

# Prévention des complications osseuses de patients en insuffisance rénale chronique (1<sup>ère</sup> partie)

A. Trombetti<sup>a</sup>, C. Stoermann-Chopard<sup>b</sup>, S. Ferrari<sup>a</sup>, P. Saudan<sup>b</sup>, T. Chevalley<sup>a</sup>, I. Binet<sup>b</sup>,  
Brigitte Uebelhart<sup>a</sup>, R. Rizzoli<sup>a</sup>, P.-Y. Martin<sup>b</sup>

## Introduction

Au cours de la progression d'une insuffisance rénale vers la chronicité (IRC), des modifications importantes de l'homéostasie phosphocalcique se développent, pouvant conduire à des altérations osseuses tel que l'ostéite fibreuse (OF), l'ostéopathie adynamique (OAD), ou l'ostéomalacie (OM). La dysrégulation de l'homéostasie phosphocalcique ainsi que l'ostéodystrophie rénale entraînent des complications significatives pour l'insuffisant rénal, parmi lesquelles des douleurs ostéo-articulaires, des fractures, et la morbi-mortalité d'origine cardiovasculaire. A cet égard, la prise en charge de l'insuffisant rénal chronique comprend les objectifs suivants:

- le maintien de concentrations normales en calcium et en phosphate, afin de prévenir l'hyperplasie des glandes parathyroïdes;
- la suppression de l'hypersecretion de parathormone (PTH) et, le cas échéant, la réduction de l'hyperplasie glandulaire parathyroïdienne;
- le traitement de l'ostéopathie (bas ou haut niveau de remodelage);
- le contrôle de l'acidose métabolique;
- la réduction de l'exposition à l'aluminium.

Pour évaluer les principales interventions thérapeutiques, le niveau d'évidence (NE) est estimé comme suit:

- Niveau A (NE: A): essais randomisés et méta-analyses de plusieurs essais randomisés;
- Niveau B (NE: B): études contrôlées sans randomisation, études expérimentales, études comparatives, études de type «cas-témoin»;
- Niveau C (NE: C): rapport d'expert, opinion ou expérience clinique.

## Prévention de la rétention phosphorée et de l'hyperphosphatémie – contrôle de la calcémie

### Physiopathologie

Lorsque l'IRC est modérée (30 à 60 ml/min de filtrat glomérulaire), l'augmentation des stocks en phosphate induit une diminution adaptative de la production de calcitriol (1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>) par le rein et une augmentation de l'excrétion rénale de phosphate. A ce stade, la hyperphosphatémie demeure normale ou basse. Néanmoins, la baisse de la 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> induit une baisse de la calcémie par diminution de l'absorption intestinale et une augmentation secondaire de la parathormone [1]. Avec la progression de l'IRC (< 30 ml/min de filtrat glomérulaire), la rétention phosphorée s'aggrave et une hyperphosphatémie apparaît. Par un effet physico-chimique, la calcémie baisse. De plus, la réduction néphronique aggrave encore la diminution de synthèse de 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> et ceci rend compte d'une diminution plus marquée de la calcémie. Des études récentes ont démontré que le phosphate stimule la synthèse de PTH indépendamment des modifications de la calcémie ou du 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> [2,3] par un effet post-transcriptionnel et induit une prolifération des cellules parathyroïdiennes [4]. L'aggravation consécutive de l'hyperparathyroïdie secondaire va entraîner une hyperactivité au niveau osseux: c'est l'ostéopathie à haut niveau de remodelage de type OF [5–7].

La rétention en phosphate induit donc progressivement:

- une diminution de la production de calcitriol (1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>)
- une augmentation de la synthèse de PTH
- une hyperplasie des glandes parathyroïdes
- une diminution de la calcémie au stade avancé (par un effet physico-chimique avec précipitation sous forme de dépôts tissulaires de phosphate de calcium).

La 2<sup>e</sup> partie de cet article paraîtra dans le numéro 12 du Forum Médical Suisse.

<sup>a</sup> Division des maladies osseuses [Centre Collaborateur de l'OMS pour l'Ostéoporose]

<sup>b</sup> Division de Néphrologie, Département de Médecine Interne, Hôpitaux Universitaires de Genève

Correspondance:

Pr René Rizzoli  
Division des maladies osseuses,  
Département de Médecine Interne  
Hôpital Universitaire de Genève  
CH-1211 Genève 14

Les conséquences en sont:

- une ostéopathie à haut niveau de remodelage
- une augmentation du risque de calcifications vasculaires [5, 6, 8] et de la mortalité d'origine cardiovasculaire [9, 10].

### Objectifs: Niveau optimal de phosphatémie et du produit phosphocalcique à atteindre

Pendant longtemps, le développement et la progression de l'hyperparathyroïdie et de ses conséquences osseuses, secondaires à l'élévation de la phosphatémie, ont été considérés comme les risques principaux. Ce n'est que par la suite qu'a été pris en compte le retentissement de la phosphatémie et du produit phosphocalcique sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire. Les seuils optimaux de phosphatémie et du produit phosphocalcique actuellement admis proviennent d'études épidémiologiques dans lesquelles il a été montré qu'une élévation du produit phosphocalcique à plus de 5,8 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup> est associée à une augmentation de 34% du risque cardiovasculaire [9]. De même, une phosphatémie supérieure à 2,09 mmol/l est associée à une augmentation significative de la mortalité [11]. Ainsi, en dialyse, la phosphatémie devra être maintenue à un niveau inférieur à 1,7 mmol/l. Une phosphatémie supérieure à 2 mmol/l constitue une situation à risque, où l'intervention d'un spécialiste devrait être envisagée. De même, le produit phosphocalcique idéal devrait être maintenu à une valeur inférieure à 4,4 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup> [12]. Une valeur supérieure à 5,8 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup> est aussi une situation particulièrement à risque, qui demande une intervention urgente. La cal-

cémie doit être maintenue à un niveau supérieur à 2,2 mmol/l.

En pré-dialyse, le niveau de calcémie et de phosphatémie doit être normalisé.

### Moyens thérapeutiques

#### *La restriction alimentaire en phosphate*

Elle devrait être envisagée dès que la clairance de la créatinine est inférieure à 60 ml/min, même si le niveau de phosphatémie apparaît normal, afin de prévenir la rétention phosphorée. Ainsi, l'apport en phosphate devrait être restreint à 800 mg/j (NE: B) [13]. L'observance à cette mesure thérapeutique est souvent médiocre, car contraignante, et difficile sur le plan gustatif. Elle est, d'autre part, souvent en contradiction avec la nécessité de maintenir un apport protéino-calorique suffisant. Chez les patients les plus sévèrement dénutris et bénéficiant d'une alimentation parentérale per-dialytique complémentaire, les répercussions phosphocalciques et osseuses de ce régime devraient être évaluées.

#### *Les chélateurs du phosphate (tableau 1)*

Il faut éviter l'emploi des chélateurs à base de carbonate de magnésium et de sels de citrate en raison du risque d'hypermagnésémie et d'augmentation de l'absorption de l'aluminium, respectivement. Il est recommandé d'utiliser, en première intention, du carbonate de calcium. L'acétate de calcium sera privilégié notamment lorsqu'un anti-acide a été également prescrit. En effet, l'efficacité du carbonate de calcium dépend de la sécrétion acide gastrique. Cette dernière diminue avec l'âge, lors d'IRC et de l'utilisation de médicaments bloquant la sécrétion acide.

