HAL
open science

L'ostéodystrophie rénale : physiopathologie, diagnostic et traitement

Alexandra Cohen

To cite this version:

Alexandra Cohen. L'ostéodystrophie rénale : physiopathologie, diagnostic et traitement. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01988224

HAL Id: dumas-01988224

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01988224

Submitted on 21 Jan 2019

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.

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE UFR DE PHARMACIE

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 27 juin 2017

Par Alexandra Cohen

L'OSTEODYSTROPHIE RÉNALE : PHYSIOPATHOLOGIE, DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT.

JURY :

Président : Madame Catherine Demailly

Membres : Monsieur Said Kamel

Madame Karine Guyon-Lamirand

« Les neuf dixièmes de notre bonheur reposent sur la santé. Avec elle, tout devient source de plaisir. »

Arthur Schopenhauer

Remerciements

Je souhaite profiter de cet avant propos pour remercier les personnes sans lesquelles cette thèse n'aurait vu le jour.

Premièrement mon Directeur de thèse, Monsieur Said KAMEL dont l'accompagnement et les conseils ont été précieux. Je remercie également la présidente du Jury Madame Catherine DEMAILLY de bien avoir accepté ce rôle et Madame Karine GUYON-LAMIRAND de m'avoir accueillie au sein de sa pharmacie et transmis son expérience enrichissante et bénéfique.

J'en profite pour remercier le Professeur Serge FERRARI et Madame Maude GERBAIX qui ont eu la gentillesse de m'inviter dans le service des maladies osseuses des hôpitaux de Genève où nous avons pu analyser une biopsie osseuse et donner ainsi une dimension pratique et concrète à mes travaux.

Je remercie Monsieur Nicolas ANGELLOZ dont les formations nutritionnelles et micro-nutritionelles m'ont captivée et donnée l'inspiration de ma troisième partie. Je remercie chaleureusement l'équipe de la Pharmacie du Vieil Annecy pour leurs encouragements. Tout particulièrement Madame Mathilde PALIX, pharmacien titulaire et Madame Isabelle PERCIE du SERT pour leur aide, leur soutien et leur intérêt.

Enfin, je souhaite remercier mes amies Chloé HODONOU et Céline GHESQUIERE pour leur présence, leur amitié malgré la distance qui nous sépare. Mes chers parents de m'avoir accompagné et épaulé pendant ces six années, mon père pour m'avoir inculqué la valeur du travail, la rigueur et donné la motivation. Je remercie tout particulièrement ma mère pour les relectures et sa patience à toute épreuve. Mon grand frère pour son aide précieuse notamment en anglais et son soutien si important à mes yeux. Enfin je remercie mon ami pour sa présence durant ces années d'études, ses encouragements et surtout sa grande patience. Sans eux, je n'aurais certainement pas mené à bout cette thèse, je les remercie infiniment.

Table des matières

Liste des figures **5**

Liste des tableaux **8**

Liste des abréviations **10**

Introduction **13**

Partie 1 : Insuffisance rénale chronique **15**

- **I. Introduction** **15**
- **II. Le rein** **15**
  - a. Anatomie du rein 15
  - b. Physiopathologie normale du rein 17
- **III. Physiopathologie** **18**
  - a. Définition 18
  - b. Principales causes 20
  - c. Valeurs normales du DFG en fonction du sexe et de l'âge 21
- **IV. Epidémiologie** **22**
  - a. Prévalence de l'IRC 22
  - b. Prévalence de l'IRT 24
  - c. Incidence de l'IRC 24
  - d. Incidence de l'IRT 26
- **V. Diagnostic** **28**
  - a. Estimation du DFG 28
  - b. Examens cliniques et paracliniques 29
  - c. Imagerie 30
- **VI. Conséquences** **31**
  - a. Syndrome urémique 31
  - b. Complications cardiovasculaires 32
  - c. Complications hématologiques et immunologiques 33
  - d. Trouble de l'équilibre acido-basique : acidose 34
  - e. Dénutrition protéino-énergetique 34
- **VII. Conclusion** **34**

Partie 2 : Ostéodystrophies rénales **36**

- **I. Introduction** **36**
- **II. Anomalies du métabolisme phosphocalcique et osseux** **36**
  - a. Régulation de la calcémie 37
  - b. Régulation de la phosphatémie 39
  - c. Hyperparathyroïdie secondaire 42
- **III. Ostéodystrophies rénales** **44**
  - a. Définition 44
  - b. Physiopathologie 46
  - c. Ostéite fibreuse 49

d. Ostéopathie adynamique 51
e. Ostéomalacie 54
f. Pertes osseuses et ostéoporose 56
IV. Diagnostic du statut osseux 58
a. Symptomatologie clinique 58
b. Examens biochimiques 59
c. Examens radiologiques 63
d. Biopsie osseuse 66
V. Conclusion 69

Partie 3 : Traitements et prévention nutritionnelle 70
I. Introduction 70
II. Traitement médicamenteux 70
a. Ostéite fibreuse 70
1. Traitement hyperphosphorémie 70
2. Traitement hypocalcémie 72
3. Traitement agissant sur la PTH 72
b. Ostéomalacie 74
c. Ostéoporose 75
d. Ostéopathie adynamique 77
III. Prévention nutritionnelle, rôle du pharmacien au comptoir 79
a. Acidose métabolique 79
b. Stress oxydatif 82
c. Absorption calcium, phosphore et vitamine D 87
IV. Cas clinique : analyse d'une biopsie osseuse 90
a. Clinique 90
b. Biopsie osseuse 90
c. Résultats 96
V. Conclusion 96

Conclusion 98

Références bibliographiques 100

Liste des figures

Figure 1 : Anatomie et vascularisation. [1]

Figure 2 : Formation de l'urine.

Figure 3 : Evolution des valeurs normales de la créatininémie et du DFG en fonction de l'âge dans les deux sexes. [4]

Figure 4 : Taux de prévalence standardisé des différentes catégories de DFG. [6]

Figure 5 : Prévalence des traitements de suppléance par millions d'habitants. [7]

Figure 6 : Incidence annuelle de l'IRC selon l'âge et le sexe. [8]

Figure 7 : Incidence 2005 de l'IRT dans 13 régions. [10]

Figure 8 : Principales toxines urémiques classées et effets biologiques. [4]

Figure 9 : Régulation de calcium. [19]

Figure 10 : Régulation normale de la phosphatémie. [20]

Figure 11 : Régulation anormale de la phosphatémie lors de l'IRC. [20]

Figure 12 : Régulation de la production du FGF23 et ses actions. [18]

Figure 13 : Mécanisme de l'hyperparathyroïdie secondaire. [22]

Figure 14 : Mécanisme de la perte osseuse due à l'insuffisance rénale chronique. [27]

Figure 15 : Système de classification de l'histomorphométrie osseuse. [29]

Figure 16 : Remodelage osseux. [30]

Figure 17 : Résultats de l'étude Malluche. [34]

Figure 18 : Histologie d'une ostéopathie adynamique. [35]

Figure 19 : Activation de la voie Wnt. [37]

Figure 20 : Augmentation de l'épaisseur des bordures ostéoïdes lors d'une ostéomalacie. [35]

Figure 21 : Aspect microscopique en 3 dimensions d'un os normal et d'un os ostéoporotique.

[49]

Figure 22 : Aspect en baguettes de tambour au niveau des deux pouces. [35]

Figure 23 : Erosions au niveau de la deuxième phalange. [35]

Figure 24 : Densification des plateaux vertébraux. [35]

Figure 25 : Stries de Looser-Milkman. [35]

Figure 26 : Bassin en cœur de carte à jouer. [35]

Figure 27 : Biopsie d'une ostéite fibreuse. Coloration trichrome de Goldner, x100. [35]

Figure 28 : Ostéomalacie à la coloration solochrome cyanine R, x100. [35]

Figure 29 : Ostéopathie adynamique, aspect d'os mort. [35]

Figure 30 : Incidence de nouvelles fractures vertébrales. [83]

Figure 31 : Densité minérale osseuse mesurée par DEXA du rachis après 6 mois de traitement par tériparatide. [84]

Figure 32 : Expression du gène SOST lors des ostéodystrophies. [85]

Figure 33 : Conséquences osseuses de l'acidose métabolique. [86]

Figure 34 : Représentation de la charge rénale potentielle. [87]

Figure 35 : Impact du stress oxydatif, lésions cellulaire et tissulaires. [88]

Figure 36 : Corrélation entre consommation de lycopène et stress oxydatif. [88]

Figure 37 : Principales sources de vitamine D. [97]

Figure 38 : Localisation pour effectuer la biopsie osseuse. [99]

Figure 39 : Trocart de Meunier. [99]

Figure 40 : Echantillon de la biopsie dans MMA.

Figure 41 : Micro-tomographe et image 3D de l'échantillon.

Figure 42 : Coloration Bleu de Toluidine (x10).

Figure 43 : Coloration Trichrome de Golner modifié (x10) en lumière blanche.

Figure 44 : Marquage à la tétracycline Wolff hydrochloride 250 mg.

Figure 45 : Coloration TRAP (x10) en lumière blanche.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Définition des différents stades de l'insuffisance rénale.

Tableau 2 : Classification des lésions osseuses de l'ostéodystrophie rénale.

Tableau 3 : Marqueurs biologiques mesurés dans le sang et les urines spécifiques de la formation ou résorption osseuse.

Tableau 4 : Liste des aliments ayant un indice ORAC élevé.

Tableau 5 : Conseiller l'alimentation antioxydante au comptoir.

Listes des abréviations

- 1,25diOH vitamine D : calcitriol
- 25-OH vitamine D : calcidiol
- AcCa : acétate de calcium
- ADN : acide désoxyribonucléique
- AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien
- ANAES : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
- ARN m : acide ribonucléique messager
- ATCD : antécédents
- BMP : Bone morphogenetic protein
- Ca : calcium
- CaCO3 : carbonate de calcium
- CaSR : récepteur sensible au calcium
- CV : cardiovasculaire
- DEXA : Dual energy X-ray absorptiometry
- DFG : débit de filtration glomérulaire
- DMO : densité minérale osseuse
- EPO : érythropoïétine
- FGF23 : fibroblast growth factor 23
- γGT : glutamyl transpeptidases
- GH : growth hormone
- H+ : protons
- H2O2 : peroxyde d'hydrogène
- HAS : haute autorité de santé
- HbA1c : hémoglobine glyquée
- HCO3- : bicarbonates
- HTA : hypertension artérielle
- IDMS : integrated database management system
- IGF-1 : insulin like growth factor 1
- IL 6 : interleukine 6
- IRC : insuffisance rénale chronique

- IRM : imagerie par résonance magnétique
- IRT : insuffisance rénale terminale
- IRTT : insuffisance rénale terminale traitée
- IU : infection urinaire
- KDIGO : Kidney disease : improving global outcomes
- LRP5 : LDL Receptor related protein 5
- LSN : limite supérieure normale
- MDRD : Modification of Diet in Renal Disease
- NPT2 : co transporteur sodium-phosphate
- OC : ostéocalcine
- OPA : ostéopathie adynamique
- OPG : ostéoprotégérine
- ORAC : oxygen radical absorbance capacity
- PA : pression artérielle
- PA : phosphatase alcaline
- PAO : phosphatase alcaline osseuse
- Pmh : par million d'habitants
- PNNS 4 : plan national nutrition santé
- PRAL : potential renal acid load
- PTH : parathormone
- RANK L : receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand
- REIN : Réseau Epidémiologique et Information en Néphrologie
- ROS : produits dérivés réactifs à l'oxygène
- SRA : système rénine angiotensine
- TGF β : transforming growth factor
- TMO-MRC : Troubles minéraux et osseux de la maladie rénale chronique
- TNF α : Tumor necrosis factor
- TRVP6 : transient receptor potential vanilloïde 6
- TRAP : phosphatase acide résistant au tartrate
- SOD : superoxyde dismutase
- VDBP : vitamin D-binding protein
- VDR : vitamine D receptor

- Wnt :Wingless-type mouse mammary virus integration site

Introduction

En France, l'insuffisance rénale chronique est diagnostiquée chez environ 3 millions de personnes. Elle constitue une des complications de nombreuses maladies chroniques courantes dont le diabète et l'hypertension artérielle. Cela représente un réel problème de santé publique.

Le rein joue un rôle primordial dans la régulation du métabolisme phosphocalcique avec les glandes parathyroïdes. Au début de l'insuffisance rénale, la rétention de phosphore induit une diminution de la synthèse de 1,25 (OH)2 vitamine D ou calcitriol par le rein et donc une baisse de la calcémie. Au stade d'insuffisance rénale chronique modérée ou sévère, la diminution de calcitriol est irréversible et les capacités excrétoires du rein sont dépassées et on observe une hyperphosphatémie. La chute de calcitriol entraîne une hyperparathyroïdie secondaire, étant l'inhibiteur de la production de parathormone.

L'ensemble des altérations induites par la diminution de la fonction rénale, aboutit à ce qu'on appelle l'ostéodystrophie rénale. Depuis la conférence des *Kidney Disease : Improving Global Outcomes* (KDIGO), on parle de Troubles du métabolisme Minéral et Osseux associés aux Maladies Rénales Chroniques (TMO-MRC). Cela comprend les troubles du métabolisme phosphocalcique, de la PTH ou de la vitamine D mais aussi les anomalies du renouvellement osseux et de la minéralisation de l'os.

En effet, nous verrons que les atteintes osseuses peuvent être dues à une accélération du remodelage osseux (ostéite fibreuse), ou au contraire dues à un ralentissement (ostéopathie adynamique, ostéomalacie).

L'ambition de ce travail est de réfléchir sur des bases méthodologiques randomisées, à l'élaboration d'un outil clinique utilisable en pratique médicale visant à permettre d'établir, si ce n'est un diagnostic certain, au moins une prévalence prédictive du risque. Cela permettrait de mettre en place, le plus précocement possible les différentes solutions thérapeutiques.

Cette thèse s'articule en 3 parties :

- La première décrit l'insuffisance rénale chronique, son incidence, ses conséquences et son diagnostic.

- La seconde partie présente les troubles phosphocalciques induits par l'insuffisance rénale chronique et l'ostéodystrophie, les différentes atteintes, leur physiopathologie, leur diagnostic.
- Enfin, la troisième détaille les différentes prises en charge de ces patients urémiques présentant des ostéodystrophies, tant d'un point vue médicamenteux que nutritionnel.

Partie 1 : Insuffisance rénale chronique

I. Introduction

L'insuffisance rénale chronique est un enjeu de santé publique, sa prévalence est en augmentation constante et les complications cliniques peuvent être dévastatrices. Elle est la conséquence d'une perte progressive des fonctions des reins, ce qui se traduit par un ensemble d'altérations biologiques et cliniques qui caractérisent le syndrome urémique.

On observe chez ces patients insuffisants rénaux chroniques une importante altération de la qualité de vie et une augmentation de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaire. Il est donc essentiel de mettre en place des mesures pour ralentir la progression et prendre en charge les conséquences.

Cette première partie décrit le rôle du rein, les différents stades de l'insuffisance rénale chronique, le diagnostic et les conséquences de cette maladie.

II. Le rein

a. Anatomie du rein

Au niveau macroscopique, les reins sont deux organes légèrement aplatis en forme de haricot, qui sont en arrière du péritoine, de chaque coté de la colonne vertébrale et contre la paroi abdominale postérieure. Chaque rein mesure 12x6x3cm et est coiffé par la glande surrénale. Au niveau du hile, les artères rénales et les nerfs entrent tandis que les veines, les lymphatiques et les uretères sortent. L'urine coule à partir des orifices dans un petit calice, s'écoule ensuite dans les calices, puis dans le bassinet et, par l'intermédiaire des uretères, dans la vessie. Chaque rein est vascularisé à partir d'une artère rénale qui naît de l'aorte et les veines rénales rejoignent la veine cave inférieure.

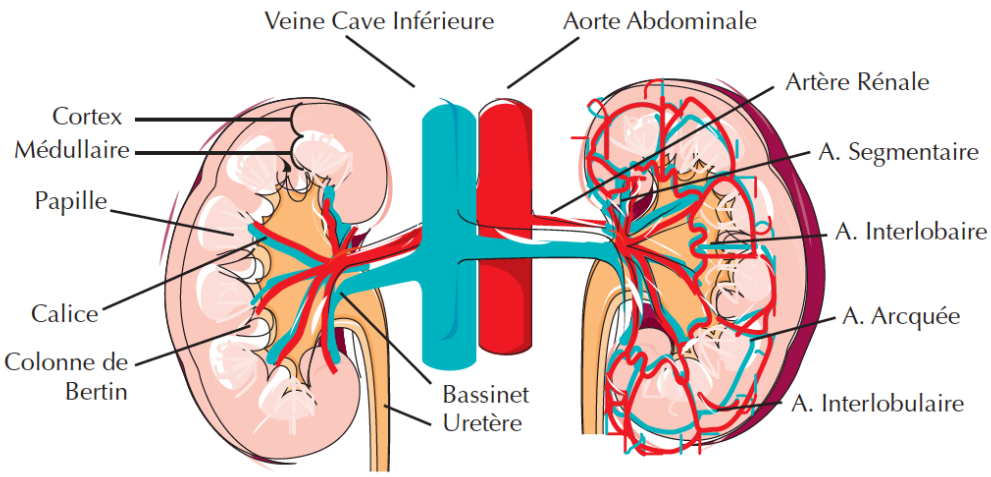


Figure 1 : Anatomie et vascularisation. [1]

La vascularisation rénale est essentielle pour un bon débit cardiaque, en effet elle représente 20% de ce dernier. Depuis l'artère rénale, débouchent les artères segmentaires puis les artères interlobaires. Ces dernières vont ensuite se diviser en artères arquées puis en artères interlobulaires qui après ramification vont vasculariser les glomérules par l'artériole afférente. Après la filtration, le sang artériel est éjecté du glomérule par l'artériole efférente.

Au niveau microscopique, les reins sont composés d'environ un million de néphrons. Ces derniers comprennent le glomérule (ou corpuscule rénal) qui est alimenté par une artériole afférente et drainé par une artériole efférente et les tubules dont le tube proximal, l'anse de Henlé, le tube distal et le tube collecteur. Le corpuscule rénal se compose du glomérule c'est à dire une masse de capillaires artériels et d'une capsule rénale, capsule de Bowman.

La coupe frontale d'un rein permet de distinguer le parenchyme rénal, sous une capsule fibreuse lisse. Il est composé d'une partie corticale externe et d'une partie médullaire interne. Les pyramides de Malpighi forment la partie médullaire, leur sommet forme les papilles rénales qui sont percés d'environ 20 orifices qui correspondent à l'ouverture des tubes collecteurs de Bellini. La partie corticale s'étend de la capsule rénale aux bases des pyramides où elle forme les colonnes de Bertin. Autour, il a les corpuscules de Malpighi.

b. Physiologie normale du rein

Le rein a pour rôle principal de former l'urine qui est essentiellement composée d'éléments d'origine plasmatique et d'éléments produits par l'activité métabolique des cellules rénales.

La première étape de la formation d'urine est la filtration glomérulaire qui permet de réaliser un transfert par ultrafiltration de liquide plasmatique exempt de protéine de haut poids moléculaire depuis le compartiment capillaire des glomérules vers leur espace urinaire. Cette filtration permet la formation de l'urine primitive.

La seconde étape correspond à des ajustements tubulaires, qui s'effectuent le long du tube urinifère sur l'urine primitive et déterminent la composition de l'urine finale excrétée. On parle de réabsorption lorsque les transferts se font de la lumière tubulaire vers le tissu interstitiel et les capillaires péritubulaires, et de sécrétion dans le sens inverse.

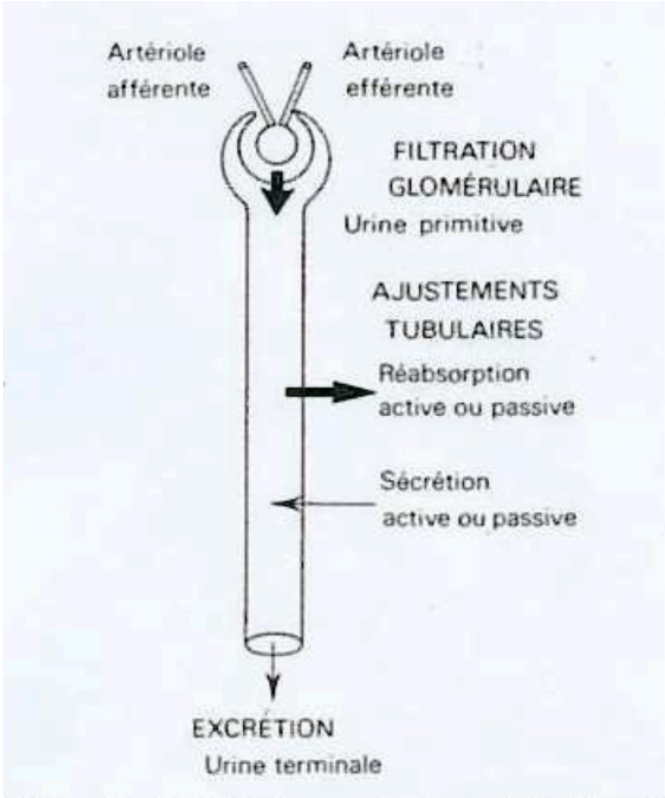


Figure 2 : Formation de l'urine

Par ailleurs, le rein est responsable de la formation de plusieurs hormones dont l'érythropoïétine, la forme active de la vitamine D, la rénine … Le rein est le seul organe capable de libérer de la rénine active dans la circulation sanguine, cette hormone a un rôle très

important dans la formation d'angiotensine. En effet de petites variations de rénine peuvent induire de grandes variations d'angiotensine I et donc d'angiotensine II qui est formée grâce à l'action de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I. Par la suite quelques angiotensinases et peptidases vont être capables de métaboliser l'angiotensine II en III et IV. Le rôle hypertenseur de l'angiotensine II est dû à son action sur les récepteurs de type 1 qui sont très présents au niveau des tissus rénaux, mais aussi cardiovasculaires. Sa fonction est donc essentielle dans le développement de l'hypertension artérielle et des maladies cardiovasculaires. [2]

III. Physiopathologie

a. Définition

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est caractérisée par une baisse prolongée des fonctions rénales par une perte fonctionnelle des néphrons, le rein ne va donc plus filtrer convenablement le sang. Cela se traduit par une réduction permanente du débit de filtration glomérulaire (DFG) liée à une augmentation de la créatinémie et de l'urée sanguine par une baisse de la clairance de la créatinine.

Les reins sains ont 3 fonctions essentielles : excrétion des substances de déchet, régulation du bilan de l'eau et des électrolytes et fonctions endocrines. En cas d'atteinte rénale, des anomalies vont apparaître dans ces 3 domaines.

On peut évoquer une IRC lorsque la créatinine dans le sang est supérieure à 120 µmol/l (femme) ou 130 µmol/l (homme).

Les marqueurs qui caractérisent une insuffisance rénale chronique peuvent être : morphologiques, histologiques ou biologiques lorsqu'ils sont présents plus de trois mois (microalbuminurie, protéinurie, hématurie, leucocyturie).

Parmi les marqueurs biologiques, la protéinurie clinique peut être définie par un ratio albuminurie/créatinurie > 30mg/mmol ou un ratio protéinurie/créatinurie > 50mg/mmol ou encore une protéinurie des 24 heures > 0,5g. Une albuminurie de faible débit chez un patient diabétique de type 1 ou 2 est considérée comme un marqueur de risque de la maladie rénale chronique et chez un patient hypertendu elle est considérée comme un marqueur indépendant de risque cardiovasculaire.

Elle diffère de l'insuffisance rénale aiguë au cours de laquelle la diminution du DFG est de courte durée (moins de trois mois) et dans la majorité des cas réversible.

L'HAS a défini cinq stades d'insuffisance rénale chronique en fonction de la présence des marqueurs d'atteinte rénale et du débit de filtration glomérulaire dont la valeur normale est de 120 ml/min/1.73m² :

Tableau 1 : Définition des différents stades de l'insuffisance rénale

Stade	DFG (mL/min/1.73m²)	Définition
1	≥90	Maladie rénale chronique avec DFG normal ou augmenté
2	60 - 89	Marqueurs d'atteinte rénale avec DFG légèrement diminué : maladie rénale chronique
3	3A : 45 -59 3B : 30 - 44	Insuffisance rénale chronique modérée
4	15 - 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

Au cours du stade 2, le malade est porteur d'une néphropathie évolutive ou non avec conservation de plus de la moitié de la fonction rénale normale. Le diagnostic est difficile, il est recommandé de demander un avis néphrologique. A ce stade un traitement étiologique doit être proposé, de plus en fonction du type d'atteinte rénale, si elle peut laisser des séquelles parenchymateuses ou si le traitement étiologique ne suffit pas, il faudra instaurer le traitement conservateur. Cela aura pour objectif de maintenir une PA < 130/80 mmHg et une protéinurie <0,5g/j, et de normaliser la glycémie chez le malade diabétique avec une HbA1c <7%. De plus pour éviter d'aggraver de façon irréversible la fonction rénale, les médicaments néphrotoxiques (produits de contraste iodés, AINS, aminosides, amphotéricine B…) sont à proscrire.

Au cours du stade 3, on parle d'insuffisance rénale chronique modérée, en effet le malade a déjà perdu les trois quarts de sa fonction rénale. Les traitements étiologiques et conservateurs du stade 2 restent valides. Il faudra également prendre en charge les conséquences de l'IRC c'est-à-dire l'anémie, les troubles phosphocalciques, l'acidose et l'hyperkaliémie. La périodicité de la surveillance clinique et biologique doit être adaptée en fonction du niveau de progression de l'IRC. La périodicité de cette surveillance (en mois) peut

s'envisager en divisant le DFG estimé par 10 (par exemple, un patient ayant un DFG à 40mL/min sera surveillé tous les 4 mois).

Le capital veineux du patient est à préserver, ce dernier devra être prélevé dans les veines du dos de la main si possible ou en préservant au moins un des membres supérieurs. Le risque d'infection par le virus de l'hépatite B étant élevé, la vaccination est recommandée avec contrôle du titre des anticorps spécifiques pour assurer une protection optimale.

Au cours du stade 4, l'atteinte rénale est sévère, le DFG étant <30mL/min. Les traitements et prise en charge recommandés au stade 3 reste valides. Compte tenu d'une éventuelle évolution vers le stade 5, il faudra informer et préparer le patient au traitement de suppléance, c'est à dire dialyse ou transplantation rénale.

L'évolution vers le stade 5 témoigne de l'échec des traitements recommandés aux stades précédents. Un traitement de suppléance doit être initié dès que le DFG est inférieur à 5mL/min en l'absence de signes cliniques d'urémie ou inférieur à 10mL/min s'il y a des signes d'urémie. Cependant, chez un patient diabétique il est souvent initié dès 15mL/min. Concernant les malades pour lesquels la balance bénéfice-risque pour un traitement de suppléance est défavorable, une prise en charge palliative sera proposée avec son accord et celui de son entourage. D'autre part, une transplantation rénale doit être envisagée s'il n'y a pas de contre-indication. Les patient sont alors inscrits sur une liste d'attente après un bilan complet, le donneur sera vivant ou décédé.

b. Principales causes

Un nombre important de maladies peut être à l'origine d'une IRC, l'évolution vers le stade terminal est très variable en fonction de la maladie. Certaines vont affaiblir initialement les reins, tandis que d'autres vont orienter vers une atteinte rénale comme le diabète, l'HTA ou les maladies systémiques (lupus érythémateux disséminé).

Il à été démontré que près de la moitié des causes d'IRT sont des néphropathies diabétiques et hypertensives et cela a conduit à un traitement de suppléance en 2010.

Les principales atteintes qui conduisent à une IRT sont :

- Les néphropathies vasculaires (10-15%)
- Les néphropathies diabétiques (20-25%)
- Les glomérulonéphrites chroniques (10-15%), fréquentes et plus évolutives dans la population masculine que dans la population féminine.

- Les néphropathies héréditaires (5-10%, essentiellement polykystose rénale autosomique dominante)
- Les néphropathies interstitielles chroniques (moins de 5%) qu'elles soient d'origine obstructive, infectieuse, toxique ou iatrogénique, principalement liées à une consommation à long terme d'analgésiques.
- Les néphropathies d'origine indéterminée (plus de 10%)
- La néphro-angiosclérose commune, répercussion d'une HTA ancienne mal contrôlée. Elle est surtout fréquente chez les hommes âgés. [3]

c. Valeurs normales du DFG en fonction du sexe et de l'âge

Sur un échantillon de 3732 habitants sains du Pays Bas, des données de référence des valeurs normales du DFG estimé par la formule MDRD ont été établies. Les valeurs sont comparables à celles obtenues à l'hôpital Necker chez 3373 patients indemnes de signes de néphropathie évolutive. Il en résulte que la valeur moyenne du DFG diminue progressivement avec l'âge, en moyenne de 3 à 5 ml/min/1,73m2 par décennie au delà de 40 ans dans les deux sexes.

