

Ostéodystrophie rénale (2): son traitement chez l'insuffisant rénal avant la dialyse

C. Hottelart, G. Bako, R. Oprisiu, A. Georgita, Cl. Presne, A. Sarraj, Ph. Morinière, N. El Esper et A. Fournier

Service de néphrologie – médecine interne, CHU, Amiens

Résumé • Summary

1. Chez l'insuffisant rénal avant le stade de la dialyse, *les troubles phosphocalciques s'installent insidieusement. Ils sont dominés par l'hyperparathyroïdie* qui sera diagnostiquée sur le dosage systématique annuel de la PTH intacte dès que la clairance de la créatinine devient inférieure à 60 ml/min alors même qu'il n'existe encore aucune modification de la calcémie et de la phosphorémie. Cela permettra de mettre en place des mesures préventives qui éviteront l'amincissement irréversible des corticales par résorption endostéale et la survenue plus tardive de l'ostéite fibreuse histologique puis radiologique.
 2. *La prévention de l'hyperparathyroïdie repose sur les deux mesures principales suivantes:*
 - *prévention de la rétention phosphorée et de l'hypocalcémie* par la restriction phosphatée et protidique (de 1 lorsque la Ccr < 60 ml/min jusqu'à 0,6 g/kg/jour lorsque la Ccr < 20 ml/min) et l'administration de CaCO₃ (1,5 g aux repas du midi et du soir pour mieux complexer le phosphore) dès que la PTH est au-dessus de la normale;
 - *une réplétion vitaminique D optimale* par un supplément en vitamine D native ou 25OH vitamine D maintenant les taux de 25OHD entre 30 et 60 ng/ml (75-150 nmol/l) (ou plus généralement aux environs de la limite supérieure de la normale des taux du laboratoire);
 - on tâchera de *maintenir les taux de PTH intacte dans la fourchette optimale* variable avec le degré de l'insuffisance rénale: 0,5-1; 1-2,5; 2-3 fois la limite supérieure de la normale pour des clairances de la créatinine respectivement entre 60-30, 30-10 et < 10 ml/min.
 3. En raison de leur effet hypercalcémiant et hyperphosphorémiant, *les dérivés 1 α hydroxylés de la vitamine D* ne seront régulièrement efficaces et sans danger que lorsque les complexants non calciques et non aluminiques du phosphore seront disponibles et sans effets secondaires propres.
 4. *La parathyroïdectomie* (chirurgicale ou par injection d'alcool) devra être envisagée dès que la PTH intacte sera > 5 à 7 fois la limite supérieure de la normale au moins à trois reprises alors que coexistent une hypercalcémie (> 2,60 mmol/l) et une hyperphosphatémie (> 1,70 mmol/l) en dépit des mesures précédentes, a fortiori si coexistent des anomalies radiologiques osseuses et des calcifications des tissus mous.
1. In the patient with renal insufficiency before dialysis, *the phosphocalcic disorders appear insidiously. They are dominated by hyperparathyroidism* which will be diagnosed on the initially yearly determination of plasma intact PTH as soon as creatinine clearance decreases below 60 ml/min, even though there is still no modification in plasma concentrations of calcium and phosphate. Its diagnosis should lead to initiate the therapeutic measures in order to prevent the irreversible thinning of the corticals by endosteal resorption and later the occurrence of histological and radiological osteitis fibrosa favoring fractures.
 2. *Hyperparathyroidism prevention* relies on two main measures:
 - *prevention of phosphate retention and hypocalcemia* is implemented by progressive phosphate and protein restriction (from 1g/kg/day when Ccr < 60 ml/min to 0.6 g/kg/day when Ccr < 20 ml/min) and administration of CaCO₃ (1.5 g at lunch and dinner to better complex the phosphate) as soon as PTH is above normal;
 - *optimal vitamin D repletion* will be implemented by systematic supplementation of native vitamin D or 25OH vitamin D₃ in order to bring P25OHD between 30-60 ng/ml (75-150 nmol/l) or more generally around the upper limit of the epidemiologic range of the laboratory;
 - these measures should aim at *maintaining plasma intact PTH in its optimal range* variable with the degree of renal insufficiency: 0.5-1; 1-2.5 and 2-3 folds the upper limit of normal for creatinine clearance respectively at 60-30; 30-10 and < 10 ml/min.
 3. Because of their hyperphosphatemic and hypercalcemic effect, *1 α -hydroxylated vitamin D derivatives* will be regularly efficient and safe only when non-calcemic non-aluminic phosphate binder will be available and proven to be without side-effects.
 4. *Instrumental* (surgical or by alcohol injection) *parathyroidectomy* should be considered when plasma intact PTH is > 5 to 7 times the upper limit of normal in the presence of hypercalcemia (> 2.60 mmol/l) and/or hyperphosphatemia (> 1.70 mmol/l) in spite of the above measures, the decision being reinforced by coexistence of bone radiologic abnormalities and metastatic calcifications.

