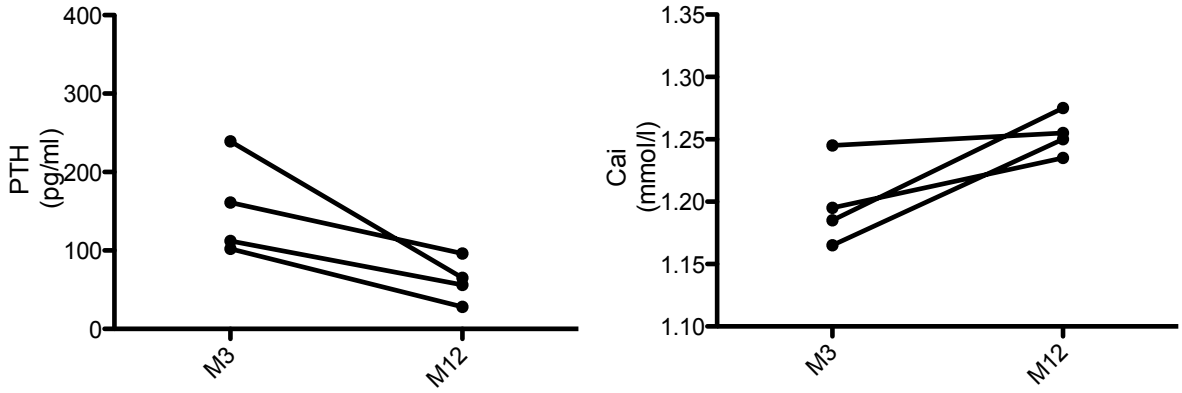
La fonction rénale, ainsi que les paramètres du métabolisme minéral de ces 4 patients sont présentés dans le tableau 14.

Tableau 14 :

	patient 1		patient 2		patient 3		patient 4	
DFGm (ml/min/1.73m2)	51,9	46,4	38,7	53,0	86,0	63,0	50,0	49,6
Calcémie totale (mmol/L)	2,29	2,31	2,27	2,30	2,25	2,37	2,37	2,37
Calcémie ionisée (mmol/L)	1,19	1,28	1,20	1,24	1,17	1,25	1,25	1,26
Phosphatémie (mmol/L)	1,17	1,05	1,09	1,01	1,36	1,27	1,28	1,12
TmPi/DFG (mmol/L)	0,97	0,81	0,88	0,81	1,23	1,53	1,10	0,95
PTH (pg/mL)	112	56	161	96	102	28	239	65
25OHvitD (ng/mL)	16,2	20,1	28,3	24,7	57,0	38,5	33,9	48,4
Calcitriol (pg/mL) (20-67)	29	26	55	62	62	60	200	56
CaU/Creat U0	0,01	0,11	0,00	0,01	0,05	0,26	0,07	0,09
EF Ca 24	0,53%	0,86%	0,00%	0,17%	0,27%	0,38%	0,19%	1,00%
Calcifications	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	

A 3 mois la PTH dans ce groupe était particulièrement élevée (153 ± 62 pg/mL), et la calcémie ionisée inférieure aux valeurs attendues en contexte d'hyperparathyroïdie post-transplantation dans sa forme autonomisée classique (1.20 ± 0.03 mM) (figure 12). A 12 mois, l'ensemble de ces patients a vu sa PTH diminuer (61 ± 28 pg/ml), et sa calcémie ionisée augmenter (1.25 ± 0.01 mM) (figure 20).

Figure 20 : Évolution de la PTH et de la calcémie ionisée chez les 4 patients du groupe HPT2



La calciurie à jeun et l'excrétion fractionnelle de calcium sur 24 heures qui étaient effondrées à 3 mois (0,03 et 0,25 % en moyenne) ont également évolué vers une normalisation à 12 mois (0,12 et 0,60 %). Il existait aussi une hypercalcitriolémie, particulièrement marquée pour le patient 4, qui a disparu lors de la 2ème évaluation.

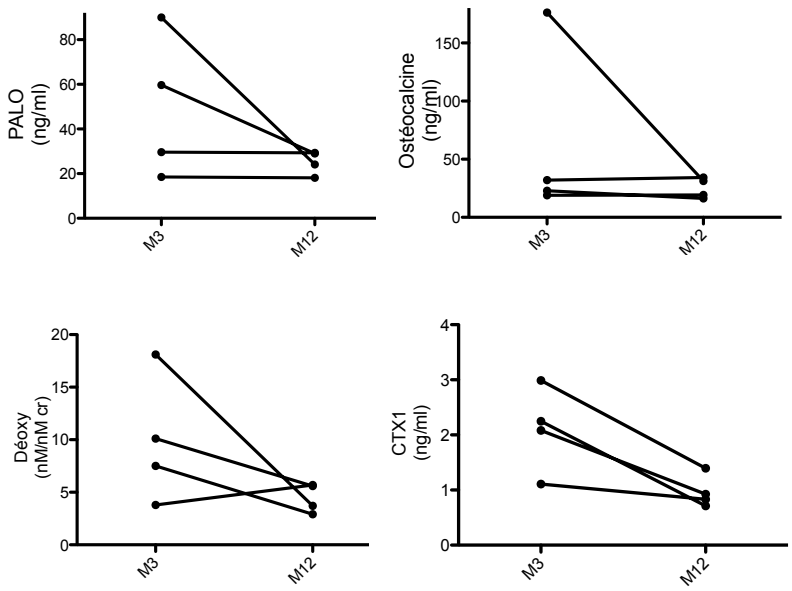
c) Métabolisme osseux

Les marqueurs biochimiques de remodelage osseux qui étaient dans leur ensemble augmentés à 3 mois, ont diminué à 12 mois en demeurant néanmoins légèrement supérieurs à la normale, ou à la limite supérieure de la normale. (tableau 15 et figure 21)

Tableau 15 :

	patient 1		patient 2		patient 3		patient 4	
	M3	M12	M3	M12	M3	M12	M3	M12
PALO (<25 ng/mL)	18,5	18,1	29,6	29,3	59,7	29,0	90,0	24,1
Ostéocalcine (<19,5ng/mL)	22,9	16,3	19,0	19,3	32,0	34,2	176,1	31,2
CTX1 (<0,712 ng/mL)	1,1	0,8	2,1	0,9	2,2	0,7	3,0	1,4
Deoxy (<5,4 nm/mm Cr)	3,8	5,7	7,5	2,9	10,1	5,6	18,1	3,7
Zscore L1L4	0,03	0,50	-0,18	0,20	-0,02	0,53	-1,00	0,06
Zscore Femur	0,76	0,80	-0,54	-0,70	-0,83	0,35	-0,23	1,00
Zscore radius	-0,10	0,30	-1,30	-1,40	-3,73	-3,60	-5,03	-3,96
ΔDMO L1L4	4,0%		8,0%		4,9%		12,1%	
ΔDMO Femur	0,8%		0,8%		17,3%		15,8%	
ΔDMO Radius	3,7%		-0,8%		1,7%		15,9%	