**Tableau 1.**  
**Médicaments à disposition en Suisse, pour la prévention et/ou le traitement de l'ostéodystrophie rénale.**

Nom commercial	principe actif	voie d'administration	laboratoire	présentation
Carbonate de Calcium®*	carbonate de calcium	per os	Bichsel	cpr 1000 mg
			Fresenius	cpr 500 mg (5 mmol de Ca <sup>++</sup> )
			Salmon Pharma	cpr 500 mg
Acétate de Calcium®	acétate de calcium	per os	Bichsel	capsules 400 mg (2,5 mmol de Ca <sup>++</sup> )
			Salmon Pharma	cpr 500 mg
Phosphonorm®	chlorure d'hydroxyde d'aluminium	per os	Salmon Pharma	gélules 300 mg
Néphrotrans ph®	bicarbonate de sodium	per os	Salmon Pharma	capsules 500 mg
Renagel®**	sevelamer hydrochloride	per os	Genzyme	capsules 400 ou cpr 800 mg
Rocaltrol®	calcitriol	per os	Roche	cpr 0,25 µg ou 0,5 µg
Bocatrol®	calcitriol	per os	Leo	capsules 0,25 µg ou 0,5 µg
Calcijex®	calcitriol	iv	Abbott	amp 1 µg ou 2 µg

\* Le carbonate de Calcium est contenu dans la plupart des suppléments calciques utilisés dans le traitement ou la prévention de l'ostéoporose. Les médicaments ci-dessus sont ceux utilisés pour des indications néphrologiques.

\*\* En voie de commercialisation.

L'efficacité de l'acétate de calcium est indépendante de la sécrétion acide gastrique.

La posologie initiale dépend du niveau de phosphatémie. En cas d'hyperphosphatémie modérée (inférieure à 2 mmol/l), une dose de 500 mg de carbonate ou acétate de calcium, à deux ou trois repas, peut être recommandée; au-delà, on commence par 1 g matin, midi et soir, ou midi et soir. Les comprimés seront pris avant le repas, et doivent être répartis en fonction de l'abondance des repas. La posologie quotidienne peut parfois être portée jusqu'à 15 g/j. Dans les cas rebelles (phosphatémie durablement supérieure à 2 mmol/l malgré un traitement maximal), l'emploi du chlorure d'hydroxide d'aluminium (Phosphonorm®) peut être envisagé, pour de courtes périodes (quelques jours à semaines, 3 mois au maximum). Le Phosphonorm® peut alors être donné, à la dose d'une gélule (300 mg) avant chaque repas. L'absorption n'est pas influencée par l'acidité gastrique. Le risque d'intoxication aluminique existe lors de traitements au long cours et fera l'objet d'un chapitre séparé.

#### Les variations de la concentration du dialysat en calcium [14]

Un des effets indésirables du carbonate de calcium, notamment à forte doses, est d'induire une hypercalcémie, freinant de manière excessive la parathormone (avec un risque d'ostéopathie adynamique) et augmentant le produit phosphocalcique et les risques de calcifications vasculaires.

La concentration calcique du bain de dialyse assurant un bilan net nul est de l'ordre de 1,5 à 1,6 mmol/l. Ainsi, selon l'effet recherché, la concentration peut être ajustée à 1,25 mmol/l ou 1,75 mmol/l. La diminution de la concentration du bain de dialyse (1,25 mmol/l) peut autoriser l'utilisation de plus fortes doses de carbonate de calcium pour le contrôle de la phosphatémie. Dans ce cas, il faut s'assurer de

la bonne compliance du patient dans la prise du calcium et de la vitamine D car l'on s'expose au risque d'un bilan calcique négatif qui stimulera la PTH.

#### Indications thérapeutiques (tab. 2)

(NE: A)

##### Prédialyse

En cas d'hyperphosphatémie ( $P_i > 1,5$  mmol/l) le carbonate de calcium sera introduit.

La restriction alimentaire en phosphate doit être envisagée dès que la clairance de la créatinine est inférieure à 60 ml/minute, même si le niveau de phosphatémie est normal. Elle permet de corriger le niveau de calcitriol et de PTH.

##### Hémodialyse (HD)

- Restriction alimentaire en phosphate dans tous les cas.
- Dès que la phosphatémie ou le produit phosphocalcique est supérieur aux valeurs de référence: carbonate ou acétate de calcium.
- En cas d'hypercalcémie (calcémie corrigée par les protéines totales ou l'albumine sérique), et de contrôle insuffisant de la phosphatémie: diminution temporaire de la concentration du dialysat à 1,25 mmol/l, de manière à pouvoir augmenter les doses de carbonate de calcium.
- Si, malgré ces mesures, la phosphatémie reste constamment supérieure à 2 mmol/l, envisager l'emploi de sels d'aluminium pendant une courte durée (1 mois maximum).
- Dans des cas particuliers, une intensification de la dialyse par des sessions plus longues, ou une dialyse quotidienne, notamment nocturne, peut s'envisager (NE: B) [15].

##### Dialyse péritonéale (DP)

Les indications thérapeutiques sont les mêmes en dehors de l'intensification de la dialyse. La concentration de calcium recommandée en DP

**Tableau 2.**  
Conduite à tenir en présence d'une hyperphosphatémie.

		Buts
<b>Pré-dialyse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\text{CaCO}_3</math> ou acétate de calcium</li> <li>- Restriction alimentaire en phosphate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ca: 2,2-2,6 mmol/l</li> <li>Pi*: &lt;1,5 mmol/l</li> </ul>
<b>HD/DP</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Restriction alimentaire en Pi</li> <li>- <math>\text{CaCO}_3</math> ou acétate de <math>\text{Ca}^{++}</math> (jusqu'à 12 g/j) ± baisse <math>\text{Ca}^{++}</math> bain de dialyse</li> <li>- Dérivés aluminiques si <math>P_i &gt; 2</math> mmol/l durablement (CAVE: Tt &lt;1 mois)</li> <li>- Réduction ou arrêt du calcitriol jusqu'à normalisation du Pi</li> <li>- Envisager une intensification de la dialyse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ca: 2,2-2,6 mmol/l</li> <li>Pi: &lt;1,7 mmol/l</li> <li><math>\text{Ca} \times \text{Pi}</math>: &lt;4,4 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup></li> </ul>

\* Pi: phosphates

est de 0,25 mmol/l inférieure à celle utilisée en HD (soit 1,25 mmol/l) pour compenser le caractère permanent et non transitoire de l'élévation calcique induite par le dialysat.

### Perspectives

Dans un futur proche, des complexants non calciques, non aluminiques et non magnésiens du phosphore seront disponibles. Le mieux étudié est l'hydrochloride de Sevelamer (RenaGel®), récemment commercialisé aux USA, au Canada et en Israël, et disponible dans d'autres pays européens mais pas encore en Suisse. C'est une résine fixant des anions tels que les phosphates et les sels biliaries. Il s'agit de gélules dosées à 400 mg et 800 mg. Il faut en moyenne 12 gélules à 400 mg par jour pour avoir un effet équivalent à 5 g d'acétate ou de carbonate de calcium. Il présente l'avantage, en outre, d'abaisser le cholestérol total et celui des LDL [16, 17].

L'hydroxyde de fer polynucléaire stabilisé et le lanthanum carbonate pourraient être un jour commercialisés dans cette indication.

## Prévention de l'hyperplasie des glandes parathyroïdes – Suppression de l'hypersécrétion de parathormone

### Physiopathologie [18, 19]

La parathormone joue un rôle physiologique essentiel dans l'homéostasie phosphocalcique et, en particulier, dans la régulation de la calcémie. Elle est sécrétée en réponse à une baisse de la calcémie, qu'elle rétablit à un niveau normal par des effets rénaux, osseux et sur l'intestin (ici de manière indirecte). Le taux sérique de la parathormone augmente très tôt dans l'évolution de l'IRC, dès que la filtration glomérulaire est réduite à 60–80 ml/min [13]. Les mécanismes à l'origine de l'excès de PTH sont:

- La diminution de la 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> circulante (causée par la réduction néphronique, la rétention phosphorée, et la présence dans les sérums urémiques d'inhibiteurs de sa production).
- L'hypocalcémie induite par la rétention phosphorée (par effet direct, et médiée par une diminution de la 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>) et par une résistance à l'action de la PTH.
- Une augmentation de la synthèse, et une stimulation de la prolifération des glandes parathyroïdes par la rétention phosphorée.
- Une résistance à l'effet de la 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>.
- La présence parfois d'une carence vitaminique D surajoutée (diminution des taux circulants de 25-(OH)-D<sub>3</sub>).