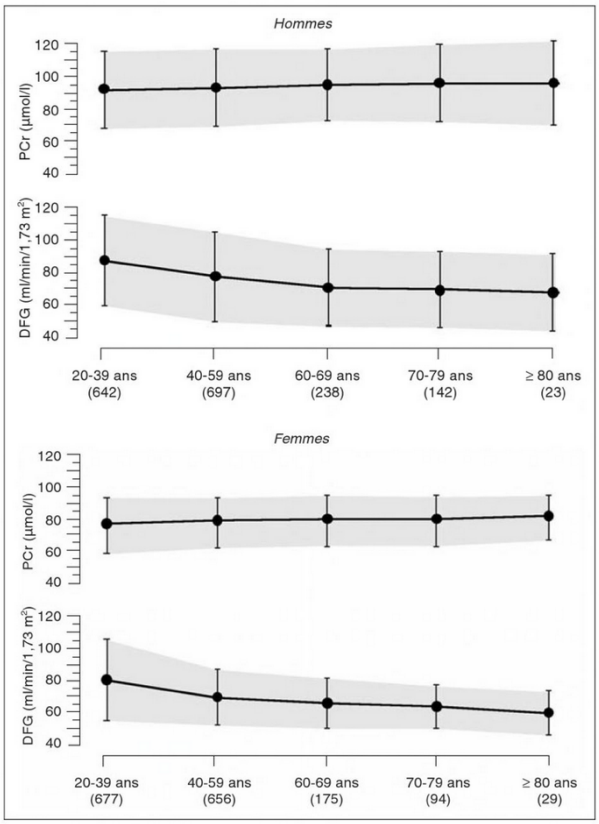


Figure 3 : Evolution des valeurs normales de la créatininémie et du DFG en fonction de l'âge dans les deux sexes. [4]

On peut observer une valeur inférieure à 60 ml/min/1,73m2 chez environ 40% des sujets âgés de 70 ans ou plus. [5]

Parmi les populations à risques d'IRC on retrouve donc :

- Personnes âgées de plus de 65 ans
- Hommes
- Personnes à la peau noire
- Conditions socio-économiques précaires
- HTA
- Diabète, obésité
- Maladies cardiovasculaires
- Uropathies, malformation urinaire, lithiase rénale
- Maladie auto-immunes
- Dysglobulinémies monoclonales
- Hépatopahties
- Médicaments néphrotoxiques
- ATCD familiaux
- Chimiothérapie, radiothérapie
- Grossesse

IV. Epidémiologie

L'épidémiologie de l'IRT est connue en France grâce au programme REIN (Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie) développé en 2002, il rassemble les rapports annuels sur l'incidence et la prévalence de l'IRT des régions de la métropole et des territoires d'outre-mer.

a. Prévalence de l'IRC

La prévalence est la proportion de patients présents dans une population à un instant donné. Celle de l'insuffisance rénale est en augmentation, plus particulièrement chez les personnes âgées, cela représente un problème de santé publique. En effet elle implique entre 7 et 55% des plus de 60 ans selon les différents pays.

Une étude a été menée en France, MONA LISA, avec pour objectif d'évaluer et caractériser l'IRC dans trois échantillons représentatifs français de la population âgée de 35 à 74,9 ans.

Parmi l'échantillon qui comprenait 4727 personnes, aucun sujet a été sous dialyse au moment de l'enquête.

	Standardisation (population 2009)	
	n (%)	$IC_{95\,\%}$
DFG ≥ 90 mL/mn/1,73 m^2	418 (9,3)	[8,5 % ; 10,2 %]
[60–90 mL/mn/1,73 m^2]	3861 (82,5)	[81,4 % ; 83,6 %]
[30–60 mL/mn/1,73 m^2]	441 (8,1)	[7,3 % ; 8,8 %]
Population française[a]	2 424 614	[2 185 146 ; 2 634 149]
[15–30 mL/mn/1,73 m^2]	7 (0,11)	[0,03 % ; 0,19 %]
Population française[a]	32 927	[8 980 ; 56 874]
< 15 mL/mn/1,73 m^2	0	
Dialyse	0	

[a] Effectif en population française (France métropolitaine) correspondant à la prévalence estimée, parmi les sujets âgés de 35 à 74,9 ans.

Figure 4 : Taux de prévalence standardisé des différentes catégories de DFG [6]

Ce tableau représente la prévalence de l'IRC obtenue à partir de l'étude, on peut donc constater que 8,2% (IC à 95% : 7,4-8,9%) des sujets adultes français ont un DFG inférieur à 60 mL/min/1,73m2 et donc atteints d'IRC. Cette prévalence standardisée permet d'estimer à 2 545 548 (IC 95% : 2 215 080-2 664 082) le nombre de sujets en France porteurs d'une IRC.

Une IRC a été signalée comme antécédent médical par 9 sujets sur les 448 qui ont un DFG inférieur à 60 mL/min/1,73m2 et seulement trois d'entre eux indiquent la cause (néphropathie hypertensive, rein polykystique et néphrite interstitielle chronique).

Parmi ces 448 sujets avec un DFG inférieur à 60 mL/min/1,73m2, 28 (6, 2%) déclarent comme antécédent actuel ou passé, une pathologie ayant pu jouer un rôle dans la survenue d'IRC : lithiases urinaires (10), néphrite tubo-interstitielle (2), syndrome néphritique (2), amylose (2), cystites chroniques (2), rein polykystique (1), kyste rénal sans précision (2), néphropathie hypertensive (1), athérosclérose d'une artère rénale (1), malformation congénitale du rein (1), affection ou maladie de l'appareil urinaire sans précision (4).

Les variables associées à l'existence d'une IRC ont été établies à l'aide d'une analyse par régression logistique multivariée, ce sont les facteurs de risques cardiovasculaires classiques et la présence d'une pathologie cardiovasculaire déclarée. Seuls l'âge, l'HTA et les dyslipidémies sont significativement associées à la présence d'une IRC. [6]

b. Prévalence de l'IRTT

Pour estimer la prévalence de l'insuffisance rénale terminale traitée, il faut tenir compte des patients en hémodialyse et en dialyse péritonéale, mais aussi des patients ayant été transplantés. Ce nombre est estimé en France à 45 000 personnes vivantes.

En juin 2003, la prévalence française de la dialyse a été estimée à 513 patients pmh, par comparaison elle est de 298 pmh au Royaume-Uni, de 546 pmh en Allemagne, de 1 100 pmh aux Etats-Unis. En France métropolitaine, il existe des variations interrégionales importantes : de 355 pmh en Pays de Loire ou 377 pmh en Bretagne jusqu'à 602 en Languedoc Roussilon et 675 pmh en Provence Alpes Côte d'Azur. Cela s'explique par des différences importantes dans la structure des populations.

Les données de prévalence tenant compte de la transplantation ne sont disponibles pour l'instant que pour deux régions françaises, qui sont le Limousin et la Lorraine.

	Limousin		Lorraine	
Population (millions)	0,72		2,31	
Année	1992[a]	2002[b]	1992[a]	2002[b]
Dialysés	300	487	263	477
Greffés	176	342	184	365
Total	476	829	447	842

[a] cité dans[22]
[b] registre REIN (rapport 2002 : www.soc-nephrologie.org).

Figure 5 : Prévalence des traitements de suppléance par millions d'habitants [7]

De 1992 à 2002, la prévalence totale a augmenté de 74% en Limousin et de 88% en Lorraine. On peut également remarquer que la prévalence des greffons fonctionnels a doublé dans ces deux régions. Cela témoigne d'une augmentation de l'activité de prélèvement des reins, mais aussi de l'amélioration de la survie des greffons et des greffés. On peut évoquer le vieillissement de la population en cause dans cette augmentation de la prévalence. [7]

c. Incidence de l'IRC

Depuis 2004 à Nancy est menée une étude prospective (étude EPIRAN : EPidémiologie de l'Insuffisance Rénale chronique dans l'Agglomération Nancéienne). Son principal objectif est d'estimer l'incidence de la MRC en population générale et de décrire les caractéristiques des patients incidents. Les objectifs secondaires sont de contribuer à la connaissance de l'histoire

naturelle de l'IRC, d'évaluer les filières de soins suivies par les patients et d'évaluer l'impact de la prise en charge des patients sur la morbi-mortalité ainsi que sur les conditions de mise en œuvre des traitements de suppléance rénale.[8]

EPIRAN est une étude de cohorte observationnelle, prospective, pluridisciplinaire et multicentrique basée sur un enregistrement actif et passif.

Les résultats ont mis en évidence qu'entre le 01/01/04 et le 30/06/06, sur les 4409 patients ayant une créatininémie > 150 µmol/l, 631 patients ont été diagnostiqués insuffisants rénaux chroniques.

L'incidence annuelle de l'IRC en population générale est estimée à 1 ‰ habitants, avec un taux près de 2 fois supérieur chez les hommes par rapport aux femmes (respectivement 1,3 ‰ et 0,7 ‰ habitants). L'incidence de l'IRC est très faible voire nulle avant 45 ans et augmente de façon exponentielle avec l'âge au-delà avec une prédominance masculine dans toutes les tranches d'âge.

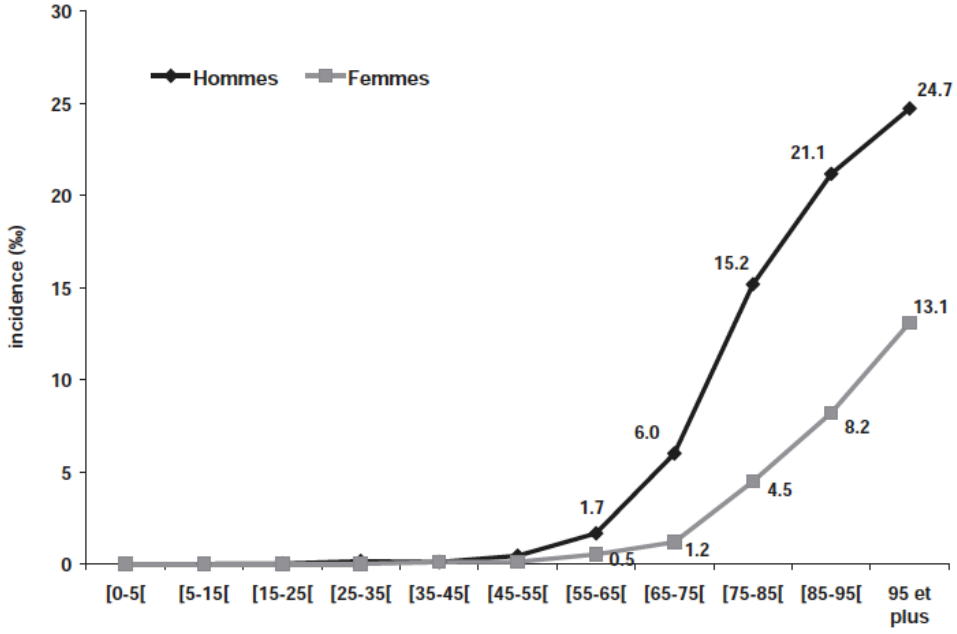


Figure 6 : Incidence annuelle de l'IRC selon l'âge et le sexe [8]

Au moment du diagnostic, les patients sont âgés en moyenne de 76 ans (± 12 ans), environ 2/3 sont des hommes (64,7 %). Plus d'1/3 des patients est diabétique et 1/4 insuffisant cardiaque. Plus de 30 % des patients sont diagnostiqués à un stade sévère de l'IRC (stade 3 selon la classification ANAES). 60 % des patients sont anémiques (hémoglobine < 12 g/dl pour les femmes et < 13 g/ dl pour les hommes). Au moment du diagnostic, 7 % des patients avaient

déjà consulté un néphrologue et pour 17 % des patients, le dosage avait été demandé dans le cadre du suivi d'une néphropathie connue.

d. Incidence de l'IRT

L'incidence d'une maladie chronique correspond au nombre de nouveaux cas survenant dans une population par an. Concernant l'IRT, elle est inconnue car un grand nombre de malades n'est pas suivi par un néphrologue. En effet si le nombre des patients qui reçoit un traitement de suppléance rénale est bien estimé grâce aux registres de ces traitements tels que celui du REIN, celui des personnes ayant un DFG < 15 mL/min/1,73m2 mais non dialysées reste méconnu.

L'incidence de l'insuffisance rénale chronique traitée (IRTT) dépasse 350 nouveaux par million d'habitants (pmh) aux Etats-Unis et 200 pmh au Japon.[9] En effet aux Etats Unis cette incidence a augmenté de 57% de 1991 à 2000.

Grâce au REIN qui se développe sur le territoire français depuis 2002, nous avons obtenu les données de 13 régions en 2005. Par exemple en lorraine, ce taux est passé de 58 pmh en 1992 à 119 pmh en 1998 et 144,8 pmh en 2002. Depuis, le taux brut moyen d'incidence semble être stabilisé. [7] De manière générale, le nombre de malade ayant débuté un traitement de suppléance (dialyse ou greffe préemptive) en 2005 dans les 13 régions était de 4 705, soit une incidence brute de l'IRTT de 139 pmh. Le registre nous permet également de déterminer l'âge médian à l'initiation qui était de 71 ans. Les résultats nous démontrent que l'incidence augmente de façon considérable avec l'âge, les hommes ayant un excès de risque de 67% par rapport aux femmes.

	n (%)	Taux d'incidence pmh [IC 95 %]	
		Bruts	Standardisés*
Âge à l'initiation			
0-19 ans	60 (1,3)	7	7 [5-9]
20-44 ans	436 (9,3)	39	39 [35-43]
45-64 ans	1 216 (25,8)	143	142 [134-150]
65-74 ans	1 228 (26,1)	408	408 [385-430]
> 75 ans	1 765 (37,6)	590	588 [561-616]
Sexe			
Hommes	2 868 (61)	174	166 [160-173]
Femmes	1 837 (39)	105	101 [96-106]
Maladie rénale initiale			
Diabète	1 097 (23,3)	32	31 [29-33]
Hypertension	1 035 (22,0)	31	29 [27-31]
Glomérulonéphrite	584 (12,4)	17	17 [15-18]
Polykystose rénale	295 (6,3)	9	8 [8,9]
Pyélonéphrite	176 (3,7)	5	5 [4-6]
Vasculaire	89 (1,9)	3	2 [2,3]
Autre	850 (18,1)	25	24 [23-26]
Inconnue	579 (12,3)	17	16 [14-18]
Région			
Auvergne	138	106	92 [77-108]
Basse-Normandie	167	116	110 [93-126]
Bourgogne	202	125	111 [96-126]
Bretagne	318	106	100 [89-111]
Centre	375	150	138 [124-152]
Champagne-Ardenne	169	127	127 [107-146]
Languedoc-Roussillon	432	176	156 [141-170]
Limousin	85	121	95 [74-115]
Lorraine	334	146	147 [131-163]
Midi-Pyrénées	403	152	134 [121-147]
Pas-de-Calais	608	152	171 [157-184]
PACA	723	153	140 [130-150]
Rhône-Alpes	751	128	133 [123-142]
Total	4 705 (100)	139	133 [129-137]

Figure 7 : Incidence 2005 de l'IRT dans 13 régions. [10]

Les néphropathies hypertensives ou secondaires à un diabète sont responsables de l'IRC dans près d'un cas sur deux. Lors de l'initiation d'un traitement par suppléance, deux patients sur trois ont au moins une comorbidité, et 4 sur 5 chez les plus de 75 ans. D'autre part, il est important d'attirer l'attention sur le fait que 29% des patients ont débuté la dialyse en urgence, cela révèle un suivi insuffisant des patients en pré-dialyse, ce qui constitue un facteur modifiable de la prise en charge de la maladie rénale chronique.

V. Diagnostic

Il est essentiel de dépister l'altération de la fonction rénale le plus tôt possible afin de mettre en place une stratégie de néphro-protection qui pourra probablement stabiliser ou même ralentir la progression de l'insuffisance rénale. Le diagnostic est un enjeu fondamental de santé publique.

La Haute Autorité de Santé recommande un dépistage chez les sujets à risque c'est à dire les patients diabétiques, hypertendus, âgés de plus de 60 ans, obèses, insuffisants cardiaques…De plus, la survenue d'une insuffisance rénale aigue impose une surveillance avec suivi néphrologique.

Chez les populations à risque, il est recommandé de pratiquer une fois par mois un dosage de l créatininémie avec estimation du DFG et un dosage de l'albuminurie.

a. Estimation du DFG

Le débit de filtration glomérulaire est l'indicateur le plus fiable du fonctionnement rénal, il peut être mesuré ou estimé.

Les méthodes de mesure par les clairances de substances exogènes, qui ne sont ni métabolisées ni sécrétées ou réabsorbées (inuline, iohexol) sont très complexes et nécessitent un dispositif particulier. Elles sont réservées aux situations cliniques qui imposent d'avoir une mesure très précise du DFG. En pratique courante il est donc nécessaire d'utiliser des méthodes d'estimation du DFG et plus précisément la mesure de la créatininémie et la formule de Cockcroft et Gault. Les précédentes recommandations de l'ANAES préconisent, en pratique clinique courante, d'utiliser la formule de Cockcroft et Gault pour estimer le débit de filtration glomérulaire (DFG) chez tous les patients. [11]

La formule est la suivante avec la créatininémie exprimée en µmol/l avec K = 1,23 pour les hommes et 1,04 pour les femmes, le poids en kilogrammes et l'âge en années :

DFG (ml/min) = [(140 – âge) x poids/créatininémie] x K.

On peut également utiliser la formule MDRD simplifiée à 4 paramètres et la formule CKD-EPI. Dans tous les cas la valeur du DFG estimé dépend fortement de la qualité du dosage de la créatininémie.

D'après l'HAS l'équation CKD-EPI pour estimer le DFG et la méthode enzymatique standardisée IDMS* pour doser la créatinine, qui sont les procédés les plus performants, sont à utiliser. En effet CKD-EPI est plus précise, plus exacte et présente moins de biais que les 2 autres équations, autant pour le dépistage que pour le suivi de l'IR chez l'adulte.

The CKD-EPI equation, expressed as a single equation, is $GFR = 141 \times \min(Scr/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(Scr/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{Age} \times 1.018$ [if female] $\times 1.159$ [if black], where Scr is serum creatinine, κ is 0.7 for females and 0.9 for males, α is -0.329 for females and -0.411 for males, min indicates the minimum of Scr/κ or 1, and max indicates the maximum of Scr/κ or 1. In this table, the multiplication factors for race and sex are incorporated into the intercept, which results in different intercepts for age and sex combinations.

Formule CKD-EPI telle que présentée dans l'article original

La formule MDRD doit être utilisée avec des créatininémies déterminées en utilisant des méthodes enzymatiques ou compensées, celle-ci sous-estime le DFG chez les sujets ayant une fonction rénale normale.

MDRD : 186 x (créatinine (µmol/l) **x 0,0113)$^{-1,154}$ x âge$^{-0,203}$**

x 1,21	pour les sujets d'origine africaine
x 0.742	pour les femmes
x 0.95	si le dosage de la créatinine est calibré ID-MDS

Concernant les deux équations CKD-EPI et MDRD, pour tenir compte de l'ethnie il existe un facteur correctif, cependant il n'est pas encore valide en France. Elles sont à utilisées avec prudence lorsque le poids des patients est extrême (masse musculaire anormale), chez la femme enceinte et chez les sujets prenant des médicaments qui inhibent la sécrétion tubulaire de créatinine comme la cimétidine ou la triméthoprime. [12]

Quelle que soit la formule utilisée, il est impératif de mentionner la formule utilisée ainsi que la méthode de dosage de la créatininémie.

b. Examens cliniques et paracliniques

L'interrogatoire est essentiel pour débuter le diagnostic et l'orienter, il recherchera d'éventuels antécédents familiaux de néphropathie ou des antécédents personnels de diabète, d'HTA, d'uropathies, d'IU hautes récidivantes, de lithiase, de goutte… Il pourra également

mettre en évidence une prise chronique ou intermittente de médicaments néphrotoxiques (AINS, antalgiques, lithium, anti-calcineurines…) ou une éventuelle exposition à des toxiques professionnels comme le plomb ou le cadmium.

A l'examen clinique, les médecins vont rechercher une hypertension artérielle, un souffle vasculaire, la disparition du pouls périphérique, des œdèmes, des reins palpables, un obstacle urologique… Suite à la réalisation d'une bandelette urinaire, une hématurie, protéinurie ou leucocyturie vont être recherchées.

Au niveau sanguin, une électrophorèse des protéines sériques peut être réalisée ainsi qu'une glycémie à jeûn qui pourra mettre en évidence un diabète si elle est supérieure à 1,26 g/l. Et au niveau urinaire, c'est une protéinurie des 24h associée à un dosage de la créatininurie des 24h qui vont être réalisés. Une protéinurie supérieure à 3g/24h ou un rapport protéine/créatinine supérieur à 1 000 mg/g oriente vers une pathologie glomérulaire, surtout si elle est associée à une hématurie. Si la protéinurie de faible taux est associée à une leucocyturie sans germe et des cylindre leucocytaires, cela oriente vers une néphropathie interstitielle.

c. Imagerie

La radiologie est essentielle dans le diagnostic et la prise en charge initiale de l'insuffisance rénale, elle permet de déterminer s'il existe une étiologie potentiellement réversible de l'insuffisance rénale et de diriger vers une prise en charge adaptée.

En première intention, une échographie rénale peut mettre en évidence une obstruction des voies urinaires avec une dilatation unilatérale ou bilatérale des voies excrétrices et une atrophie rénale. Par la suite, la réalisation d'un scanner (sans produit de contraste néphrotoxique) permettra de localiser l'obstacle qu'il soit d'origine lithiasique ou non.

Si le diagnostic d'IR obstructive est écarté, une ischémie rénale peut être recherchée, et pour cela un écho-Doppler est nécessaire pour l'exploration de la vascularisation artérielle rénale. La néphropathie ischémique représente 15 à 20% des IRC et doit être envisagée surtout chez une patient polyvasculaire et hypertendu. L'écho-Doppler permet également de diagnostiquer une IR par obstruction veineuse qui est plus rare.

Une fois les causes obstructives et vasculaires écartées, il est important de rechercher une cause intrinsèque à l'IR, une néphropathie. Par exemple, la polykystose rénale est identifiable en écographie et l'IRM permettra d'évaluation du volume rénal, si nécessaire en pré-transplantation. [13]

VI. Conséquences

a. Syndrome urémique

Le syndrome urémique se définit par une baisse du débit de filtration glomérulaire associée à des anomalies hydroélectrolytiques et endocriniennes. Il est induit par une réduction importante du nombre de néphrons. Cela est dû à la rétention de substances normalement éliminées par les reins, ce sont les toxines urémiques qui lorsqu'elles s'accumulent entraînent des effets délétères. En effet, l'urée, la créatinine et l'acide urique qui sont issues du catabolisme des protéines ont pour seule voie d'excrétion le rein.

L'urée est le principal déchet azoté, sa production est proportionnelle à l'apport journalier de protéines. Le catabolisme de 6,25g de protéines induit la formation de 2,14g d'urée contenant 1g d'azote. Les symptômes cliniques tels que l'anorexie, les nausées, les vomissements, la somnolence et les malaises apparaissent pour des concentrations supérieures à 40 mmol/l.

Concernant la créatinine qui est moins abondante, sa production est proportionnelle à la masse musculaire du patient qui diminue avec l'âge et le catabolisme protéique. Contrairement à l'urée, son accumulation n'entraîne aucun symptôme.

Le syndrome urémique est également caractérisé par une accumulation d'acide urique dans le sang et les articulations des pieds et des mains (goutte secondaire), cela est du à une diminution de l'excrétion d'acide urique liée à la réduction néphronique.

Les toxines urémiques sont classées en fonction de leurs caractéristiques physicochimiques en trois groupes. Il y a les molécules hydrosolubles de faible poids moléculaire, les molécules de faible poids moléculaire mais liées aux protéines et les molécules de nature peptidiques de poids moléculaire supérieur à 500 Da.

Molécules	PM (daltons)	Effets biologiques
Molécules de faible PM hydrosolubles		
– myoinositol	180	Neurotoxicité
– diméthylarginine (ADMA)	202	↑ HTA, ↑ athérosclérose, ↑ fibrose tubulo-interstitielle
– acide guanidino-acétique	175	↑ athérosclérose
– méthylguanidine	73	↓ liaison de l'homocystéine à l'albumine
Molécules de faible PM liées aux protéines		
– p-crésylsulfate	108	↑ dysfonctionnement endothélial
– acide phénylacétique	136	↑ stress oxydant, ↓ ostéoformation
– acide indole-triacétique	175	↑ fibrose interstitielle
– sulfate d'indoxyle	251	↑ dysfonctionnement endothélial
– spermine	202	↓ érythropoïèse
– acide hippurique	179	↓ liaison des médicaments aux protéines
– homocystéine	135	↑ dysfonctionnement endothélial
– carboxyméthyllysine	108	↑ stress oxydant
– CMPF (acide carboxy-méthyl-propyl-furanpropionique)	240	↓ liaison des médicaments aux protéines
Peptides et hormones (« moyennes molécules »)		
– diadénosine pentaphosphates	934	HTA, athérosclérose
– β_2-microglobuline	11,8 kDa	Amylose à β_2-microglobuline
– résistine	12,5 kDa	Insulino-résistance
– *retinol-binding protein*	21 kDa	Insulino-résistance

Figure 8 : Principales toxines urémiques classées et effets biologiques.[4]

b. Conséquences cardiovasculaires

La principale cause de décès des insuffisants rénaux est une maladie coronarienne, plus précisément une hypertrophie ventriculaire gauche ou une coronaropathie. Il est donc essentiel d'identifier les mécanismes responsables de ce risque cardiovasculaire, afin de pouvoir les contrôler et prévenir le développement des pathologies cardiovasculaires.

L'IRC est responsable d'une atteinte CV particulière qui associe une athérosclérose accélérée plus rapide et plus importante que chez un sujet normal, une artériosclérose qui est due au remodelage des parois artérielles et au développement de calcifications de la média des artères, et enfin une cardiomyopathie urémique.

L'hypertension artérielle est un facteur de risque majeur dans l'IRC, elle représente à la fois une cause et une conséquence. L'IRC induit une rétention sodée et l'activation du système rénine-angiotensine ce qui contribuent à une élévation de la PA. L'HTA et l'anémie sont mis en cause dans l'hypertrophie ventriculaire gauche chez les patients IRC et prédispose à une

cardiopathie ischémique en raison d'une demande accrue en oxygène. L'HTA est également responsable d'artériopathies et contribue au développement de la plaque d'athérosclérose.[14]

En effet l'atteinte vasculaire chez les patients insuffisants rénaux est décrite comme une lésion de type athérosclérose accélérée. Une calcification de la plaque d'athérosclérose est possible à un stade avancé, suite à l'évolution des lésions intimales. Concernant les lésions de la média, elles sont caractérisées par une calcification isolée, de type sclérose de Monckeberg, tout particulièrement chez les patients IRC, diabétiques et les sujets âgés.

La microalbuminurie est liée soit à un défaut de réabsorption au niveau tubulaire proximal soit à un passage accru au niveau glomérulaire, elle est définie comme une excrétion urinaire d'albumine supérieure à 30 mg/24h. Plusieurs études ont démontré le rôle de l'albuminurie comme facteur prédictif de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaire.[15] D'après l'étude HOPE, la présence d'une microalbuminurie multiplierait le risque d'évènements cardiovasculaires par 1,59, indépendamment des ATCD de maladies CV, de l'âge, du sexe ou de la présence d'un diabète sucré.

L'atteinte CV se manifeste généralement assez précocement au cours de l'IRC, mais l'incidence des complications athérothrombotiques et de la mortalité de cause CV augmente significativement lorsque le DFG est inférieur à 45 ml/min/1,73m2.

c. Complications hématologiques et immunologiques

L'IRC induit une anémie normochrome, normocytaire et arégénérative dès lors que le DFG est inférieur à 60 ml/min/1,73m2. Ce phénomène est en partie lié à un défaut de production de l'érythropoïétine par le rein. Les patients vont présenter les symptômes suivants : pâleur, teint dit « jaune paille », dyspnée d'effort, angor, asthénie… Un traitement sera instauré lorsque l'hémoglobine est inférieure à 110g/l.

D'autre part, il est fréquent que les insuffisants rénaux présentent des troubles de l'hémostase avec augmentation du temps de saignement et un défaut d'agrégation plaquettaire. Cela peut se traduire par des hémorragies digestives ou des épistaxis, dans ce cas ces anomalies sont corrigées par un traitement de suppléance.

d. Troubles de l'équilibre acido-basique : acidose

Lorsque le DFG est inférieur à 50 ml/min, les capacités d'adaptation tubulaire sont très diminuées. La diminution de l'excrétion de NH4+ et celle de l'excrétion de l'acidité titrable entraîne une accumulation de H+ qui vont consommer des HCO3-. Cette acidose métabolique entraîne des complications importantes, comme l'aggravation de la maladie osseuse associée, l'altération du statut nutritionnel avec une perte de masse musculaire, aggravation de la fonction rénale, augmentation du risque d'hyperkaliémie…

Il est donc essentiel de la rechercher dès le diagnostic de l'atteinte rénale, en dosant les HCO3 plasmatiques. Il est recommandé au stade 3 et 4 d'avoir une bicarbonatémie entre 23 et 27 mmol/L, pour cela il faut apporter du bicarbonate de sodium per os tout en surveillant le risque de surcharge sodée.

e. Dénutrition protéino-énergétique

La dénutrition protéino-énergétique est très fréquente chez les patients insuffisants rénaux, on peut la diagnostiquer à un stade avancé de l'insuffisance rénale chronique notamment grâce à une diminution de concentration sérique d'albumine (< 38g/l) ou grâce à une diminution de la masse corporelle (perte de 5% d poids du corporel en 3 mois ou 10% en 6 mois). Ainsi, près de 40% des patients présentent des signes de dénutrition à l'instauration de la dialyse qui elle même est facteur d'hypercatabolisme. [16]

Cette dénutrition est liée à la fois à la diminution des apports nutritionnels et à l'anorexie. Mais aussi à d'autres causes telles que, la sédentarité, l'acidose métabolique, la résistance à l'effet anabolique et le défaut de signalisation des hormones de croissance (GH et IGF-1), l'insulino résistance… Le suivi nutritionnel des patients insuffisants rénaux est essentiel pour vérifier l'observance au régime et diagnostiquer une éventuelle dénutrition.

VII. Conclusion

L'IRC est fréquente et touche des patients âgés voire très âgés et polypathologiques. La plupart des patients sont diagnostiqués à des stades modérés ou sévères de la maladie. Des stratégies de prévention peuvent donc être mises en place. Depuis 2004, l'ensemble des médecins dispose de recommandations pour la prise en charge de ces patients. L'application de

mesures de néphroprotection, à la fois hygiéno-diététique mais aussi médicamenteuse, permet de ralentir de façon considérable l'évolution de la maladie et d'améliorer le pronostic vital des patients en maîtrisant mieux le risque cardio-vasculaire.

Le problème aujourd'hui est que l'IRC est difficile à prendre en compte. En effet, les patients insuffisants rénaux sont trop souvent également diabétiques ou atteints d'une pathologie cardiovasculaire, et de ce fait, l'IRC passe en second plan et parfois même inaperçue. [17]

L'insuffisance rénale chronique induit des troubles importants du métabolisme phosphocalcique, conduisant à des lésions osseuses qui peuvent engager le pronostic vital et fonctionnel du patient. Nous allons les détailler dans la partie suivante.