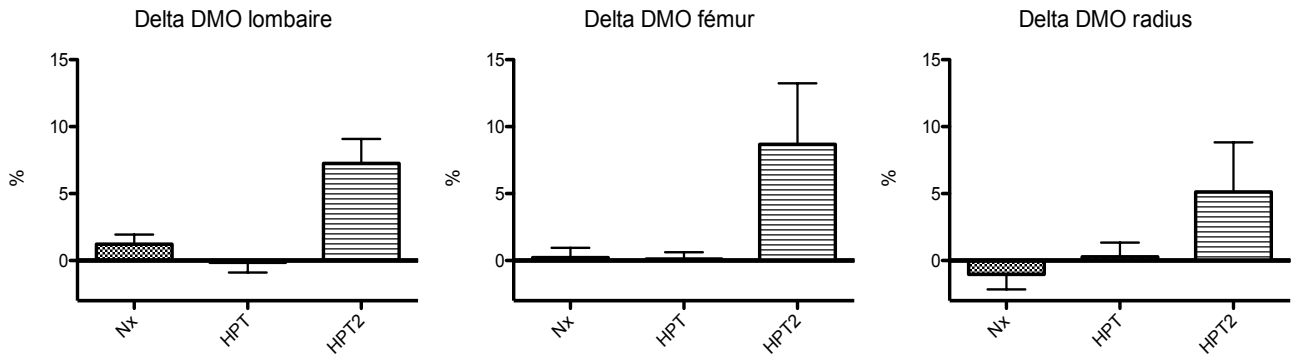
Figure 21 : Évolution des marqueurs biochimiques de remodelage osseux chez les 4 patients du groupe HPT2



Enfin, la densité minérale osseuse, qui à 3 mois était moins abaissée que dans la population générale au rachis lombaire et au fémur, mais qui était particulièrement basse au radius, a augmenté de façon majeure à 12 mois puisqu'elle a gagné 7,3 ; 8,7 ; et 5,1 % respectivement au rachis lombaire, à l'extrémité supérieure du fémur, et à l'extrémité inférieure du radius (tableau 15 et figure 22).

Individuellement l'évolution de la DMO n'est pas identique chez tous les patients puisque si la DMO lombaire s'améliorait pour chacun d'entre eux, les DMO fémorale et radiale ne s'amélioraient considérablement que pour 2 et 1 patients.

Figure 22 : Variation de la DMO aux sites lombaire, fémoral, et radial dans les groupes Nx, HPT, et HPT2 entre 3 et 12 mois.



IV) DISCUSSION:

L'HPT post-transplantation rénale est un désordre métabolique fréquent, mais souvent méconnu dans sa forme fruste. Cette étude observationnelle avait pour objectif de mieux identifier les conséquences métaboliques osseuses et surtout fonctionnelles rénales de ce trouble, dans les premiers mois après la transplantation.

Lorsque comparées aux caractéristiques nationales (rapport annuel de l'Agence de Biomédecine de 2010 [83]), les patients de notre étude se caractérisaient par un âge moyen relativement jeune (48,5 ± 12,1 ans vs 50,1 ± 10,1 ans), une proportion importante de femmes (45 % vs 37,7 %), mais modérée de greffes préemptives (14 % contre 16,9 %), et une durée moyenne de dialyse longue (34,6 ± 41,8 mois en moyenne vs une médiane de 20,8 mois pour la période de 2007 à 2010).
L'âge moyen des donneurs était relativement bas (47,3 ± 14,3 ans vs 50,8 ± 16,7 ans), ce qui s'explique probablement par la proportion importante de donneurs vivants (21 % vs 9,8 %), et par le nombre élevé de greffes combinées rein-pancréas (15 % vs 3 %). Ces 2 derniers points rendent compte aussi de la durée d'ischémie froide relativement courte (12,4 ± 8,1 heures vs 17,6 heures).
Concernant le traitement immunosuppresseur, la seule particularité était la grande fréquence de protocoles d'immunosuppression sans corticostéroïdes.

La proportion de patients présentant à 3 mois de la transplantation une anomalie de la relation calcium-PTH était de 45 % (n = 35). De façon intéressante, seuls 19 de ces 35 patients présentaient une HPT hypercalcémique, les 16 restants avaient soit une HPT à calcémie normale haute (n = 11), soit une hypercalcémie à PTH inadaptée (n = 5). Ceci sous-entend que le diagnostic d'hyperparathyroïdie par l'association d'une PTH et d'une calcémie élevée, sous estime de près de 50 % la proportion d'HPT autonomisée.
En outre, comme dans l'étude d'Evenepoel [19], dans notre population, la sensibilité de la calcémie totale pour le diagnostic d'hypercalcémie n'est que de 26 % à M3 (seulement améliorée à 32 % par la correction à partir la protidémie).
Au total, alors qu'en pratique clinique, et dans beaucoup d'études [13-15-16-22], le diagnostic d'HPT post transplantation est souvent établi devant l'association d'une élévation de la PTH et de la calcémie totale, ces seuls critères diagnostics n'auraient

permis de dépister qu'une minorité (ici 4 patients sur 35) des hyperparathyroïdies autonomisées.

L'analyse des déterminants de l'hyperparathyroïdie autonomisée établit comme seuls significatifs, la prescription de cinacalcet, et une durée de dialyse inférieure à 6 mois. La durée de dialyse étudiée comme variable continue n'était pas significativement liée à l'HPT, ce qui sugère un effet seuil de ce paramêtre. Le sexe féminin semblait aussi être un facteur prédisposant à l'HPT (p = 0,051). Après ajustement entre ces facteurs, seule la prescription de cinacalcet était retrouvée significativement liée au statut parathyroïdien post greffe.

Ces résultats sont concordants avec ceux de la littérature, qui reconnaissent la sévérité de l'hyperparathyroïdie préexistante à la transplantation, et la durée du traitement par dialyse comme facteurs de risque [15-16] , certains auteurs ayant aussi constaté que les femmes étaient plus à risque de nécessiter une parathyroïdectomie après transplantation [29]. L'hyperparathyroïdie primaire hors contexte d'insuffisance rénale, concerne par ailleurs deux fois plus souvent les femmes que les hommes, en particulier en péri et post ménopause [4]. L'âge du receveur, parfois évoqué comme facteur de risque [15-16], ne semblait pas ici prédisposer au trouble.

Le lien entre prise de cinacalcet en période dialytique et troubles de la fonction parathyroïdienne post greffe est complexe. En effet, des données expérimentales animales [33-34] et cliniques chez l'homme [35] suggèrent que ce traitement pourrait freiner l'apparition de l'hyperplasie parathyroïdienne dans l'IRC. Cette apparente contradiction avec nos données peut trouver son explication dans le mode de prescription de ce traitement en dialyse. En effet, son initiation est réservée à la sous-population de patients dialysés ayant une hyperparathyroïdie secondaire sévère : d'après les recommandations ceux dont la PTH reste supérieure à 9 fois la normale, malgré la prise en charge adéquate des troubles minéraux, et souvent après échec d'analogues de la vitamine D et/ou du calcitriol [84]. Ainsi, la prise de cinacalcet dans notre population est la traduction de la sévérité de l'HPT secondaire, ce qui explique que le facteur durée de dialyse soit totalement inclus dans ce facteur traitement.