Au stade d'hyperparathyroïdie secondaire, les cellules parathyroïdes restent sensibles aux variations de la calcémie mais le «set point» est déplacé vers la droite.

L'excès de parathormone est à l'origine d'une des formes les plus fréquentes d'ostéodystrophie: l'OF, mais a aussi de nombreux effets non osseux, potentiellement délétères:

- Risque de calcification et d'épaississement artériolaire, fibrose myocardique, augmentation des triglycérides et du LDL cholestérol, et élévation de la tension artérielle, qui expliquent le retentissement sur la mortalité d'origine cardiovasculaire.
- La parathormone peut avoir aussi un effet délétère sur la fonction rénale.

Il est important de retenir cependant qu'il faut maintenir l'action physiologique de la PTH et donc éviter une suppression trop importante chez les patients dialysés et en pré-dialyse, afin de ne pas favoriser le développement d'une ostéopathie adynamique.

### Objectifs: Niveau optimal de parathormonémie à atteindre [20]

Puisque le niveau de parathormone le plus souvent associé à une histologie osseuse normale est compris entre 1,5 et 2,5 fois la limite supérieure de la norme (LSN), le niveau à obtenir couramment admis est de 2 à 3 fois la LSN, tant en hémodialyse qu'en dialyse péritonéale (14 à 21 pmol/l) pour les dosages dits de la molécule intacte. Ce niveau est déterminé par la nécessité, d'une part, d'assurer un certain degré de remodelage osseux (diminuant le risque d'ostéopathie adynamique) et, d'autre part, de freiner l'hypersécrétion de PTH pour éviter l'hyperplasie glandulaire et l'autonomisation de la glande, et ainsi de diminuer la morbi-mortalité osseuse et cardiovasculaire associée à un excès de parathormone.

En pré-dialyse, si la clairance de la créatinine est supérieure à 30 ml/min, le but est une normalisation de la PTH. En deçà, une augmentation jusqu'à 2,5–3 fois la LSN peut être tolérée, pour réduire le risque d'ostéopathie adynamique.

### Moyens thérapeutiques

La parathormonémie est contrôlée par les mesures visant à réduire la rétention phosphorée citées plus haut: restriction alimentaire en phosphate, chélateurs du phosphate, variation de la concentration du dialysat en calcium.

L'administration de 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> dès que la phosphatémie et le produit phosphocalcique sont dans les limites définies plus haut, peut être envisagée pour freiner la production de parathormone (par un effet direct sur les cellules parathyroïdes). La dose initiale sera de 0,25 µg 3 jours par semaine après chaque dia-

lyse. La dose peut être augmentée progressivement, après un délai de 2 à 4 semaines, à une dose quotidienne de 0,25 µg, puis par paliers de 0,25 µg/j.

La 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> est également disponible par voie intraveineuse. L'avantage théorique conféré par la forme intraveineuse serait un effet moins hypercalcémiant par stimulation inférieure de l'absorption intestinale du calcium, et une meilleure inhibition de la parathormone par l'obtention de taux sériques supérieurs de 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>. Cependant, une étude randomisée ayant comparé les deux formes galéniques n'a pas noté de différence à long terme (NE: A) [21]. Il n'y pas de différence non plus entre l'administration intermittente par voie IV ou orale (NE: A). La 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> parentérale pourrait donc être recommandée en cas de mauvaise observance à la forme orale ou éventuellement en cas d'hypercalcémie (NE: C). Les recommandations pour la 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> parentérale sont les suivantes: hyperparathyroïdie modérée (40 à 60 pmol/l), 0,5 à 1 µg après chaque dialyse; hyperparathyroïdie sévère (60 à 120 pmol/l), 2 à 4 µg après chaque dialyse.

#### *Le cholécalférol*

La carence vitaminique D est fréquente chez le dialysé, ce qui peut avoir des conséquences néfastes sur la minéralisation osseuse, le niveau de contrôle de la calcémie, phosphatémie et parathormone, et induire un état pseudo-myopathique favorisant les chutes. Divers arguments expérimentaux suggèrent un effet propre de la 25-OH-D<sub>3</sub> indépendant de la 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>. Il existe ainsi une corrélation inverse entre les niveaux de parathormone et les taux circulants de 25-OH-D<sub>3</sub>. Les patients avec une 25-OH-D<sub>3</sub> dans la moitié supérieure des valeurs normales ont une prévalence moins importante de lésions radiologiques que les patients carencés (22).

Le taux de 25-OH-D<sub>3</sub> devrait être maintenu dans la moitié supérieure des valeurs de référence, à savoir entre 50 et 100 nmol/l par l'emploi d'un supplément vitaminique type Vi Dé 3<sup>®</sup> 8 à 10 gouttes par jour (NE: B). On ignore actuellement s'il y a un intérêt à associer deux métabolites de la vitamine D (25-OH-D<sub>3</sub> et 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>) dans la prise en charge. La 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> reste le traitement à introduire en première intention.

*La parathyroïdectomie totale, subtotal, ou totale avec réimplantation* peut être envisagée lorsque les mesures ci-dessus ont échoué (voir ci-dessous).

#### **Approches thérapeutiques (tab. 3)**

##### *Prédialyse [23–25]*

- Carbonate de calcium dès que la PTH est au-dessus de la normale [23].
- Restriction alimentaire en phosphate dès que la clairance de la créatinine est <60 ml/min.

- Réplétion vitaminique D optimale pour tous les patients, en maintenant la 25-OH-D<sub>3</sub> dans la moitié supérieure des valeurs normales.
- En cas de non-normalisation avec les mesures ci-dessus, commencer la 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>. Compte tenu de son effet bénéfique, tant sur les anomalies histologiques que sur la prévention de l'augmentation de parathormone et sur l'ostéodensitométrie [24], il y a intérêt à l'utilisation précoce de la 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>. Celle-ci sera utilisée à la dose initiale de 0,25 µg par jour. Des doses supérieures pourraient être délétères sur la fonction rénale résiduelle et entraîner hypercalcémie et hyperphosphatémie.
- Il est rare qu'une parathyroïdectomie soit envisagée en prédialyse.

##### *Hémodialyse*

- Restriction alimentaire en phosphate dans tous les cas.
- Carbonate de calcium dès que la PTH est au-dessus de la normale.
- Réplétion vitaminique D optimale pour tous les patients, en maintenant la 25-OH-D<sub>3</sub> dans la moitié supérieure des valeurs normales.
- En cas d'hyperparathyroïdie persistante (> 3 fois la LSN) malgré les mesures ci-dessus, et en l'absence d'hyperphosphatémie, commencer la 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>.
- La concentration en calcium du dialysat peut être diminuée en cas d'hyperparathyroïdie et d'hyperphosphatémie non maîtrisée, pour autoriser, sans risque d'hypercalcémie, l'emploi de doses plus élevées de carbonate de calcium. Si la PTH se situe en-dessous de la fourchette optimale avec hypercalcémie et os adynamique (suspecté par la présence d'un hyporemoulage osseux avec PTH normale ou basse, ou diagnostiqué par biopsie osseuse après double marquage), une réduction transitoire de la concentration du dialysat peut également s'envisager. En cas d'hypocalcémie non contrôlée, avec forte réaction hyperparathyroïdienne secondaire, une augmentation de la concentration du dialysat est possible.
- En cas d'échec des mesures ci-dessus, une parathyroïdectomie peut être envisagée, dont les indications sont résumées sur la figure 2. Si une parathyroïdectomie est envisagée, il convient d'exclure une intoxication aluminique, par un dosage de l'Al et un test au Desféral<sup>®</sup> [desferrioxamine] (risque de développement d'une ostéopathie aluminique sous l'effet de la diminution des taux de PTH et donc du remodelage osseux). En cas de test positif, un traitement de Desféral<sup>®</sup> est indiqué, éventuellement précédé d'une biopsie osseuse. Un examen ultrason

**Tableau 3.**

Conduite à tenir en présence d'une élévation de la parathormone.