Partie 2 : Ostéodystrophies rénales

I. Introduction

Le rein joue un rôle primordial avec les glandes parathyroïdes dans le métabolisme phosphocalcique. Au stade 1 de la maladie rénale chronique, la rétention de phosphore induit une réponse adaptative comprenant une diminution de la synthèse de calcitriol (1,25 $(OH)_2$ vitamine D) par le rein et un abaissement du seuil rénal de réabsorption du phosphate. La phosphatémie tend à être basse ou normale et la diminution du calcitriol induit une chute de la calcémie avec une hyperparathyroïdie secondaire. Lors des stades les plus avancés de la maladie, c'est une diminution irréversible de synthèse du calcitriol et une hyperphosphatémie car le rein ne peut plus excréter. Le calcitriol inhibe la production de parathormone (PTH), sa diminution entraîne donc le développement d'une hyperparathyroïdie.

L'altération du fonctionnement rénal provoque donc un dérèglement de plusieurs éléments responsables du métabolisme phosphocalcique, cela se traduit par le développement d'ostéodystrophies rénales. On distingue les atteintes en relation avec une accélération (ostéite fibreuse) et celles au contraire associées à un ralentissement (os adynamique, ostéomalacie) du remodelage osseux. Ces atteintes vont être développées en abordant leur physiopathologie et plus tard leur traitement. Dans un premier temps nous allons chercher à comprendre leur mécanisme en étudiant le métabolisme phosphocalcique chez l'insuffisant rénal chronique.

II. Métabolisme phosphocalcique et anomalies

La régulation du métabolisme phospho-calcique est sous la dépendance d'un double système hormonal composé d'une part de la parathormone et d'autre part de la vitamine D. Cela permet d'assurer l'homéostasie calcique en modifiant l'absorption du calcium digestif, l'excrétion urinaire du calcium et la mobilisation à partir de l'os. La calcium (Ca2+) et le phosphate (P) sont les principaux constituants de l'os, et inversement les os renferment la quasi totalité du calcium et du phosphate de l'organisme.

La dégradation de la fonction rénale entraine un déséquilibre du métabolisme phosphocalcique avec des anomalies d'élimination du phosphate et du calcium. Ces troubles

métaboliques vont induire des atteintes osseuses ainsi que vasculaires, qui peuvent survenir prématurément dans l'évolution de l'insuffisance rénale chronique.

a. Régulation du calcium

Le corps humain d'un adulte de 70kg contient environ 1000g de calcium dont la grande majorité (99%) est localisée dans le cristal d'hydroxyapatite du squelette. Le calcium est présent sous différentes formes dans le plasma : 40 à 45% est lié à des protéines (principalement l'albumine), 5 à 10% est lié à des anions et 50% est sous forme de calcium ionisé. [18] Seule cette calcémie ionisée est régulée, sa concentration physiologique est comprise entre 1,1 et 1,35 mmol/l dans le sang circulant. La balance calcique est effectuée grâce à trois organes, dont l'intestin qui permet d'absorber, l'os qui stocke et le rein qui élimine.

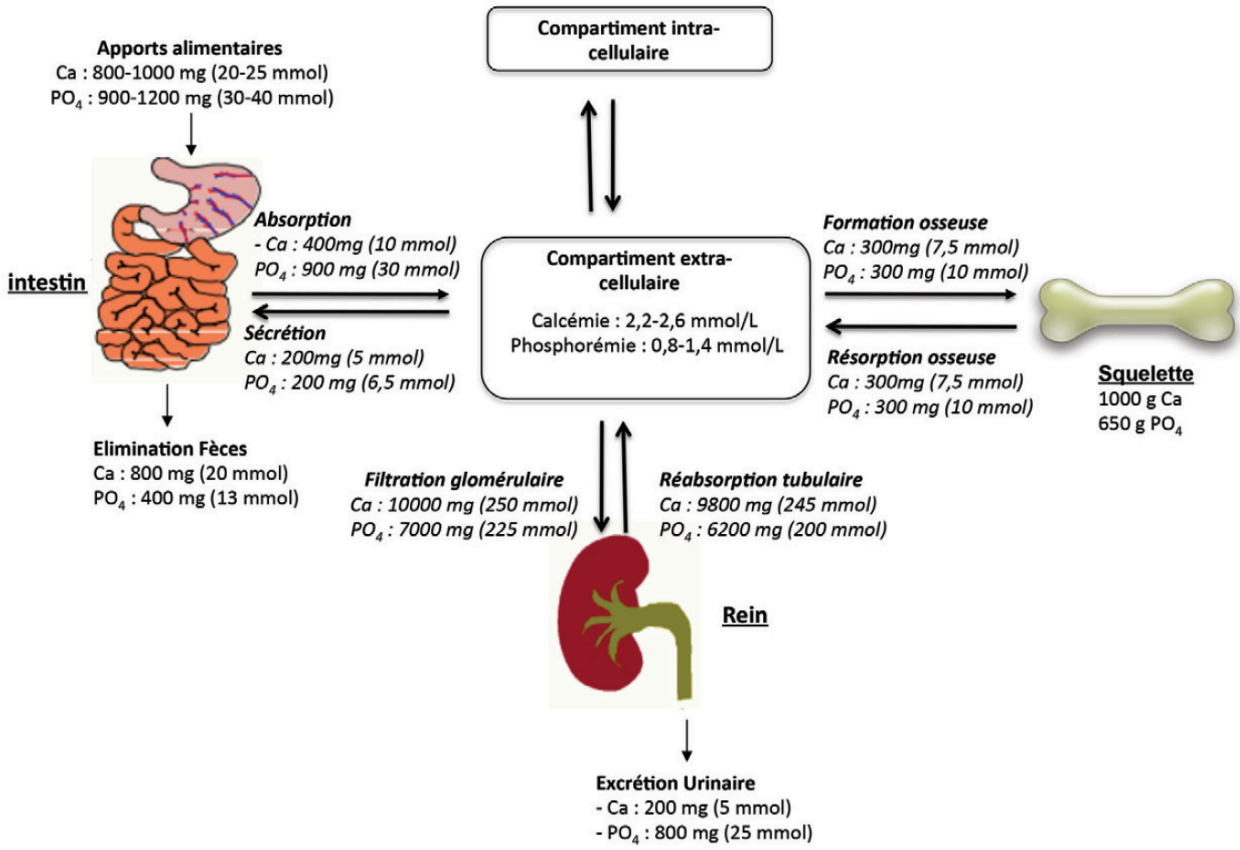


Figure 9 : Régulation de calcium. [19]

Si on considère que 1000 mg de Ca sont apportés au quotidien par la prise alimentaire, environ 400 mg sont absorbés par l'intestin et 200 mg sécrétés. L'absorption finale est donc de 200 mg et 800 mg sont éliminés dans les selles. Au niveau de l'os 300 mg sont relâchés par résorption osseuse et la quasi même quantité est déposée dans l'os pour la formation osseuse.

Le bilan calcique de l'os étant donc nul, on peut conclure que l'os ne participe pas directement à la régulation calcique. Concernant la filtration du glomérule rénal, sur les 10 000 mg de calcium plasmatique, 9 800 mg sont réabsorbés au niveau tubulaire et donc 200 mg sont excrétés dans les urines. C'est ce mécanisme qui permet de conserver une concentration de calcium constante dans l'os et les compartiments extra et intracellulaires.

L'absorption intestinale de calcium dépend d'un processus passif paracellulaire qui dépend du gradient de concentration et du gradient électrochimique entre la lumière intestinale et le plasma et d'un processus actif transcelullaire. Ce dernier est possible grâce à la 1,25(OH)2D qui stimule, dans l'entérocyte, plusieurs gènes dont les produits vont participer au transport. Cela permet un influx de calcium du compartiment luminal vers l'intérieur des entérocytes par le canal TRPV6. Le calcium est alors enfermé dans des vésicules contenant une protéine qui peut se lier au calcium, la calbindine 9K. Ces vésicules fusionnent avec la membrane basolatérale et le calcium est libéré dans le plasma grâce à un échangeur sodium-calcium. En effet si trois ions Na+ entrent dans la cellule, un ion calcium en sort, par l'intermédiaire d'une Ca-ATPase de haute affinité mais faible capacité.[18] Lorsque les apports calciques diminuent ou lorsque la concentration plasmatique de 1,25 diOH vitamine D est élevée, le processus actif est prédominant et permet d'augmenter la fraction de calcium absorbée. A l'inverse lorsque les apports calciques sont élevés, c'est le processus passif qui agit.

La régulation de la calcémie est possible notamment grâce à deux hormones : la parathormone et la 1,25 diOH vitamine D ou calcitriol. Ce système permet de corriger les variations de calcémie ionisée repérée par une protéine et par le récepteur sensible au calcium (CaSR).

La PTH est synthétisée par la glande parathyroïdienne et y est stockée dans les vésicules sécrétoires. Le Ca2+ plasmatique nuance la sécrétion de PTH par les cellules parathyroïdiennes qui ont un récepteur sensible au calcium capable de détecter et repérer des variations de calcémie. Ce mécanisme explique que lorsque la calcémie diminue, la sécrétion de PTH augmente et inversement que lorsque la calcémie augmente, la sécrétion de PTH est inhibée par le calcium ionisé qui se lie au CaSR.

La PTH peut avoir un puissant effet hypercalcémiant indirect grâce à la synthèse de la 1,25diOH vitamine D, en favorisant la libération de calcium à partir de l'os, la réabsorption rénale de calcium et l'absorption intestinale de calcium.

La vitamine D est essentielle pour la croissance et la minéralisation osseuse, elle est soit exogène (alimentation) soit endogène (photosynthèse cutanée). La 1,25diOH vitamine D ou calcitriol est la forme biologiquement active de la vitamine D, cette dernière est transportée jusqu'au foie via la protéine VDBP (vitamin D-binding protein) puis hydroxylée par la 25-hydroxylase-cytochrome P450, en 25-OH vitamine D (calcidiol). La calcidiol est ensuite entraînée vers le rein ou elle va être hydroxylée par la 25-hydroxy-vitamine D-1-α-hydroxylase en 1,25diOH vitamine D. Cette hydroxylation est régulée et stimulée par la PTH, par une hypophosphatémie, dont la synthèse est induite par une diminution du Ca2+ plasmatique. Le calcitriol va permettre d'augmenter la résorption osseuse en augmentant la différenciation ostéoclastique, en effet il a un effet direct sur l'ostéoclaste et indirect via les ostéoblastes. De plus, en agissant sur les glandes parathyroïdiennes, il inhibe la synthèse de l'ARN messager de la parathormone et exerce donc un rétrocontrôle négatif.

En conclusion, une diminution de calcémie entraîne l'inactivation du CaSR et donc augmente la sécrétion de parathormone. Cette dernière en agissant sur l'os et le rein, va permettre de stimuler la résorption osseuse ostéoclastique et d'augmenter la réabsorption tubulaire rénale du calcium. Le CaSR est la cible de médicaments, les calcimimétiques, utilisés fréquemment chez les insuffisants rénaux pour contrôler la sécrétion de PTH[18]. D'autre part la PTH stimule la sécrétion de calcitriol ce qui favorise l'absorption intestinale de calcium et permet de restaurer la calcémie.

b. Régulation de la phosphatémie

La phosphatémie est très régulée, notamment par le rein qui permet son maintien et par les protéines appelées phosphatonines. Le phosphate est présent dans un grand nombre d'aliments, et cet apport alimentaire représente 25 à 60 mmol/j, dont 60 à 80% du phosphate est absorbé et le reste éliminé dans les selles. Dans le cas ou les apports alimentaires sont <10 mmol/j, il y a une sécrétion de phosphate par l'entérocyte vers la lumière intestinale. De la même façon que pour le calcium, l'absorption intestinale s'effectue grâce au processus passif non saturable et actif saturable. Le passif est prépondérant lorsque les apports de phosphate sont normaux et l'actif lorsque la concentration de phosphate absorbée est < 1mmol/, ce dernier implique le co-transporteur sodium-phosphate NPT2b.

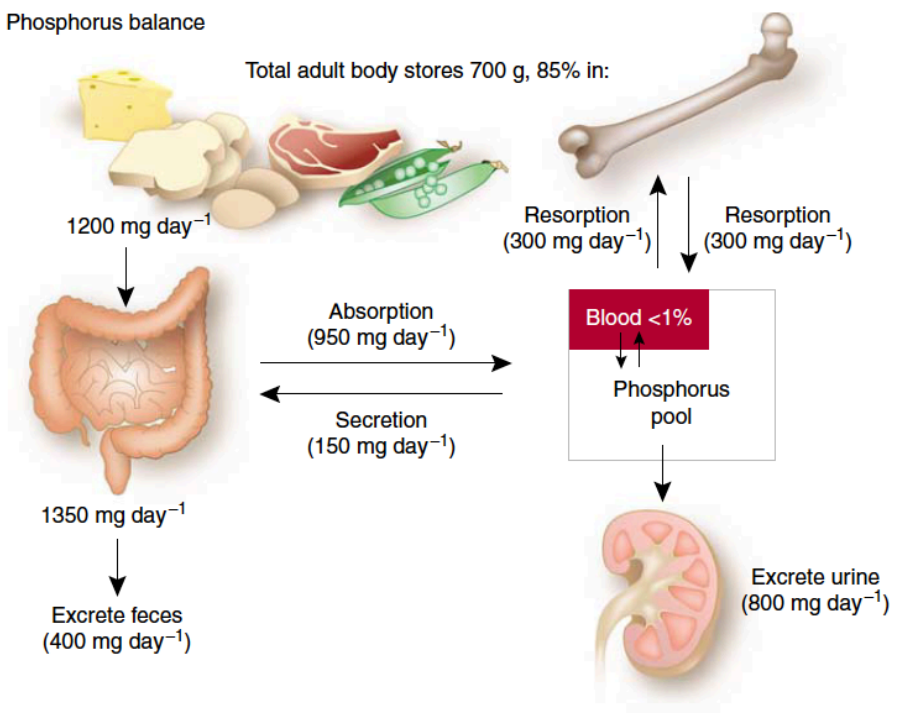


Figure 10 : Régulation normale de la phosphatémie [20].

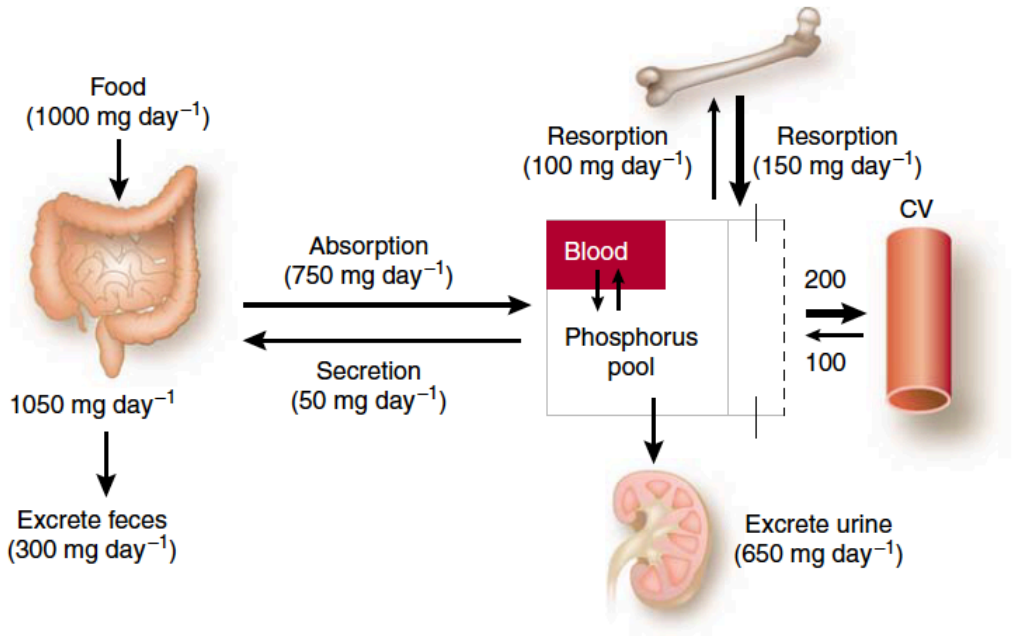


Figure 11 : Régulation anormale de la phosphatémie lors de l'IRC[20].

Le rein va permettre de réguler l'homéostasie du phosphate, en effet il possède la capacité d'augmenter ou diminuer la réabsorption tubulaire du phosphate tout en s'adaptant aux besoins de l'organisme. La réabsorption s'effectue en grande partie dans le tube contourné

proximal et environ 10% est réabsorbé dans les segments tubulaires plus distaux. Les co-transporteurs NPT2a et NPT2c sont exprimés au pôle apical des cellules tubulaires et ont un rôle essentiel dans l'absorption et le transport de phosphate.

Lors de l'étude de plusieurs pathologies caractérisées par une hypophosphatémie sévère et une diminution des concentrations sériques de calcitriol, il a été mis en évidence le rôle prépondérant du FGF23 dans la régulation de la phosphatémie et de la calcitriolémie. Il s'agit d'une hormone synthétisée par les ostéocytes, plus particulièrement par les ostéoblastes. Le FGF23 agit sur la voie endocrine et a besoin pour son action biologique de la protéine membranaire Klotho qui agit avec FGF-R[21]. De plus, des recherches ont permis de démontrer que des facteurs systémiques sont capables de réguler la sécrétion du FGF23, en effet, sa synthèse est augmentée par la vitamine D. D'autre part, comme la PTH, le FGF23 est responsable de l'augmentation de l'excrétion urinaire du phosphate[22]. En effet une augmentation de concentration sérique de PTH en agissant sur les co-transporteurs sodium-phosphate va permettre de diminuer la réabsorption rénale du phosphate et donc la phosphatémie. Concernant la synthèse rénale de calcitriol, les effets de la PTH et du FGF23 sont opposés, une augmentation de concentration sérique de PTH entraîne une augmentation de la synthèse de calcitriol alors qu'une augmentation de FGF23 entraîne une diminution de sa synthèse en inhibant la 1αhydroxylase ranale tout en stimulant la 25-hydroxyvitamine D-24-hydroxylase.

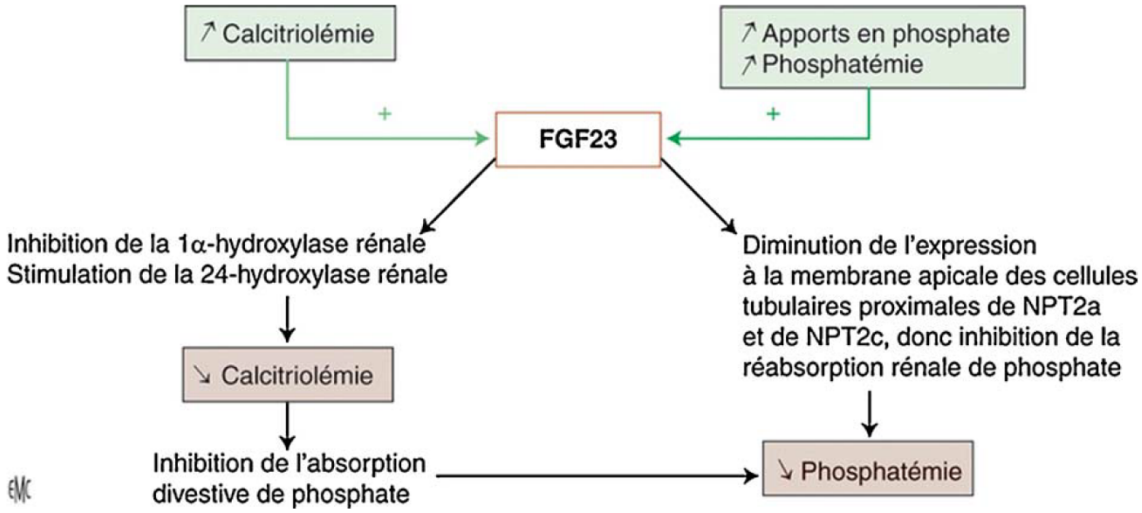


Figure 12 : Régulation de la production du FGF23 et ses actions[18]

En résumé, l'hyperphosphatémie induit la libération de FGF23 par les ostéocytes, ce dernier va se fixer sur le complexe FGF-R + Klotho pour inhiber la réabsorption rénale de phosphate en inhibant la production des co-transporteurs NPT2c et NPT2a, cela induit donc une diminution de la phosphatémie. Le FGF23 va également diminuer la synthèse de calcitriol pour diminuer encore une fois l'absorption de phosphate.

c. Hyperparathyroïdie secondaire

Le rein joue un rôle majeur dans la régulation du métabolisme du calcium et du phosphate, dès lors que le fonctionnement rénal est altéré lors d'une insuffisance rénale chronique, on voit donc apparaître une hyperphosphatémie ou une hypercalcémie avec déficit en calcitriol.

L'hyperparathyroïdie secondaire est la manifestation la plus importante des troubles minéraux osseux, elle est due dans un premier temps à une rétention de phosphate induite par la réduction de la masse néphronique comme nous l'avons vu précédemment. Cette hyperphosphatémie va engendrer une augmentation de sécrétion de FGF23, à la fois par excès de synthèse et par rétention du FGF23 due à l'insuffisance rénale chronique [23]. L'augmentation de FGF23 est donc responsable d'une diminution de réabsorption de phosphate mais aussi d'une diminution de synthèse de calcitriol. C'est ainsi que l'organisme compense la tendance hyperphosphatémique, dès les stades précoces de la maladie rénale chronique. Le taux de FGF23 augmente à partir d'un DFG de 58ml/min[24], cependant lorsque le DFG est inférieur à 30ml/min, l'hyperphosphatémie n'est plus compensée et la concentration de FGF23 est toujours augmentée. L'hyperphosphatémie serait responsable de l'augmentation des concentrations de phosphate au niveau des cellules parathyroïdiennes, ce qui peut induire une stimulation de la synthèse des ARNmessagers de la PTH et une augmentation de la prolifération des cellules parathyroïdiennes.

D'autre part, la diminution de la synthèse de calcitriol entraîne une diminution de l'absorption intestinale de calcium et donc une hypocalcémie. Pour normaliser la calcémie, les glandes parathyroïdiennes augmentent la synthèse et la sécrétion de PTH via le CaSR. Lorsque le stade de la maladie est avancé, on observe une diminution très importante de l'expression des récepteurs qui ont un rôle dans la régulation du métabolisme phosphocalcique. Le récepteur CaSR est alors diminué dans le tissu parathyroïdien tout comme le récepteur de la vitamine D (VDR), le FGF-R et son corécepteur Klotho. Cela va engendrer la modification de la valeur de calcémie nécessaire pour induire une sécrétion de PTH maximale, c'est le set point du calcium

pour la PTH, ce qui explique donc que la concentration de PTH augmente même lorsque la calcémie est normale.

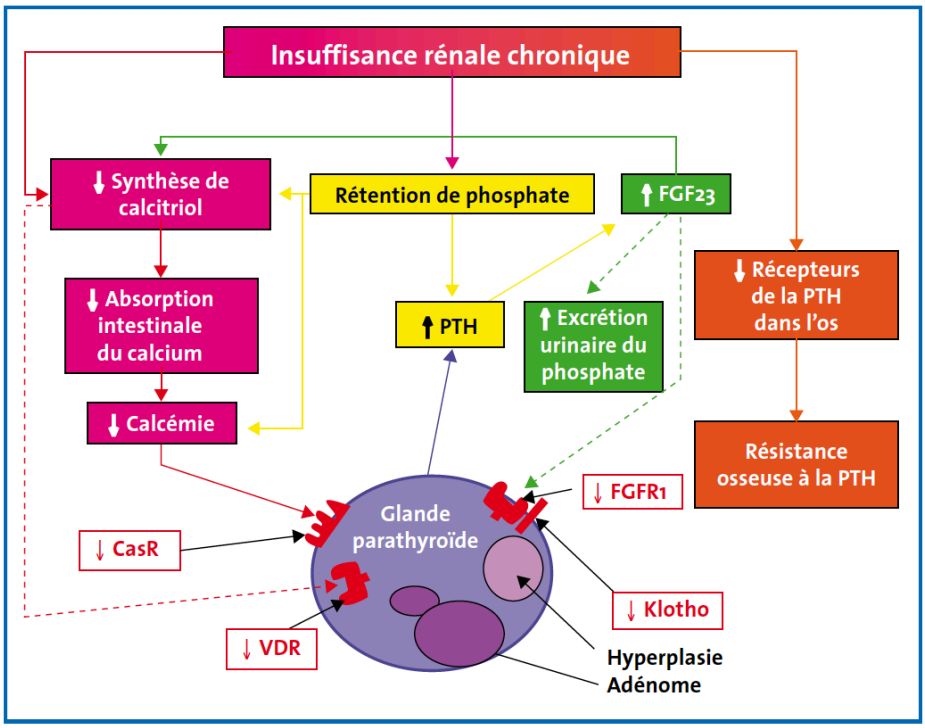


Figure 13 : Mécanisme de l'hyperparathyroïdie secondaire [22]

En résumé, l'augmentation de PTH vise à corriger l'hypocalcémie en augmentant la réabsorption du calcium et en diminuant son excrétion rénale mais aussi en stimulant la résorption osseuse. L'hyperparathyroïdie vise également à corriger l'hyperphosphatémie en inhibant la réabsorption des phosphates et en augmentant leur excrétion. Enfin, le déficit en vitamine D active par augmentation de son hydroxylation, augmente l'absorption digestive du calcium mais aussi des phosphates[19].

L'augmentation de la PTH est d'abord due à une hausse de synthèse et de sécrétion des cellules parathyroïdiennes, puis à une hypertrophie des cellules et enfin il est possible d'observer des adénomes autonomisés constitués de clones de cellules. Cette hyperplasie parathyroïdienne s'accompagne d'une diminution d'activité du VDR parathyroïdien ce qui se traduit par une diminution de sa sensibilité au calcitriol[25].

III. Ostéodystrophies rénales

a. Définition

Les désordres métaboliques phosphocalciques observés lors d'une insuffisance rénale chronique ont pour principale cible le tissu osseux. En effet l'os représente la principale réserve de calcium et de phosphate, par conséquent lorsque le DFG diminue et entraîne l'hyperparathyroïdie secondaire, l'adaptation de l'organisme au maintien de l'homéostasie phosphocalcique se fait aux dépens du tissu osseux.

La dérégulation du métabolisme phosphocalcique, notamment de la PTH et de la vitamine D entraîne des manifestations cliniques complexes liées à des modifications structurelles de l'os. L'ensemble de ces manifestations, depuis la conférence consensus KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) de 2009 est appelé TMO-MRC pour « Troubles Minéraux et Osseux de la Maladie Rénale Chronique », ce terme comprend les ostéodystrophies rénales et les manifestations cliniques et biologiques de la MRC[22].

L'hyperparathyroïdie secondaire va permettre de stimuler la formation ostéoblastique et la résorption ostéoclastique, et donc d'augmenter le niveau de remodelage osseux en augmentant sa porosité et sa fragilité [26]. Le remodelage osseux physiologique correspond à une alternance entre phase de résorption et phase de formation osseuse, il est essentiel au maintien de l'homéostasie phosphocalcique. Ce remodelage fait appel aux ostéoclastes qui sont responsables de la résorption, aux ostéoblastes qui sont responsables de la formation osseuse et aux ostéocytes qui sont essentiels pour l'initiation et le contrôle cellulaire du remodelage osseux.

Lors de l'hyperparathyroïdie secondaire, la PTH qui est un activateur de la résorption osseuse va augmenter le nombre d'ostéoclastes actifs et donc le ratio RANKL-OPG. OPG correspond à l'ostéoprotégrine et est sécrété par l'ostéoblaste. Il est capable de fixer RANKL et ainsi d'empêcher toute interaction entre RANK et RANKL, cela permet d'exercer un effet inhibiteur sur la différenciation ostéoclastique et sur la résorption osseuse[27].

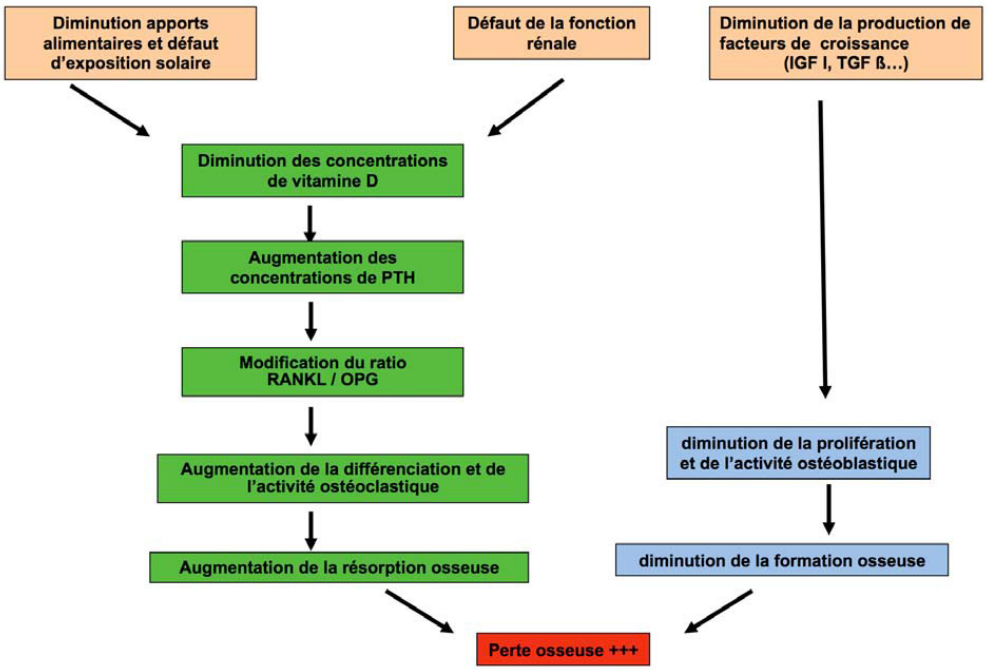


Figure 14 : Mécanisme de la perte osseuse due à l'insuffisance rénale chronique [27]

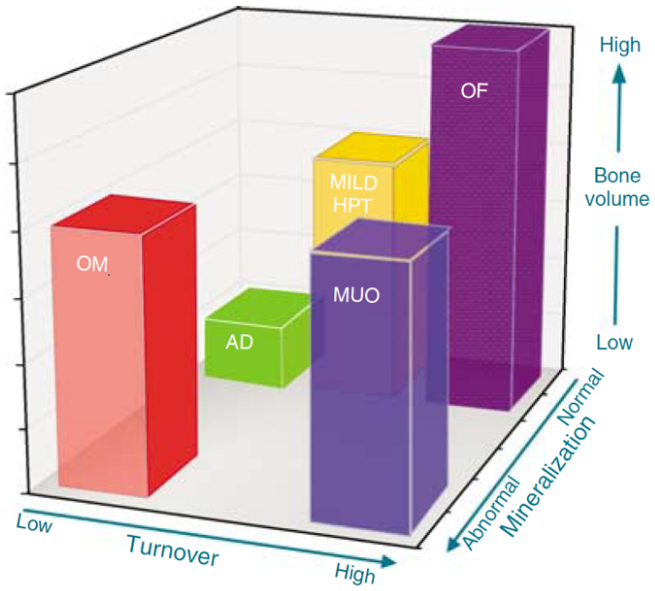
Parmi les ostéodystrophies, on distingue celle liées à une accélération du remodelage osseux c'est à dire l'ostéite fibreuse et l'ostéodystrophie mixte, celle liée à un ralentissement du remodelage osseux c'est à dire l'ostéopathie adynamique et enfin celle liée à un trouble de la minéralisation, l'ostéomalacie.