L'intérêt du cinacalcet en traitement préventif du développement des troubles parathyroïdiens est discuté plus avant.

Les données de la littérature sur l'évolution spontanée de la relation Ca/PTH laissent entendre la possibilité d'une normalisation à un an (voire au delà) de l'autonomisation parathyroïdienne chez environ 1/3 des patients ayant une hyperparathyroïdie à 3 mois [11-14-15]. Ceci explique que le diagnostic d'hyperparathyroïdie autonomisée ne peut être formellement porté que si l'hyperparathyroïdie persiste à 1 an de la transplantation.

Dans notre série, la relation calcium-PTH ne se normalise à 12 mois que pour 3 patients (8,6 %) du groupe HPT. La rareté de cette normalisation spontanée du métabolisme parathyroïdien peut au moins en partie s'expliquer par l'utilisation d'outils très sensibles de caractérisation de ces anomalies métaboliques.

Ces 3 patients avaient une forme fruste d'hyperparathyroïdie (calcémie normale ou très faiblement augmenté pour un cas, et PTH au maximum à 81 pg/ml), ce qui conforte l'hypothèse qu'il existe un lien entre l'importance du phénotype phospho-calcique à 3 mois et la persistance des troubles à M12. [17].

Par ailleurs, l'analyse comparée de l'évolution de la calcémie et de la PTH définit une baisse parallèle de la calcémie et de la PTH chez 10 (28,6 %) patients. Chez ces patients, on peut ainsi considérer une amélioration partielle de l'hyperparathyroïdie post transplantation.

Le lien entre hyperparathyroïdie post transplantation rénale et la fonction du greffon rénal n'est pas clairement établi [20-21-22]. Dans notre population, le DFG à M12 était significativement plus bas dans le groupe de patients HPT (44,4 ± 14,6 vs 53,8 ± 16,9 ml/min/1.73m^2), alors qu'il n'était pas différent à M3. De fait, il existait une perte fonctionnelle du greffon rénal significative dans le groupe HPT, alors que la fonction du greffon rénal restait stable dans le groupe des patients sans trouble phospho-calcique.

Les facteurs significativement liés à une valeur de DFG inférieure à 40 ml/min/1.73m^2 à M12 étaient en analyse monovariée l'existence d'un rejet, le statut parathyroïdien, l'âge du donneur, celui du receveur et le type de donneur. Ni la durée d'ischémie froide, ni le caractère préemptif de la greffe, ni la présence de DSA ne sont apparus significativement associé à une valeur de DFG inférieure à ce seuil.

Le pourcentage de patients ayant une greffe préemptive était significativement inférieur dans le groupe des patients HPT, ce qui pouvait constituer un facteur confondant. Toutefois après ajustement au caractère préemptif ou non de la greffe, le statut

parathyroïdien restait un facteur de fonction du greffon à M12 (p = 0,041 en analyse bivariée).

L'absence de lien entre la greffe préemptive et la fonction rénale à 1 an est en accord avec les données de la littérature. En effet, bien que la greffe préemptive et la durée de dialyse courte sont reconnues comme des facteurs de bon pronostic sur la durée de vie des greffons [85-86], l'étude de la variation du DFG au sein d'une cohorte de 40963 patients (dont 5966 transplantés de façon préemptive), a montré que l'impact du caractère préemptif de la greffe sur la fonction rénale à 6 mois est nul, et qu'il influence moins l'évolution annuelle de la fonction rénale que l'ethnie noire, le sexe féminin, l'âge du donneur ou du receveur [87].

L'analyse multivariée, intégrant l'ensemble des facteurs retrouvés comme significativement liés à la fonction du greffon à M12, a montré qu'après ajustement, seuls l'existence d'un rejet et le statut parathyroïdien restaient significativement associés à la fonction du greffon à 1 an.

De façon intéressante, la valeur de PTH seule n'apparaissait pas liée à la fonction du greffon à M12, alors même que les causes habituelles d'HPT secondaires sont écartées de l'étude. C'est ainsi l'anomalie de la relation Ca/PTH et non la PTH seule qui est un facteur de fonction à M12.

Les mécanismes physiopathologiques expliquant l'effet délétère de l'HPT sur la fonction du greffon restent à démontrer. Une première hypothèse est celle d'un effet de l'hypercalcémie sur l'état volémique (déshydratation secondaire à une perte tubulaire de sodium et une polyurie liée à un défaut de concentration des urines). L'évolution en sens inverse de la calcémie ionisée et du DFG rendait cette hypothèse peu probable.

Une autre hypothèse est celle du développement de lésions de néphrocalcinose microscopique. De fait, des cristaux calciques étaient présents dans près d'un quart des biopsies à 12 mois dans le groupe HPT, alors qu'un seul patient du groupe Nx avait de telles lésions ($p < 0.05$). Par ailleurs, chez les patients HPT, il existait une tendance forte à l'existence d'un lien linéaire entre le débit de calciurie et l'évolution du DFG entre M3 et M12 (figure 16 ; p = 0,056).

Malgré les liens existant entre HPT et fonction du greffon rénal à M12 d'une part, et entre HPT et dépôts calciques d'autre part, nous n'avons pu démontrer directement de lien entre les lésions de néphrocalcinose et la fonction rénale : le DFG moyen chez les

patients HPT avec dépôts calciques n'était pas significativement différents des autres patients HPT, et dans la population globale, la présence de cristaux calciques n'était pas corrélée en analyse univariée à une valeur abaissée de DFG à M12. Les effectifs faibles et une sensibilité de détection des dépôts calciques basse (pas de coloration spécifique, pas de recherche systématique, partie médullaire inconstamment présente) peuvent rendre compte de la difficulté à établir ce lien.

Les données de la littérature sur cette question ne sont en outre pas univoques. Les études de Gwinner et Evenepoel [17-20], qui apportaient des arguments en faveur du rôle de l'hyperparathyroïdie sur l'apparition de ces lésions, ne mettaient pas en évidence de diminution du DFG à 1 an en leur présence. Il faut noter que le DFG dans ces études était estimé à partir de la valeur plasmatique de créatinine, ce qui peut rendre compte d'une moins bonne sensibilité à détecter une variation de DFG (les modifications de composition corporelle au cours de la première année conduisant à des variations de créatininémie indépendante de la filtration glomérulaire du greffon. tableau 5).

A contrario, dans d'autres études, l'existence de lésions de néphrocalcinose précoces semble prédictive de la survie du greffon à long terme : dans l'étude de Pinheiro et al, la lecture en lumière polarisée de biopsies réalisées dans les 3 premiers mois chez 97 patients a permis de mettre en évidence des dépôts oxalo-calciques dans les lumières tubulaires chez 51 patients. La survie rénale à 12 ans était de 74,1 % dans le groupe sans dépôt oxalo-calcique, contre 49,7 % dans celui où des cristaux étaient présents [88].