5. *L'ostéopathie adynamique* est rare avant la dialyse en l'absence d'exposition à l'aluminium par l'eau de boisson ou les complexants du phosphore. En l'absence d'aluminium, elle sera prévenue par le maintien de la PTH dans sa zone optimale.
6. *L'ostéomalacie* avant dialyse est le plus souvent, en l'absence d'intoxication à l'aluminium, due à une carence en vitamine D native, à l'hypocalcémie et l'acidose. Elle est rapidement guérie par des doses physiologiques de vitamine D native ou de 25OH vitamine D ramenant les taux de 25OHD au-dessus de 16 ng/ml (> 40 nmol/l) associées à des sels alcalins de calcium et si nécessaire du bicarbonate de sodium.

Mots clés: Insuffisance rénale chronique (IRC) – Hyperparathyroïdie – Ostéomalacie (OM) – Vitamine D – Carbonate de calcium (CO₃Ca) – Aluminium (Al).

5. *Adynamic bone diseases* are rare before hemodialysis in the absence of aluminum exposition by the drinking water or the aluminum-phosphate binders. In absence of aluminum it will be prevented by maintaining PTH in its optimal range.
6. *Osteomalacia* before hemodialysis is mainly due, in the absence of aluminum exposition, to *vitamine D deficiency, hypocalcemia and acidosis*. It is readily cured by physiological doses of native vitamin D or 25OH vitamin D3 bringing plasma 25 OHD above 16 ng/ml, in association with alkaline salts of calcium and if necessary of sodium bicarbonate.

Key words: Chronic renal failure (CRF) – Hyperparathyroidism – Osteomalacia (OM) – Vitamin D – Calcium Carbonate (CaCO₃) – Aluminum (Al).

■ Introduction

Après avoir discuté dans un premier article du diagnostic invasif et non invasif des différentes variétés histopathologiques d'ostéodystrophie rénale nous allons présenter dans ce deuxième article leur prise en charge thérapeutique chez l'urémique avant le stade de la dialyse. On envisagera successivement les ostéopathies adynamiques, l'ostéomalacie et l'ostéite fibreuse.

La prévalence de ces différentes variétés histopathologiques ne peut être appréciée que sur quelques rares séries de la littérature dont la représentativité épidémiologique est discutable, les indications de la biopsie n'ayant pas été bien précisées en dehors du grand essai d'Hamdy pour lequel la biopsie était obligatoire avant la randomisation du traitement entre alfacalcidol et placebo. Les critères d'entrée dans cette étude étaient une clairance avec de la créatinine entre 15 et 50 ml/min et l'absence d'anomalie de la calcémie, des phosphatases alcalines et des radiographies osseuses. En dehors de cette étude la gravité clinique et radiologique n'a guère été rapportée simultanément de façon précise et systématique.