Tableau 2 : Classification des lésions osseuses de l'ostéodystrophie rénale

	Turn over osseux	**Minéralisation osseuse primaire**	**Tissu ostéoïde**	**Masse osseuse**
Ostéite fibreuse	Normal à élevé	Normale	Augmenté	Faible à élevé
Ostéopathie adynamique	Bas	Normale	Normal à diminué	Faible à moyen
Ostéomalacie	Bas	Très diminué	Augmenté	Faible à moyen
Ostéopathie mixte	Elevé	Diminué	Augmenté	Faible à moyen

Pour diagnostiquer ces atteintes, une biopsie osseuse est pratiquée chez les insuffisants rénaux lorsqu'ils présentent des fractures pathologiques, une hypophosphatémie ou une hypercalcémie inexpliquées. La classification présentée dans le tableau a été réalisée par le groupe KDIGO et est appelée TMV. Pour évaluer la vitesse de minéralisation et avoir une indication du taux de formation osseuse, il faut effectuer sur l'échantillon de biopsie un double marquage à la tétracycline, en effet cet antibiotique est administré au patient per os à 15 jours d'intervalle. Elle va se fixer sur le front de minéralisation sous la forme d'un dépôt jaune fluorescent. [28]

Le graphique ci dessous explique comment le système TMV permet d'obtenir plus d'informations. En effet chacun de ses axes représentent : le turnover (d'élevé à bas), la minéralisation (de normal à anormal) et la masse osseuse (d'élevée à basse). Les paramètres individuels des patients pourraient être tracés sur le graphique, ou alors les moyennes de données groupées pourraient être démontrées. Par exemple, de nombreux patients atteints d'ostéodystrophie rénale se regroupent dans les zones représentées par les barres.



OM : ostéomalacie, OF : ostéite fibreuse, AD : ostéopathie adynamique, MUO : ostéopathie mixte

Figure 15 : Système de classification de l'histomorphométrie osseuse [29]

b. Physiopathologie

L'ostéodystrophie est caractérisée par des troubles du remodelage osseux et de la minéralisation mais aussi de perte osseuse, qui sont la conséquence des anomalies du métabolisme phosphocalcique.

L'hyperparathyroïdie secondaire va directement activer la formation ostéoblastique et la résorption ostéoclastique ce qui va conduire à une accélération du turnover osseux.

Que ce soit dans l'os trabéculaire ou compact, le tissu osseux est en perpétuel renouvellement. Ce turn over permanent s'effectue grâce à des unités fonctionnelles de remodelage où les ostéoblastes et ostéoclastes sont étroitement associés.

Dans le remodelage osseux normal, les ostéoclastes permettent de détruire l'os déjà formé, en y creusant des « trous » appelés lacunes dans l'os, c'est la résorption. Lorsque les ostéoclastes ont terminé cette phase de résorption, ils sont remplacés par des cellules mononucléées, de type macrophagique et/ou des précurseurs ostéoblastiques, c'est la phase d'inversion qui précède la phase de reconstruction. Et les ostéoblastes vont reconstruire un nouvel os, en comblant les lacunes avec des protéines, c'est la phase de formation. Enfin ce nouveau tissu osseux ou tissu ostéoïde va se calcifier avec l'aide d'un cristal de calcium, cela correspond à la phase de minéralisation. En effet la phosphatase alcaline, qui est l'enzyme synthétisée par les ostéoblastes, va hydrolyser les esters phosphoriques inhibiteurs de la minéralisation. Les ostéoblastes en produisant des vésicules matricielles, permettent de stocker les phosphatases alcalines qui seront déversées dans le milieu extracellulaire pour débuter la minéralisation du tissu ostéoïde. Ce remodelage osseux permet aux os d'être solides et résistants.

L'ostéocalcine (ou GLA protéine osseuse) est une protéine non collagénique de la matrice osseuse. Elle reflète l'activité ostéoblastique et de ce fait est un marqueur de formation osseuse, tout comme la phosphatase alcaline et les propeptides C- et N-terminaux du collagène de type 1 (P1CP et P1NP). Cette ostéocalcine augmente la concentration de calcium extra-cellulaire et le fixe sur le tissu ostéoïde. La vitamine D3 joue également un rôle important en favorisant l'absorption intestinale du calcium et sa fixation sur l'os. La carence en vitamine D3 entraînera donc une augmentation de la sécrétion de PTH ce qui provoquera une déminéralisation des os qui s'appauvrissent en calcium et en phosphore, on parle alors d'ostéomalacie.

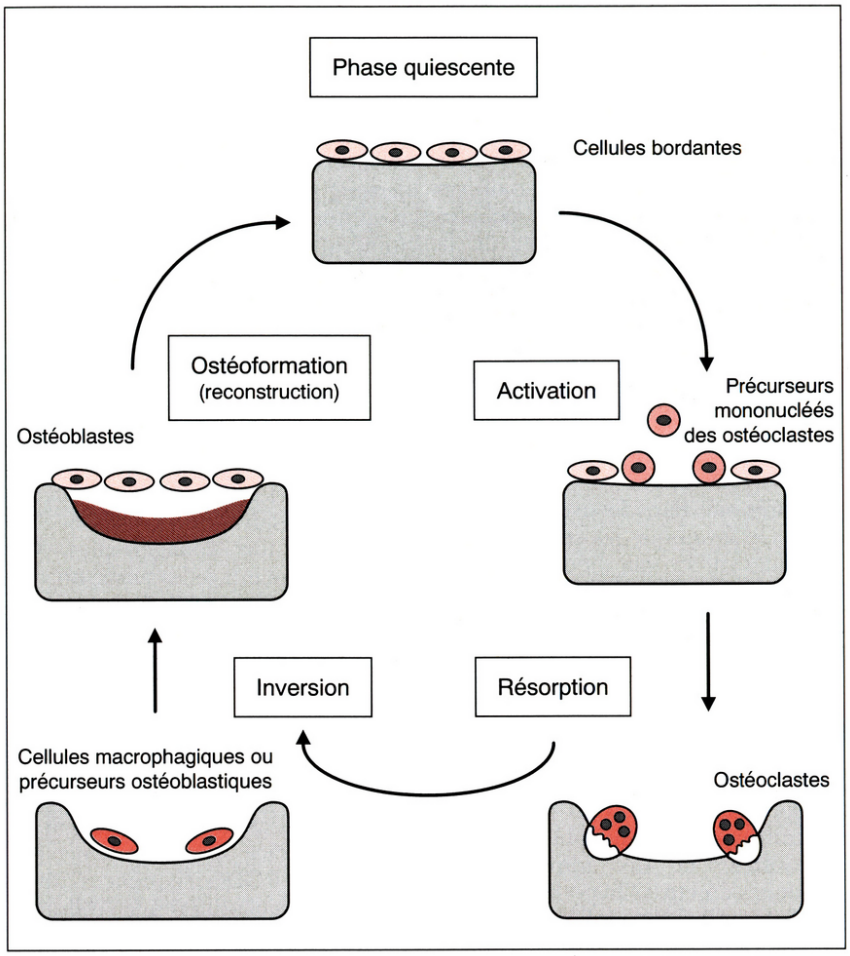


Figure 16 : Remodelage osseux[30]

L'hyperparathyroïdie secondaire favorise donc le développement de la porosité corticale, et augmente sa fragilité avec des altérations précoces de la microarchitecture trabéculaire. [31]. Cette augmentation de turnover osseux peut s'associer à une fibrose médullaire dans les formes sévères, cela correspond à l'ostéite fibreuse que nous détaillerons plus tard.

De plus on peut observer une diminution de l'expression des récepteurs de la PTH, qui lorsqu'elle est associée à d'autres causes, va induire une résistance osseuse à la PTH. Les concentrations sériques de PTH devront donc être supérieures à la normale pour tenter de maintenir un niveau de remodelage osseux normal. [32]

D'autre part, pour des concentrations de PTH basses ou normales (<65pg/ml) ou un peu élevées, le remodelage osseux a tendance à être plutôt bas, voire très diminué, ce qui définit et caractérise l'ostéopathie adynamique.

Les troubles de remodelage osseux peuvent être responsables de pertes osseuses, en raison

de l'augmentation de la PTH circulante qui va engendrer un excès de résorption par rapport à la formation osseuse. Concrètement, il n'y aura pas ou peu d'impact sur la masse osseuse trabéculaire, alors que la masse osseuse corticale sera beaucoup plus poreuse et amincie, ce qui rendra les os fragiles. Cette perte osseuse peut aussi s'expliquer par l'hypogonadisme souvent précoce au cours de l'insuffisance rénale chronique. Enfin, des études ont démontré que les modifications de concentrations sériques des adipokines et les troubles de nutrition du patient insuffisant rénal, peuvent modifier la masse osseuse. [33]

c. Ostéite fibreuse

L'ostéite fibreuse est directement liée à l'hyperparathyroïdie secondaire induite par l'insuffisance rénale chronique, c'est l'atteinte osseuse la plus fréquente. En effet cette hyperparathyroïdie va provoquer des altérations histologiques osseuses dont une fibrose médullaire, une augmentation de l'activité et du nombre d'ostéoblastes ainsi que des ostéoclastes, sans trouble de la minéralisation. On peut donc dire que cette ostéodystrophie est à haut niveau de remodelage osseux, en effet, le taux de formation osseuse est élevé.

La fibrose médullaire est une lésion élémentaire du tissu conjonctif définie par l'augmentation des constituants fibrillaires de la matrice extra-cellulaire dans un tissu ou un organe. Elle est la conséquence d'un trouble de la différenciation des cellules stromales de la moelle, lorsqu'elle est sévère, et influence l'anémie de l'insuffisance rénale chronique avec la diminution de synthèse d'EPO par le rein.

Au niveau de l'os, il y a une augmentation de la porosité corticale et des altérations prématurées de la microarchitecture trabéculaire qui vont augmenter sa fragilité. En effet l'os cortical est en principe constitué de lamelles osseuses concentriques mais lors d'une ostéite fibreuse, le tissu sera très mal structuré et de ce fait fragile.

L'ostéite fibreuse reste asymptomatique pendant de nombreuses années, les manifestations cliniques sont observables que dans les formes modérées à sévères avec un taux de PTH supérieure à 500 pg/ml. Des signes généraux à type d'asthénie, baisse de la libido, perte de motivation, voir dépression nerveuse et des signes plus spécifiques comme des douleurs articulaires notamment au niveau des genoux, des douleurs osseuses diffuses, une fragilité osseuse avec un risque de fracture par insuffisance osseuse et renflement des doigts par ostéolyse des phalanges distales.

Une étude a été menée sur un groupe de 50 patients (19 hommes et 31 femmes) insuffisants rénaux chroniques à différents degrés, et a permis de réaliser une étude histologique quantitative de l'os et de déterminer la clearance de la créatinine, du calcium ionisé, de la PTH, des phosphatases osseuses et du pH. Les moyens techniques utilisés pour l'histologie de l'os sont : micromorphométrie des coupes non décalcifiées, analyse en lumière polarisée et microscopie en fluorescence après double marquage par la tétracycline. Lors d'une insuffisance rénale débutante, des signes indirects d'une augmentation de l'hormone PTH sont trouvés à l'examen de l'os, c'est à dire, des lacunes ostéoblastiques vides et ostéoïdes lamellaires. La surface de résorption ostéoclastique apparaît anormalement grande pour un DFG < 50 ml/min.1,73m2 et une fibrose est visible dans les lacunes de résorption lorsque le DFG est inférieur à 30 ml/min.1,73m2. L'étude se conclut en mettant en évidence un défaut de minéralisation par double marquage par la tétracycline chez de nombreux malades mais pas sur l'ensemble des patients de l'étude. [34]

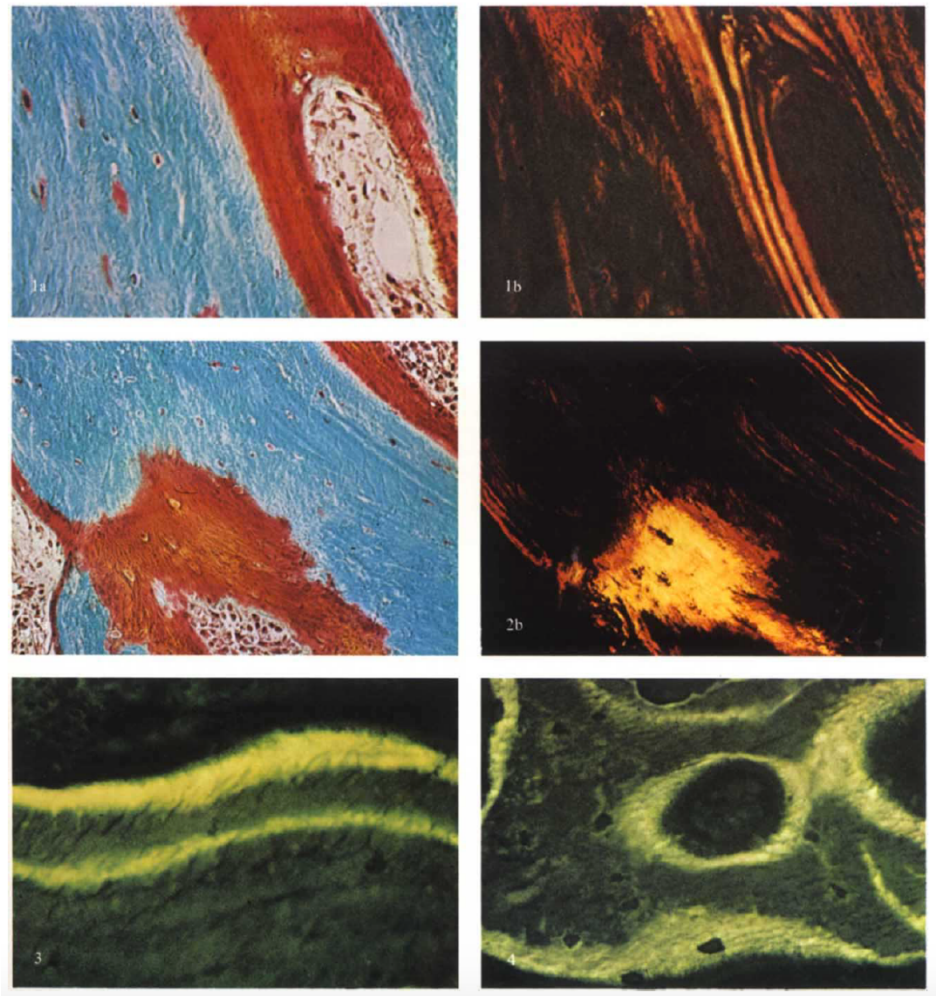


Figure 17 : Résultats de l'étude Malluche [34]

1. a. Section non décalcifiée de la crête iliaque spongieuse chez une femme de 40 ans traitée par hémodialyse. Présence d'une large jointure ostéoïde mise en évidence par lumière non polarisée.

b. Même section sous lumière polarisée, on note présence de lamelles parallèles au niveau de la jointure ostéoïde, cela reflète l'assemblage supramoléculaire des fibres de collagène.

2. a. Section non décalcifiée de la crête iliaque spongieuse chez un homme de 21ans sous hémodialyse Présence d'une large jointure ostéoïde déminéralisée en haut à droite et au milieu plus bas, l'ostéoïde a une coloration rouge dite de Masson-Goldner.

b. A la lumière polarisée, en haut on voit des lamelles bien délimitées alors qu'au milieu en bas c'est un méli-mélo, ostéoïde en maillage.

3. Section non décalcifiée de la crête iliaque spongieuse chez une femme de 23 ans sous hémodialyse. On voit sur la jointure ostéoïde deux bandes jaunes fluorescentes, la plus basse correspond à la première période de marquage (2j) et la plus haute à la deuxième période (4j).

4. Section non décalcifiée de la crête iliaque spongieuse chez une femme de 40 ans sous hémodialyse. Les jointures ostéoïdes ne montrent qu'une coloration diffuse, légère. C'est le signe que la tétracycline n'a pas été activement intégrée au bloc de minéralisation.

d. Ostéopathie adynamique

L'ostéopathie adynamique se traduit par une diminution du niveau de remodelage osseux, les ostéoclastes tout comme les ostéoblastes sont diminués ainsi que leur activité. En effet, pour des concentrations de PTH basses voire normales ou légèrement augmentées, le remodelage osseux de l'urémique sera plutôt bas voire très bas. Elle s'oppose donc à l'ostéite fibreuse. Son aspect histologique est caractéristique : les travées osseuses sont très rares et les surfaces osseuses ne montrent pas d'activité ostéoclastique ou ostéoblastique. Son incidence augmente depuis 15 ans, c'est la lésion la plus souvent mise en évidence dans les pays occidentaux.

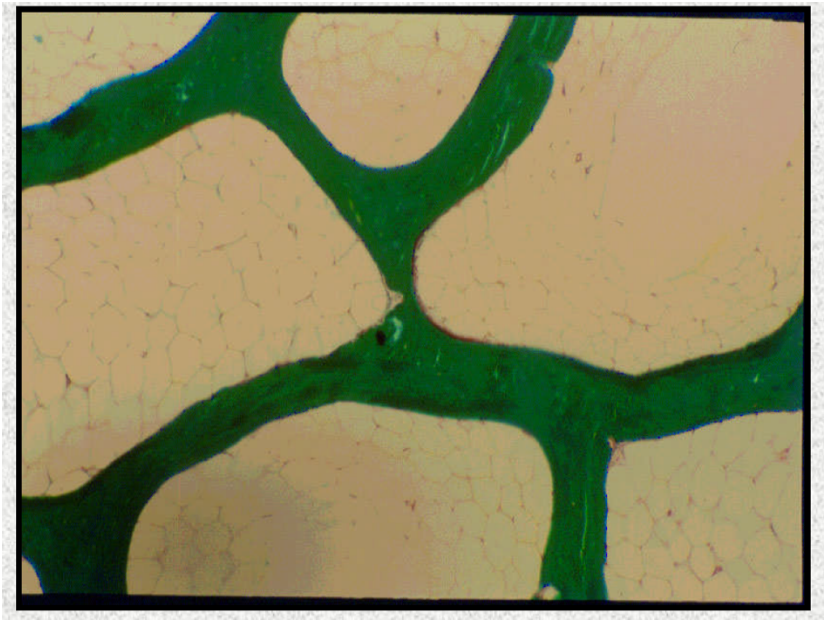


Figure 18 : Histologie d'une ostéopathie adynamique [35]

Récemment, une étude suggère que les voies de signalisation de Wnt contrôlant les ostéoblastes auraient aussi un rôle dans la diminution de la formation osseuse. L'hypothèse est, que les patients insuffisants rénaux auraient une augmentation de l'expression des inhibiteurs de la voie Wnt, tels que la sclérostine (SOST) et DKK1. [36] Wnt est la combinaison de 2 dénominations Wng (Wingless) chez la drosophile et Int chez la souris. Ils se lient aux récepteurs Fizzled et agissent de façon paracrine pour initier différentes voies de transduction. Cette voie de signalisation favorise la différenciation ostéoblastique, stimule la prolifération des ostéoblastes et enfin augmente la survie des ostéoblastes mais aussi des ostéocytes ce qui diminue l'apoptose.

L'activation de la voie Wnt se fait grâce notamment à une molécule transmembranaire avec une longue extension amino-terminale CRD qui va fixer Wnt, c'est le récepteur Frizzled. Ce dernier a besoin de LRP5 (LDL Receptor Related Protein 5) qui est un récepteur situé sur la membrane de l'ostéoblaste. Lorsque la voie Wnt est activée, il y a une augmentation de beta caténine, une formation de facteurs de transcription LEF/TCF et une augmentation de l'activité ostéoblastique par l'intermédiaire de RANKL.

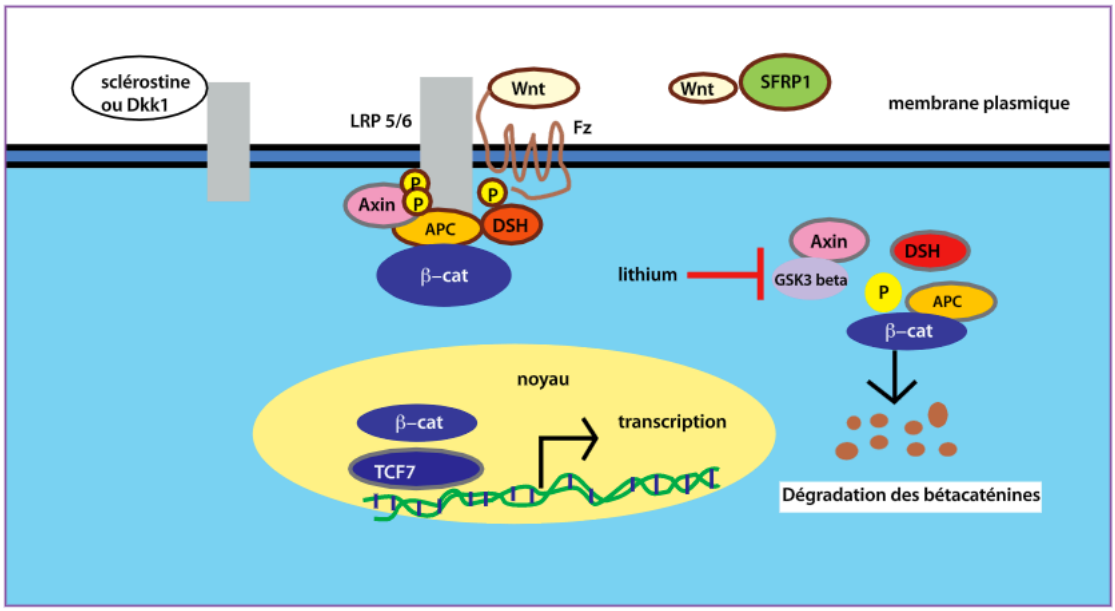


Figure 19: Activation de la voie Wnt [37]

La sclérostine produite par le gène SOST est sécrétée par les ostéocytes et réprimée par la parathormone. Elle inhibe la voie Wnt en séquestrant LRP 5 et donc inhibe la prolifération et l'activité ostéoblastique, diminue la minéralisation osseuse et bloque de manière indirecte la BMP.

La DKK1 inhibe aussi la voie Wnt en provoquant une ostéopénie. Lors d'une étude, il a été remarqué que des souris transgéniques DKK1 avaient une masse osseuse proportionnelle au taux de DKK1[38].

Un seuil de surface positive pour l'aluminium de 25% a été choisi arbitrairement pour définir une ostéopathie adynamique, il a été observé sur les biopsies osseuses des premiers cas d'OPA aluminique chez des patients fortement intoxiqués par l'aluminium du dialysat [39]. Cependant il a également été démontré le rôle propre de l'aluminium dans l'apparition des hypercalcémies, en effet la prévalence des hypercalcémies serait proportionnelle à l'étendue des surfaces aluminiques même lorsque celle ci est inférieure à 25% [40]. La présence histologique d'aluminium ne justifie pas d'attribuer la responsabilité de l'aluminium dans les ostéopathies adynamiques. En effet chez des patients dialysés pendant deux ans et exposés à de faibles doses d'aluminium, n'ayant pas de trace histologique d'aluminium, on retrouve une corrélation négative entre leur taux de formation osseuse et leurs concentrations en aluminium.

Les ostéopathies adynamiques aluminiques ont vu leur nombre diminuer de façon très importante grâce au contrôle de la teneur en aluminium du bain de dialyse et l'arrêt des

prescriptions des gels d'alumine.

Récemment des lésions histomorphométriques identiques à l'ostéopathie adynamique aluminique sans dépôts osseux d'aluminium ont été observées chez des patients sous dialyse qui n'ont jamais reçu de gels d'alumine et traités avec une eau appauvrie en aluminium. On observe également une phosphatasémie alcaline normale et dans quelques cas une hypercalcémie sous dérivés vitaminiques D ou fortes doses de carbonate de calcium. Cette ostéopathie non aluminique est observable chez des patients ayant un taux normal ou bas d'hormone parathyroïdienne circulante [41].

Les facteurs de risques sont l'âge, prise antérieure de corticoïdes, dose importante d'aluminium, diabète, dialyse péritonéale continue en ambulatoire, concentration trop élevée en calcium dans le dialysat, surcharge osseuse en fer, suppression excessive de sécrétion de PTH par les sels de calcium ou calcitriol et albuminémie basse. Cela souligne l'importance de ne pas abaisser excessivement la concentration de PTH circulante[42].

L'ostéopathie adynamique est cliniquement latente et s'observe souvent chez des patients IRC traités depuis de nombreuses années. Nous verrons qu'elle est diagnostiquée grâce à une biopsie osseuse, qui montre une absence virtuelle d'activité cellulaire ostéoblastique et ostéoclastique.

e. Ostéomalacie

Les ostéomalacies sont dues à une insuffisance en vitamine D, à une hypocalcémie, à une intoxication aluminique et à l'acidose. Il existe en effet de nombreux mécanismes qui peuvent induire une ostéomalacie chez l'insuffisant rénal chronique [43]. On retrouve lors d'une ostéomalacie, une augmentation du volume ostéoïde par augmentation des surfaces et présence de bordures ostéoïdes plus épaisses.

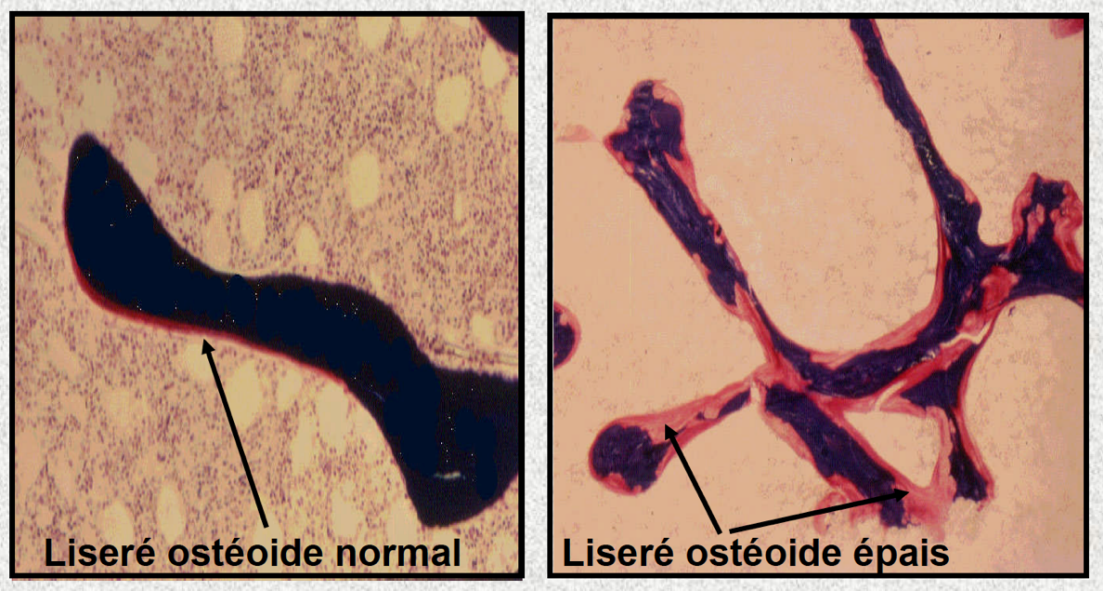


Figure 20 : Augmentation de l'épaisseur des bordures ostéoïdes lors d'une ostéomalacie [35]

Les bordures sont colorées en rose-rouge grâce à la coloration de Goldner. Cela met en évidence un défaut de minéralisation primaire, et de façon moins importante une formation diminuée. La fusion des deux marquages à la tétracycline démontre que la vitesse de minéralisation est très amoindrie.

Auparavant la cause la plus fréquemment reconnue était liée à une intoxication aluminique [44], due à l'eau d'alimentation du générateur d'hémodialyse qui en contenait mais aussi à la prise importante de complexant aluminique du phosphore[45]. Depuis que l'eau est traitée par osmose inverse ou désionisation et que les prescriptions par fixateurs aluminiques du phosphore ont cessé, cette ostéopathie a régressé de façon très importante.

Une hypophosphorémie peut néanmoins être observée en l'absence de complexant du phosphore chez le patient insuffisant rénal en cas de malabsorption ou d'anorexie et ainsi participer au développement d'une ostéomalacie, en l'absence de carence en vitamine D ou d'intoxication aluminique.

Il a été démontré l'existence d'une corrélation entre le contenu osseux en aluminium et la quantité d'hydroxyde d'alumine ingérée. En effet les colorations de l'aluminium à l'acide aurin-tricarboxylique et solochrome azurine acide, sont positives sur un quart des interfaces os ostéoïde/os calcique chez les patients présentant une ostéomalacie. Les facteurs les plus importants induisant une ostéomalacie sont à l'intoxication à l'aluminium et la carence en

vitamine D. Cependant d'autres facteurs peuvent contribuer au développement de cette ostéodystrophie, notamment l'acidose, l'hypocalcémie et les substances toxiques accumulées par défaut de filtration chez l'IRC comme le pyrophosphate, le fluor et le strontium[46]. Ceci est démontré lorsque les concentrations plasmatiques de 25OH vitamine D sont comprises entre 10 et 16 ng/ml en l'absence d'intoxication aluminique et qu'une ostéomalacie est tout de même visible sous forme de stries de Looser-Milkmann [47].