Enfin, il est intéressant de relever la prévalence importante de dépôts calciques dans notre population HPT en seulement quelques mois après la transplantation (25 % environ), ce d'autant que cette prévalence est possiblement sous-estimée (cf supra). Des données expérimentales suggèrent que les lésions tubulaires post transplantation (ischémie, rejet, infection) puissent favoriser le développement de dépôts calciques et que ces mêmes dépôts puissent retarder la cicatrisation tubulaire [23]. La fréquence augmentée de reprise retardée de fonction en cas d'hyperparathyroïdie conforte cette hypothèse[26-27].

L'analyse de la minéralisation osseuse à M3 révèle une DMO qui tendait à être plus basse au site radial dans le groupe HPT, mais non différente aux sites lombaire et fémoral, en accord les données de la littérature ayant montré la prédominance des lésions aux sites ou l'os cortical prédomine comme le radius [62].

Les variations de DMO entre 3 et 12 mois, sans différence moyenne entre les groupes, étaient très hétérogènes à l'intérieur de chaque groupe. Ceci peut s'expliquer par le grand nombre de déterminants de la minéralisation osseuse post transplantation (tableau 1).

Nos résultats plaident donc pour un retentissement lésionnel organique rénal de l'HPT, mais n'apportent pas d'arguments forts pour un retentissement important sur la minéralisation osseuse. Si ce lien entre HPT et dysfonction du greffon à long terme était confirmé par des études à plus large échelle, l'intérêt d'une intervention thérapeutique spécifique, même sur des formes frustes d'HPT autonomisée, pourrait être discuté. La discussion sur le choix du type de traitement de l'HPT dans les suites de la transplantation sort du cadre cette étude descriptive et non interventionnelle, mais nous apporterons tout de même quelques points de réflexion.

En dehors de situations où l'hypercalcémie est menaçante , il n'y a actuellement pas de réelle indication à proposer une réduction parathyroïdienne chirurgicale devant une HPT hypercalcémique au cours de la première année suivant la transplantation, ce d'autant que l'HPT peut régresser (au moins partiellement) notamment pendant cette période [11][13]. En outre, il a été montré que la parathyroïdectomie réalisée après la transplantation entraînait une perte de fonction du greffon rénal à court terme [24-28-29]. Mais comme cette perte de fonction rénale est probablement due à un mécanisme fonctionnel à court terme, elle ne constitue pas en elle même un argument contre ce traitement. En revanche les risques d'hypoparathyroïdie par exérèse accidentelle de l'ensemble du tissu parathyroïdien, ou de lésion de(s) nerf(s) récurrent(s) sont des complications rares, mais à prendre en compte avant d'envisager ce traitement à grande échelle dans ces formes frustes d'HPT.

Les travaux récents sur les conséquences fonctionnelles rénales du traitement par cinacalcet en post transplantation rénale ne sont pas tous concordants. Certains auteurs ont observé une diminution du DFG [22-38] sous ce traitement, cela possiblement par l'action tubulaire direct de la molécule qui augmente la calciurie [37]. D'autres n'ont pas retrouvé cet effet [21-39-41]. Mais la puissance de ces études est souvent limitée par les faibles effectifs, et l'absence de groupe contrôle (que ce soit sans traitement ou après traitement chirurgical).

La place du cinacalcet dans l'arsenal thérapeutique de l'HPT autonomisée pourrait en réalité être essentiellement d'ordre préventif. En effet, si l'indication actuelle de ce traitement en dialyse est l'HPT secondaire installée et sévère, les études expérimentales suggèrent qu'il pourrait prévenir l'hyperplasie et par conséquent l'autonomisation parathyroïdienne [33-35]. S'il était utilisé plus précocement au stade de l'insuffisance rénale sévère ou terminale, on peut faire l'hypothèse qu'il deviendrait un facteur protecteur du développement de l'autonomisation parathyroïdienne au lieu d'en être un facteur de risque indirect.
L'autre élément essentiel de la prévention de l'HPT post transplantation serait, dans la mesure du possible, de développer la proportion de greffes préemptives, ou après une durée de dialyse inférieure à 6 mois.

En plus de la forme habituelle d'hyperparathyroïdie post transplantation rénale, due à l'autonomisation parathyroïdienne, cette étude sur l'HPT post transplantation nous a conduit à caracériser une forme inhabituelle et jusqu'ici non décrite d'élévation de la PTH dans les suites de la transplantation rénale. En effet, nous avions exclu d'emblée les causes habituelles de stimulation de la PTH (carence en vitamine D, et IRC sévère en particulier), pour individualiser les formes d'HPT associées à une anomalie de la relation Ca/PTH. Malgré cela, 4 patients présentaient une hyperparathyroïdie avec une calcémie normale basse, ne permettant pas de retenir d'emblée le caractère pathologique de la relation Ca/PTH. En outre ces patients présentaient une calciurie basse, suggérant la possibilité d'une baisse relative de la calcémie par transfert intra-osseux de calcium, et donc une stimulation secondaire de la PTH, ce qui s 'apparenterait à un syndrome de l'os avide spontané.
En réalité, c'est l'évolution à M12 de la calcémie et de la PTH qui nous a permis de confirmer qu'il s'agissait bien d'une forme secondaire d'hyperparathyroïdie, puisque ces variables biologiques ont évolué de manière anti-parallèle (figure 19), établissant la normalité de la relation Ca/PTH chez ces patients.
L'évolution de l'état osseux entre M3 et M12 a permis d'établir que la cause de cette HPT secondaire était un phénomène d'accrétion osseuse, appelé également syndrome de l'os avide, ou Hungry Bone Syndrome. En effet, pour l'ensemble des 4 patients, la minéralisation osseuse a augmenté de façon importante, ce qui les diffère de la plupart des autres patients étudiés. Cette reminéralisation concernait surtout l'os trabéculaire

qui a augmenté pour chacun d'entre eux puisque la DMO lombaire s'améliorait dans tous les cas. L'évolution de l'os cortical était plus hétérogène : la DMO ne s'améliorait que pour 2 patients au fémur, et pour 1 seul patient au radius, mais de façon majeure.

Le syndrome de l'os avide spontané post-transplantation rénale n'avait jamais été décrit jusqu'à maintenant, pourtant il pourrait ne pas être exceptionnel puisqu'il concernait 6,4 % des patients de notre série, mais 11,8 % des 34 patients dont la PTH était supérieure à 65 pg/ml.

Ce syndrome a été décrit pour la première fois en 1948 [89]. Il est défini par une rétention osseuse du calcium, à l'origine d'une hypocalcémie parfois profonde, et donc d'une hyperparathyroïdie secondaire. Cette re-minéralisation osseuse extensive est le plus souvent la conséquence de la correction d'anomalies métaboliques qui stimulaient l'activité ostéoclastique. A la faveur de la disparition de ces anomalies métaboliques, l'activité ostéoclastique régresse alors que l'activité ostéoblastique perdure pendant des semaines voir des mois.

L'exemple le plus classique est celui du traitement chirurgical (parathyroïdectomie subtotale) de l'hyperparathyroïdie primaire [90-92] ou secondaire à l'IRC [93]. Dans l'étude de Brasier, la prévalence du HBS post parathyroïdectomie était d'environ 12 % et les facteurs de risque étaient le volume de l'adénome, l'urée, les PAL, et l'âge [90].