Le tableau I résume les principales séries de la littérature en fonction de la gravité de l'insuffisance rénale et du traitement. On est frappé par l'hétérogénéité des séries:¹⁻⁶

- au stade de l'insuffisance rénale préterminale la prévalence des ostéopathies à bas remodelage (OM + ABD) était plus élevée chez les patients de Torres et Hernandez des Iles Canaries (44 et 50%) qui étaient traités par Al (OH)₃ et CaCO₃ et présentaient jusqu'à 12% de surface positive à l'aluminium que chez les patients de Hutchinson (34%) traités par CaCO₃ uniquement et n'ayant aucune trace d'aluminium. La prévalence des ostéopathies à haut remodelage est modérée entre 40 et 63%;
- au stade de l'insuffisance rénale plus modérée (ClCr entre 15-50 ml/min) les ostéopathies à bas remodelage sont rares chez les malades anglais, hollandais et français inclus dans l'étude de Hamdy aussi bien avant traitement qu'après deux ans de traitement par l'alfacalcidol (6 et 11%). Chez les patients français et italiens de Cohen Solal et Coen cette prévalence est de 31 et 21%. A l'opposé, la prévalence des ostéopathies à haut remodelage est très élevée (75%) dans l'insuffisance rénale modérée ne recevant ni calcium, ni

Al(OH)₃ ni vitamine D comme dans l'étude de Hamdy. Après deux ans de traitement par l'alfacalcidol la prévalence de ces ostéopathies reste élevée à 56% alors qu'elle est plus modeste chez les Français (44%) et les Italiens (32%) traités par restriction protéique modérée et calcium, leur réplétion vitaminique D étant assurée par le soleil pour les Italiens et un supplément de 25OH vitamin D pour les Français.

■ Les ostéopathies adynamiques

L'ostéopathie adynamique aluminique a rarement été rapportée avant le stade de la dialyse car elle nécessite des biopsies systématiques dans un but de recherche, les formes fracturaires étant à ce stade exceptionnelles car nécessitant une intoxication forte et prolongée. Le rôle de l'aluminium peut néanmoins être invoqué pour expliquer la forte prévalence d'ostéopathie adynamique rapportée dans certaines séries de biopsie systématique comme celle rapportée par Hernandez et coll. dans les îles canariques où l'eau du robinet à une forte concentration en aluminium.^{3,7} En effet, même avec des surcharges aluminiques ne donnant pas de coloration histologique de l'aluminium nous avons pu montrer le rôle freinateur d'une surcharge aluminique sur la formation osseuse.⁸ Ce risque conduit à recommander de ne pas utiliser les complexants aluminiques du phosphore avant le stade de la dialyse et ceci surtout chez l'enfant chez qui on a pu même décrire avant dialyse des ostéomalacies et des encéphalopathies aluminiques.⁹

L'ostéopathie adynamique en l'absence de toute exposition aluminique se rencontre avant la dialyse surtout chez le diabétique dont la sécrétion parathyroïdienne est freinée par l'hyperglycémie chronique.¹⁰ On la suspectera chaque fois qu'un supplément calcique modéré (3 g de CaCO₃) entraîne une hypercalcémie. Ceci amènera à attendre un stade plus tardif de l'insuffisance rénale et une élévation de la PTH intacte au-dessus de la valeur optimale (tableau II) pour introduire le supplément calcique.

■ L'ostéomalacie avant la dialyse

L'ostéomalacie aluminique avant la dialyse est rare car elle nécessite une forte intoxication. Elle a été rapportée avant la dialyse

Tableau I: Prévalence (%) des différentes variétés histopathologiques d'ostéodystrophie observées chez l'insuffisant rénal.