Pré-dialyse	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CaCO<sub>3</sub> ou acétate de calcium</li> <li>- Restriction alimentaire en Pi</li> <li>- Cholécalférol (Vit D)</li> <li>- Si non suffisant: calcitriol à faible dose (Rocaltrol®)</li> </ul>	→	But: PTH <6,8 pmol/l (1,5 à 3 × la lim. sup. si la clearance de la créatinine est <30 ml/min) 25 (OH)-D <sub>3</sub> : ½ sup. des valeurs N
HD/DP	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CaCO<sub>3</sub> ou acétate de calcium</li> <li>- Restriction alimentaire en Pi</li> <li>- Cholécalférol</li> <li>- Calcitriol</li> <li>- Augmentation transitoire du Ca dans le dialysat</li> <li>- Envisager une parathyroïdectomie; indications:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Douleurs musculaires et squelettiques</li> <li>Artériopathie calcifiante d'origine urémique (calciphylaxie)</li> <li>Calcifications métastatiques des tissus mous</li> <li>Hypercalcémie sévère ou symptomatique, réfractaire à une approche médicale</li> <li>Hyperphosphatémie réfractaire</li> <li>Ostéite fibreuse évolutive</li> <li>Etat pseudo-myopathique d'origine inexpliquée</li> <li>Prurit intense</li> </ul> </li> </ul>	→	But: PTH 14–21 pmol/l 25 (OH)-D <sub>3</sub> : ½ sup. des valeurs N

des parathyroïdes peut être utile pour poser une indication. En effet, si un examen ultrason des parathyroïdes montre qu'une des glandes parathyroïdes a un diamètre supérieur à 1 cm, une hyperplasie nodulaire est probable, et a peu de chance de répondre à un traitement médical. Une scintigraphie au Sestamibi peut être utilisée à des fins de meilleure localisation préopératoire. Dans tous les cas, elle sera réalisée en cas de réintervention. En effet, la probabilité de glande ectopique ou surnuméraire est élevée et la dissection plus difficile à cause du status cicatriciel. Il est souvent nécessaire de confronter les résultats de la scintigraphie à ceux d'un autre examen radiologique (échographie, TDM ou IRM).

Parathyroïdectomie: Une parathyroïdectomie subtotale (3,5 glandes sur 4) reste l'intervention de choix (une ablation complète sans réimplantation du tissu parathyroïdien peut avoir des conséquences osseuses délétères, incluant l'os adynamique). L'incidence des récurrences est de 15 à 30% en cas de parathyroïdectomie subtotale. Par contre, ce genre d'intervention permet de préserver une fonction parathyroïdienne résiduelle, importante dans le maintien de l'homéostasie calcique lors de la reprise de la fonction rénale chez les patients bénéficiant secondairement d'une greffe rénale.

#### *Dialyse péritonéale [26]*

La situation est semblable à celle de l'hémodialyse.

#### **Perspectives**

Dans un avenir proche deviendront probablement disponibles des *dérivés non hypercalcémiant et non hyperphosphatémiant de la vitamine D*. Plusieurs composés sont en cours de développement ou déjà commercialisés dans certains pays (24,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>, 1 α-hydroxyvitamine D<sub>2</sub> ou doxercalférol, 19-nor-1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>2</sub> ou paricalcitol, 22 oxacalcitriol ou maxicalcitol, et 26,27-hexa-fluorocalcitriol ou falecalcitriol). Il semble qu'aucun d'entre eux ne soit totalement dénué d'effet hypercalcémiant et/ou hyperphosphatémiant. Aucun n'a été démontré supérieur au calcitriol à long terme [19]. Les *agents calcimimétiques*, dérivés organiques activant les récepteurs membranaires du calcium au niveau des glandes parathyroïdes, entraînent un frein de la sécrétion de PTH. Les dérivés de deuxième génération ont montré un meilleur profil pharmacocinétique que ceux de

## **Quintessence**

- Les perturbations de l'homéostasie phosphocalcique, l'ostéodystrophie rénale, secondaires à l'IRC sont particulièrement fréquentes. Elles sont à l'origine d'une altération marquée de la qualité de vie et d'une augmentation de la morbi-mortalité.
- La physiopathologie est complexe. Les nouveaux outils diagnostiques que représentent les marqueurs du remodelage osseux n'ont pas de valeur diagnostique suffisante et la biopsie osseuse garde encore des indications incontournables, notamment en cas d'exposition à l'aluminium.
- Le traitement, avant tout préventif, sera dans un proche avenir profondément modifié par l'avènement de nouvelles classes thérapeutiques (nouveaux chélateurs du phosphate, calcimimétiques, dérivés de la vitamine D).

première génération et ont fait la preuve de leur efficacité dans cette indication. Ils sont également en cours de développement [27]. Certaines équipes réalisent avec succès une

parathyroïdectomie percutanée par alcoolisation ou injection de 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> échoguidée [28], mais les effets à long terme ne sont pas clairement établis.

## Références

- Bonjour JP, Rizzoli R, Caverzasio J. Phosphate homeostasis, 1,25-Dihydroxyvitamin-D<sub>3</sub>, and hyperparathyroidism in early chronic renal failure. *Trends Endocrinol Metab* 1992;3:301-5.
- Almaden Y, Hernandez A, Torregrosa V, Canalejo A, Sabate L, Fernandez Cruz L, et al. High phosphate level directly stimulates parathyroid hormone secretion and synthesis by human parathyroid tissue in vitro. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1845-52.
- Slatopolsky E, Finch J, Denda M, Ritter C, Zhong M, Dusso A, et al. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest* 1996;97:2534-40.
- Roussanne MC, Lieberherr M, Souberbielle JC, Sarfati E, Druke T, Bourdeau A. Human parathyroid cell proliferation in response to calcium, NPS R-467, calcitriol and phosphate. *Eur J Clin Invest* 2001;31:610-6.
- Malluche HH, Monier-Faugere MC. Understanding and managing hyperphosphataemia in patients with chronic renal disease. *Clin Nephrol* 1999;52:267-77.
- Llach F. Hyperphosphataemia in end-stage renal disease patients: pathophysiological consequences. *Kidney Int* 1999;73:31-7.
- Hyakawa Y, Tanaka Y, Funahashi H, et al. Hyperphosphataemia accelerates parathyroid cell proliferation and parathyroid hormone secretion in severe secondary parathyroid hyperplasia. *Endocr J* 1999;46:681-6.
- Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *New Engl J Med* 2000;342:1478-83.
- Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium × phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31:607-17.
- Amann K, Gross ML, London GM, Ritz E. Hyperphosphataemia – a silent killer in patients with renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2085-7.
- Malluche HH. Hyperphosphataemia: pharmacologic intervention yesterday, today and tomorrow. *Clin Nephrol* 2000;54:309-17.
- Block GA, Port FK. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphataemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis* 2000;35:1226-37.
- Martinez I, Saracho R, Montenegro J, Llach F. The importance of dietary calcium and phosphorus in the secondary hyperparathyroidism of patients with early renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997;29:496-502.
- Argiles A, Mourad G. How do we have to use the calcium in the dialysate to optimize the management of secondary hyperparathyroidism? *Nephrol Dial Transplant* 1998;13 (Suppl. 3):62-4.
- Mucsi I, Hercz G, Uldall R, Ouwendyk M, Francoeur R, Pierratos A. Control of serum phosphate without any phosphate binders in patients treated with nocturnal hemodialysis. *Kidney Int* 1998;53:1399-1404.
- Slatopolsky E, Burke S, Dillon M and the RenaGel study group. RenaGel, a nonabsorbed calcium and aluminium free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. *Kidney Int* 1999;55:299-307.
- Chertow G, Burke S, Dillon M, Slatopolsky E, for the RenaGel Study Group. Long-term effects of sevelamer hydrochloride on the calcium phosphate product and lipid profile on hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2907-14.
- Sakhaee K, Gonzalez GB. Update on renal osteodystrophy: pathogenesis and clinical management. *Am J Med Sci* 1999;317:251-60.
- Locatelli F, Cannata-Andia JB, Druke TB, Horl WH, Fouque D, Heimbürger O, et al. Management of disturbances of calcium and phosphate metabolism in chronic renal insufficiency, with emphasis on the control of hyperphosphataemia. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:723-31.
- Sakhaee K. Is there an optimal parathyroid hormone level in end-stage renal failure: the lower the better? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:421-7.
- Quarles LD, Yohay DA, Carroll BA, Spritzer CE, Minda SA, et al. Prospective trial of pulse oral versus intravenous calcitriol treatment of hyperparathyroidism in ESRD. *Kidney Int* 1994;45:1710-21.
- Ghazali A, Fardellone P, Pruna A, Atik A, Achard JM, Oprisiu R, et al. Is low plasma 25-(OH)vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism and Looser's zones independent of calcitriol? *Kidney Int* 1999;55:2169-77.
- Tsukamoto Y, Moriya R, Nagaba Y, Morishita T, Izumida I, Okubo M. Effect of administering calcium carbonate to treat secondary hyperparathyroidism in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1995;25:879-86.
- Ruedin P, Rizzoli R, Slosman D, Leski M, Bonjour JP. Effects of oral calcitriol on bone mineral density in patients with end-stage renal failure. *Kidney Int* 1994;45:245-52.
- Sanchez CP, Goodman WG, Salusky IB. Prevention of renal osteodystrophy in predialysis patients. *Am J Med Sci* 1999;317:398-404.
- Weinreich T. Prevention of renal osteodystrophy in peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1998;54:2226-33.
- Frazao JM, Martins P, Coburn JW. The calcimimetic agents: perspectives for treatment. *Kidney Int* 2002;61(Suppl. 80):149-54.
- Fukagawa M, Tominaga Y, Kitaoka M, Kakuta T, Kurokawa K. Medical and surgical aspects of parathyroidectomy. *Kidney Int Suppl* 1999;73:S65-9.