Les PAL peuvent rester élevées jusqu'à 6 mois après la PTX [93]. La correction concomitante d'une carence en vitamine D peut exacerber le phénomène d'accrétion osseuse [91].

D'autres facteurs déclenchants que la parathyroïdectomie ont été décrits, comme le traitement d'une thyrotoxicose [94], une levée d'immobilisation, la correction d'une acidose métabolique [95], ou encore des métastases osseuses ostéo-condensantes de cancer de la prostate [96].

Le faible nombre de patients concernés dans notre série ne nous permet pas d'individualiser le(s) mécanisme(s) étiopathogénique(s) sous-tendant ce transfert osseux de calcium.

On peut faire l'hypothèse que ce phénomène est consécutif à la levée de facteur(s) métabolique(s) associé(s) à l'insuffisance rénale chronique, et possiblement à la

correction de l'acidose métabolique [95]. Par ailleurs, il est intéressant de signaler que 2 de ces 4 patients étaient diabétiques et ont bénéficié d'une greffe combinée rein-pancréas. Les patients diabétiques dialysés étant plus à risque de développer une ostéomalacie et un os adynamique [53], il est possible que la correction simultanée des désordres métaboliques de l'IRC et du diabète favorise l'initiation de ce phénomène osseux. Par ailleurs aucun de ces patients ne recevait de corticostéroïdes, les effets de ce traitement sur l'os pourraient empêcher la survenue de ce syndrome [49].

Alors que dans la forme habituelle du syndrome de l'os avide l'hypocalcémie est profonde, dans la forme post transplantation que nous décrivons l'hypocalcémie est relative. Cette forme de hungry bone syndrome à hypocalcémie relative a déjà été décrite après parathyroïdectomie pour HPT primaire, où c'est l'augmentation marquée de la DMO qui confirmait le diagnostic [97]. Ce constat pourrait s'expliquer chez nos patients par le décalage vers la droite de la relation calcium-PTH due à un certain degré d'autonomisation parathyroïdienne associée : la calcémie qui parait normale est en réalité à un niveau inférieur au seuil où la synthèse de PTH est stimulée. Dans cette situation la PTH ne se normalise qu'à la fin du processus d'accrétion osseuse, après plusieurs semaines lorsque la calcémie revient à un niveau normal haut voir augmenté.

Ainsi, il est possible que ce phénomène de transfert osseux de calcium post transplantation rénale soit plus fréquent mais masqué notamment par l'association d'une anomalie primitive parathyroïdienne. Ceci pourrait être une des explications à l'hétérogénéité de l'évolution osseuse au cours de la première année au sein des patients HPT (ce qui les diffère des HPT primitive en situation de fonction rénale normale), ainsi qu'une certaine dissociation entre les valeurs de calcémie et de PTH (les formes d'HPT à calcémie normale haute étant fréquentes)

Aucune donnée ne nous permet d'établir que l'augmentation de densité minérale osseuse chez nos patients s'accompagne d'une correction de l'architecture de l'os.

Une étude histomorphométrique ou par pQCT permettrait de répondre à cette question.

Une étude à plus large échelle est aussi nécessaire pour déterminer de façon plus précise l'incidence de ce syndrome, ses facteurs prédisposant, ainsi que l'évolution osseuse en terme de diminution de l'incidence des fractures.

Enfin, l'identification de cette forme particulière d'hyperparathyroïdie en post transplantation rénale est importante car la prise en charge thérapeutique en est

nettement distincte de celles de l'HPT autonomisée. Il n'y a à l'évidence pas d'indication à un traitement radical chirurgical ou médical de type cinacalcet. Une prise en charge thérapeutique similaire à celle proposée dans les autres formes de syndrome de l'os avide semble licite, même si bien évidemment non validée ici. Elle associe une supplémentation en calcium et le maintien des stocks corrects en 25OHvit-D, pour favoriser le processus de minéralisation.

V) CONCLUSION

L'amélioration importante de la survie rénale précoce en post transplantation, avec la diminution de l'incidence du rejet aigu, renforce l'intérêt pour les complications non immunologiques de la greffe en général, et du métabolisme minéral et osseux en particulier.

De fait, l'incidence de l'hyperparathyroïdie autonomisée post transplantation reste élevée. Ainsi, dans notre cohorte, elle concernait 45 % des patients de la population étudiée. En outre, cette autonomisation de la fonction parathyroïdienne est souvent fruste et non diagnostiquée par les critères diagnostiques habituels que sont l'association d'une hypercalcémie totale et d'une PTH élevée.

Les facteurs de risque de cette hyperparathyroïdie se résumaient ici à la prise de cinacalcet avant la greffe, témoin indirect de l'importance de l'HPT secondaire, et à la durée de dialyse, dont on sait qu'elle augmente régulièrement avec l'augmentation du nombre de patients sur liste d'attente.

En dehors des situations d'hypercalcémie menaçante, la problématique principale de cette anomalie de la relation Ca/PTH est son retentissement rénal et osseux. Dans notre étude, l'existence d'une hyperparathyroïdie par anomalie de la relation Ca/PTH est apparue comme un facteur important de fonction du greffon à un an de la greffe, puisque le seul autre facteur indépendant de fonction à M12 retrouvé était l'existence d'un rejet aigu. Le mécanisme sous-jacent à cette dysfonction du greffon reste à déterminer, mais l'association de l'HPT avec la présence de calcifications tissulaires rénales et avec le débit de calciurie suggère un mécanisme direct par dépôts calciques. Ceci pourrait constituer en soit une indication à une prise en charge thérapeutique de l'HPT, en cas de dégradation de la fonction du greffon sans autre explication évidente.

Le retentissement osseux de l'HPT autonomisée, au moins sur la première année, semble moins évident, puisque les différences de DMO avec les patients sans anomalie parathyroïdienne paraissaient très modérées et limitées au site radial. En outre, ces différences pourraient n'être que le reflet de l'importance de l'HPT secondaire avant transplantation, car présentes dans le suites immédiates de la transplantation.

Quoi qu'il en soit, la prise en charge thérapeutique de l'HPT autonomisée dans le suites de la transplantation reste encore non totalement définie, hors situation d'hypercalcémie menaçante. En particulier, la place du cinacalcet dans cette indication

n'est pas claire, car si l'effet sur la calcémie est évident, l'intérêt sur l'amélioration de la densité minérale osseuse n'est pas établi formellement à ce jour et nécessite des études à large échelle, ce d'autant que ce traitement pourrait également impacter négativement la fonction du greffon.

L 'ensemble de ces éléments conduit à privilégier la prise en charge médicale des troubles phospho-calciques en dialyse, pour prévenir l'autonomisation de l'HPT secondaire, éventuellement par l'utilisation plus précoce du cinacalcet, comme le suggèrent des données préliminaires chez l'homme et chez l'animal .