Auteur (référence)	Nombre de patients type * (traitement)	Ostéite fibreuse	Ostéopathie mixte	normal/lésion légère	Ostéo-malacies	Ostéopathie adynamique\$
Hutchinson (Kidney Int 1993; 44 : 1071)	30 IRPT (+ CaCO ₃)	50	13	-	7 (Al-)	27 (Al-)
Hernandez (NDT 1994; 9 : 517)	92 IRPT Ca CO ₃ + Al(OH) ₃	-	56 #	-	11 (AL+)	33 (Al±)
Torres (Kidney Int 1995; 47 : 1434)	38 IRPT (CaCO ₃ + Al(OH) ₃) (40%)	30	10	10	2 (Al+)	48 (Al±)
Hamdy (BMJ 1995; 310 : 358)	176 IRM (avant traitement) 72 IRM après 2 ans d'alfacidol	75 53	19 -	- 31	1 (Al-) 0	5 (Al-) 11 (Al-)
Cohen Solal (Bone 1992; 13 : 11-5)	16 IRM (CaCO ₃ + 25 OH D)	44	6	19	19 (Al-)	12 (Al-)
Coen (NDT 1996; 11 : 813)	70 IRM + 500 mg calcium Restriction protéine à 0,8 g/kg (+sun : p25 OH vit D = 26 ng/ml) (Cl Cr = 20 ml)	13	29	47	9 (Al-)	12 (Al-)

L'indication des biopsies n'a été systématique que dans l'étude de Hamdy et de Hernandez et Torres.

: dans ces études, ostéite fibreuse et ostéopathie mixte sont confondues dans la même catégorie.

* : IRPT : insuffisance rénale pré-terminale (Cl créatinine < 15 ml/min).

IRM : insuffisance rénale modérée (Cl Cr = 15-40 ml/min).

\$: Al- signifie qu'il n'y a aucune trace d'aluminium histologiquement décelable en raison de l'absence d'exposition antérieure à l'aluminium.

Al ± signifie qu'il y a des traces jusqu'à 10% de surfaces positives; Al+ = 12% de surface positive.

Tableau II: Mesures nutritionnelles et pharmacologiques pour la prévention de l'ostéodystrophie rénale chez l'urémique adulte avant dialyse et paramètres de surveillance en fonction du degré d'insuffisance rénale.

Clairance de la créatinine	PTH intacte (c)	Fourchette optimale ou acceptable des paramètres (a)					Apport alimentaire kg de poids/jour (b)	
		PCa mmol/l	PPO4 mmol/l	UCa V mmol/j	UPO4 V mmol/j	Urea V (d)/ mmol/j	Protides (g)	phosphates (mg)
80-30	0,5-1	2,4 ± 2,6	0,8-12	4-3	26 ± 4	285-228	1-0,8	15-12
30-10	1-2,5	2,4-2,6	1,0-1,5	3-2	16 ± 4	200-171	0,7-0,6	10-9
10- 5	2-3	2,4-2,6	1,0-1,5	2-1	10 ± 2	100- 85	0,35 + A.A ou cétoanalogues essentiels	5-8

(a) Les fourchettes optimales de PTH intacte sont données en multiple de la limite supérieure de la normale.

(b) La forte restriction protidique à 0,35 g/kg/jour est encore expérimentale. Elle ne ralentit pas la vitesse de progression de l'insuffisance rénale mais prévient et/ou corrige l'hyperparathyroïdie et l'ostéomalacie; l'excrétion uréique urinaire est donnée pour un malade de 60 kg. Pour estimer l'apport protidique en g/jour, l'excrétion uréique des 24 heures doit être multipliée par 0,21 (en supposant un bilan azoté équilibré).

(c) Indépendamment de la sévérité de l'insuffisance rénale il faut veiller au maintien des bicarbonates plasmatiques entre 24 et 28 mM (par un supplément éventuel de bicarbonate de sodium), des taux de P25OH vitamine D à 30-60 ng/ml (75-150 nmol/l), de la magnésémie à 0,7-1,0 mm (en évitant les pansements gastriques à base de magnésium) et de l'aluminémie à < 0,3 µM (en évitant hydroxyde et carbonate d'aluminium).

(d) Les dérivés 1 alpha hydroxylés de la vitamine D ne seront donnés que très prudemment à la dose initiale de 0,125 µg/jour ou en bolus de 1 µg x 1-2 fois par semaine de préférence à distance de la prise de calcium et des repas. Leur indication est très restreinte pour le moment en absence de complexant non calcique, non aluminique et non magnésique du phosphore car on ne doit les introduire que si la PTH intacte est retrouvée plusieurs fois au-dessus de la limite supérieure de la zone optimale alors que la phosphorémie est < 1,50 mmol/l et la calcémie < 2,6 mmol/l malgré la prise de 6 grammes de CaO₃ et un taux de P25 OH vitamine à 30-60 ng/ml.