D'un patient à l'autre, l'absorption d'aluminium semble varier, les facteurs déterminants ne sont pas encore clairement identifiés. Cependant les dérivés 1-α-hydroxylés de la vitamine D semblent augmenter cette absorption [48]. Une carence importante en vitamine D est une cause d'ostéomalacie, cela peut être évité avec une supplémentation adéquate en vitamine D.

Il est important de remarquer que les ostéomalacies sont plus fréquentes avec les néphropathies interstitielles, responsables d'une hypocalcémie et d'une acidose métabolique.

f. Pertes osseuses et ostéoporose

L'ostéoporose est définie par une réduction de la résistance osseuse, c'est une maladie osseuse systémique, responsable de fractures par fragilité. Lors d'un traumatisme minime, considéré comme l'équivalent d'une chute d'un individu de sa hauteur, l'os ostéoporotique pourra se fracturer. L'insuffisance rénale chronique peut induire une augmentation du risque d'ostéoporose secondaire avec fracture, à cause des troubles du métabolisme minéral et osseux.

Cette maladie est caractérisée par une diminution de la masse osseuse et des altérations de l'architecture osseuse qui seront responsables d'une fragilité osseuse.

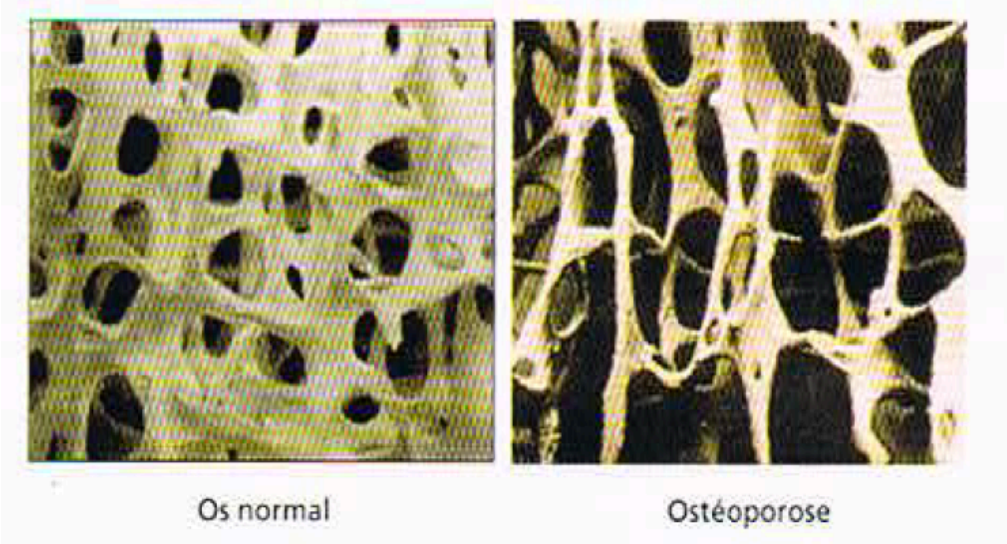


Figure 21 : Aspect microscopique en 3 dimensions d'un os normal et d'un os ostéoporotique[49].

Cette perte osseuse est induite par les troubles du remodelage liés à l'élévation de la concentration de PTH circulante qui provoque une augmentation de résorption par rapport à la formation osseuse. La masse osseuse trabéculaire est alors augmentée ou basse contrairement à l'os cortical qui sera de plus en plus poreux et aminci, ce qui va induire l'augmentation de la fragilité osseuse.

Une étude a montré que les patients avant une hémodialyse, ont une densité osseuse dépendante de leur stade d'insuffisance rénale et du taux de PTH [50]. De plus, le fémur est le site où la diminution de densité osseuse est la plus importante (12%). Lorsque chez les patients en pré-hémodialyse il y a une hyperparathyroïdie secondaire, le risque de baisse de densité osseuse est augmenté. Lorsque l'hémodialyse est en place, le risque de fracture est accru et les sites les plus fragiles sont les côtes, les vertèbres, les poignets et le col du fémur.

Lors d'une étude utilisant la base de données de l'United States Renal Data System et réalisée sur plus 300 000 patients hémodialysés, il a été démontré un risque accru de fracture du col du fémur soit multiplié par 4 chez les hommes et les femmes en hémodialyse par rapport à la population générale. Lors de l'IRC, il y a une altération des fonctions gonadiques qui expliquent une incidence plus importante chez les femmes soit 13,6 pour 1 000 personnes/année contre 7,4 pour les hommes [51]. Les auteurs de cette étude ont recherché les facteurs expliquant ce risque accru de fractures du col du fémur sur un groupe de 5 000 patients dont 103 présentaient une fracture du col du fémur. Ils en ont conclu que l'âge, le sexe féminin et un poids faible augmentent le risque de fracture du col du fémur. Alors qu'un taux de

parathormone élevé, un diabète ou une intoxication aluminique n'augmentent pas le risque [52].

En l'absence d'hyperparathyroïdie secondaire, la diminution de formation osseuse peut également être liée à la surexpression de SOST.

Lors des troubles de nutrition souvent induits par l'IRC, il y a un état d'inflammation avec présence élevée de TNF α et IL-6 associée aux modifications de concentrations sériques des adipokines pouvant influencer la masse osseuse, tout comme la leptine ou l'adiponectine.

IV. Diagnostic du statut osseux

a. Symptomatologie clinique

Il paraît évident que le diagnostic ne peut pas se baser uniquement sur les symptômes ou signes cliniques mais il peut permettre d'orienter les médecins vers un type d'ostéodystrophie rénale.

En effet l'ostéite fibreuse est longtemps asymptomatique, on peut parfois constater des douleurs osseuses et des fractures induites par l'amincissement des corticales. Il est possible que les patients présentent le syndrome de l'œil rouge, un prurit intense et un accès de pseudo-goutte lorsqu'il y a des calcifications métastasiques de phosphate de calcium.

Dans les cas ou l'hyperparathyroïdie est sévère, les patients présentent des doigts en baguettes de tambour par ostéolyse des phalanges distales, des ruptures tendineuses et à titre exceptionnel une calciphylaxie avec nécrose cutanée des extrémités des membres inférieurs et de la paroi abdominale.

Figure 22 : Aspect en baguettes de tambour au niveau des deux pouces [35]

L'ostéomalacie se présente sous la forme d'une myopathie proximale des membres inférieurs avec douleurs dans les deux hanches, plus tard au niveau du thorax, du rachis et de l'articulation scapulo-humérale. La faiblesse musculaire induit une marche dandinante en canard [53], une impotence fonctionnelle et dans les cas extrêmes l'impotence est complète confinant le patient au lit. Des douleurs osseuses sont également à noter, elles sont diffuses et mécaniques, exagérées par une position debout, les mouvement brusques, la palpation et ces douleurs sont calmées par le repos. Des déformations osseuses sont présentes dans les formes évoluées, au niveau des membres inférieurs en varum ou valgum, au niveau du rachis avec perte de taille ou cyphose dorsale, au niveau du thorax…

Lors d'une ostéopathie adynamique aluminique, les symptômes sont les mêmes que pour l'ostéomalacie et sont associés à un risque de fracture élevé. Lorsqu'elle n'est pas aluminique, elle demeure le plus souvent asymptomatique mais ont peut parfois observer des douleurs osseuses, des fractures du squelette axial (côtes, vertèbres) avec retard de consolidation, des fractures des métatarsiens dites « de fatigue », des signes d'hypercalcémie et des calcifications extra squelettiques.

b. Examens biochimiques

Les examens biochimiques sont utilisés en première intention, notamment la mesure de la calcémie et de la phosphatémie même si cela ne permet pas de distinguer le type d'ostéodystrophie. En effet une hypercalcémie est retrouvée dans l'hyperparathyroïdie et l'ostéopathie adynamique. Quant à elle, la phosphatémie est dépendante de nombreux facteurs comme l'alimentation, l'utilisation de médicaments chélateurs ou la qualité de la dialyse.

Nous allons étudier des marqueurs biologiques plus spécifiques de la formation osseuse, notamment l'aluminémie, le taux plasmatique de 25OH vitamine D, la PTH intacte.

Le dosage de l'aluminium plasmatique est à réaliser essentiellement chez les patients dialysés pour rechercher une éventuelle exposition à l'aluminium soit par l'eau contaminée par le sulfate d'aluminium du dialysat, soit par les complexants aluminiques du phosphore. Pour interpréter le résultat, il est nécessaire d'évaluer la ferritinémie car une déplétion en fer peut induire une augmentation de l'aluminémie [54], alors qu'une ferritinémie élevée (>800) peut entraîner une accumulation osseuse d'aluminium très importante malgré une aluminémie <30 μg/l [55].

Le dosage plasmatique de la 25OH vitamine D ne permet pas de déterminer le type d'ostéodystrophie rénale mais est tout de même très important car lorsqu'il diminue, il y a un facteur de risque majeur de l'hyperparathyroïdie et l'apparition de lésions d'ostéomalacie [47]. Le calcitriol, métabolite actif de la vitamine D ayant une demi-vie courte ne peut pas être interprété pour surveiller un traitement par les dérivés 1α hydroxylés de la vitamine D. La demi-vie de la vitamine D native étant tout aussi courte, son dosage ne permet pas d'interprétation, c'est pour ces raisons que l'on dose la 25OH vitamine D qui a une demi-vie longue de 2 à 3 semaines.

Il est important de rappeler que les concentrations de 25OH vitamine D sont très variables d'une population à une autre, cela dépend de l'exposition cutanée au soleil et des habitudes alimentaires. Un taux optimal pour un insuffisant rénal correspond à la limite supérieure d'une population de pays tempérés à la fin de l'été soit 40 ng/l [47].

Tableau 3 : Marqueurs biologiques mesurés dans le sang et les urines spécifiques de la formation ou résorption osseuse

Formation osseuse (sérum)	Phosphatase alcaline totale PA Phosphatase alcaline osseuse PAO Ostéocalcine OC	PA :30-125 UI/l PAO :3,7-20,9 µg/l OC :8,8-29,7 µg/l
Résorption osseuse (sérum)	Phosphatase acide résistant au tartrate TRAP	

La phosphatase alcaline est composée de six isoenzymes et donc n'est pas ou très peu spécifique. Cependant, lorsque la gamma GT n'est pas perturbée, cela aide à distinguer un remodelage osseux accéléré ou un os adynamique.

La phosphatase alcaline osseuse est interprétée conjointement avec la PTH, la conjonction d'une PAO basse (< 20µg/l) seule ou en conjonction avec une élévation de la PTH (> 20 pmol/l) témoigne d'une accélération du remodelage osseux. Quant à eux, les pyridinolines sont des marqueurs importants de la résorption osseuse.

Le dosage de la PTH ne tient pas compte des six premiers acides aminés et mesure la PTH intacte et les fragments libérés par les glandes parathyroïdes. Le temps de demi-vie de la PTH intacte est très court, de deux à quatre minutes en raison de son catabolisme hépatique, alors que celui des fragments carboxy-terminaux est beaucoup plus long, compte tenu de leur accumulation lors d'une IRC.

Son dosage est le principal déterminant du remodelage osseux, il se pratique grâce à des méthodes radio-immunométriques ou immuno-chémoluminométriques en utilisant deux anticorps qui entourent la PTH[56]. Avant le dosage s'effectuait sur les fragments des régions C terminales et moyenne, mais était insuffisamment sensible pour permettre de différencier la variété de l'ostéopathie.

Chez des patients dialysés ayant pris des complexants aluminiques, même si moins de 25% des surfaces osseuses sont positives à l'aluminium, les taux de PTH permettent de prédire l'ostéite fibreuse lorsqu'ils sont supérieurs à quatre fois la limite supérieure normale (LSN) pour les hémodialysés et six fois pour les dialysés péritonéaux. Les taux de PTH qui prédisent une ostéopathie adynamique sont supérieurs à deux fois la LNS. En effet une formation osseuse normale est associée à des taux entre deux à quatre fois la LSN[57]. Une autre étude menée par

Haese et al. estime le seuil de 650 pg de PTH intacte pour diagnostiquer une ostéite fibreuse, soit plus de dix fois la LSN[54].

Concernant les patients non dialysés, nous ne connaissons pas le taux idéal de PTH. Cependant, lorsque ce dernier est au dessus de la limite normale pour la méthode de dosage, il faudra rechercher une hyperphosphorémie, une hypocalcémie et un déficit en vitamine D[58]. Chez les patients en insuffisance rénale terminale, il est suggéré de maintenir le taux de PTH intacte entre deux et neuf fois la LSN.

Lorsque les patients n'ont jamais été exposés à l'aluminium, les taux de PTH intacte qui démontrent un taux de formation osseuse normale sont supérieurs à deux fois la LSN, et ceux inférieurs à une fois la LSN prédisent une ostéopathie adynamique[59]. On en conclut qu'une surcharge en aluminium augmente le seuil pour lequel la PTH augmente le remodelage osseux, cela est du au fait que l'aluminium inhibe l'activité des ostéoblastes.

Il est également important de rappeler que lors de l'IRC il y a une rétention de substances toxiques dont l'osteoblast inhibiting factor qui est un facteur inhibiteur de l'ostéoblaste, ce qui entraine une augmentation de la résistance de l'os à l'action de remodelage de la PTH.

c. Examens radiologiques

Le diagnostic de l'ostéodystrophie repose couramment sur les radiographies standards, en effet de nombreuses études comparant la radiographie et la biopsie osseuse ont démontré que la radiographie est un moyen peu sensible, mais certains signes peuvent orienter le médecin vers le type d'atteinte osseuse.

L'ostéite fibreuse montre une résorption sous périostée en « timbre de poste » des houppes phalangiennes et un effacement des corticales. Ces érosions peuvent aussi atteindre la diaphyse des phalanges, plus particulièrement le bord radial de la deuxième phalange des deuxièmes et troisième doigts.

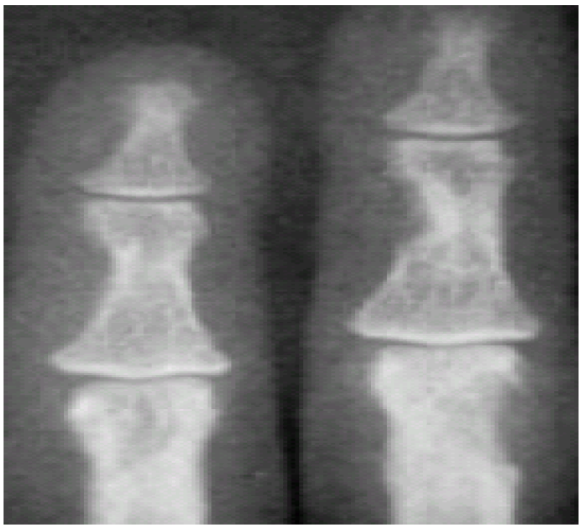


Figure 23 : Erosions au niveau de la deuxième phalange [35]

On peut aussi observer une ostéolyse en bande de la troisième phalange avec un aspect feuilleté de la corticale osseuse. Ce phénomène de résorption osseuse peut aussi toucher les extrémités claviculaires, la symphyse pubienne et les articulations sacro-iliaques.

La corticale des os longs est très amincie et il y a une densification des plateaux vertébraux à un stade avancé, qui donne un aspect en « maillot de rugby » de la colonne vertébrale. Cela associe une déminéralisation vertébrale centrée et une ostéocondensation en bande sous les plateaux [60].

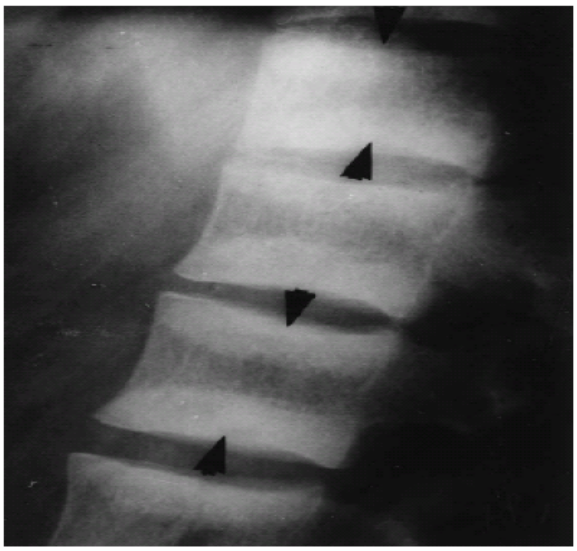


Figure 24 : Densification des plateaux vertébraux [35]

Lors d'une ostéomalacie, il y a une hyper transparence osseuse, un aspect flou de la trame osseuse et des corticales apparaissant estompées. Le signe le plus évocateur est la présence de stries de Looser-Milkman sur les branches ischio-pubiennes, la corticale sous trochantérienne du fémur, les piliers de l'omoplate et les côtes inférieures. Ce sont des bandes transparentes de 2 à 5 mm de large perpendiculaires à la corticale, symétriques et bordées d'un liseré radio-opaque.

Figure 25 : Stries de Looser-Milkman [35]

L'ostéomalacie est également identifiable lors de fractures vertébrales biconcaves dites en poisson ou lors de déformations tardives des os mous c'est à dire du bassin en aspect de cœur de carte à jouer, du fémur ou du thorax avec dépression des côtes inférieures.

Figure 26 : Bassin en cœur de carte à jouer [35]

L'ostéopathie adynamique aluminique montre en radiologie, des signes non spécifiques de déminéralisation, des fractures du squelette axial et des calcifications péri-articulaires et vasculaires. L'ostéopathie non aluminique n'a pas de particularité radiologique.

La densitométrie osseuse ou ostéodensitométrie est un examen radiologique réalisé par absorptiométrie à rayons X à double énergie (DEXA) et plus rarement par tomographie axiale quantitative (TAQ). Cet examen permet de mesurer le contenu minéral de l'os par unité de surface (g/cm2). La densité minérale osseuse augmente avec la croissance jusqu'à 20-25 ans, puis reste constante jusqu'à 35-40 ans environ, pour diminuer ensuite progressivement. L'avantage de la méthode TAQ par rapport à la DEXA est son indépendance vis à vis des calcifications des tissus mous qui se trouvent sur la voie des rayons X de la DEXA, et donne ainsi une véritable densité osseuse.

C'est un outil qui permet non pas de diagnostiquer le type d'ostéopathie mais d'assurer le suivi du niveau d'ostéopénie. Son résultat est exprimé par le T-score, qui correspond à l'écart entre la densité osseuse mesurée et la densité osseuse théorique au niveau d'un même site osseux (rachis lombaire, extrémité supérieure du fémur ou poignet).

Lors d'une ostéite fibreuse, la DMO montre une ostéopénie prédominante au niveau de l'os cortical, au niveau de l'extrémité distale du radius et du col fémoral, ce Tscore peut même atteindre celui d'un os ostéoporotique. Contrairement à l'os cortical, les os riches en os trabéculaire comme les vertèbres gardent une bonne densité osseuse. Cependant, lors d'une ostéopathie adynamique aluminique, la densité osseuse des vertèbres est fortement diminuée[61].

Lors d'une étude récente du groupe de Parfitt [62], il a été démontré que le volume de l'os minéralisé cortical est diminué de 45% dans deux groupes de 20 patients et celui de l'os trabéculaire est augmenté de 36% lors d'une ostéite fibreuse et diminué de 9% en cas d'ostéomalacie.

d. Biopsie osseuse

La biopsie osseuse est l'examen de référence pour diagnostiquer les différentes ostéodystrophies rénales. Cependant étant assez invasive, elle est recommandée seulement en cas de manifestations symptomatiques de l'ostéopathie et d'une exposition à l'aluminium[63].

En effet, elle est réalisée chez des patients présentant des douleurs osseuses ou articulaires, des fractures, une myopathie proximale et un syndrome hypercalcémique avec nausées, vomissements, confusion… Ces symptômes sont communs pour une amylose à β2 microglobuline, une hyperparathyroïdie et une ostéopathie aluminique et les traitements étant très différents, il est essentiel d'effectuer un diagnostic avec certitude, de ce fait la biopsie osseuse est alors recommandée.

Autre cas de figure, chez les patients asymptomatiques qui présentent des calcifications vasculaires métastasiques, une hypercalcémie (>2,70 mmol/l) ou une hyperphosphorémie (>2 mmol/l), il faut pouvoir diagnostiquer le type d'ostéopathie mais cette symptomatologie n'est pas assez urgente pour indiquer une biopsie osseuse d'après Haese et al[54]. Il est dit dans cette étude que l'indication d'une biopsie osseuse dépend principalement de la concentration de PTH plasmatique et de la supposition d'une intoxication aluminique, vérifiée à l'interrogatoire et la mesure d'aluminémie et de ferritinémie. Elle permet de diagnostiquer une ostéopathie adynamique lorsque la PTH est basse, inférieure à 10pmol/l, ou d'évaluer l'importance des dépôts d'aluminium avant une parathyroïdectomie chirurgicale.

Lors d'une ostéite fibreuse, la biopsie met en évidence une accélération du remodelage avec un taux de formation élevé, des bordures ostéoïdes d'épaisseur normale donc l'absence de trouble de minéralisation et une hyper résorption ostéoclastique. L'os en principe lamellaire prend un aspect tissé.

Figure 27 : Biopsie d'une ostéite fibreuse. Coloration trichrome de Goldner, x100 [35]

Les flèches longues montrent les ostéoclastes dans une lacune de résorption, les courtes montrent les ostéoblastes qui sont nombreux et actifs. Le « f » correspond à la fibrose médullaire.

Lors d'une ostéomalacie, la biopsie se fait au niveau de la crête iliaque, un double marquage fluorescent par tétracyclines à deux semaines d'intervalle est ensuite effectué pour une analyse histomorphométrique. Le résultat témoigne d'une augmentation importante du volume ostéoïde, mais aussi de l'épaisseur des bordures ostéoïdes, un défaut de minéralisation primaire et une formation osseuse faible. On peut également voir une ostéomalacie aluminique s'il y a des dépôts linéaires et étendus d'aluminium sur plus de 25% des interfaces os/ostéoïde.

Figure 28 : Ostéomalacie à la coloration solochrome cyanine R, x100 [35]

La biopsie osseuse d'une ostéopathie adynamique montre des ostéoblastes inactifs, et une diminution du nombre et de l'activité des ostéoclastes. Il y a également un amincissement des travées de substance ostéoïde et souvent des signes de surcharge aluminique.

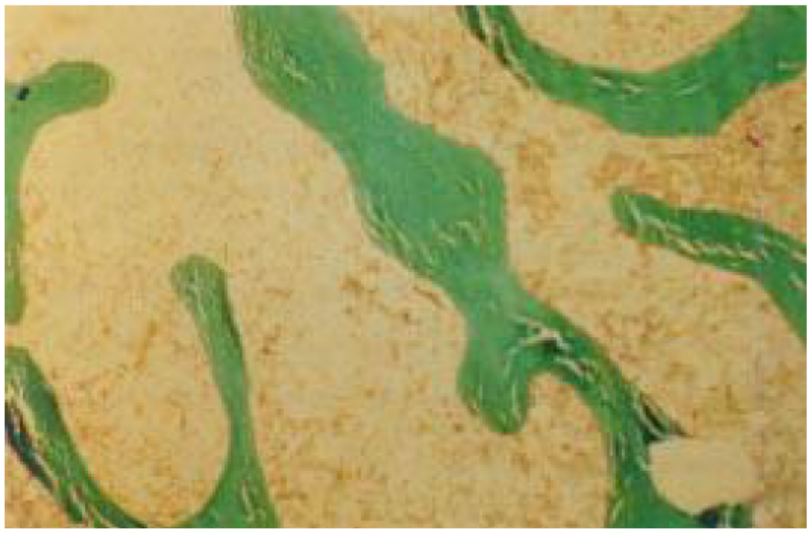


Figure 29 : Ostéopathie adynamique, aspect d'os mort [35]

V. Conclusion

L'ostéodystrophie rénale se caractérise par la combinaison de troubles du remodelage osseux, trouble de la minéralisation et d'une perte osseuse qui sont directement induits par les anomalies du métabolisme phosphocalcique durant l'IRC.

La prise en charge précoce de ces troubles, qui sont de mieux en mieux compris et définis, est le garant d'une amélioration de la qualité de vie et d'espérance de vie de ces patients. Cependant ces différentes ostéodystrophies ne représentent pas des phénomènes statiques, en effet en fonction du patient, du temps et des différents traitements administrés, l'atteinte osseuse peut évoluer d'une forme à une autre.

Nous avons détaillé leurs physiopathologies et leurs diagnostics pour mieux les comprendre et ainsi mieux les traiter, c'est l'objet de la troisième partie.

Partie 3 : Traitements médicamenteux et prévention nutritionnelle

I. Introduction

Les troubles phosphocalciques sont très fréquents chez le patient urémique, et leurs conséquences importantes que nous avons étudiées justifient la nécessité d'une prévention et d'un traitement basé sur les connaissances de la physiopathologie.

Le traitement des troubles du métabolisme phosphocalcique et la surveillance sont initiés par les recommandation de la National Kidney Foundation (K/DOQI).

Nous verrons que la place de la diététique est fondamentale dans le traitement et la prise en charge des ces ostéodystrophies rénales.

II. Traitements médicamenteux

a. Ostéite fibreuse

Pour traiter une ostéite fibreuse, l'objectif est de normaliser la phosphatémie et la calcémie et d'optimiser les concentrations de PTH pour maintenir un remodelage osseux normal. Les fenêtres thérapeutiques étant étroites, il est difficile de trouver le juste milieu entre effet bénéfique et iatrogénicité.

L'hyperparathyroïdie est déclarée lorsque les taux de PTH intacte sont supérieurs à 7 fois la limite supérieure normale soit 450 pg/ml avec le kit Allegro. Elle est associée à une hyperphosphorémie et une hypocalcémie, que nous allons traiter.

1. Traitement hyperphosphorémie

Un certain nombre de médicaments permettent de traiter l'hyperphosphorémie, mais tout d'abord il faut réduire les apports alimentaires de phosphate entre 800 et 1000 mg/j, ce que nous étudierons plus précisément dans la partie suivante. Il existe des chélateurs du phosphate, dont l'efficacité dépend du moment de leur prise, avant les repas.

Le carbonate de calcium ($CaCO3$) est un chélateur qui a besoin d'un milieu acide pour agir. Les plus utilisés sont le Calcidia® ou Cacit®, ils contiennent 40% de calcium élément.

Nécessitant un milieu acide pour agir, ils sont souvent remplacés par de l'acétate de calcium (AcCa) avec l'administration d'un antiacide, c'est le Phosphosorb®. Son efficacité est double par rapport au carbonate de calcium mais son coût est élevé. La prise se fait au milieu des deux principaux repas de la journée. Ils peuvent induire une hypercalcémie dans 20% des cas, on les prendra, alors, en dehors des repas.

Il existe également des chélateurs à base de magnésium (acétate de calcium et carbonate de magnésium), qui sont moins utilisés car ils peuvent être mal tolérés au niveau digestif et peuvent induire une hypermagnésémie. La spécialité est l'Osvaren®, chez l'adulte la posologie est de 3 à 10 comprimés par jour, selon le taux de phosphate sérique et la dose doit être répartie selon le nombre de repas par jour.

Les chélateurs sans calcium et sans aluminium sont disponibles, le sevelamer = Renagel® notamment. Ils sont très intéressants chez les patients hypercalcémiques. Ce polymère cationique agit comme un chélateur efficace du phosphate dans la lumière du tube digestif, et contrairement au carbonate de calcium et à l'acétate de calcium, il n'augmente pas la calcémie[64]. D'autre part, il permet de baisser significativement le taux de cholestérol total.

L'étude CALMAG-01 a pour objectif de déterminer la non infériorité d'Osvaren® par rapport au Renagel® en termes de taux de phosphate sérique chez 244 patients IR dialysés suivis pendante 24 semaines[65].

Taux de phosphates sériques à 25 semaines

	OSVAREN (calcium+magnesium) moyenne ± DS	RENAGEL (chlorhydrate de sevelamer) moyenne ± DS	Différence OSVAREN vs RENAGEL
Analyse PP mmol/l	**n=105** **1,704 ± 0,4806** **[0,87 ; 3,04]**	n=99 1,7069 ± 0,6066 [0,59 ; 3,93]	-0,0693 IC 97,5%(-∞ ; 0,0692]

Le critère de jugement principal était le taux de phosphate sérique et les critères secondaires étaient le taux de calcium et de magnésium sérique. Après 25 semaines de traitement, la non infériorité d'Osvaren® est démontrée, en effet la borne supérieure de l'intervalle de confiance a été de 0,0692 donc inférieure à la limite fixée dans le protocole.

D'autre part, les effets indésirables ont été observés chez 89/125 patients soit 71,2% dans le groupe Osvaren et chez 95/127 patients soit 74,8% dans le groupe Renagel. Les plus fréquents observés étaient des troubles musculo-squelettiques (spasmes musculaires), des

troubles gastro-intestinaux (diarrhées, vomissements) et des troubles métaboliques. D'après l'HAS, la commission de transparence du 28 mars 2012, l'Osvaren est le traitement de première intention.

Récemment, le Velphoro® 500mg a été mis sur le marché du médicament. Il se compose d'une nouvelle substance active, un mélange d'oxyhydroxyde de fer polynucléaire, de saccharose et d'amidon. Les comprimés à mâcher doivent être pris au cours des repas afin de diminuer l'absorption du phosphate alimentaire. La dose initiale est de 3 comprimés par jour. Une étude a démontré sa non infériorité par rapport à Renvela® en terme de contrôle de la phosphatémie. Les effets indésirables ont été plus fréquents que sous Renvela, notamment les troubles gastro-intestinaux.

2. *Traitement hypocalcémie*

Il faut d'autre part corriger l'hypocalcémie, pour cela il est nécessaire de recommander un apport suffisant en calcium soit 2g/j de calcium élément entre l'apport alimentaire et médicamenteux. Les composés calciques comme le carbonate, l'acétate, le gluconate de calcium doivent être prescrits pour une calcémie > 2,37 mmol/l et une PTH < 150 pg/ml. La spécialité la plus utilisée est le carbonate de calcium, Calcidose®, Cacit®, Calcidia®. Il est à prendre en dehors des repas pour favoriser son absorption intestinale. Il est également souvent nécessaire de corriger la concentration de calcium dans le bain de dialyse, en effet une concentration < 1,5 mml/l induira un bilan intradialytique calcique neutre.