L'hétérogénité de l'évolution osseuse au cours de la première année suivant la transplantation chez les patients ayant une hyperparathyroïdie autonomisée apparaît différente de celle des hyperparathyroïdies primaires chez les sujets normo-rénaux. Ceci reflète probablement le nombre importants de facteurs interférant avec la minéralisation osseuse chez le patient transplanté (traitements immunosuppresseurs, immobilisation, modification du poids, correction de troubles métaboliques,…). De fait, l'analyse fine du métabolisme phospho-calcique nous a conduit à mettre en évidence chez un nombre limité de patients un phénomène d'accrétion osseuse importante post greffe avec hyperparathyroïdie secondaire, proche de celui du syndrome d'os avide spontané décrit après lever d'immobilisation, ou dans les suites du traitement d'une hyperthyroïdie, entre autres. Si la prévalence d'un tel trouble semble faible, c'est possiblement parce qu'il est intriqué avec les autres déterminants de l'élévation de la PTH, et en particulier l'HPT autonomisée.

L'étiologie de ce syndrome reste hypothétique, une origine multifactorielle est probable. Des études à plus long terme et sur un plus grand nombre de patients sont nécessaires pour en préciser son origine, et déterminer si cette accrétion osseuse permet de diminuer l'incidence des fractures après la greffe.

VI) REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

[1] Peacock M. Calcium metabolism in health and disease. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5 Suppl 1:S23-30.
[2] Riccardi D, Brown EM. Physiology and pathophysiology of the calcium-sensing receptor in the kidney. Am J Physiol Renal Physiol 2010;298:F485-99.
[3] Kumar R, Thompson JR. The regulation of parathyroid hormone secretion and synthesis. J Am Soc Nephrol 2011;22:216-24.
[4] Fraser WD. Hyperparathyroidism. Lancet 2009;374:145-58.
[5] Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. N Engl J Med 2000;343:1863-75.
[6] Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ. Calcium absorption across epithelia. Physiol Rev 2005;85:373-422.
[7] Gaasbeek A, Meinders AE. Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment. Am J Med 2005;118:1094-101.
[8] Prie D, Urena Torres P, Friedlander G. Latest findings in phosphate homeostasis. Kidney Int 2009;75:882-9.
[9] Komaba H, Fukagawa M. FGF23-parathyroid interaction: implications in chronic kidney disease. Kidney Int 2010;77:292-8.
[10] Bergwitz C, Juppner H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23. Annu Rev Med 2010;61:91-104.
[11] Copley JB, Wuthrich RP. Therapeutic management of post-kidney transplant hyperparathyroidism. Clin Transplant 2011;25:24-39.
[12] Drueke TB. Cell biology of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. J Am Soc Nephrol 2000;11:1141-52.
[13] Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Bammens B, Vanrenterghem Y. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. Nephrol Dial Transplant 2004;19:1281-7.
[14] Bonarek H, Merville P, Bonarek M, Moreau K, Morel D, Aparicio M, et al. Reduced parathyroid functional mass after successful kidney transplantation. Kidney Int 1999;56:642-9.
[15] Messa P, Sindici C, Cannella G, Miotti V, Risaliti A, Gropuzzo M, et al. Persistent secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. Kidney Int 1998;54:1704-13.
[16] Evenepoel P, Van Den Bergh B, Naesens M, De Jonge H, Bammens B, Claes K, et al. Calcium metabolism in the early posttransplantation period. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:665-72.
[17] Gwinner W, Suppa S, Mengel M, Hoy L, Kreipe HH, Haller H, et al. Early calcification of renal allografts detected by protocol biopsies: causes and clinical implications. Am J Transplant 2005;5:1934-41.
[18] Boudville NC, Hodsman AB. Renal function and 25-hydroxyvitamin D concentrations predict parathyroid hormone levels in renal transplant patients. Nephrol Dial Transplant 2006;21:2621-4.
[19] Evenepoel P, Bammens B, Claes K, Kuypers D, Meijers BK, Vanrenterghem Y. Measuring total blood calcium displays a low sensitivity for the diagnosis of hypercalcemia in incident renal transplant recipients. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5:2085-92.

[20] Evenepoel P, Lerut E, Naesens M, Bammens B, Claes K, Kuypers D, et al. Localization, etiology and impact of calcium phosphate deposits in renal allografts. Am J Transplant 2009;9:2470-8.
[21] Courbebaisse M, Diet C, Timsit MO, Mamzer MF, Thervet E, Noel LH, et al. Effects of cinacalcet in renal transplant patients with hyperparathyroidism. Am J Nephrol 2012;35:341-8.
[22] Schwarz A, Merkel S, Leitolf H, Haller H. The effect of cinacalcet on bone remodeling and renal function in transplant patients with persistent hyperparathyroidism. Transplantation 2011;91:560-5.
[23] Vervaet BA, Verhulst A, D'Haese PC, De Broe ME. Nephrocalcinosis: new insights into mechanisms and consequences. Nephrol Dial Transplant 2009;24:2030-5.
[24] Schwarz A, Rustien G, Merkel S, Radermacher J, Haller H. Decreased renal transplant function after parathyroidectomy. Nephrol Dial Transplant 2007;22:584-91.
[25] Massfelder T, Parekh N, Endlich K, Saussine C, Steinhausen M, Helwig JJ. Effect of intrarenally infused parathyroid hormone-related protein on renal blood flow and glomerular filtration rate in the anaesthetized rat. Br J Pharmacol 1996;118:1995-2000.
[26] Boom H, Mallat MJ, de Fijter JW, Paul LC, Bruijn JA, van Es LA. Calcium levels as a risk factor for delayed graft function. Transplantation 2004;77:868-73.
[27] Traindl O, Langle F, Reading S, Franz M, Watschinger B, Klauser R, et al. Secondary hyperparathyroidism and acute tubular necrosis following renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 1993;8:173-6.
[28] Kandil E, Florman S, Alabbas H, Abdullah O, McGee J, Noureldine S, et al. Exploring the effect of parathyroidectomy for tertiary hyperparathyroidism after kidney transplantation. Am J Med Sci 2010;339:420-4.
[29] Evenepoel P, Claes K, Kuypers DR, Debruyne F, Vanrenterghem Y. Parathyroidectomy after successful kidney transplantation: a single centre study. Nephrol Dial Transplant 2007;22:1730-7.
[30] Schmid T, Muller P, Spelsberg F. Parathyroidectomy after renal transplantation: a retrospective analysis of long-term outcome. Nephrol Dial Transplant 1997;12:2393-6.
[31] Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, Turner SA, Avram MM, Suranyi MG, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. N Engl J Med 2004;350:1516-25.
[32] Nemeth EF, Steffey ME, Hammerland LG, Hung BC, Van Wagenen BC, DelMar EG, et al. Calcimimetics with potent and selective activity on the parathyroid calcium receptor. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95:4040-5.
[33] Colloton M, Shatzen E, Miller G, Stehman-Breen C, Wada M, Lacey D, et al. Cinacalcet HCl attenuates parathyroid hyperplasia in a rat model of secondary hyperparathyroidism. Kidney Int 2005;67:467-76.
[34] Chin J, Miller SC, Wada M, Nagano N, Nemeth EF, Fox J. Activation of the calcium receptor by a calcimimetic compound halts the progression of secondary hyperparathyroidism in uremic rats. J Am Soc Nephrol 2000;11:903-11.
[35] Komaba H, Nakanishi S, Fujimori A, Tanaka M, Shin J, Shibuya K, et al. Cinacalcet effectively reduces parathyroid hormone secretion and gland volume regardless of pretreatment gland size in patients with secondary hyperparathyroidism. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5:2305-14.
[36] Huang C, Miller RT. Regulation of renal ion transport by the calcium-sensing receptor: an update. Curr Opin Nephrol Hypertens 2007;16:437-43.