En cas de dosage de la PTH à distance de la prise de dérivés 1 alpha hydroxylés les taux de PTH acceptables seront plus élevés qu'en l'absence de ce traitement en raison du caractère transitoire de la freination de la sécrétion de PTH. De plus la down régulation des récepteurs de la PTH, explique la nécessité de taux plus élevés de PTH pour maintenir la même formation osseuse.

surtout chez de jeunes enfants prenant des complexants aluminiques du phosphore.⁹ Elle est néanmoins possible aux Iles Canaries en association avec une surcharge aluminique modérée (à 12% seulement de surface positive pour l'aluminium), peut-être en association avec une carence en vitamine D.

La cause majeure de l'ostéomalacie avant la dialyse est en effet la carence en vitamine D native. Elle se rencontre en général pour des taux de 25OH plasmatique inférieurs à 10 ng/ml (25 nmol/l) comme chez des sujets sans insuffisance rénale.¹¹ S'il n'existe pas

d'intoxication aluminique, elle peut être guérie par des doses physiologiques de vitamine D native ou de 25OH vitamine D3 ramenant les taux de 25OH vitamine D au-dessus de 16 ng/ml (40 nmol/l).¹² Bien que les dérivés 1α hydroxylés puissent guérir également l'ostéomalacie en augmentant la calcémie et la phosphorémie, ils n'apparaissent pas comme le meilleur traitement car, pour une même élévation du produit phosphocalcique, ils augmentent moins le front de minéralisation.¹³ La carence en vitamine D native n'est pas rare chez l'urémique non encore dialysé surtout à la fin

de l'hiver, lorsqu'il est âgé et qu'il a atteint un stade avancé d'insuffisance rénale. Les raisons en sont multiples: manque d'exposition solaire, diminution de ses apports alimentaires en vitamine D en rapport avec la restriction en laitages, viande et œufs et éventuellement de pertes de D binding protein quand il a une protéinurie néphrotique. De plus l'urémique, surtout quand il est âgé, a une capacité intrinsèque de synthèse cutanée de la vitamine diminuée.¹⁴ Par ailleurs, la carence calcique liée à la restriction des laitages peut favoriser le catabolisme hépatique de la 25 OH vitamine D3.¹⁵ Enfin, cette carence est encore accentuée chez certaines ethnies vivant dans les pays industrialisés situés à des latitudes distantes de l'équateur du fait de leur pigmentation ou de leur régime alimentaire pauvre en laitages et riche en phytates.¹⁶

Les autres facteurs favorisant l'ostéomalacie non aluminique avant la dialyse sont la carence calcique qui majore l'hypocalcémie, l'hypophosphorémie et l'acidose.¹⁷ Ceci explique que l'ostéomalacie se rencontre tout particulièrement dans les néphropathies interstitielles d'évolution lente ou en cas d'acidose tubulaire et plus particulièrement en cas de syndrome de Fanconi associant acidose tubulaire proximale et diabète rénal phosphoré et calcique.