# Prévention des complications osseuses de patients en insuffisance rénale chronique (2<sup>e</sup> partie)

A. Trombetti<sup>a</sup>, C. Stoermann-Chopard<sup>b</sup>, S. Ferrari<sup>a</sup>, P. Saudan<sup>b</sup>, T. Chevalley<sup>a</sup>, I. Binet<sup>b</sup>,  
Brigitte Uebelhart<sup>a</sup>, R. Rizzoli<sup>a</sup>, P.-Y. Martin<sup>b</sup>

## Traitement des ostéopathies liées à l'insuffisance rénale chronique

### Type d'atteinte osseuse

Les études les plus anciennes ont mis en évidence une proportion importante de patients avec ostéite fibreuse et ostéopathie d'origine aluminique. Beaucoup de ces patients avaient eu un dialysat contaminé par l'aluminium. Depuis lors, la concentration du dialysat en aluminium a été sévèrement contrôlée, l'usage des complexants aluminiques du phosphore notablement réduit voire abandonné par beaucoup d'équipes, et celui des complexants à base de calcium très renforcé. L'épidémiologie s'est actuellement profondément modifiée. Ainsi, l'ostéopathie adynamique non aluminique est devenue beaucoup plus fréquente. A titre d'exemple [1]: sur 49 patients en HD, 45% présentent une ostéite fibreuse, 44% une ostéopathie à bas niveau de remodelage (12% ont une ostéomalacie aluminique et 32% un os adynamique). Seul 11% des patients ont une histomorphométrie normale. Les valeurs correspondantes pour 32 patients en dialyse péritonéale sont: 30%, 58% et 12% respectivement. La densité minérale osseuse est significativement diminuée particulièrement au col du fémur [2].

La morbidité fracturaire est peu connue. Une étude récente [3] s'est intéressée à la prévalence des fractures vertébrales chez des hommes hémodialysés. Elle est de 21%, soit 3 fois plus fréquente que celle retrouvée dans une population du même âge sans IRC. De même, il a été montré que le risque de fracture du col fémoral est multiplié par 17 chez les patients en hémodialyse [4]. Il semble que les patients les plus à risque soient ceux dont la PTH est la plus basse [5, 6].

### Diagnostic

Le diagnostic de l'ostéopathie est fourni par l'analyse d'une biopsie osseuse transiliaque après double marquage à la tétracycline. La parathormone et la phosphatase alcaline spécifi-

quement d'origine osseuse ont cependant une bonne valeur diagnostique pour les lésions osseuses en rapport avec l'hyperparathyroïdie. Ainsi, si les seuils diagnostiques choisis sont une PTH supérieure à 20 pmol/l et une phosphatase alcaline spécifiquement osseuse (Ostase<sup>®</sup>) à plus de 20 ng/ml, la sensibilité pour le diagnostic d'ostéopathie à haut niveau de remodelage est de 56%, la spécificité de 92%. Au total, une valeur de phosphatase alcaline spécifiquement osseuse à plus de 20 ng/ml, exclut en principe la possibilité d'un os normal ou en bas niveau de remodelage [7]. L'ostéopathie adynamique peut être suspectée en présence d'une parathormone intacte normale avec un niveau de phosphatase alcaline osseuse diminué. Une étude portant sur 41 hémodialysés a montré que si la phosphatase alcaline osseuse est inférieure à 12,9 ng/ml (Ostase<sup>®</sup>), la sensibilité et la spécificité pour le diagnostic d'os à bas niveau de remodelage est de 100 et 94% respectivement. La valeur prédictive positive est de 72% [8]. La plupart des marqueurs de résorption sont peu utilisables en cas d'IRC.

La densitométrie osseuse (DXA) n'apporte pas d'information diagnostique quant au type d'ostéodystrophie [9, 10]. En revanche, elle garde une bonne valeur prédictive du risque de fracture [3].

### Traitements [11]

#### 1. Les ostéopathies à haut niveau de remodelage

La prévention et le traitement de ce type d'ostéopathie sont le but principal de toutes les mesures citées dans les sections précédentes: lutte contre l'hyperphosphatémie et réduction du niveau de parathormone dans les limites indiquées plus haut.

#### 2. Ostéopathie adynamique

- D'origine aluminique: le traitement est celui de l'intoxication aluminique (cf. plus loin «Intoxication aluminique»).
- Ostéopathie adynamique non aluminique: nous sommes relativement démunis devant cette pathologie en augmentation. Si la cal-

La première partie de cet article a paru dans le dernier numéro (Forum Med Suisse 2003;3:260-6).

<sup>a</sup> Division des maladies osseuses (Centre Collaborateur de l'OMS pour l'Ostéoporose)

<sup>b</sup> Division de Néphrologie, Département de Médecine Interne Hôpitaux Universitaires de Genève

Correspondance:

Pr René Rizzoli

Division des maladies osseuses  
Département de Médecine Interne  
Hôpital Universitaire de Genève  
CH-1211 Genève 14

[Rene.Rizzoli@medecine.unige.ch](mailto:Rene.Rizzoli@medecine.unige.ch)

cémie, la phosphorémie et le produit phosphocalcique sont normaux, le traitement n'est pas modifié, mis à part l'arrêt éventuel des complexants aluminiques du phosphore. En cas d'hypercalcémie et selon le niveau de phosphatémie, on peut spécifiquement envisager la réduction des doses de sels de calcium, la réduction des doses ou l'arrêt du calcitriol, la réduction de la concentration en calcium du dialysat de 1,5 à 1,25 mmol/l. Le but est d'accélérer le remodelage osseux par une élévation de la parathormone. Cette approche n'est basée sur aucune donnée scientifiquement prouvée et ne doit pas actuellement être une recommandation généralisée pour tous les patients avec ce type d'atteinte.

### 3. Ostéomalacie

L'ostéomalacie est aussi une ostéopathie à bas niveau de remodelage, caractérisée par une diminution marquée de la formation osseuse induite par un trouble de la minéralisation. Elle se caractérise et se distingue de l'os adynamique sur le plan histomorphométrique par l'accumulation d'ostéoïde (plus de 15% du volume osseux), qui est la trame protéique osseuse non minéralisée.