3. *Traitement agissant sur la PTH*

Enfin pour agir sur la sécrétion de PTH, on peut utiliser les dérivés 1-α-hydroxylés de la vitamine D qui permettent de réduire la transcription du gène de la parathormone.

Une étude a été réalisée avec un placebo et l'alfacalcidiol à doses hypercalcémiantes et hyperphosphatémiantes pendant 18 mois chez des patients non dialysés[66]. Les taux de PTH sont restés élevés après une diminution non significative, mais ceux du groupe placebo ont beaucoup augmenté, et les biopsies osseuses ont montré une diminution de la prévalence de l'ostéite fibreuse de 76 à 54% alors qu'elle augmentait dans le groupe placebo de 73 à 82%.

Une seconde étude qui a utilisé des doses non hypercalcémiantes et non

hyperphosphatémiantes a démontré au contraire que les dérivés 1-α-hydroxylés de la vitamine D ne permettaient pas de diminuer les taux initiaux élevés de PTH, mais qu'ils en préviendraient l'augmentation[67].

Et enfin, une troisième étude [68] a comparé le placebo à des doses non hypercalcémiantes et non hyperphosphatémiantes soit 0,45µg/jour d'alfacalcidol. Elle a démontré une diminution des taux de PTH de 40% dans le groupe alfacalcidiol et une augmentation de 40% dans le groupe placebo. Cependant dans les deux groupes, les taux de calcitriolémie n'étaient pas différents alors que dans le groupe traité, ils auraient dû augmenter.

Ces études ont évalué les dérivés 1-α-hydroxylés de la vitamine D chez des patients insuffisants rénaux pas encore dialysés et n'ayant pas de traitement de prévention pour l'insuffisance vitaminique D et pour la carence en calcium.

De nouveaux dérivés, après avoir été étudiés chez le rat seraient moins hypercalcémiants et moins hyperphosphatémiants car leur action est plus sélective sur le récepteur de la vitamine D des parathyroïdes. On retrouve : 22 oxacalcitriol ou maxacalcitol, le 19 nor 1-alpha-25(OH) vitamine D2 ou paricalcitol (Zemplar®) ou le 1α vitamine D2 ou doxercalciferol (Hectorol®). Pour l'instant ces molécules n'ayant pas été étudiées chez l'IRC dialysé ou non, il n'y aura pas d'autorisation de mise sur le marché.

Les calcimimétiques sont utilisés pour freiner la sécrétion de PTH, ce sont de petites molécules (sels hydrochlorure) capables de rendre plus sensibles les récepteurs aux effets du calcium extracellulaire, en modifiant leur structure spatiale. Ils permettent de réduire la sécrétion de PTH in vitro de façon dose dépendante[69]. Chez les patients hémodialysés, les calcimimétiques permettent donc de diminuer le taux de PTH à court terme (12 semaines), à long terme (plus de 3 ans) et de stabiliser le remodelage osseux.

Le cinacalcet (Mimpara®), est indiqué dans le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire chez les insuffisants rénaux, sous hémodialyse après échec d'un autre traitement et un taux de PTH sérique supérieur à 300 pg/ml. Mimpara peut être utilisé dans le cadre d'un traitement comportant des chélateurs du phosphate et/ou des analogues de la vitamine D selon les besoins. La dose initiale recommandée est de 30 mg une fois par jour, elle doit être adaptée toutes les 2 à 4 semaines, jusqu'à la dose maximale de 180 mg par jour.

Une étude a été réalisée avec le cinacalcet et un placebo, et a porté sur 741 patients traités par hémodialyse trois fois par semaine avec une PTH intacte supérieure à 300 pg/ml et

une calcémie supérieure à 2,1 mmol/l[70]. Les patients de l'étude ont reçu 30 à 180 mg de cinacalcet par jour pendant 12 semaines de titration, puis 14 semaines de maintenance. Le traitement a permis de maintenir la PTH inférieure à 250 pg/ml chez 53% des patients. La PTH est restée stable dans le groupe placebo, à contrario dans le groupe cinacalcet elle est passée de 643 à 360 pg/ml en moyenne. D'autre part, le calcimimétique a diminué le produit phosphocalcique de 15% associé à une réduction de phosphatémie (6,8%) et de calcémie (8,4%).

Dans les KDOQI de 2003, dès que la phosphorémie était inférieure à 1,60 mmol et la calcémie inférieure à 2,37 mmol/l, il était recommandé de traiter avec sevelamer pour permettre l'introduction des dérivés 1α-hydroxylés de la vitamine D. Maintenant, vu l'efficacité supérieure du cinacalcet par rapport aux dérivés 1α-hydroxylés de la vitamine D, il est judicieux d'installer progressivement la cinacalcet associé à des doses augmentées de CaCO3 pour prévenir l'hypocalcémie.

Enfin, lorsque la concentration de PTH intacte est supérieure à 800-1000 pg/ml, associée à une hypercalcémie et/ou une hyperphosphatémie, la parathyroïdectomie sera indiquée. En effet, dans l'étude post-hoc de Frazao, sur 111 patients avec une PTH > 1000 pg/ml, seulement 50% des patients ont vu leur PTH diminuer à 900 pg/ml, ce qui représente un taux beaucoup trop élevé et non acceptable[71].

Le traitement de base de l'hyperparathyroïdie doit suivre les recommandations suivantes, augmentation du rapport calcium/phosphate dans l'alimentation en diminuant les apports phosphates et en augmentant les apports calciques et alcalins[72]. Nous étudierons cela plus précisément dans la partie suivante.

b. Ostéomalacie

Chez l'insuffisant rénal avant dialyse, l'ostéomalacie est liée à une déplétion vitaminique D. L'objectif du traitement est donc de maintenir un taux plasmatique de 25 OH vitamine D supérieur à 30 ng/ml, en effet en dessous de cette valeur, la sécrétion de PTH est stimulée et donc le risque d'ostéomalacie est augmenté.

Cette déplétion se corrige par simple apport de vitamine D2 ou D3 native ou de 25 OH vitamine D3 à des doses doubles de la dose préventive soit 1600 UI de D2 ou D3 et 20μg/j de 25 OH D3[44]. L'utilisation des dérivés 1α-hydroxylés de la vitamine D n'est pas nécessaire,

en effet l'efficacité de la 25 OH vitamine D3 semble supérieure pour corriger l'ostéomalacie[73]. Les ostéomalacies sont observables aussi en cas de néphropathie interstitielle avec profonde hypocalcémie et acidose. Pour corriger ces troubles, l'utilisation de Calcium Sandoz® est associée à la correction de la déplétion vitaminique D. Si jamais l'hypocalcémie persiste alors que la phosphorémie reste normale, on pourra prescrire les dérivés 1α-hydroxylés de la vitamine D car ils augmentent plus le produit phosphocalcique.

Lorsque l'ostéomalacie est aluminique, il faut tout d'abord utiliser un dialysat sans aluminium et remplacer les complexants aluminiques du phosphore par les sels alcalins de calcium. Cela a permis de faire disparaître les ostéomalacies dans les centres de dialyse[74]. Une fois l'intoxication stoppée, un traitement par déféroxamine (Desferal®) est initié. C'est un agent chélateur des cations trivalents, capable de fixer l'aluminium pour former le complexe aluminoxamine. L'excrétion étant complète, le traitement favorise l'excrétion de l'aluminium entre autre dans les urines et les fèces. Le traitement est perfusé à la faible dose de 5 mg/kg une fois par semaine pendant la fin d'une des trois dialyses de la semaine. Il peut durer de 6 à 18 mois, en fonction des taux d'aluminémie que se normalisent. Cependant on peut observer une augmentation de l'hyperparathyroïdie, en effet l'aluminium a un effet ralentisseur sur la sécrétion parathyroïdienne[41]. Le suivi du traitement comprend des dosages réguliers de PTH pour ajuster les autres traitement par CaCO3 et dérivés 1α-hydroxylés.

c. Ostéoporose

Les molécules utilisées dans les traitements anti-ostéoporotiques sont toutes contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale chronique car nous possédons très peu de données en terme d'efficacité et de tolérance.

Les biphosphonates se fixent sur l'os (40 à 60%) pour empêcher sa destruction et le reste est éliminé sans transformation préalable par le rein, soit pas filtration glomérulaire soit par sécrétion active par le tubule proximal[75]. Ceci explique pourquoi ils sont contre-indiqués dans l'IRC. Cependant des expériences ont utilisé du pamidronate en intraveineuse à la dose de 60 mg tous les 2 mois pendant 1 an chez des patients en hémodialyse avec une hypercalcémie et une PTH > 500 pg/ml. La densité minérale osseuse a augmenté de 30% en 1 an mais la PTH a augmenté jusqu'à 1 400 pg/ml trois mois après le début du traitement[76]. Plusieurs études ont analysé l'évolution de la créatinine chez des patients traités par biphosphonates. Ces derniers peuvent donc être proposés aux patients à risque de fracture ostéoporotiques et

insuffisants rénaux de stade 1 à 3.

Le raloxifène a une absorption digestive de 60% de la dose ingérée, et est ensuite distribué dans l'organisme. Il est métabolisé en métabolites glucuroconjugués lors du premier passage hépatique et son élimination se fait dans les fèces, 5 jours après. Ce traitement a été administré chez des femmes en hémodialyse, ménopausées et pendant 1 an. Les résultats ont démontré une augmentation de la densité minérale osseuse rachidienne[77]. De plus l'étude MORE [78], a observé l'évolution de la réponse au traitement en fonction de la fonction rénale initiale. Il y a eu un gain de masse osseuse au niveau du col fémoral dans le groupe traité avec une Cl Créat < 45 ml/min. Le traitement à bien démontré son efficacité chez les insuffisants rénaux chroniques de stade 1 à 3.

Le tériparatide (Forstéo®) va permettre de stimuler la formation osseuse par des effets directs sur les ostéoblastes, il a une élimination par clairance hépatique et rénale. L'étude Neer a analysé la réponse au traitement chez 1637 femmes dont 46% avaient une altération de la fonction rénale, mais toutes avaient des taux corrects de PTH. L'efficacité du Forstéo® est identique dans les deux groupes, sans différence de gain densitométrique selon l'atteinte rénale.

Le dénosumab est un anticorps monoclonal humain qui cible le RANKL pour empêcher l'activation des récepteurs RANK et donc la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes, cela permet de diminuer la résorption osseuse dans l'os cortical et trabéculaire. Il a été étudié dans une étude portant sur 55 patients avec différents degrés d'atteinte rénale. Les résultats permettent de démontrer une densité osseuse augmentée dans tous les groupes, 9,5% en moyenne. Il n'y a pas, ou peu de différence de réponse au traitement en fonction de l'atteinte rénale.

Une nouvelle classe de traitement anti-ostéoporotique est en ce moment en recherche, l'anticorps monoclonal anti-sclérostine. Nous avons vu dans la partie précédente l'action principale de la sclérostine qui est de diminuer la formation osseuse en inhibant la prolifération et la différenciation des ostéoblastes et de favoriser leur apoptose[79]. En effet, la sclérostine est un produit du gène SOST et est synthétisée par les ostéocytes matures, elle inhibe spécifiquement la voie de signalisation de BMP-7 dans les ostéoblastes[80]. Il a été démontré qu'un traitement par BMP-7 peut restaurer les fonctions ostéoblastiques et le remodelage osseux dans les modèles animaux insuffisants rénaux présentant des ostéodystrophies[81]. Le romosozumab est un anticorps humanisé anti-sclérostine, son administration a permis de diminuer la perte d'os cortical et trabéculaire et de renforcer la solidité osseuse chez un groupe

de rat, sans impact sur la résorption osseuse[82].

Une très récente étude menée a Genève évalue la réponse au traitement par romosozumab chez un groupe de 7180 femmes en post-ménopause qui ont un T score de -2,5 à -3,5[83]. Au bout de 12 mois de traitement, de nouvelles fractures vertébrales se sont produites chez 16 des 3321 patientes soit 0,5% et dans le groupe placebo, chez 59 patientes soit 1,8%. Les fractures non vertébrales se sont produites chez 56 patientes dans le groupe romosozumab soit 1,6% et chez 75 patientes dans le groupe placebo soit 2,1%. Chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose, le romozumab a été associé à un risque plus faible de fracture vertébrale que le placebo et le risque inférieur de fracture clinique observé était évident.

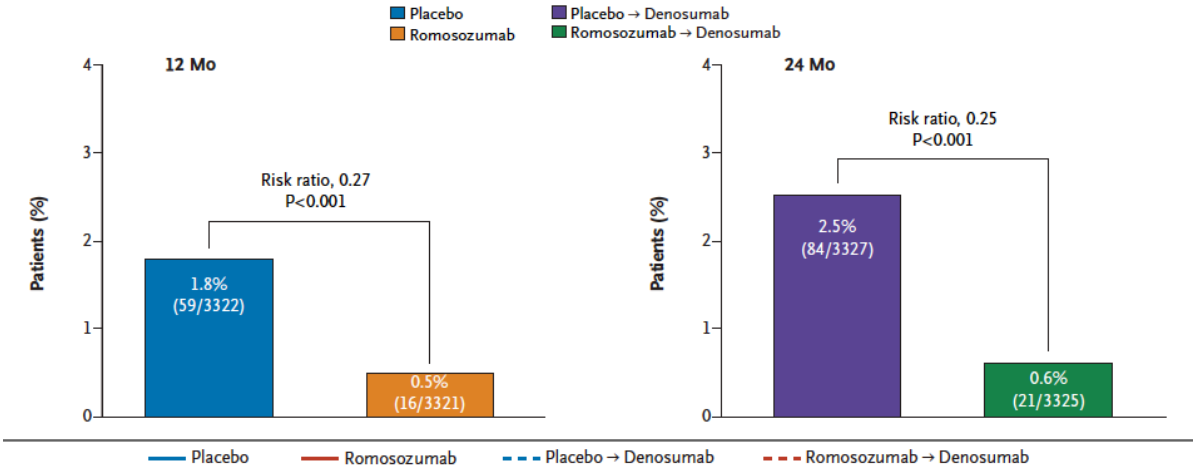


Figure 30 : Incidence de nouvelles fractures vertébrales [83]

Les anticorps anti-sclérostine semblent être un traitement prometteur, en cours de développement.

d. Ostéopathie adynamique

Au cours de l'ostéopathie adynamique, nous observons une diminution du remodelage osseux, les médicaments anti-résorbeurs bloquant la résorption et donc la formation sont contre indiqués. Il serait intéressant de stimuler le remodelage osseux, pour cela une étude a analysé un groupe de 7 patients en hémodialyse présentant une adynamie osseuse, traité par tériparatide (20µg/j) pendant 6 mois[84]. Les résultats ont montré une augmentation significative de la DMO du rachis.

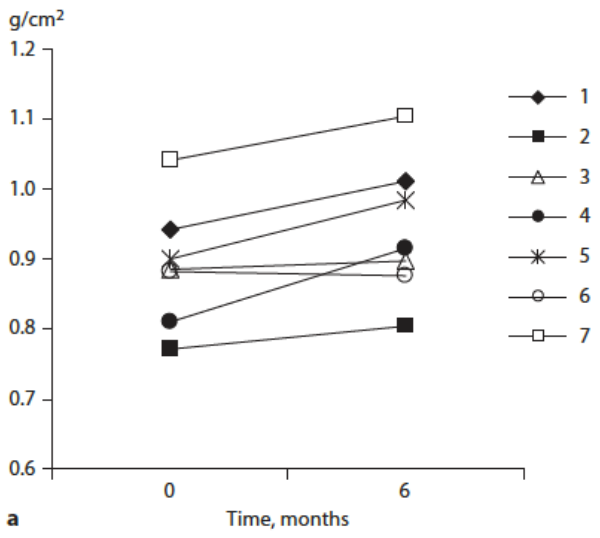
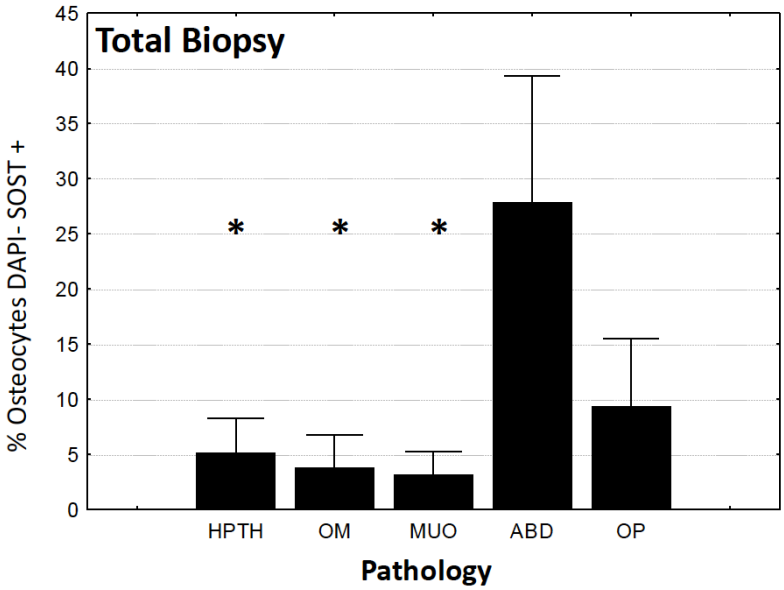


Figure 31 : Densité minérale osseuse mesurée par DEXA du rachis après 6 mois de traitement par tériparatide [84]

Lorsque l'ostéopathie adynamique est liée à une intoxication aluminique, le traitement est superposable à celui de l'ostéomalacie aluminique. C'est à dire qu'il faut stopper l'intoxication aluminique en changeant le dialysat, traiter l'eau et traiter par la déféroxamine. Ce traitement sera instauré lorsque le diagnostic sera établi avec présence de signes cliniques et biologiques de toxicité. Généralement cela correspond à une aluminénie supérieure à 1µmol/l ou dépassant 5 µmol/, 48 heures après le test de Desferal (5mg/kg). Une fois le traitement initié, la surveillance de l'aluminémie devra être régulière, une fois par mois. Les signes cliniques et biologiques s'améliorent après 4 à 6 mois de traitement, toutefois il faut rester vigilant dans la prise en charge du risque d'hyperparathyroïdie secondaire.

D'autre part, l'anticorps monoclonal anti-sclérostine pourrait être envisagé dans le traitement de l'ostéopathie adynamique étant donné que l'expression du gène SOST est très importante. En effet les lacunes des ostéocytes sont remplies de sclérostine. Ceci reste une simple hypothèse.



Ratio osteocytes lacunae DAPI - SOST + / total number osteocytes in Total Biopsy(%);
Results are expressed as Mean ± SD. *, p<0.05 for any type vs adynamic bone disease

Figure 32 : Expression du gène SOST lors des ostéodystrophies [85]

III. Prévention nutritionnelle, rôle du pharmacien au comptoir

L'étiopathogénie de l'hypersécrétion de PTH est complexe mais repose en partie sur la rétention de phosphore, la malabsorption calcique, l'acidose métabolique et un défaut de synthèse de calcitriol secondaire à la carence en vitamine D. Ces composantes sont donc améliorables par de simples mesures hygiéno-diététiques que nous allons détailler.

a. Acidose métabolique

Le rein a un rôle essentiel dans le maintien de l'équilibre acido-basique. Les variations de pH sanguins ont des conséquences graves sur l'organisme, d'où l'importance de réguler ce pH dans une fourchette étroite de valeurs comprises entre 7,37 et 7,43. Un acide est un donneur de protons (H+) et une base est un accepteur. Lorsqu'il y a un apport d'acide, trois mécanismes permettent de le réguler, tout d'abord le pouvoir tampon, la compensation respiratoire et enfin l'élimination rénale.

Au niveau rénal, il y a en principe une réabsorption de bicarbonates, 75% dans le tube proximal et 25% dans l'anse de Henle et une excrétion d'acide. Lors d'une acidose métabolique, il y a une diminution de la concentration plasmatique de bicarbonates, une pCO2 diminuée et

une possible élévation du trou anionique. Et lors d'une insuffisance rénale chronique, le bilan d'ions H+ est positif car la réduction de l'ammoniogénèse rénale est proportionnelle à la diminution du nombre de néphrons. L'acidose dans ce cas peut être compensée par l'os qui va tamponner en fixant les ions H+ sous forme de phosphate acides et en libérant du carbonate de calcium osseux, mais cela favorise l'ostéomalacie. En effets les conséquences osseuses d'une accumulation de protons H+ sont délétères, on observe une déminéralisation osseuse avec une résorption augmentée et risque d'hyperparathyroïdie secondaire, diminution de production de vitamine D active.

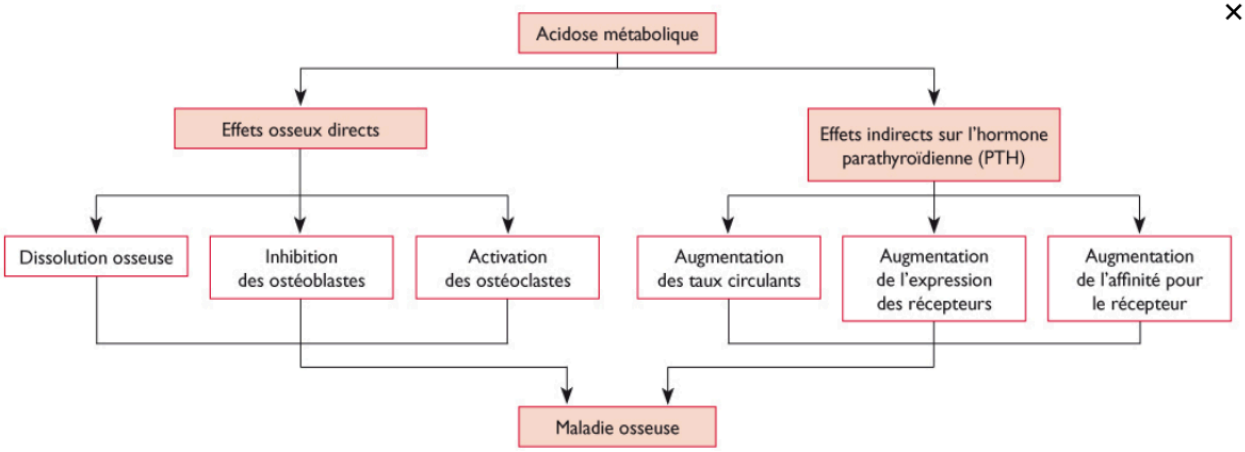


Figure 33 : Conséquences osseuses de l'acidose métabolique [86]

L'objectif est de maintenir en prédialyse un taux sérique de bicarbonates entre 22 et 24 mmol/l. Dans les stades avancés de l'IRC, une correction de l'acidose se justifie si la concentration de HCO3- est inférieure à 22mmol/l. Il est alors possible de prescrire du bicarbonate de sodium en gélules 2 à 4g par jour. En parallèle, il est essentiel de corriger l'hypocalcémie car la correction de l'acidose métabolique peut entraîner une diminution de calcium ionisé.

Pour le pharmacien au comptoir, il est essentiel de rappeler aux patients insuffisants rénaux chroniques quelques bases alimentaires pour limiter l'acidose métabolique. En effet un grand nombre d'aliments sont très acidifiants et sont donc à limiter au quotidien. L'indice PRAL (Potential Renal Acid Load) permet de mesurer le caractère acidifiant ou alcalinisant d'un aliment, il représente la charge acidifiante potentielle pour 100 g d'un aliment.

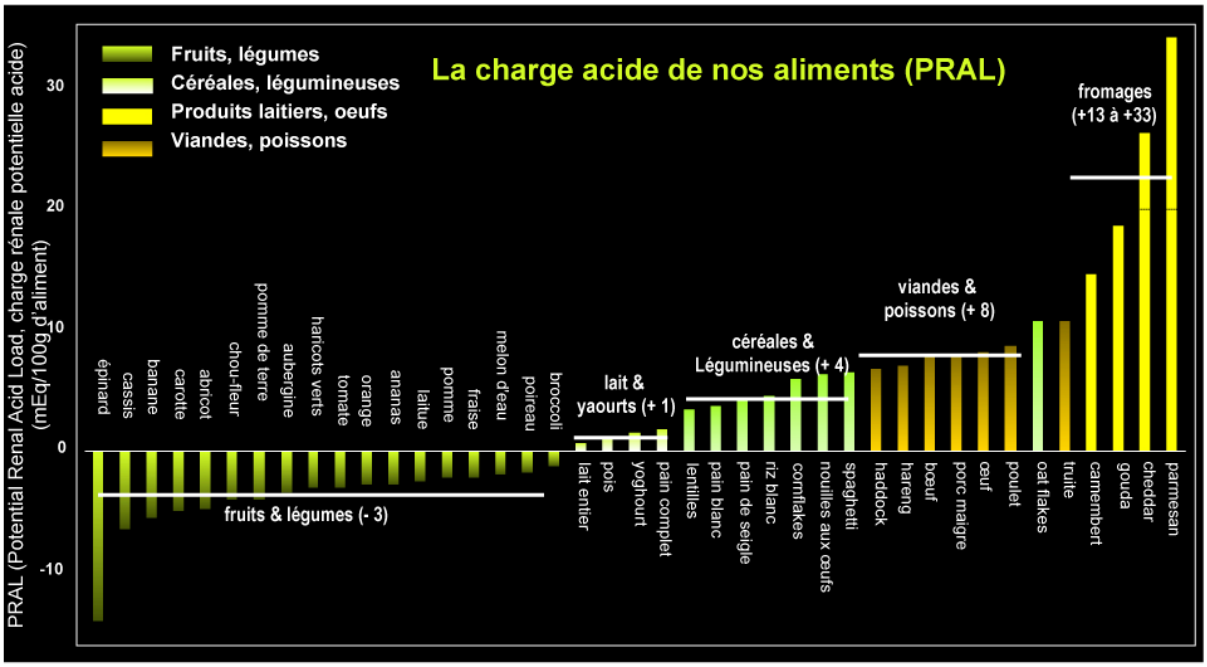


Figure 34 : Représentation de la charge rénale potentielle [87]

PRAL = (Cl + P + SO4) – (Na + k + Ca + Mg) [87]

Les aliments d'origine animale par exemple produisent des acides forts lorsqu'ils sont métabolisés tels que l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique ou l'acide urique. Les fromages sont très acidifiants car ils contiennent des phosphoprotéines qui après hydrolyse donnent des ions phosphates contribuant à l'acidité. Comme on peut le voir sur le graphique les protéines végétales telles que les céréales et les graines de légumineuses sont riches en acides aminés soufrés et donc acidifiantes pour notre organisme.

D'autre part, la majeure partie du pouvoir alcalinisant de l'alimentation journalière est apportée par les fruits et les légumes qui eux mêmes apportent des anions organiques de potassium, des citrates et des malates. Après métabolisation ces derniers donneront du bicarbonate de potassium, très alcalinisant et la partie acide des acides organiques sera transformée en CO2, éliminée par les poumons. Le malate est présent dans pommes, cerises, prunes, aubergines ou concombre et le citrate prédomine dans les agrumes, le kiwi…

Concrètement au comptoir :

- Conseiller au patient une eau alcalinisante
- Remplacer le sel de cuisine par des aromates ou épices
- Consommer moins de produits transformés

- Modérer la consommation de fromages à pates cuites, les viandes et charcuteries
- Manger 1 ou 2 fruits par jour
- Remplir chaque jour la moitié de l'assiette de légumes

De plus il est important de vérifier la pyramide alimentaire du patient qui est la base d'une alimentation équilibrée, bien trop souvent inversée. Le PNNS 4 (Plan National Nutrition Santé) a établi une pyramide d'inspiration crétoise. La base de cette pyramide repose sur la consommation journalière de 5 à 6 portions de fruits ou légumes, puis 4 portions à choisir de féculents, céréales, pain ou légumineuses, puis 3 produits laitiers (lait, yaourt ou fromage) et 2 portions à choisir de viande, poissons ou œuf et enfin une quantité d'eau suffisante d'environ 1,5 litre.

L'apport recommandé de 2 à 4 grammes de bicarbonate de sodium peut être sous forme d'eau de Vichy, en effet 1 litre d'eau Vichy Célestins apporte environ 3g de bicarbonate et représente un traitement simple pour le patient en lui permettant de diminuer le nombre de ses médicaments. Cela permet d'améliorer l'observance pour une meilleure efficacité.

b. Stress oxydatif

Le stress oxydatif est un facteur de risque de l'ostéoporose et des maladies osseuses, il résulte d'une défaillance des défenses antioxydantes et d'une surproduction de radicaux libres. Ces derniers sont des molécules instables d'oxygène qui vont attaquer nos cellules pour arracher un électron et se stabiliser. C'est une réaction d'oxydation. Cela induit un endommagement des lipides, de l'ADN et des protéines.

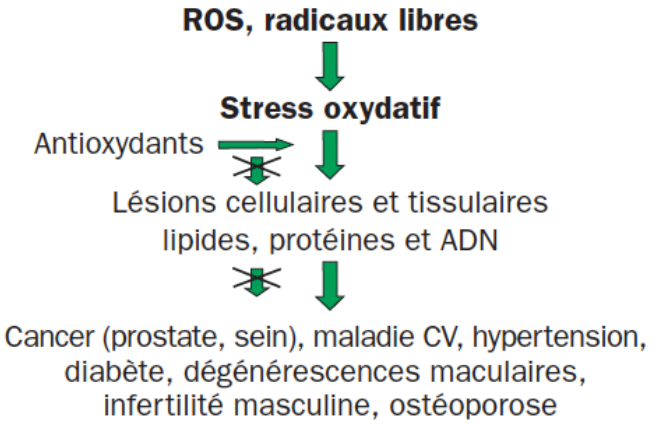


Figure 35 : Impact du stress oxydatif, lésions cellulaire et tissulaires[88]

Les radicaux libres seraient impliqués dans le processus de différenciation des ostéoclastes et leur action de résorption[89]. Par exemple le peroxyde d'hydrogène (H2O2) est associé aux ostéoclastes, en effet il permet d'augmenter l'activité ostéoclastique et donc la résorption osseuse[90]. La phosphatase acide résistant au tartrate (TRAP) qui se trouve à la surface des ostéoclastes va réagir au H2O2 pour produire des radicaux libres destructeurs qui vont dégrader le collagène.