■ Traitement de l'ostéite fibreuse avant la dialyse

● Le traitement médical précoce de l'hyperparathyroïdie

Ce traitement doit réaliser la prévention de l'ostéite fibreuse. En effet nous avons vu dans le premier article que la résorption endocorticale hyperparathyroïdienne des os était *irréversible* expliquant la permanence de l'amincissement des corticales fragilisant les os de façon définitive. De plus, nous avons montré que nos malades hémodialysés destinés à être parathyroïdectomisés, avaient déjà, en arrivant en dialyse, des corticales fines, une résorption sous-périostée radiologique et/ou une élévation franche des phosphatases alcalines totales.¹⁸ Ceci justifie donc la prévention précoce de l'hyperparathyroïdie dès les premiers stades de l'insuffisance rénale avant même que ne se développent, hypocalcémie et hyperphosphorémie. Pour cela des dosages plasmatiques, initialement annuels, non seulement de la créatinine, du calcium, du phosphore, des bicarbonates mais aussi de la PTH intacte et de la 25OH vitamine D sont nécessaires dès que la clairance de la créatinine diminue au-dessous de 60 ml/min/1,73 m² chez l'adulte et 80 ml/min/1,73m² chez l'enfant, notamment à la fin de l'hiver, période où les taux de 25OH vitamine D sont les plus bas et contribuent à stimuler la sécrétion de PTH. Nous avons vu dans l'article précédent que les valeurs optimales de PTH se situaient dans la moitié supérieure de la fourchette normale jusqu'à ce que la clairance de la créatine diminue au-dessous de 30 ml/min (tableau I). Pour maintenir l'insuffisant rénal avec une PTH dans cette fourchette nous avons proposé, depuis 1982,¹⁹ contre l'opinion dominante de la littérature^{5,20} *d'avoir recours essentiellement à une bonne réplétion en vitamine D native, à une restriction protidique modérée* de 1 à 0,6 g/kg/jour proportionnelle à la réduction de la fonction rénale et à l'administration de *CaCO₃ à la dose initiale de 3 g/jour donné comme complexant du phosphore avec les repas.*²¹ *et non à une administration précoce des dérivés 1 α hydroxylés de la vitamine D.*

La justification de ces derniers ne repose en effet que sur le fait qu'ils sont les seuls capables de diminuer la transcription du gène de la PTH, mécanisme qui se surajoute à l'effet inhibiteur post-transcriptionnel sur la synthèse de PTH de la correction de l'hypocalcémie. Cette correction peut cependant être obtenue aussi bien par le CaCO₃ à une dose > 3 g/jour, même si le mécanisme en est autre: augmentation de l'absorption intestinale du calcium par un mécanisme actif avec les dérivés 1 α hydroxylés et passif avec le CaCO₃.²¹ Cependant l'augmentation de l'absorption calcique par ces dérivés vitaminiques D à doses usuelles hypercalcémiantes se fait de façon équimolaire avec celle du phosphore conduisant inévitablement à une aggravation de la rétention phosphorée avec plus tardivement aggravation de l'hyperphosphorémie.^{22,23} Ceci aboutit à une stimulation de la sécrétion et la synthèse de PTH par un mécanisme post-transcriptionnel ainsi qu'à la prolifération des cellules parathyroïdiennes et à l'inactivation de la 1 α hydroxylase de la vitamine D. Ceci explique l'échec de la correction à long terme de l'hyperparathyroïdie comme l'a bien montré l'essai contrôlé avec l'alfacidol (à la dose hypercalcémiant et hyperphosphatémiant de 0,25 à 1 μ g/jour), les taux de PTH intacte après deux ans s'élevant à leurs taux initiaux élevés après une baisse transitoire non significative⁵ expliquant que la prévalence de l'ostéite fibreuse persiste à un taux élevé de 53%. Pour n'avoir pas d'effet hypercalcémiant, de très faibles doses de calcitriol (0,125 μ g/jour) doivent être données mais elles sont alors incapables d'abaisser des taux de PTH anormalement élevés: elles sont juste capables de prévenir leur ascension par rapport à un groupe placebo non traité par du CaCO₃.²⁰ Par ailleurs, l'augmentation du produit phosphocalcique accélère la progression de l'insuffisance rénale à moins que les doses des complexants aluminiques du phosphore ne soient fortement augmentées dès que la clairance de la créatinine est < 20 ml/min. Cette dernière mesure explique cependant la fréquence des ostéopathies aluminiques dans le passé avant que la toxicité à long terme des complexants aluminiques du phosphore ne soit reconnue.²⁴