Une ostéomalacie d'origine non aluminique chez le patient dialysé sera traitée par la correction d'un déficit en vitamine D native, la correction d'une éventuelle hypocalcémie et/ou acidose persistantes qui peuvent toutes deux contribuer à un défaut de la minéralisation.

En cas d'ostéomalacie d'origine aluminique: le traitement est celui de l'intoxication aluminique.

### 4. Rôle des bisphosphonates (BP)

Il n'y a pas suffisamment de données à l'heure actuelle pour permettre de soutenir le recours systématique à un BP en cas d'IRC [12]. L'effet bénéfique en cas de lésions osseuses en relation avec une hyperparathyroïdie a été suggéré chez l'animal, mais non démontré chez l'homme. L'intérêt du BP dans le contrôle d'une hypercalcémie du patient dialysé n'a pas non plus été démontré de manière convaincante. Plusieurs arguments freinent la prescription de ces composés en cas d'IRC. Une inhibition de la résorption osseuse peut contribuer à aggraver l'hyperparathyroïdie. L'ostéopathie adynamique pourrait également s'aggraver sous traitement. Enfin, un défaut de minéralisation est une contre-indication à l'administration d'un bisphosphonate.

### 5. Substitution hormonale

Le status hormonal doit être évalué dans tous les cas chez la femme. Sur 100 femmes avec IRC (26 dialysées), 30% étaient ménopausées dont 7 avaient moins de 40 ans. L'IRC et des fac-

teurs associés multiplient par 14 le risque d'insuffisance ovarienne précoce [13]. Le bénéfice osseux d'une substitution hormonale a été peu étudié chez l'IRC, mais néanmoins démontré par une étude contrôlée (NE: B) [14]. Une étude [15] suggère que les doses utilisées chez les patientes dont la fonction rénale est normale pourraient être excessives chez l'IRC. La prescription de ces composés doit cependant tenir compte du risque cancéreux associé à une substitution hormonale prolongée, et du risque thromboembolique.

Environ les deux tiers des hommes avec IRC terminale ont un hypogonadisme et une prévalence élevée d'infertilité, de gynécomastie et de dysfonction érectile [16]. L'effet osseux d'une substitution hormonale androgénique n'a pas été évalué spécifiquement dans cette population, et ne peut pour l'heure qu'être suggéré après exclusion des contre-indications (notamment prostatiques).

## Indication à la biopsie osseuse (tab. 1) [17–19]

La biopsie osseuse reste l'examen de référence pour le diagnostic précis de l'ostéopathie. Elle permet de quantifier le degré d'atteinte, et de détecter et quantifier également l'aluminium intra-osseux. Cependant, du fait de son caractère invasif, les indications sont limitées.

Une élévation concomitante de la parathormone et de la phosphatase alcaline osseuse revêt une forte valeur prédictive d'ostéopathie à haut niveau de remodelage. En cas de telles élévations, la biopsie osseuse n'est pas nécessaire. En revanche, en l'absence de modification de l'un de ces deux paramètres, la biopsie est indiquée avant parathyroïdectomie pour le diagnostic d'ostéite fibreuse, en l'absence de signes radiologiques patents pour une hyperparathyroïdie (tumeur brune, résorption osseuse sous-périostée au niveau du bord radial des phalanges).

La biopsie est indiquée en cas de suspicion d'ostéopathie à bas niveau de remodelage notamment en relation avec une intoxication aluminique et si elle est symptomatique. Elle est aussi indiquée par certains pour juger de l'indication à un traitement par Desféral® (desferrioxamine), si une intoxication aluminique est suspectée (ce qui suppose, en principe, une exposition antérieure à l'Al) et avant parathyroïdectomie si le test au Desféral® est positif.

**Tableau 1. Modalités de réalisation et indications à la biopsie osseuse (adapté d'après Ferreira et al.) [17].**

Biopsie osseuse transiliaque (à l'aide d'un trocart de Meunier):	
Double marquage	hydrochloride de tétracycline 2 × 500 mg/j pendant 2 j ou hydrochloride de déméclocycline 2 × 300 mg/j pendant 2 j Intervalle libre 12 j hydrochloride de tétracycline 2 × 500 mg/j pendant 3 j ou hydrochloride de déméclocycline 2 × 300 mg/j pendant 3 j biopsie: 3-7 jours après
Localisation	2 cm en arrière de l'épine iliaque antéro-supérieure, sous la crête iliaque
Indications principales	avant parathyroïdectomie, en cas d'exposition à l'Al et test au Desféral® (+) avant d'initier un traitement par Desféral® diagnostic d'ostéopathie adynamique chez les patients avec symptômes*

\* Douleurs ostéo-articulaires, fractures, myopathie proximale, hypercalcémie symptomatique, calcifications vasculaires diffuses

## Contrôle de l'acidose métabolique

### Effets néfastes de l'acidose métabolique

#### 1. Effets osseux

La contribution de l'acidose au développement de l'ostéodystrophie rénale reste controversée. En cas d'acidose métabolique chronique, l'os sert de tampon pour les ions hydrogènes en excès. L'acidose provoque directement un relargage de calcium de l'os. In vitro, il a été montré que cet effet est probablement médié par une augmentation de l'activité ostéoclastique et une diminution de la fonction ostéoblastique [20]. L'acidose semble diminuer la sensibilité des glandes parathyroïdes aux variations de la calcémie [21] et aussi l'activité de la 1  $\alpha$ -hydroxylase (production de 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>) [22]. Vingt-et-un patients en hémodialyse chronique ont été randomisés dans une étude pour recevoir un bain de dialyse conventionnel ou supplémenté en bicarbonates. Il a été montré une progression de l'hyperparathyroïdie secondaire (augmentation de la PTH, modification histologique osseuse) dans le premier groupe, alors qu'il n'y avait pas de modification dans le second groupe [22].

En dialyse péritonéale, le degré d'acidose métabolique est moins prononcé qu'en hémodialyse. Les solutions de dialyse conventionnelle contenant du lactate comme tampon ne corrigent pas complètement l'acidose métabolique. De nouvelles solutions de dialyse contenant des concentrations élevées de bicarbonates semblent plus adéquates pour corriger l'acidose métabolique.

#### 2. Effet sur le muscle

L'acidose augmente le catabolisme du muscle squelettique, par le biais d'une augmentation du cortisol et une diminution de l'IGF-I, aboutissant à une fonte et à une faiblesse musculaires [23].

#### 3. Effet anorexigène

Ceci est de nature à aggraver l'état nutritionnel déjà souvent précaire.

#### 4. Progression de l'insuffisance rénale chronique

Dans les modèles animaux présentant une IRC, la correction de l'acidose diminue la production d'ammonium par néphron et les atteintes tubulo-interstitielles qui en résultent. Ceci serait de nature à diminuer le taux de progression de l'insuffisance rénale [24]. Il n'y a pas, à l'heure actuelle, de données cliniques chez l'homme évaluant le rôle de la correction de l'acidose dans le taux de progression de l'insuffisance rénale.

#### 5. Chez l'enfant, l'acidose chronique altère la croissance [25, 26].

### Buts du traitement

- contrôler l'effet négatif sur l'os;
- contrôler l'effet catabolique, en particulier musculaire;
- contrôler l'effet négatif sur l'appétit;
- contrôler l'effet potentiel négatif sur la progression de l'IRC (patients en pré-dialyse).

### Recommandations en cas d'acidose métabolique

Le but est d'assurer des valeurs plasmatiques de bicarbonates supérieures ou égales à 22 mmol/l.