Les antioxydants peuvent contribuer à moduler l'activité des ostéoclastes. Ces derniers produisent eux même une enzyme antioxydante, la superoxyde dismutase (SOD) qui va permettre d'inhiber la production de dérivés réactifs de l'oxygène (ROS)[91]. Les antioxydants de sources naturelles peuvent donc être une façon d'inhiber les ROS.

Afin de se protéger des effets délétères des radicaux libres, nous disposons de défenses antioxydantes. La source de ces antioxydants peut être alimentaire avec des fruits et légumes riches en vitamine C, E, caroténoïdes, ubiquinone, flavonoïdes, ou bien endogène grâce aux enzymes (superoxyde dismutase, glutathion peroxydase, catalase) et aux protéines (ferritine, transferrine, albumine). Quelques oligoéléments sont également des co-facteurs d'enzymes anti-oxydantes comme le sélénium, le cuivre et le zinc.

Au niveau des habitudes alimentaires, il faut diminuer l'apport de protéines animales, de lipides notamment d'acides gras saturés et d'oméga 6 et de glucides raffinés. Au contraire, il faut conseiller une alimentation riche en huiles végétales, en poissons, en fruits et légumes et en légumineuses et céréales complètes.

- Vitamine C : antioxydant hydrosoluble
  - Sources : agrumes, kiwi, cerise, melon, tomates, légumes verts, brocoli et choux
  - Apport recommandé : 120 mg/j
- Vitamine E : antioxydant lipophile
  - Sources : huiles végétales et produits dérivés, noix, germe de blé, certains légumes à feuilles vertes
  - Apport recommandé : 12 mg/j
- Caroténoïdes : antioxydants lipophiles dont certains sont précurseurs de la vitamine A. Lycopène, β-carotène, lutéine…
  - Sources : carottes (α- et β-carotène), tomates et melons (lycopène), agrumes (β-cryptoxanthine), épinards et endives (β-carotène et lutéine), maïs (zéaxanthine)…
  - Apport recommandé : 1,5 à 2 mg/j

- Flavonoïdes : polyphénols naturels, antioxydants
  - Sources : nombreux fruits (fraises, litchi, raisins) et légumes (cœur d'artichaut, persil, choux de Bruxelles), boissons telles que le thé, le vin, la bière…
- Sélénium : antioxydant, participant à la constitution du site actif de plusieurs sélénoenzymes (glutathion peroxydase par exemple).
  - Sources : aliments riches en protéines d'origine animale (viandes, poissons, œufs, lait), les céréales et certains légumes et fruits secs…
  - Apport recommandé : 50-70µg/j
- Zinc : participe à la défense antioxydante, protège les fonctions thiol des protéines membranaires principalement.
  - Sources : crustacés (notamment les huîtres), viande rouge et volaille, œufs, produits laitiers, haricots vert, cresson, soja, champignons, céréales complètes…
  - Apport recommandé : 20 mg/j
- Cuivre : cofacteur d'enzyme. Attention, à concentration élevée, il peut devenir pro-oxydant.
  - Sources : œufs, fromages, algues, spiruline, champignons, mollusques, huîtres, viandes…
  - Apport recommandé : 2,5 mg/j

Il existe un indice ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity) qui permet d'évaluer le potentiel antioxydant d'un aliment. Cette méthode est basée sur la capacité de l'échantillon à absorber le radical péroxyle produit de façon artificielle.

Tableau 4 : Liste des aliments ayant un indice ORAC élevé

Fruits	**Indice ORAC (µmol/100g)**
Baies d'açaï	102700
Jus de mûres	19220
Raisins jaunes	10450
Canneberges	9090
Prunes	6083
Mûres	5905

Framboises	5065
Grenades	4479
Fraises	4266
Raisins secs	4188
Dattes	3895
Cerises	3747
Figues	3383
Légumes	**Indice ORAC (µmol/100g)**
Gingembre (racines)	14340
Artichauts	9416
Ail	5708
Choux rouge cuit	3145
Brocoli cru	3083
Laitue rouge	2426
Brocolis cuit	2160
Noix et légumineuses	**Indice ORAC (µmol/100g)**
Noix	14541
Noisettes	9645
Pistaches	7675
Lentilles	7282
Amandes	4454

Zoom sur le lycopène

Le lycopène est un puissant antioxydant, on le trouve en grande quantité dans les tomates, le melon, la goyave rose et le pamplemousse rose. C'est un isomère acyclique caroténoïde du β-carotène, un hydrocarbure à chaîne longue avec 13 doubles liaisons dont 11 sont conjuguées d'où sont activité antioxydante puissante[92]. Sa capacité à inhiber l'oxygène singulet est 2 fois celle du β-carotène et 10 fois celle de la vitamine E[88].

Des études ont démontré un effet bénéfique des tomates ou des préparations à base de tomates dans la prévention de l'ostéoporose. Le lycopène réduit le risque d'ostéoporose grâce à ses propriétés antioxydantes, il diminue le stress oxydatif et les marqueurs de renouvellement des cellules osseuses.

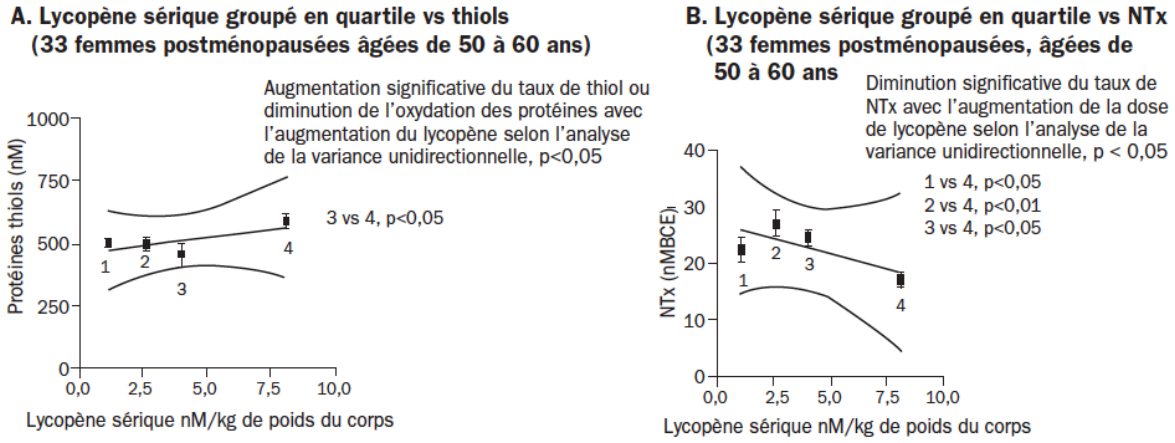


Figure 36 : Corrélation entre consommation de lycopène et stress oxydatif[88]

La défense antioxydante de notre corps est largement influencée par l'alimentation. Pour minimiser le stress oxydatif, il est nécessaire d'augmenter l'apport d'antioxydants et de diminuer la quantité de pro-oxydants.

Pour évaluer l'exposition aux radicaux libres, des questions simples peuvent être posées aux patients lors d'entretiens nutritionnels :

- Fumez-vous ou êtes vous entourés de personnes fumeuses ?
- Vivez vous dans un environnement pollué ?
- Buvez vous plus de 3 verres de vin ou d'alcool tous les jours ?
- Pratiquez vous un sport à haute dose ?
- Vous exposez vous régulièrement au soleil ?

Tableau 5 : Conseiller l'alimentation antioxydante au comptoir[93]

Aliments	*Quantité*	*Rythme*
Crucifères, choux, graines germées	1 portion soit 3 cas (100g)	Minimum 3 fois par semaine
Ail	1 gousse crue et écrasée	1 fois par jour
Oignon, échalote, poireau	1 ou 2 crus ou cuits	1 fois par jour
Salades vertes	1 grosse poignée	Au moins 1 fois par jour
Graines germées	1 petite poignée	3 fois par semaine
Champignons	100g	Environ 1 fois par semaine
Tomates cuites, sauce, jus ou concentrés de tomate	100 à 200 g	Au moins 2 fois par semaine
Agrumes	1 agrume entier ou en jus	Tous les jours (saison)
Fruits rouges	100 à 200 g frais 20 à 30g séchée	Tous les jours (saison)
Curcuma	1 c a thé	Tous les jours
Thé vert	2 à 3 bols de 250ml	Tous les jours
Herbes aromatiques et épices	Le plus possible	Tous les jours
Fruits à indice ORAC élevé		Régulièrement
Légumes à indice ORAC élevé		Régulièrement

L'apport d'antioxydants devra se faire dans la limites des apports recommandés, tout en favorisant un renforcement des défenses antioxydantes de l'organisme par un apport d'un ensemble d'aliments antioxydants à action complémentaire.

c. Apport de calcium, phosphate et vitamine D

Lors de l'IRC, on observe une tendance à l'hyperphosphorémie car il y a une diminution de l'excrétion de phosphate et une hypocalcémie avec une carence en vitamine D. L'objectif diététique est tout d'abord de restreindre les aliments riches en phosphore pour avoir un apport quotidien de 800 mg. On retrouve les poissons, surtout le hareng, la dorade et le thon, les viandes notamment le rôti de porc, le poulet blanc cuit et surtout le fromage fondu avec 757 mg pour 100g. De plus les amandes, les cacahuètes grillées, le chocolat… Il faut tout de même maintenir les apports en protéines, donc on peut proposer au patient un traitement par chélateurs du phosphore à adapter en fonction de son alimentation.

Concernant le calcium, chez le patient IRC, il y a une malabsorption. Les personnes de 50 ans et plus ont besoin de 1200 mg de calcium par jour, il faut leur conseiller de consommer des aliments qui contiennent du calcium facilement absorbable, des produits laitiers comme le lait, du fromage à pâte dure, des amandes, du persil, des choux, des fruits secs et des légumes secs, des mollusques… D'autre part le rôle du pharmacien est également de mettre en garde contre les aliments qui provoquent des pertes de calcium, comme une consommation excessive de sel et de caféine ou acidifiante. Les aliments d'origine végétale qui contiennent du calcium comme les épinards ou le brocoli, contiennent aussi en quantité importante des inhibiteurs, les oxalates et les phytates qui vont se lier au calcium pour former des complexes salins insolubles, diminuant ainsi l'absorption du calcium[94].

Au cours de l'insuffisance rénale chronique, la carence en vitamine D et calcitriol est très fréquente. Cela se traduit comme nous l'avons vu par une hyperparathyroïdie secondaire et des pertes osseuses favorisant le risque de fracture. La supplémentation en vitamine D native est essentielle pour augmenter les concentrations sériques de 25-hydroxyvitamine D (25-D) et de 1,25-dihdroxyvitamine D (1,25-D). Une étude a démontré qu'une supplémentation en vitamine D native est efficace pour augmenter le 25-D et diminuer la PTH (-41%) sans augmenter la calcémie ou la phosphatémie[95]. Le protocole était d'administrer 50 000 U/semaine en dose charge pendant 4 semaines puis une dose d'entretien plus faible.

Les néphrologues français prescrivent de la vitamine D mensuellement sous forme de cholécalciférol à la posologie de 100 000 unités lors d'une dialyse et 50 000 unités par mois en pré-dialyse et lors de transplantation rénale[96]. Notre rôle est de rappeler que cette vitamine D est liposoluble et est donc à prendre lors d'un repas riche en graisse pour favoriser son absorption.

L'apport alimentaire ne représente qu'une petite portion de l'apport nécessaire, cependant il est important de rappeler aux patients les aliments qui en contiennent.

Aliments	Portion	Vitamine D UI
Huile de foie de morue	15 ml (1 cuillère à soupe)	~1400
Saumon frais sauvage	100 g	600-1000
Saumon rose en conserve	100 g	300-600
Anguille	100 g	~800
Sardine	100 g	~450
Bolets secs/morilles sèches	100 g	~130
Lait (écrémé, 1%, 2% et 3,25%)	250 ml (1 tasse)	~100
Margarines molles	15 ml (1 cuillère à soupe)	~65 à 110
Beurre	100 g	~50
Jaune d'œuf	1	~40

• 25-OH vitamine D: 1 UI=25 ng=0,025 µg.
• ng/ml* 2,496 → nmol/l (ng/ml = µg/l).
• ounces* 28,3 → g (ounces* 29,6 → ml).
* Memo conversion.

Figure 37 : Principales sources de vitamine D[97]

D'autre part, la vitamine D est synthétisée par notre organisme, cela représente 2/3 de notre vitamine D totale. Pour cela, il faut une exposition au soleil et notre peau la synthétise en utilisant un dérivé du cholestérol. Elle est ensuite transformée dans le foie, en sa forme de réserve, le 25 hydroxyvitamine D et dans le rein, en sa forme active, 1,25 hydroxyvitamine D. Cette vitamine D synthétisée présente un temps de demi-vie deux fois plus long que la vitamine D ingérée[98]. Les recommandations sont de s'exposer tous les jours, 5 à 30 minutes, les bras et jambes. La durée est imprécise car pour une synthèse optimale, elle dépend du phototype, de la latitude, de la saison et de l'âge.

Pour une prise en charge complète du patient IRC, il faudrait conseiller une prise de vitamine D tous les 4 mois associée à une prise quotidienne à dose micronutritionnelle (400 UI par jour). En effet, bien souvent une exposition quotidienne est difficile voire impossible pour ces patients.

IV. Cas clinique : Ostéomalacie

J'ai eu l'opportunité et la chance de pouvoir participer à l'analyse d'une biopsie osseuse d'un patient des Hôpitaux Universitaires de Genève, dans le service des maladies osseuses du professeur Serge Ferrari.

a. Clinique

Mr X présente une dérivation urétrale au sigmoïde et une légère insuffisance rénale chronique depuis 2001, sa créatinine est à 146 µmol/l et son DFG à 50 ml/min/1,73m2. Il a présenté au printemps 2016 une fracture de stress du col fémoral droit avec un DMO Tscore à -2,6 au niveau des lombaires et -3,5 au niveau du col fémoral gauche. A l'examen clinique, le patient est en bon état général, il mesure 181 cm pour 84kg, les médecins relèvent une discrète cyphose dorsale.

Son bilan sanguin montre une acidose à trou anionique normale voir augmentée à 19 mmol/l avec un chlore à 114 mmol/l et un CO2 total à 15 mmol/l. Sa phosphatémie est basse (0,66 mmol/l) avec une PTH normale à 4,15pmol/l. Le crosslaps est très élevé, 2507 ng/l, c'est le fragment libéré lors de la résorption osseuse qu'il reflète. Et la phosphatase alcaline osseuse est également très élevée, 69 µ/l.

Le médecin responsable suspecte en premier lieu un trouble de la minéralisation osseuse, une ostéomalacie qui pourrait être en lien avec l'acidose métabolique chronique et/ou l'hypophosphatémie. Afin d'objectiver le diagnostic, il est nécessaire de réaliser une biopsie osseuse avec examen histomorphométrique, précédée d'un double marquage à la tétracycline.

b. Biopsie osseuse

La biopsie osseuse est réalisée sous anesthésie locale après bilan pré-opératoire (TP plaquettes et TS), recherche d'antécédents allergiques et asepsie rigoureuse. Pour le double marquage à la tétracycline, on utilise de la déméclocycline (Alkonatrem) qui est donnée pendant 2 jours, puis il faut attendre 12 jours avant de la redonner pendant 4 jours.

L'incision est réalisée 24 à 48 heures après le marquage et sur 1cm au scalpel, au niveau de la crête iliaque.

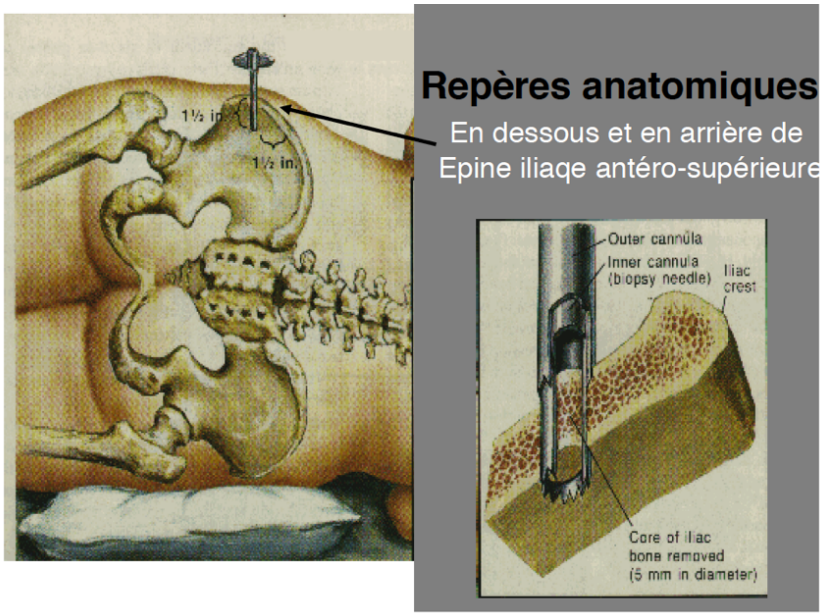


Figure 38 : Localisation pour effectuer la biopsie osseuse[99]

L'instrument de biopsie osseuse est le trocart externe, un guide est nécessaire pour pénétrer la masse musculaire et ouvrir le chemin du trocart externe. Dès l'instant ou le guide bute sur la corticale, il faut faire glisser avec rotation le trocart externe jusqu'à la corticale. Après retrait du guide, il faut insérer le trocart interne dans le trocart externe pour effectuer le prélèvement par mouvements de rotation dans un seul sens.

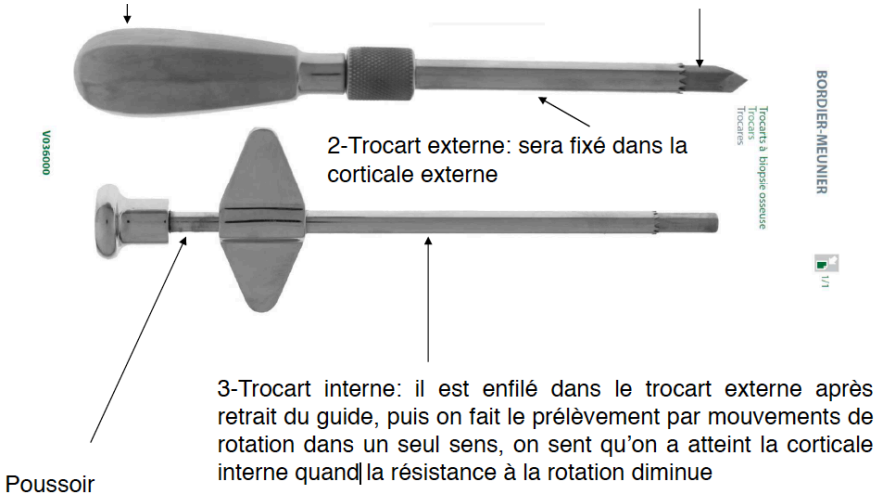
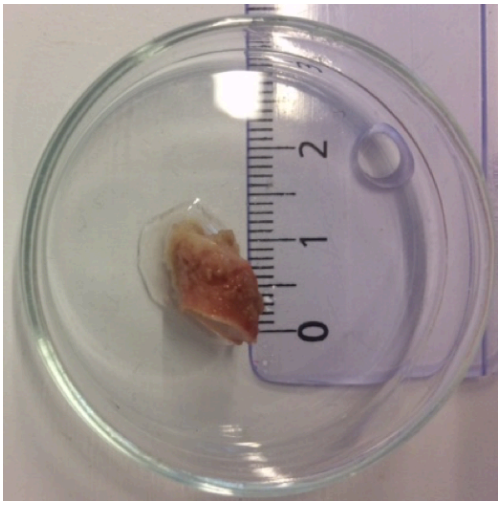


Figure 39 : Trocart de Meunier[99]

Le trocart interne doit être tourné dans le sens des aiguilles d'une montre, puis dans le sens inverse pour retirer doucement le prélèvement par un mouvement de rotation. Ce dernier est poussé hors du trocart sur une compresse pour analyse, puis dans un flacon contenant du formol 10% pendant 24 à 48h pour fixer les cellules. Le prélèvement est ensuite déshydraté dans un bain d'acétone.

Nous récupérons ensuite le prélèvement de Mr X au laboratoire :



Largeur : 7,29 mm

Longueur : 7,28 mm

Epaisseur : 7,29 mm

La biopsie est complète et comprend les deux corticales (externe et interne) et la partie trabéculaire. On peut alors commencer les examens. Pour cela l'échantillon d'os est placé dans du plastique MMA méthacrylate de méthyle.

Figure 40 : Echantillon de la biopsie dans MMA

L'échantillon entier est placé dans un micro-tomographe pour obtenir une image 2D et 3D du tissu minéralisé.

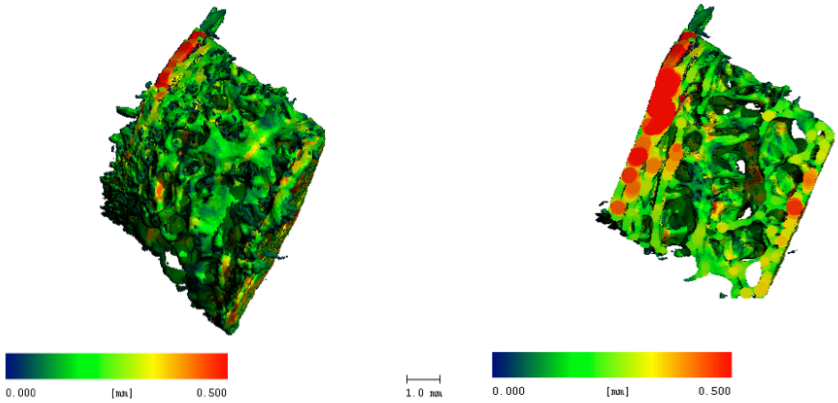


Figure 41 : Micro-tomographe et image 3D de l'échantillon

Le scanner montre un volume trabéculaire osseux (BV/TV) de 27,67% et une épaisseur moyenne des travées de 163,79 µm. Nous analyserons ces résultats dans la partie suivante.

L'échantillon est ensuite coupé en lamelle de 7µm pour obtenir une couche de cellules et pouvoir effectuer les colorations. Nous utilisons du bleu de Toluidine pour colorer toutes les cellules, et nous observons au microscope.

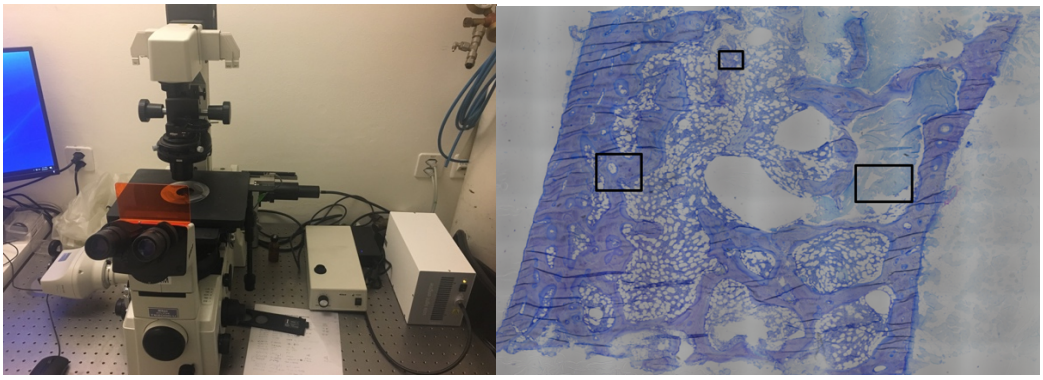


Figure 42 : Coloration Bleu de Toluidine (x10)

Ensuite, nous réalisons une coloration trichrome de Goldner modifié qui colore en vert le tissu minéralisé, en rouge le tissu ostéoïde et en jaune la moelle osseuse et le muscle.

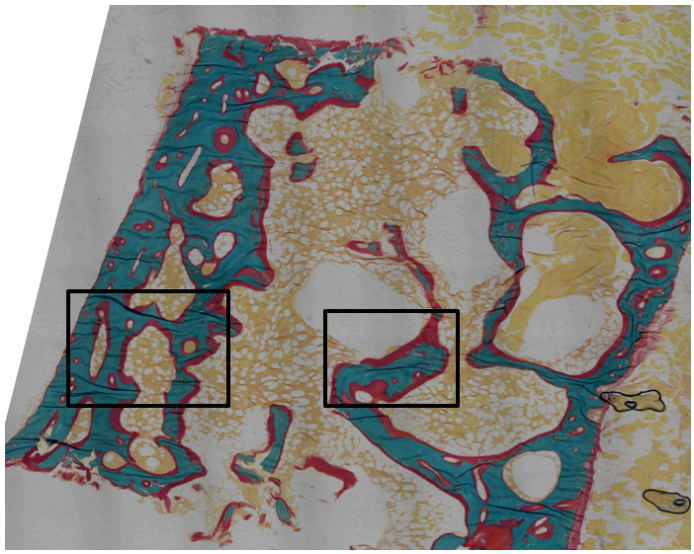


Figure 43 : Coloration Trichrome de Goldner modifié (x10) en lumière blanche

Le volume de tissu ostéoïde (OV/BV) est de 36,58% alors que la normale est de 2,8±0,18. Les surfaces ostéoïdes (OS/BS) représentent 58,24% (N=15±6,1) et l'épaisseur moyenne des liserés ostéoïdes est de 58,62µm.

Les images du marquage à la tétracycline Wolff hydrochloride 250 mg montrent que le taux de formation osseuse (BFR/BS) est de 0 tout comme la vitesse de minéralisation trabéculaire. En effet nous devrions pouvoir voir deux lignes vertes bien distinctes, ici, le premier trait est flou et le second inexistant.

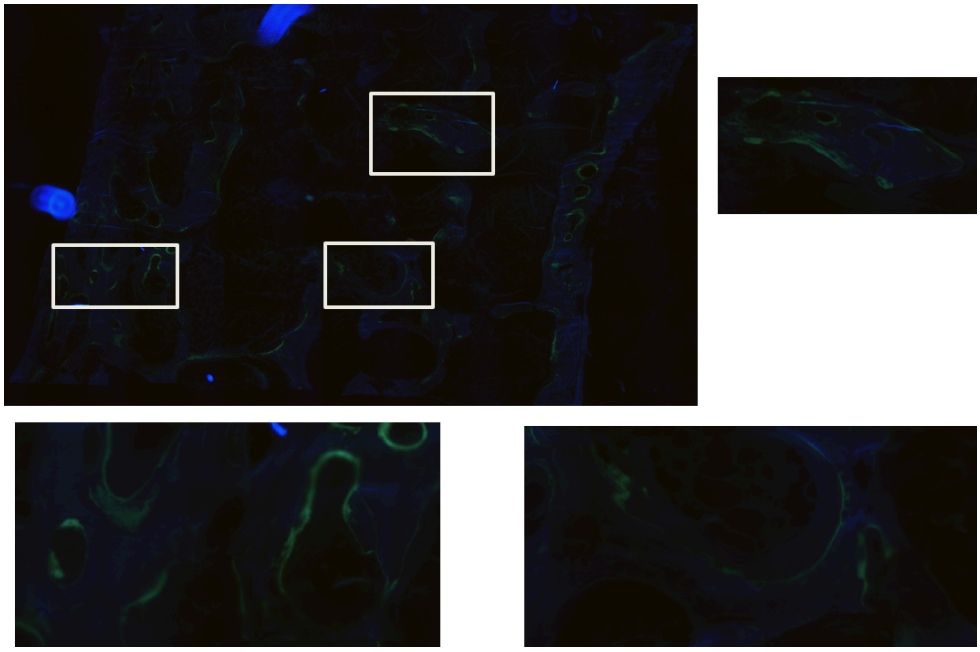


Figure 44 : Marquage à la tétracycline Wolff hydrochloride 250 mg

Pour mettre en évidence les ostéoclastes nous effectuons une coloration au TRAP (phosphatase acide tartrate-résistante) basée sur une réaction enzymatique des ostéoclastes. Ils apparaissent en violet-rose en lumière blanche.