Seul Nordal et coll.²⁵ ont rapporté des résultats intéressants en administrant du calcitriol avant que la FG ne baisse au-dessous de 30 ml/min mais en association avec de l'Al(OH)₃ pour prévenir la rétention phosphorée: au bout d'un suivi de 3-5 ans la biopsie osseuse, faite lors d'une transplantation rénale programmée avec un rein apparenté, ne présentait guère d'ostéite fibreuse ni d'ostéopathie aluminique. En l'absence de transplantation rénale programmée qui permet à temps une épuration de la surcharge aluminique, une telle attitude ne peut être cependant recommandée en raison de la toxicité à plus long terme de la surcharge aluminique chez le sujet en dialyse chronique (cf article suivant). Le cercle vicieux iatrogène induit par les dérivés 1 α hydroxylés de la vitamine D ne pourra être rompu et cette approche recommandée que lorsque l'on disposera de complexants non aluminiques et non calciques du phosphore. Il faudra néanmoins alors prouver que cette stratégie est plus sûre et moins coûteuse que la stratégie basée sur la simple réplétion en vitamine D et l'utilisation du CaCO₃ comme complexant du phosphore.

Dans toutes ces études les dérivés 1 α hydroxylés de la vitamine D (calcitriol ou alfacalciol) ont été donnés quotidiennement per os. Compte tenu des travaux faits chez les malades dialysés, une administration en bolus oral et à distance des repas riches en calcium peut être utilisée alors même que sa supériorité en terme d'efficacité et sécurité n'a pas été démontrée (cf article suivant).

A l'opposé des dérivés 1α hydroxylés de la vitamine D, le CaCO_3 augmente la calcémie tout en diminuant la rétention phosphorée, contribuant ainsi par deux mécanismes post-transcriptionnels à diminuer la synthèse de PTH et la prolifération des cellules parathyroïdiennes. La dose initiale de 3 g/jour a été choisie car elle entraîne une discrète balance calcique positive chez l'insuffisant rénal sans induire d'hypercalcémie.²¹ Cette dose sera prise avec les deux repas les plus riches en phosphore (repas du midi et du soir en France) et non à jeun, de façon à mieux complexer le phosphore et diminuer l'absorption calcique et le risque hypercalcémique.²¹ Le moment exact de sa prise par rapport au repas (5 minutes avant ou au milieu du repas) n'a par contre pas d'influence sur le contrôle de l'hyperphosphorémie.²⁶ Le CaCO_3 est le sel alcalin recommandé car le plus riche en calcium (40%) et le mieux toléré sur le plan digestif (sans l'arrière goût de vinaigre que peut laisser l'acétate de calcium). Bien que complexant du phosphore plus efficace que le carbonate par gramme de calcium élément, l'acétate n'en diminue pas pour autant le risque d'hypercalcémie car sa meilleure solubilisation dans l'intestin alcalin favorise aussi l'absorption du calcium.²⁷ Le citrate est à éviter car il favorise l'absorption intestinale de l'aluminium. Ces sels alcalins de calcium peuvent corriger l'acidose responsable d'ostéomalacie et d'hyperparathyroïdie. Lorsque cette correction est incomplète (bicarbonate < 22 mmol/l) du bicarbonate de sodium doit être apporté. Le Calcium Sandoz Forte® permet d'apporter par comprimé 500 mg de calcium élément et 12,5 mmol de bicarbonate. L'efficacité de cet apport de CaCO_3 (qui peut être augmenté jusqu'à 6 g/jour) a été prouvée non seulement par nous-mêmes²⁸ sur une série de vingt patients avec insuffisance rénale entre 20 et 40 ml/min de FG (et biopsies osseuses itératives) montrant une correction de l'ostéite fibreuse et de l'hyperparathyroïdie, mais aussi par Tsukamoto et coll.²⁹ et Martinez et coll.³⁰