[37] Borchhardt KA, Heinzl H, Mayerwoger E, Horl WH, Haas M, Sunder-Plassmann G. Cinacalcet increases calcium excretion in hypercalcemic hyperparathyroidism after kidney transplantation. Transplantation 2008;86:919-24.
[38] Kruse AE, Eisenberger U, Frey FJ, Mohaupt MG. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in renal transplant patients with persistent hyperparathyroidism. Nephrol Dial Transplant 2005;20:1311-4.
[39] Srinivas TR, Schold JD, Womer KL, Kaplan B, Howard RJ, Bucci CM, et al. Improvement in hypercalcemia with cinacalcet after kidney transplantation. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1:323-6.
[40] Bergua C, Torregrosa JV, Fuster D, Gutierrez-Dalmau A, Oppenheimer F, Campistol JM. Effect of cinacalcet on hypercalcemia and bone mineral density in renal transplanted patients with secondary hyperparathyroidism. Transplantation 2008;86:413-7.
[41] Serra AL, Schwarz AA, Wick FH, Marti HP, Wuthrich RP. Successful treatment of hypercalcemia with cinacalcet in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. Nephrol Dial Transplant 2005;20:1315-9.
[42] Borchhardt KA, Diarra D, Sulzbacher I, Benesch T, Haas M, Sunder-Plassmann G. Cinacalcet decreases bone formation rate in hypercalcemic hyperparathyroidism after kidney transplantation. Am J Nephrol 2010;31:482-9.
[43] Cho ME, Duan Z, Chamberlain CE, Reynolds JC, Ring MS, Mannon RB. Cinacalcet improves bone density in post-kidney transplant hyperparathyroidism. Transplant Proc 2010;42:3554-8.
[44] Kunzendorf U, Kramer BK, Arns W, Braun J, Grossmann J, Pietruck F, et al. Bone disease after renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 2008;23:450-8.
[45] Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2006;69:1945-53.
[46] Malluche HH, Mawad HW, Monier-Faugere MC. Renal osteodystrophy in the first decade of the new millennium: analysis of 630 bone biopsies in black and white patients. J Bone Miner Res 2011;26:1368-76.
[47] Rojas E, Carlini RG, Clesca P, Arminio A, Suniaga O, De Elguezabal K, et al. The pathogenesis of osteodystrophy after renal transplantation as detected by early alterations in bone remodeling. Kidney Int 2003;63:1915-23.
[48] Carlini RG, Rojas E, Weisinger JR, Lopez M, Martinis R, Arminio A, et al. Bone disease in patients with long-term renal transplantation and normal renal function. Am J Kidney Dis 2000;36:160-6.
[49] Moe SM. The treatment of steroid-induced bone loss in transplantation. Curr Opin Nephrol Hypertens 1997;6:544-9.
[50] Ball AM, Gillen DL, Sherrard D, Weiss NS, Emerson SS, Seliger SL, et al. Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients. JAMA 2002;288:3014-8.
[51] Vautour LM, Melton LJ, 3rd, Clarke BL, Achenbach SJ, Oberg AL, McCarthy JT. Long-term fracture risk following renal transplantation: a population-based study. Osteoporos Int 2004;15:160-7.
[52] Lim WH, Coates PS, Russ GR, Coates PT. Hyperparathyroidism and vitamin D deficiency predispose to bone loss in renal transplant recipients. Transplantation 2009;88:678-83.
[53] Lim DS, Kee TY, Fook-Chong S, Zhang RF, Chandran M. Prevalence and patterns of bone loss in the first year after renal transplant in South East Asian patients. Transplantation 2011;92:557-63.

[54] O'Shaughnessy EA, Dahl DC, Smith CL, Kasiske BL. Risk factors for fractures in kidney transplantation. Transplantation 2002;74:362-6.
[55] Akaberi S, Simonsen O, Lindergard B, Nyberg G. Can DXA predict fractures in renal transplant patients? Am J Transplant 2008;8:2647-51.
[56] Kanaan N, Claes K, Devogelaer JP, Vanderschueren D, Depresseux G, Goffin E, et al. Fibroblast growth factor-23 and parathyroid hormone are associated with post-transplant bone mineral density loss. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5:1887-92.
[57] Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, Wang O, Genant HK, Eriksen EF. Recombinant human parathyroid hormone (1-34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. J Bone Miner Res 2003;18:1932-41.
[58] Lewin E, Olgaard K. Parathyroidectomy vs calcimimetics for treatment of persistent hyperparathyroidism after kidney transplantation. Nephrol Dial Transplant 2006;21:1766-9.
[59] Nickolas TL, Stein E, Cohen A, Thomas V, Staron RB, McMahon DJ, et al. Bone mass and microarchitecture in CKD patients with fracture. J Am Soc Nephrol 2010;21:1371-80.
[60] Borchhardt K, Sulzbacher I, Benesch T, Fodinger M, Sunder-Plassmann G, Haas M. Low-turnover bone disease in hypercalcemic hyperparathyroidism after kidney transplantation. Am J Transplant 2007;7:2515-21.
[61] Akaberi S, Lindergard B, Simonsen O, Nyberg G. Impact of parathyroid hormone on bone density in long-term renal transplant patients with good graft function. Transplantation 2006;82:749-52.
[62] Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, Dubovsky EV, Curtis JJ, Quarles LD. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. N Engl J Med 1991;325:544-50.
[63] Durieux S, Mercadal L, Orcel P, Dao H, Rioux C, Bernard M, et al. Bone mineral density and fracture prevalence in long-term kidney graft recipients. Transplantation 2002;74:496-500.
[64] KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl 2009:S1-130.
[65] Grotz WH, Mundinger FA, Gugel B, Exner V, Kirste G, Schollmeyer PJ. Bone fracture and osteodensitometry with dual energy X-ray absorptiometry in kidney transplant recipients. Transplantation 1994;58:912-5.
[66] Ott SM. Histomorphometric measurements of bone turnover, mineralization, and volume. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3 Suppl 3:S151-6.
[67] Bacchetta J, Boutroy S, Vilayphiou N, Juillard L, Guebre-Egziabher F, Rognant N, et al. Early impairment of trabecular microarchitecture assessed with HR-pQCT in patients with stage II-IV chronic kidney disease. J Bone Miner Res 2010;25:849-57.
[68] Jamal SA, Cheung AM, West SL, Lok CE. Bone mineral density by DXA and HR pQCT can discriminate fracture status in men and women with stages 3 to 5 chronic kidney disease. Osteoporos Int 2012.
[69] Oschatz E, Benesch T, Kodras K, Hoffmann U, Haas M. Changes of coronary calcification after kidney transplantation. Am J Kidney Dis 2006;48:307-13.
[70] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:1911-30.
[71] Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. N Engl J Med 2011;364:248-54.