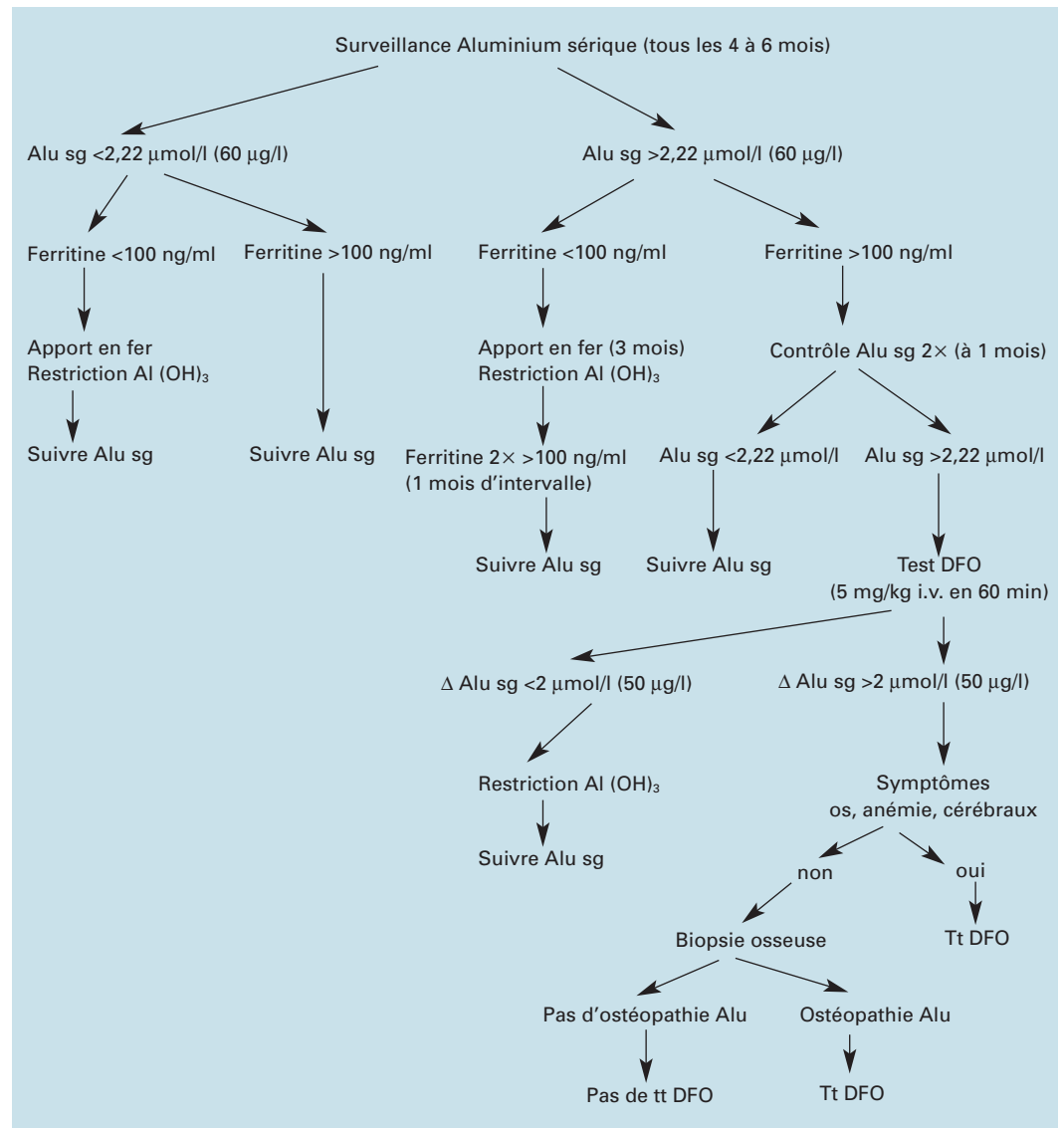
*Hémodialyse*: utilisation de bains de dialyse contenant 30 ou 35 mmol/l de bicarbonates.

*Dialyse péritonéale*: utilisation de solutions de dialyse contenant 35 à 40 mmol/l de lactate. Après absorption, le lactate est métabolisé au niveau hépatique en bicarbonate. Il existe également des systèmes tampon utilisant le bicarbonate (2 sacs mélangés seulement au moment de l'utilisation pour éviter la précipitation de carbonates de calcium et de magnésium).

*En pré-dialyse, hémodialyse et dialyse péritonéale*, l'utilisation de carbonate ou d'acétate de calcium dans un but de chélation du phosphore fournit également du bicarbonate.

En cas de correction insuffisante, un traitement de bicarbonate de sodium per os, 3 × 500 mg par jour, peut être ajouté (jusqu'à 4 g par jour) avec une surveillance de la tension artérielle et de la prise de poids en raison de la charge sodée.

**Figure 1.**  
Diagnostic d'une surcharge  
en aluminium [27, 28].



## Intoxication aluminique [27, 28] (fig. 1 et 2)

### Physiopathologie

Les patients hémodialysés peuvent être exposés à de l'aluminium contenu dans des médicaments et dans l'eau du dialysat. A l'heure actuelle, les méthodes de purification de l'eau ont permis d'écartier ce problème.

Les manifestations cliniques liées à l'accumulation d'aluminium incluent:

- l'ostéomalacie,
- des douleurs osseuses et musculaires,
- une anémie microcytaire résistant au traitement de fer,
- des anomalies neurologiques.

L'ostéomalacie représente la forme d'ostéodystrophie rénale la plus fréquente en cas d'excès d'aluminium.

L'accumulation osseuse d'aluminium peut interférer avec la production de globules rouges,

se manifestant par une anémie microcytaire résistante à l'administration de fer. Une encéphalopathie peut apparaître chez les patients dialysés à long terme. Elle se caractérise par des myoclonies, des perturbations du langage, des hallucinations et des convulsions. On note une augmentation des dépôts d'aluminium dans le tissu cérébral de ces patients.

### Surveillance

Dosage de l'aluminémie tous les 4 à 6 mois chez les patients présentant une ostéopathie à bas niveau de remodelage, ou recevant des chélateurs contenant de l'aluminium. Certains centres généralisent ce dosage à tous les patients.

### Test de mobilisation de l'aluminium (desferrioxamine, Desféral®)

La suspicion de surcharge aluminique est fondée sur le dosage de l'aluminium sérique. Une valeur supérieure à 2,22 µmol/l (ou 60 µg/l)

**Figure 2.**  
Traitement d'une surcharge  
en aluminium [27, 28].



pour une norme de 0,01–0,55  $\mu\text{mol/l}$  (ou 10  $\mu\text{g/l}$ ) est un signal d'alarme. Toutefois, un simple dosage de l'aluminium n'est généralement pas suffisant. Le diagnostic est confirmé par un test dynamique d'administration de Desféral®.

Le test comporte un dosage de l'aluminium sérique basal avant le début de la dialyse, puis l'administration de 5 mg/kg de Desféral® dans 250 ml de glucose 5% IV sur au moins 60 minutes pendant la dernière heure de dialyse. La Liquémine® doit être stoppée au moment de la perfusion de Desféral®. L'aluminium sérique est dosé à nouveau avant la dialyse suivante. Une augmentation de l'aluminémie de plus de 2  $\mu\text{mol/l}$  (50  $\mu\text{g/l}$ ) par rapport au dosage initial témoigne d'une probable accumulation tissulaire.

NB:  $\mu\text{g/l} \times 0,037 = \mu\text{mol/l}$ ,  $\mu\text{mol/l} \times 27 = \mu\text{g/l}$ .

#### Traitement par Desféral®

##### Indications:

- Intoxication avérée avec signes fonctionnels: anémie, encéphalopathie, douleurs osseuses.
- En l'absence de symptômes, avant une parathyroïdectomie, lorsque la biopsie osseuse met en évidence une surcharge aluminique

et une ostéopathie en rapport, ou lorsque le test au Desféral® est positif.

##### Modalités pratiques:

Administration de 5 mg/kg de Desféral® dans 250 ml de glucose 5% IV sur au moins 60 minutes pendant la dernière heure de dialyse, une fois par semaine pendant 3 mois. A l'issue, le traitement est arrêté pendant 4 semaines. Un nouveau test au Desféral® est effectué. Si le test est positif, le traitement est repris pour 3 mois. S'il est négatif, le test est répété au bout d'un mois. En fonction du résultat, le traitement est éventuellement repris. La durée moyenne du traitement est habituellement de 6 mois.