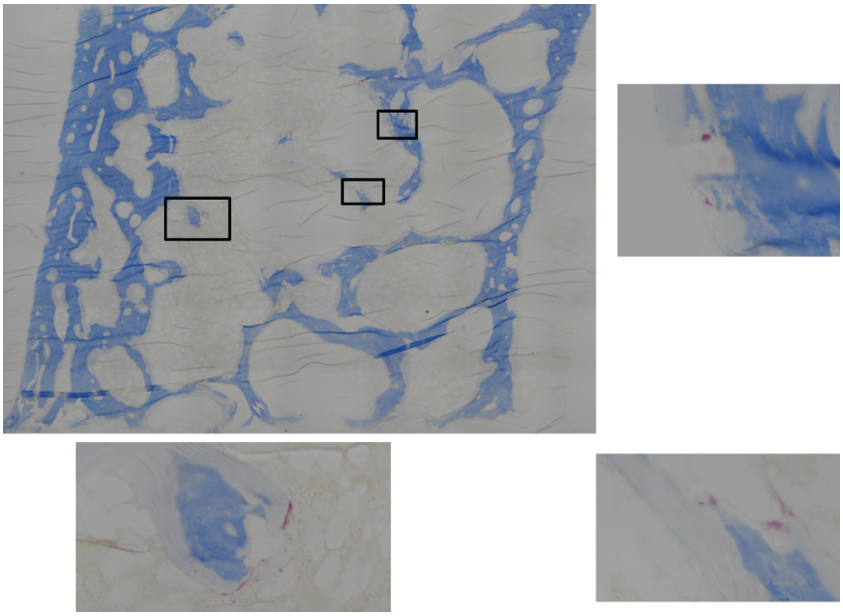


Figure 45 : Coloration TRAP (x10) en lumière blanche

Le nombre d'ostéoclastes est de 15,25 avec une surface ostéoclastique à 0,794% (N=1,01±0,5).

c. Résultats

	T.Ar	B.Ar	B.pm	O.Pm	O.Ar	BV/TV	BS/BV	Tb.Th	OS/BS	OV/BV	O.th
	um2	um2	um	um	um2	%	mm-1	um	%	%	um
Goldne1_Flou_Rouge_25.tif	21691332,5	4399292,03	61394,84	31140,14	1684754,33	28,05	16,75	165,16	50,72	27,69	74,52
Goldner1_Rouge_10.tif	20968643,2	3738391,57	58447,49	24369,21	1894208,2	26,86	18,76	160,62	41,69	33,63	54,76
Goldner2_Rouge_10.tif	19592992,7	3612592,62	55305,22	41729,13	1612761,78	26,67	18,37	157,47	75,45	30,86	58,34
Goldner1_Rouge_50.tif	21500445	3869115,22	66192,1	40564,43	1956615	27,1	20,53	146,69	61,28	33,59	56,46
Goldner2_Rouge_50.tif	21502379	3511762,87	60767,06	43056,27	2542785,05	28,16	20,76	166,06	70,85	42	64,65
Goldner3_Rouge_50.tif	21201441,3	3325901,7	54344,52	26204,87	2002143	25,13	19,61	163,4	48,22	37,58	55,02
Goldner4_Rouge_50.tif	21507113,6	4434363,44	59236,52	26521,84	2083066,54	30,3	16,03	183,37	44,77	31,96	56,4
Goldner5_Rouge_50.tif	21501412	3690439,05	63479,58	41810,35	2249700,03	27,63	20,645	156,375	66,065	37,795	60,555
Moyenne Goldner	21442558,2	3766316,46	60803,956	35631,552	2166861,92	27,664	19,515	163,179	58,237	36,585	58,617

	T.Ar	B.Ar	B.pm	Oc.Pm	N.Oc	Oc.S/BS	N.Oc/BS	N.Oc/BV	N.Oc/TV
	um2	um2	um	um		%	mm-1	mm-2	mm-2
Trap1_rouge_50.tif	21862730,7	5205817,71	55663,66	139,21	14	0,25	0,25	2,69	0,64
Trap3_rouge_50.tif	21392248,8	3179839,98	52199,28	7,8	18	0,01	0,34	5,66	0,84
Trap4_rouge_50.tif	21915560,4	4838853,67	60138,49	18,08	15	0,03	0,25	3,1	0,68
Trap5_rouge_50.tif	21230464,3	3234726,84	63318,14	54,29	14	0,09	0,22	4,33	0,66
Moyenne Trap	21600251,1	4114809,55	57829,8925	54,845	15,25	0,095	0,265	3,945	0,705

Il y a un excès de tissu ostéoïde par rapport au tissu minéralisé, avec un OS/BS de 58,23%. Il y a donc un trouble sévère de minéralisation osseuse, les ostéoblastes ne minéralisent pas le tissu osseux qui se fragilise. De plus la coloration TRAP nous permet de voir les nombreux ostéoclastes « grignoter » le tissu minéralisé ce qui témoigne d'une résorption très importante.

Le diagnostic d'ostéomalacie sévère liée à une acidose métabolique est confirmé.

V. Conclusion

Pour l'instant les traitements sont peu adaptés, et parfois contre indiqués lors d'une insuffisance rénale chronique sévère. De nouvelles stratégies sont à développer en vue d'une prise en charge diagnostique et thérapeutique plus appropriée aux troubles du métabolisme minéral et osseux des patients IRC.

En effet, pour l'instant il y a très peu de données en terme d'efficacité et de tolérance des traitements chez les insuffisants rénaux chroniques.

La prévention nutritionnelle est essentielle pour prévenir ou diminuer l'évolution de l'atteinte osseuse dans ce groupe de patients à risques.

Le fait d'avoir suivi une équipe de scientifiques et médecins dans la prise en charge d'un patient présentant des signes d'ostéomalacie m'a permis de réaliser la difficulté liée au diagnostic et encore plus au traitement à envisager.

Les conséquences de ces atteintes sont graves et peuvent influencer le pronostic vital, pourtant les traiter reste aujourd'hui essentiel mais compliqué. Cela est notamment dû à la fragilité des patients insuffisants rénaux et surtout les insuffisants rénaux arrivés aux stades avancés pour qui peu d'études sont mises à notre disposition.

Conclusion

La connaissance des mécanismes des troubles minéraux de l'insuffisance rénale chronique impliqués dans les effets délétères osseux sont depuis ces dernières années en perpétuelle évolution. Le retentissement de ces travaux de recherche est très important mais leur analyse est encore incomplète. Ils présenteront un intérêt très important dans les années à venir en ce qui concerne l'amélioration de la prise en charge et la qualité de vie de ces patients atteints d'ostéodystrophies rénales.

Depuis peu, les recommandations KDIGO ont été admises et permettent notamment un diagnostic approfondi de l'atteinte osseuse et une collaboration entre biologiste et clinicien pour une prise en charge optimale des patients urémiques.

L'objectif des traitements proposés est de maintenir la phosphatémie et la calcémie dans les limites normales pour permettre un renouvellement osseux optimal et un moindre risque de calcifications cardiovasculaires, les traitements agissent sur la PTH et les marqueurs osseux.

En effet la combinaison d'une hyperphosphatémie et d'une calcémie haute ou normale, entraîne une augmentation du produit phosphocalcique. Ce dernier, lorsqu'il est élevé est responsable de dépôts dans les tissus mous de calcium et de phosphate. Ce sont des calcifications métastasiques, que l'on peut retrouver dans l'ensemble du système cardiovasculaire. La maladie rénale chronique augmente de façon considérable le risque de mortalité, cet excès est lié essentiellement aux complications cardiovasculaires. Le risque d'évènements cardiovasculaires augmente de façon exponentielle avec la dégradation de la fonction rénale dès que celle ci est inférieure à 45 mL/min[100].

Il a été récemment démontré que le développement des calcifications vasculaires implique un processus actif qui présente des analogies avec le processus mis en jeu dans la formation osseuse et le remodelage osseux. En effet les troubles du métabolisme phosphocalcique seraient les acteurs principaux dans le processus de calcifications vasculaires des patients insuffisants rénaux chroniques.

Il est nécessaire d'appliquer une stratégie thérapeutique individualisée pour optimiser la prise en charge et certainement diminuer la morbi-mortalité des patients insuffisants rénaux chroniques.

Il est estimé que 40 à 50% des patients en insuffisance rénale terminale décèdent suite à des complications cardiovasculaires. Est-il permis de s'interroger sur le bien fondé du traitement des troubles phosphocalciques et des ostéodystrophies rénales sur le plan cardiaque ? Ce traitement permettrait-il de diminuer les calcifications vasculaires et donc d'abaisser la mortalité cardiovasculaire chez les patients insuffisants rénaux chroniques ?

Références bibliographiques

[1] V. Gueutin, G. Deray, et C. Isnard-Bagnis, « Physiologie rénale », *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 99, n° 3, p. 237–249, 2012.

[2] B. Lacour, « Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 2013, n° 451, p. 25–37, 2013.

[3] Pouteil-Noble, « Insuffisance rénale chronique », *Rev. Prat.*, vol. 60, p. 1431‑1442, 2010.

[4] Paul Jungers, Nguyen Khoa Man, Dominique Joly, Christophe Legendre, *L'insuffisance rénale chronique : prévention et traitement*. Lavoisier, 2011.

[5] Wetzels JF et Kiemeney LA, Swinkels DW et al, « Age and gender-specific reference values of estimated GFR in Caucasians », *Nijmegen Biomed. Study*, p. 632‑637, 2007.

[6] V. Bongard *et al.*, « Estimation et caractérisation de l'insuffisance rénale chronique en France », *Ann. Cardiol. Angéiologie*, vol. 61, n° 4, p. 239‑244, août 2012.

[7] L. Frimat, C. Loos-Ayav, S. Briançon, et M. Kessler, « Épidémiologie des maladies rénales chroniques », *EMC - Néphrologie*, vol. 2, n° 4, p. 139‑157, nov. 2005.

[8] C. Loos-Ayav, S. Briançon, L. Frimat, J.-L. André, M. Kessler, et others, « Incidence de l'insuffisance rénale chronique en population générale, étude EPIRAN », *Néphrologie Thérapeutique*, vol. 5, p. S250–S255, 2009.

[9] B.-H. D. Coresh J Astor BC, Briggs JP et al, « Prevalence, and Trends amongs U.S. Adults 1999 to 2000 », *Chronic Kidney Dis. Aware.*, 2005.

[10] B. Stengel, C. Couchoud, C. Helmer, C. Loos-Ayav, et M. Kessler, « Épidémiologie de l'insuffisance rénale chronique en France », *Presse Médicale*, vol. 36, n° 12, p. 1811‑1821, déc. 2007.

[11] F. Cannet-des-Maures, F. Provence, S.-D. L. P. Anaes, et D. La Plaine, « Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte Treatment strategies to slow the progression of chronic renal failure in adults », *Néphrologie Thérapeutique*, vol. 1, p. 84–89, 2005.

[12] B. Lacour et Z. Massy, « Diagnostic, suivi biologique de l'insuffisance rénale chronique et prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 2013, n° 451, p. 59–73, 2013.

[13] J. Ifergan, L. Rocher, O. Hélénon, H. Oueslati, et M.-F. Bellin, « Insuffisance rénale : stratégie diagnostique », *J. Radiol.*, vol. 92, n° 4, p. 299‑307, avr. 2011.

[14] S. Charriere, N. Rognant, F. Chiche, A. Cremer, G. Deray, et M. Priou, « Insuffisance rénale chronique et maladie cardiovasculaire », *Ann. Cardiol. Angéiologie*, vol. 58, n° 1, p. 40‑52, févr. 2009.

[15] P. Fesler et J. Ribstein, « Altération modérée de la fonction rénale et risque cardiovasculaire », *Rev. Médecine Interne*, vol. 30, n° 7, p. 585‑591, juill. 2009.

[16] P. D. F. Dr Fitsum Guebre-Egziabher, « Maladie rénale chronique », *Concours Méd.*, vol. 135, n° 3, p. 199, 2013.

[17] F. Cannet-des-Maures, F. Provence, S.-D. L. P. Anaes, et D. La Plaine, « Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte Treatment strategies to slow

the progression of chronic renal failure in adults », *Néphrologie Thérapeutique*, vol. 1, p. 84–89, 2005.

[18] M. Courbebaisse et J.-C. Souberbielle, « Équilibre phosphocalcique : régulation et explorations », *Néphrologie Thérapeutique*, vol. 7, n° 2, p. 118‑138, avr. 2011.

[19] S. Kamel, T. Drueke, et Z. Massy, « Troubles minéraux et osseux de la maladie rénale chronique (TMO-MRC) », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 2013, n° 455, p. 29–43, 2013.

[20] K. A. Hruska, S. Mathew, R. Lund, P. Qiu, et R. Pratt, « Hyperphosphatemia of chronic kidney disease », *Kidney Int.*, vol. 74, n° 2, p. 148–157, 2008.

[21] G. B. John, C.-Y. Cheng, et M. Kuro-o, « Role of Klotho in Aging, Phosphate Metabolism, and CKD », *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 58, n° 1, p. 127‑134, juill. 2011.

[22] M. LAFAGE-PROUST, « Physiopathologie de l'atteinte osseuse au cours de l'insuffisance rénale chronique ».

[23] C. CORMIER, « Physiopathologie de l'hyperparathyroïdie secondaire de l'insuffisance rénale chronique ».

[24] Souma N1, Isakova T1, Lipiszko D1, Sacco RL1, Elkind MS1, DeRosa JT1, Silverberg SJ1, Mendez AJ1, Dong C1, Wright CB1, Wolf M1, « Fibroblast Growth Factor 23 and Cause-Specific Mortality in the General Population: The Northern Manhattan Study », *J Clin Endocrinol Metab*, 2016.

[25] J. Cunningham, F. Locatelli, et M. Rodriguez, « Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis, Disease Progression, and Therapeutic Options », *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 6, n° 4, p. 913‑921, avr. 2011.

[26] M.-H. Lafage-Proust, « Insuffisance rénale et métabolisme du calcium et du phosphate », *Rev. Rhum. Monogr.*, vol. 79, n° 4, p. 258‑261, sept. 2012.

[27] J. Desoutter, R. Mentaverri, M. Brazier, et S. Kamel, « Le remodelage osseux normal et pathologique », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 2012, n° 446, p. 33–42, 2012.

[28] D. L. Andress, « Adynamic bone in patients with chronic kidney disease », *Kidney Int.*, vol. 73, n° 12, p. 1345–1354, 2008.

[29] S. Moe *et al.*, « Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) », *Kidney Int.*, vol. 69, n° 11, p. 1945–1953, 2006.

[30] M. C. Vernejoul et P. Marie, « Cellules osseuses et remodelage osseux. », 1993.

[31] M Jadoul, « Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study », *Kidney Int.*, vol. 70, p. 1358‑1366, 2006.

[32] Picton ML, « Down-regulation of human osteoblast PTH/PTHrP receptor mRNA in end-stage renal failure. », *Kidney Int.*, vol. 58, p. 1440‑1449, 2000.

[33] Bacchetta.J, Boutroy.S, Guebre-Egziabher.F, et al, « The relationship between adipokines, osteocalcin and bone quality in chronic kidney disease », *Nephrol Dial Transpl.*, vol. 24, p. 3120-05, 2009.

[34] Hartmut Horst Malluche, Eberhard Ritz, Horst Peter Lange, et Jörg Kutschera, « Bone histology in incipient and advanced renal failure », *Kidney Int.*, vol. 9, p. 355‑362, 1976.

[35] « Atteinte rhumathologique au cours de l'hémodialyse », 2016.

[36] Y. Sabbagh *et al.*, « Repression of osteocyte Wnt/β-catenin signaling is an early event in the progression of renal osteodystrophy », *J. Bone Miner. Res.*, vol. 27, n° 8, p. 1757‑1772, août 2012.

[37] N. Ghani, F. E. Abourazzak, et T. Harzy, « Le remodelage osseux et ses implications thérapeutiques dans l'ostéoporose: mise au point », *Rev. Marocaine Rhumatol.*, n° 21, 2012.

[38] S. Yaccoby, W. Ling, F. Zhan, R. Walker, B. Barlogie, et J. D. Shaughnessy, « Antibody-based inhibition of DKK1 suppresses tumor-induced bone resorption and multiple myeloma growth in vivo », *Blood*, vol. 109, n° 5, p. 2106–2111, 2007.

[39] Hercz C, Pei Y, Greenwood C, Manuel A, Saiphoo C, et Goodman WG, « Aplastic osteodystrophy without aluminium: The role of suppressed parathyroid function », *Kidney Int.*, vol. 44, p. 860‑866, 1993.

[40] R. Oprisiu *et al.*, « Ostéodystrophie rénale (1); diagnostic invasif et non invasif des variétés histopathologiques », *Néphrologie*, vol. 21, n° 5, p. 229–237, 2000.

[41] S. J. Solal ME, Boudailliez B, et Marie A, « Comparison of intact, midregion, and carboxy terminal assays of parathyroid hormone for the diagnosis of bone disease in hemodialyzed patients. », *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 73, n° 3, p. 516‑24, 1991.

[42] Man NK, Jungers P, « Désordres du métabolisme phospho-calcique et complications ostéoarticulaires », *https://www.nephrohus.org/s/spip.php?article341*, 2007. .

[43] Llach F, Felsenfeld AJ, Coleman MD, et Keveney Jr.JJ, « The natural course of dialysis osteomalacia. », *Kidney Int.*, vol. 18, p. 74‑79, 1986.

[44] Fournier A, Marie A, El Esper N, et et al, « Osteodystrophie rénale. Aspects clinicoradiologiques, physiopathologie et traitement. », *Encycl. Méd.-Chir. Néphrologie Urol.*, vol. 18-043-C-10, p. 1‑16, 1994.

[45] Andreoli S, Bergstein J, et Sherrard D, « Aluminum intoxication from aluminum containing phosphate binders in children with azotemia not undergoing dialysis », *N Engl JM*, vol. 310, p. 1079‑83, 1984.

[46] Schrooten I, d'Haese P, et Cabrera W, « Experimental evidence for strontium to play a role in the development of dialysis related osteomalacia. », *J Am Soc Nephrol*, vol. 8, p. 555, 1997.

[47] A. Ghazali *et al.*, « Is low plasma 25-(OH) vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism and Looser's zones independent of calcitriol? », *Kidney Int.*, vol. 55, n° 6, p. 2169–2177, 1999.

[48] Demontis R, Westeel PF, Boudalliez B, Morinière P, et Leflon A, « 1αOH vitamin D3 increases plasma aluminum in hemodialyzed patients taking AlOH3 », *Kidney Int.*, vol. 33, p. 175‑177, 1988.

[49] Roland Chapurlat et Daniel Chappard, *L'ostéoporose, mieux la comprendre pour mieux la traiter*. Wolters Kluwer Health France, 2009.

[50] Marianne Rix, Helle Andreassen, Peter Eskildsen, Bente Langdahl, et Klaus Olgaard, « Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure », *Kidney Int.*, vol. 56, p. 1084‑1093, 1999.

[51] A. M. Alem *et al.*, « Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease », *Kidney Int.*, vol. 58, n° 1, p. 396–399, 2000.

[52] C. O. Stehman-Breen *et al.*, « Risk factors for hip fracture among patients with end-stage renal

disease », *Kidney Int.*, vol. 58, n° 5, p. 2200–2205, 2000.

[53] Kriegshauser JS, Swee RG, Mc Carthy JT, et Hauser MF, « Aluminium toxicity in patients undergoing dialysis: radiographic findings and prediction of bone biopsy results », *Radiology*, n° 164, p. 399‑403, 1987.

[54] P. C. D'Haese, M.-M. Couttenye, et M. E. De Broe, « Diagnosis and treatment of aluminium bone disease », *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 11, n° supp3, p. 74–79, 1996.

[55] Smans KA, Van Landeghem GF, et d'Haese PC, « Aluminium transferrin but not Al citrate uptake by the parathyroid gland may contribute to the development of hypoparathyroidism associated with adynamic bone disease », *J Am Soc Nephrol*, vol. 6, p. 940, 1995.

[56] R C Brown, J P Aston, I Weeks, et J S Woodhead, « Circulating intact parathyroid hormone measured by a two-site immunochemiluminometric assay », *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 65, n° 3, p. 407‑414, 1987.

[57] Mei Wang, Gavril Hercz, Donald Sherrard, Norma Maloney, Gino Segre, et York Pei, « Relationship between intact 1-84 parathyroid hormone and bone histomorphometric parameters in dialysis patients without aluminum toxicity », *Am J Kidney Dis*, vol. 26, n° 5, p. 836‑44, 1995.

[58] Sharon M Moe, Tilman B Drueke, « Recommandations KDIGO de bonnes pratiques cliniques pour le diagnostic, l'évaluation, la prévention et le traitement des troubles minéraux et osseux associés aux maladies rénales chroniques (TMO-MRC) ». KDIGO.

[59] R. Oprisiu *et al.*, « Ostéodystrophie rénale (1); diagnostic invasif et non invasif des variétés histopathologiques », *Néphrologie*, vol. 21, n° 5, p. 229–237, 2000.

[60] H. Erik Meema, Dimitrios G. Oreopoulos, Sol Rabinovich, Harry Husdan, et Abraham Rapoport, « Periosteal New Bone Formation (Periosteal Neostosis) in Renal Osteodystrophy », vol. 110, n° 3, 1974.

[61] Fournier A, Said S, et Ghazali A, « Ostéopathie adynamique : quelle signification clinique », *Actual. Néphrologiques Jean Hambg. - Paris Grünfeld Ed*, p. 96‑128, 1997.

[62] H.-C. Schober *et al.*, « Mineralized bone loss at different sites in dialysis patients: implications for prevention. », *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 9, n° 7, p. 1225–1233, 1998.

[63] Istvan Mucsi et Gavril Hercz, « Adynamic bone disease : Pathogenesis, diagnosis and clinical relevance », *Curr Opin Nephrol Hypertens*, n° 6, p. 356‑61, 1997.

[64] E A Slatopolsky, S K Burke, et M A Dillon, « Renagel, a nonabsorbed calcium- and aluminum-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone », *Kidney Int.*, vol. 55, p. 299‑307, 1999.

[65] A. L. M. de Francisco *et al.*, « Evaluation of calcium acetate/magnesium carbonate as a phosphate binder compared with sevelamer hydrochloride in haemodialysis patients: a controlled randomized study (CALMAG study) assessing efficacy and tolerability », *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 25, n° 11, p. 3707‑3717, nov. 2010.

[66] Neveen AT Hamdy, John A Kanis, Monique N C Beneton, Colin B Brown, Job R Jutmann, et Johannes GM Jordans, « Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure », *BMJ*, vol. 310, p. 358‑363, 1995.

[67] Ritz E *et al.*, « Low-dose calcitriol prevents the rise of 1-84 PTH without affecting serum calcium and phosphate in patients with moderate renal failure », *Nephrol Dial Transpl.*, vol. 10, p.

2228‑34, 1995.

[68] Marianne Rix, Peter Eskildsen and Klaus Olgaard, « Effect of 18 months of treatment with alfacalcidol on bone in patients with mild to moderate chronic renal failure », *Nephrol Dial Transpl.*, vol. 19, p. 870‑876, 2004.

[69] Urena P, « Parathyroid gland, calcium receptor and calcimimetics », *Nephrologie*, vol. 23, n° 4, p. 151‑164, 2002.

[70] G. A. Block *et al.*, « Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis », *N. Engl. J. Med.*, vol. 350, n° 15, p. 1516–1525, 2004.

[71] Frazão JM et Messa P, Mellotte GJ, Geiger H, Hagen EC, Quarles LD, Kerr PG, Baños A, Dehmel B, Urena P, « Cinacalcet reduces plasma intact parathyroid hormone, serum phosphate and calcium levels in patients with secondary hyperparathyroidism irrespective of its severity. », *Clin Nephrol*, vol. 76, n° 3, p. 233‑43, 2011.

[72] L. Harbouche *et al.*, « Place des nouveaux traitements de l'ostéodystrophie rénale : dérivés 1α-hydroxylés de la vitamine D « non hypercalcémiants », complexants non calciques, non magnésiens et non aluminiques des phosphates, et calcimimétiques », *Immuno-Anal. Biol. Spéc.*, vol. 21, n° 1, p. 9‑32, févr. 2006.

[73] A. Fournier *et al.*, « Comparison of 1α-hydroxycholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol in the treatment of renal osteodystrophy: greater effect of 25-hydroxycholecalciferol on bone mineralization », *Kidney Int.*, vol. 15, n° 2, p. 196–204, 1979.

[74] Morinière P, Solal Cohen, Belbrik S, Sebert JL, et Fournier A, « Disappearance of aluminic bone disease in a long term asymptomatic dialysis population restricting A1(OH)3 intake: emergence of an idiopathic adynamic bone disease not related to aluminum. », *Nephron*, vol. 56, p. 93‑101, 1989.

[75] Legroux-Gérot I, « Traitements anti-ostéoporotiques et insuffisance rénale », *Reflex. Rhumatol.*, vol. 16, n° 150, p. 11‑15, 2012.

[76] J.-V. Torregrosa, A. Moreno, M. Mas, J. Ybarra, et D. Fuster, « Usefulness of pamidronate in severe secondary hyperparathyroidism in patients undergoing hemodialysis », *Kidney Int.*, vol. 63, p. S88–S90, 2003.

[77] E. Hernández *et al.*, « Effects of raloxifene on bone metabolism and serum lipids in postmenopausal women on chronic hemodialysis », *Kidney Int.*, vol. 63, n° 6, p. 2269–2274, 2003.

[78] A. Ishani, T. Blackwell, S. A. Jamal, S. R. Cummings, K. E. Ensrud, et for the MORE Investigators, « The Effect of Raloxifene Treatment in Postmenopausal Women with CKD », *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 19, n° 7, p. 1430‑1438, juin 2008.

[79] R. Baron et G. Rawadi, « Targeting the Wnt/β-Catenin Pathway to Regulate Bone Formation in the Adult Skeleton », *Endocrinology*, vol. 148, n° 6, p. 2635‑2643, juin 2007.

[80] C. Krause *et al.*, « Distinct Modes of Inhibition by Sclerostin on Bone Morphogenetic Protein and Wnt Signaling Pathways », *J. Biol. Chem.*, vol. 285, n° 53, p. 41614‑41626, déc. 2010.

[81] R. J. Lund, « Successful Treatment of an Adynamic Bone Disorder with Bone Morphogenetic Protein-7 in a Renal Ablation Model », *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 15, n° 2, p. 359‑369, févr. 2004.

[82] X. Li *et al.*, « Sclerostin Antibody Treatment Increases Bone Formation, Bone Mass, and Bone Strength in a Rat Model of Postmenopausal Osteoporosis* », *J. Bone Miner. Res.*, vol. 24, n° 4, p. 578‑588, avr. 2009.

[83] F. Cosman *et al.*, « Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis », *N. Engl. J. Med.*, vol. 375, n° 16, p. 1532‑1543, oct. 2016.

[84] D. Cejka, K. Kodras, T. Bader, et M. Haas, « Treatment of Hemodialysis-Associated Adynamic Bone Disease with Teriparatide (PTH_{1–34}): A Pilot Study », *Kidney Blood Press. Res.*, vol. 33, n° 3, p. 221‑226, 2010.

[85] M Jannot, « Profil d' expression ostéocytaire et troubles de la minéralisation et du remodelage osseux dans l'ostéodystrophie rénale ». 2017.

[86] Rossier A, Bullani R, Teta D, et Birnier M, « Bicarbonate de sodium pour ralentir la progression de la maladie rénale chronique », *Rev. Médicale Suisse*, p. 478‑82, 2011.

[87] Remer T et Manz F, « Potential renal acid load of foods and its influence on urine pH », *J Am Diet Assoc*, vol. 95, p. 791‑797, 1995.

[88] L. LEITER *et al.*, « Les tomates préviennent-elles l'ostéoporose? », *Endocrinologie*, vol. 5, n° 2, 2005.

[89] Silverton S, « Osteoclast radicals », *J Cell Biochem*, vol. 56, n° 3, p. 367‑73, 1994.

[90] B. E. Bax *et al.*, « Stimulation of osteoclastic bone resorption by hydrogen peroxide », *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 183, n° 3, p. 1153–1158, 1992.

[91] Key LL, Ries WL, Taylor RG, Hays BD, et Pitzer BL, « Oxygen derived free radicals in osteoclasts: The specificity and location of the nitroblue tetrazolium reaction », *Bone*, vol. 11, p. 115‑119, 1990.

[92] Mortensen A, Skibsted LH, Sampson J, et Rice-Evans C, « Comparative mechanisms and rates of free radical scavenging by carotenoid antioxidants », *FEBS*, n° 418, p. 91‑97, 1997.

[93] Nicolas Angelloz-Nicoud, « Principes de l'alimentation santé ». A2N consulting.

[94] Miller GD, « The importance of meeting calcium needs with foods », *J Am Coll Nutr*, vol. 20, p. 85‑165, 2001.

[95] P. Kandula, M. Dobre, J. D. Schold, M. J. Schreiber, R. Mehrotra, et S. D. Navaneethan, « Vitamin D Supplementation in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies and Randomized Controlled Trials », *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 6, n° 1, p. 50‑62, janv. 2011.

[96] G. Jean, J.-C. Souberbielle, et C. Chazot, « Monthly cholecalciferol administration in haemodialysis patients: a simple and efficient strategy for vitamin D supplementation », *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 24, n° 12, p. 3799‑3805, déc. 2009.

[97] V. Amstutz, B. Favrat, J. Cornuz, et M.-A. Krieg, « Vitamine D: actualité et recommandations ».

[98] J. G. Haddad, L. Y. Matsuoka, B. W. Hollis, Y. Z. Hu, et J. Wortsman, « Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis. », *J. Clin. Invest.*, vol. 91, n° 6, p. 2552, 1993.

[99] MH Lafage Proust, « La Biopsie osseuse à visée histomorphométrique ». 2015.

[100] A. S. Go, G. M. Chertow, D. Fan, C. E. McCulloch, et C. Hsu, « Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization », *N. Engl. J. Med.*, vol. 351, n° 13, p. 1296–1305, 2004.

COHEN Alexandra

L'ostéodystrophie rénale : physiopathologie, diagnostic et traitement

Université de Picardie Jules Verne

2017

Mots clés : insuffisance rénale chronique, maladie osseuse, ostéodystrophie, hyperparathyroïdie, TMO-MRC, ostéomalacie, ostéite fibreuse, ostéopathie adynamique, acidose métabolique, stress oxydatif

---

L'insuffisance rénale chronique induit de nombreux troubles du métabolisme minéral et osseux ainsi que des calcifications vasculaires impactant par conséquent le pronostic vital et fonctionnel. Une prise en charge exhaustive est donc essentielle pour augmenter l'espérance de vie et améliorer la qualité de vie des patients insuffisant rénaux. On distingue différentes atteintes osseuses définies par des lésions histologiques, ce sont les ostéodystrophies rénales. L'hyperparathyroïdie secondaire à l'insuffisance rénale chronique est associée à l'ostéite fibreuse, elle est caractérisée par une rétention de phosphate, une diminution de la synthèse rénale de calcitriol et une hypocalcémie. Le diagnostic des différentes atteintes osseuses s'appuie sur des examens biochimiques, radiologiques et dans certains cas sur une biopsie osseuse, examen de référence. Dans cette thèse, nous étudierons la physiopathologie de l'ostéodystrophie rénale, les traitements spécifiques de chaque atteinte ainsi que la prévention nutritionnelle. Aussi nous verrons comment la prise en charge de l'acidose métabolique, du stress oxydatif alliée à une meilleure absorption de minéraux et vitamines peut potentiellement permettre de réduire l'incidence des atteintes osseuses.

The kidney failure induces various troubles of the mineral and the bone metabolism as well as vascular calcifications; it strongly impacts the life prognosis. A full support becomes mandatory for patients in order to improve their condition. Based on histological lesions we distinguish multiple bone impacts that are called renal osteodystrophies. The hyperparathyroidism linked to the kidney disease is associated to the fibrous osteitis and can be characterized by phosphate retention and a decreased renal synthesis of calcitriol and hypocalcaemia. The diagnosis of this bone impacts requires biochemical and radiological examinations. Performing bone biopsies remain the standard approach. In this paper we will study the pathophysiology of the renal osteodystrophy, its specific treatments and its nutritional prevention. Also we will explore ways of reducing bone damages through the management of the metabolic acidosis and the oxidative stress combined to a better absorption of minerals and vitamins.

JURY :

Président : **Madame Catherine Demailly**

Membres : **Monsieur Said Kamel**

Madame Karine Guyon-Lamirand