[72] Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. JAMA 2005;294:2336-41.
[73] Durazo-Arvizu RA, Dawson-Hughes B, Sempos CT, Yetley EA, Looker AC, Cao G, et al. Three-phase model harmonizes estimates of the maximal suppression of parathyroid hormone by 25-hydroxyvitamin D in persons 65 years of age and older. J Nutr 2010;140:595-9.
[74] Okazaki R, Sugimoto T, Kaji H, Fujii Y, Shiraki M, Inoue D, et al. Vitamin D insufficiency defined by serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone before and after oral vitamin D load in Japanese subjects. J Bone Miner Metab 2011;29:103-10.
[75] Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. Lancet 2007;370:657-66.
[76] Melhus H, Snellman G, Gedeborg R, Byberg L, Berglund L, Mallmin H, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and fracture risk in a community-based cohort of elderly men in Sweden. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:2637-45.
[77] Priemel M, von Domarus C, Klatte TO, Kessler S, Schlie J, Meier S, et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. J Bone Miner Res 2010;25:305-12.
[78] Stavroulopoulos A, Cassidy MJ, Porter CJ, Hosking DJ, Roe SD. Vitamin D status in renal transplant recipients. Am J Transplant 2007;7:2546-52.
[79] K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39:S1-266.
[80] Brochner-Mortensen J. A simple method for the determination of glomerular filtration rate. Scand J Clin Lab Invest 1972;30:271-4.
[81] Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. Clin Chem 2007;53:766-72.
[82] Walton RJ, Bijvoet OL. Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration. Lancet 1975;2:309-10.
[83] Rapport annuel de l'Agence de la Biomédecine. http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2010/donnees/organes/06-rein/pdf/rein.pdf 2010.
[84] Goldsmith DJ, Covic A, Fouque D, Locatelli F, Olgaard K, Rodriguez M, et al. Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guidelines: a European Renal Best Practice (ERBP) commentary statement. Nephrol Dial Transplant 2010;25:3823-31.
[85] Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. N Engl J Med 2001;344:726-31.
[86] Goldfarb-Rumyantzev A, Hurdle JF, Scandling J, Wang Z, Baird B, Barenbaum L, et al. Duration of end-stage renal disease and kidney transplant outcome. Nephrol Dial Transplant 2005;20:167-75.
[87] Gill JS, Tonelli M, Johnson N, Pereira BJ. Why do preemptive kidney transplant recipients have an allograft survival advantage? Transplantation 2004;78:873-9.
[88] Pinheiro HS, Camara NO, Osaki KS, De Moura LA, Pacheco-Silva A. Early presence of calcium oxalate deposition in kidney graft biopsies is associated with poor long-term graft survival. Am J Transplant 2005;5:323-9.

[89] Albright F REJ. The parathyroid glands and metabolic bone disease.: Baltimore: William and Wilkins; 1948.
[90] Brasier AR, Nussbaum SR. Hungry bone syndrome: clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery. Am J Med 1988;84:654-60.
[91] Yesilkaya E, Cinaz P, Bideci A, Camurdan O, Demirel F, Demircan S. Hungry bone syndrome after parathyroidectomy caused by an ectopic parathyroid adenoma. J Bone Miner Metab 2009;27:101-4.
[92] Hardoff R, Frajewicki V. Bone scintigraphy in hungry bone syndrome following parathyroidectomy. J Nucl Med 1996;37:1371-3.
[93] Miles AM, Markell MS, Sumrani N, Hong J, Friedman EA. Severe hyperparathyroidism associated with prolonged hungry bone syndrome in a renal transplant recipient. J Am Soc Nephrol 1997;8:1626-31.
[94] Grieff M. The hungry bone syndrome after medical treatment of thyrotoxicosis. Ann Intern Med 2003;139:706-7.
[95] Frisch LS, Mimouni F. Hypomagnesemia following correction of metabolic acidosis: a case of hungry bones. J Am Coll Nutr 1993;12:710-3.
[96] Berruti A, Dogliotti L, Tucci M, Scarpa RM, Angeli A. Hyperparathyroidism due to the so-called bone hunger syndrome in prostate cancer patients. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:1910-1; author reply 1.
[97] Smith D, Murray BF, McDermott E, O'Shea D, McKenna MJ, McKenna TJ. Hungry bones without hypocalcaemia following parathyroidectomy. J Bone Miner Metab 2005;23:514-5.

RESUME

Les troubles phospho-calciques post transplantation rénale (TR) sont fréquents et en rapport avec une hyperparathyroïdie (HPT) autonomisée développée au stade d'IRC terminale. L'objet de ce travail consiste en l'analyse rétrospective des déterminants et des conséquences de l'HPT sur la fonction rénale et le métabolisme osseux, 3 et 12 mois après TR. Les patients ayant une élévation de la PTH 2aire à une carence en vitamine D ou une IRC sévère étaient exclus.

A M3, 39 patients avaient une relation Ca/PTH normale (groupe Nx), et 35 présentaient une HPT autonomisée (groupe HPT), confirmant l'importante prévalence du trouble. Les facteurs explicatifs de ce trouble étaient la prise de cinacalcet avant TR et une durée de dialyse supérieure à 6 mois. A M12 le DFG mesuré dans le groupe HPT était de 20 % inférieur à celui du groupe Nx (44,4 ± 14,6 vs 53,8 ± 16,9 ml/min/1.73m^2; p = 0,01). En analyse multivariée, l'HPT autonomisée était, avec le rejet, le seul facteur expliquant un DFG < 40 ml/min/1.73m^2 à M12. L'effet de l'HPT sur la fonction rénale pourrait être du à des lésions de néphrocalcinose microscopique présentes chez 24 % des patients du groupe HPT contre 3 % dans le groupe Nx.

L'analyse des déterminants de l'élévation de la PTH a permis d'individualiser un groupe minoritaire de patients (11 % de ceux avec PTH > 65 pg/ml), non classés dans les groupes HPT et Nx, présentant à M3 une HPT 2aire à calcémie normale basse avec hypocalciurie, sans carence en vitamine D, suggérant un transfert intra osseux de calcium. Ce tableau d'os avide spontané a été confirmé par l'évolution anti-parallèle de la calcémie et de la PTH à M12, ainsi que par l'augmentation moyenne importante de la densité minérale osseuse. Cette forme d'HPT secondaire n'avait jamais été décrite après TR. Une étude à plus large échelle est nécessaire pour en déterminer les causes, sa prévalence exacte, seule ou associée à d'autres troubles parathyroïdiens, et ses conséquences sur le phénotype osseux à long terme.

DISCIPLINE - SPECIALITE DOCTORALE : Médecine- Néphrologie

MOTS CLES : Transplantation rénale, hyperparathyroïdie, hypercalcémie, DFG débit de filtration glomérulaire, syndrome de l'os avide.

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R

Faculté de Médecine PARIS DESCARTES, 15 rue de l'Ecole de Médecine, Paris cedex 06