Si l'aluminémie après Desféral® du test initial dépasse 11  $\mu\text{mol/l}$  (300  $\mu\text{g/l}$ ) ou si le patient a des symptômes, il est recommandé de perfuser le Desféral® quatre heures avant le début de la séance de dialyse pour diminuer la durée d'exposition à l'aluminosamine toxique. Il est recommandé d'utiliser une technique de dialyse permettant une extraction maximale de l'aluminium (filtre à haute perméabilité).

##### Précautions d'emploi:

- Surveillance auditive et visuelle, avant traitement puis tous les trois mois.

**Tableau 2. Recommandations pour le suivi biologique des patients en IRC (prédialyse, hémodialyse et dialyse péritonéale).**

	Mois											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<b>HD/DP</b>												
Ca	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Pi	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
bAP	x			x			x			x		
Oc	x											
Al	x						x					
iPTH	x											
CO <sub>2</sub> tot	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
25-(OH)-D <sub>3</sub>	x											
<b>Prédialyse</b>												
Ca	x											
Pi	x											
Total AP	x											
iPTH	x											
25-(OH)-D <sub>3</sub>	x											
CO <sub>2</sub> tot	x											

Ca: Calcium; Pi: Phosphate; bAP: bone alkaline phosphatase; Oc: Ostéocalcine; Al: Aluminium; iPTH: Parathormone Intacte. HD: hémodialyse; DP: dialyse péritonéale.

*Effets indésirables du Desféral®:*

- Augmentation du risque de mucormycosis
- Toxicité oculaire et auditive
- Signes fonctionnels gastro-intestinaux
- Aggravation de signes neurologiques

### Proposition de surveillance biologique des patients en prédialyse, HD et DP

Un résumé de ces propositions basées sur les interventions possibles est présenté dans le tableau 2.

## Quintessence

- Les perturbations de l'homéostasie phosphocalcique, l'ostéodystrophie rénale, secondaires à l'IRC sont particulièrement fréquentes. Elles sont à l'origine d'une altération marquée de la qualité de vie et d'une augmentation de la morbi-mortalité.
- La physiopathologie est complexe. Les nouveaux outils diagnostiques que représentent les marqueurs du remodelage osseux n'ont pas de valeur diagnostique suffisante et la biopsie osseuse garde encore des indications incontournables, notamment en cas d'exposition à l'aluminium.
- Le traitement, avant tout préventif, sera dans un proche avenir profondément modifié par l'avènement de nouvelles classes thérapeutiques (nouveaux chélateurs du phosphate, calcimimétiques, dérivés de la vitamine D).
- L'ostéopathie à bas niveau de remodelage non aluminique est en augmentation. Sa prévention et son traitement ne sont pas encore bien définis et sont un défi important pour les années à venir.

## Références

- 1 Torres A, Lorenzo V, Hernandez D, Rodriguez JC, Concepcion MT, Rodriguez AP, et al. Bone disease in predialysis, hemodialysis, and CAPD patients: evidence of a better bone response to PTH. *Kidney Int* 1995;47:1434-42.
- 2 Gabay C, Ruedin P, Slosman D, Bonjour JP, Leski M, Rizzoli R. Bone mineral density in patients with end-stage renal failure. *Am J Nephrol* 1993;13:115-23.
- 3 Atsumi K, Kushida K, Yamazaki K, Shimizu S, Ohmura A, Inoue T. Risk factors for vertebral fractures in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 1999;33:287-93.
- 4 Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis* 2000;36:1115-21.
- 5 Salusky IB, Goodman WG. Adynamic renal osteodystrophy: is there a problem? *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1978-85.
- 6 Cannata Andia JB. Adynamic bone and chronic renal failure: an overview. *Am J Med Sci* 2000;320:81-4.
- 7 Urena P, De Vernejoul MC. Circulating biochemical markers of bone remodeling in uremic patients. *Kidney Int* 1999;55:2141-56.
- 8 Coen G, Ballanti P, Bonucci E, Calabria S, Centorrino M, Fassino V, et al. Bone markers in the diagnosis of low turnover osteodystrophy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2294-302.
- 9 Hutchison AJ, Whitehouse RW, Boulton HF, Adams JE, Mawer EB, Freemont TJ, Gokal R. Correlation of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D3, and radiology in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1993;44:1071-7.
- 10 Boling EP, Primavera C, Friedman G, King M, Bosserman L, Schulz EE, et al. Non-invasive measurements of bone mass in adult renal osteodystrophy. *Bone* 1993;14:409-13.
- 11 Roe S, Cassidy MJ. Diagnosis and monitoring of renal osteodystrophy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000;9:675-81.
- 12 Fan SL, Cunningham J. Bisphosphonates in renal osteodystrophy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:581-8.
- 13 Cochrane R, Regan L. Undetected gynaecological disorders in women with renal disease. *Hum Reprod* 1997;12:667-70.
- 14 Matuszkiewicz-Rowinska J, Skorzewska K, Radowski S, Sokalski A, Przedlacki J, Niemczyk S, et al. The benefits of hormone replacement therapy in pre-menopausal women with oestrogen deficiency on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1238-43.
- 15 Ginsburg ES, Owen WF Jr, Greenberg LM, Shea BF, Lazarus JM, Walsh BW. Estrogen absorption and metabolism in postmenopausal women with end-stage renal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4414-7.
- 16 Handelsman DJ. Hypothalamic-pituitary gonadal dysfunction in renal failure, dialysis and renal transplantation. *Endocr Rev* 1985;6:151-82.
- 17 Ferreira MA. Diagnosis of renal osteodystrophy: when and how to use biochemical markers and non-invasive methods; when bone biopsy is needed. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15 Suppl 5:8-14.
- 18 Malluche HH, Monier-Faugere MC. The role of bone biopsy in the management of patients with renal osteodystrophy. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:1631-42.
- 19 Pecovnik Balon B, Bren A. Bone histomorphometry is still the golden standard for diagnosing renal osteodystrophy. *Clin Nephrol* 2000;54:463-9.
- 20 Bushinsky DA. The contribution of acidosis to renal osteodystrophy. *Kidney Int* 1995;47:1816-32.
- 21 Graham KA, Hoenich NA, Tarbit M, Ward MK, Goodship TH. Correction of acidosis in hemodialysis patients increases the sensitivity of the parathyroid glands to calcium. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:627-31.
- 22 Lefebvre A, De Vernejoul MC, Guerin J, Goldfarb B, Graulet AM, Morieux C. Optimal correction of acidosis changes progression of dialysis osteodystrophy. *Kidney Int* 1989;36:1112-8.
- 23 Williams B, Hattersley J, Layward E, Walls J. Metabolic acidosis and skeletal muscle adaptation to low protein diets in chronic uremia. *Kidney Int* 1991;40:779-86.
- 24 Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH. Pathophysiology of chronic tubular-interstitial disease in rats. Interactions of dietary acid load, ammonia, and complement component C3. *J Clin Invest* 1985;76:667-75.
- 25 Boirie Y, Broyer M, Gagnadoux MF, Niaudet P, Bresson JL. Alterations of protein metabolism by metabolic acidosis in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 2000;58:236-41.
- 26 McSherry E, Morris RC Jr. Attainment and maintenance of normal stature with alkali therapy in infants and children with classic renal tubular acidosis. *J Clin Invest* 1978;61:509-27.
- 27 Barata JD, D'Haese PC, Pires C, Lamberts LV, Simoes J, De Broe ME. Low-dose (5 mg/kg) desferrioxamine treatment in acutely aluminium-intoxicated haemodialysis patients using two drug administration schedules. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:125-32.
- 28 Diagnosis and treatment of aluminium overload in end-stage renal failure patients. Consensus conference. Paris, France, 27 June 1992. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8 Suppl 1:1-54.