Lorsque l'insuffisance rénale devient plus sévère (< 20 ml/min de CCr) il peut être nécessaire de réduire l'apport protidique à 0,35 g/kg/jour et l'apport phosphoré à 7 mg/kg/j tout en le complétant avec des céto-analogues ou acides aminés essentiels, de la vitamine D et du calcium. Un tel régime a pu corriger l'ostéite fibreuse et l'ostéomalacie au bout de dix-huit mois alors même que l'insuffisance rénale continuait à s'aggraver jusqu'à 10 ml/min.³¹ Cette importante restriction alimentaire ne peut être réalisée que par une équipe expérimentée de néphrologues et diététiciennes. Comme le montre l'étude à cinq ans de ce régime³² il faudra veiller à ce que les taux de PTH ne baissent pas en dessous de la limite supérieure de la normale mais restent à environ deux fois cette limite pour éviter d'induire une ostéopathie adynamique avec ostéopénie (probablement du fait d'une résorption hyperostéoclastique induite par ce régime très pauvre en protide et donc en arginine pourvoyeur de monoxyde d'azote inhibiteur des ostéoclastes).

Prochainement la restriction protéique et phosphatée sévère pourra être minimisée quand on disposera des complexants non calciques et non aluminiques du phosphore. Nous verrons cependant dans le troisième article que ceux-ci ne sont cependant pas dénués d'effets secondaires et qu'en particulier le Renagel® expose à l'aggravation la carence en vitamine D en interrompant le cycle entérohépatique de la vitamine D. Rappelons que les complexants du phosphore à base de magnésium (carbonate ou hydroxyde) sont contre-indiqués avant la dialyse en raison du risque de rétention magnésienne avec hypermagnésémie et hyperkaliémie.

La seconde mesure à prendre en association avec l'utilisation du CaCO_3 comme complexant du phosphore est le maintien d'une réplétion optimale en vitamine D native c'est-à-dire des taux plasmatiques de 25OHD à la limite supérieure des taux de la population de référence observés sous nos climats en fin d'été à savoir 30 à 60 ng/ml ou 75-150 nmol en fonction des dosages utilisés.¹³ En effet, Ghazali et coll.³³ ont suggéré, sur la base d'une étude transversale chez des dialysés algériens, que le taux de 25OH vitamine D était le déterminant prépondérant de leur hyperparathyroïdie, étant le seul paramètre corrélé négativement avec les taux de PTH de façon indépendante de la calcémie, phosphorémie, calcitriolémie et de la bicarbonatémie. De plus, des taux de 25OH vitamine D supérieurs à 100 nmol/l étaient associés à l'absence de résorption sous-périostée. Bien que les taux de calcitriol fussent corrélés positivement à ceux de 25OH vitamine D et qu'une corrélation dans une étude transversale ne permet pas d'établir un lien de causalité, nous avons pu formellement conclure dans la discussion de cet article que le rapport de causalité inverse était irrecevable. En effet si la PTH peut entraîner une déplétion en 25OH vitamine D aussi bien dans l'hyperparathyroïdie primaire que dans celle secondaire à une malabsorption calcique, Clements et coll.³⁴ ont montré que c'était par l'intermédiaire d'une hyperproduction de calcitriol, qui est connue pour stimuler le catabolisme de la 25OH vitamine D. Si cette séquence jouait chez nos malades, on aurait dû observer une relation inverse entre les taux de calcitriol et de 25OH vitamine D : comme une relation directe entre ces métabolites a été observée chez nos malades, on peut conclure que c'est bien la diminution en 25OH vitamine D qui est à l'origine de la stimulation de la PTH. Ces données suggèrent donc un rôle supprimeur propre du calcidiol vis-à-vis de la sécrétion de PTH.

Quelle fourchette optimale proposer pour les concentrations plasmatiques de 25OH vitamine D chez l'insuffisant rénal ?

La limite supérieure des taux de 25OH vitamine D qui n'induisent ni hypercalcémie ni hyperphosphorémie, se situe aux environs de 200 nmol/l mais nous ne recommandons pas des taux aussi élevés en raison de l'incertitude concernant leur retentissement à long terme sur le risque cardiovasculaire.¹⁵ De plus des taux de 25OHD de l'ordre de 250 nmol/l ont pu être rendus responsables d'ostéopathie adynamique avant dialyse par freination exagérée de la PTH alors même qu'ils n'étaient guère associés à une hypercalcémie.¹ La fourchette optimale de 25OH vitamine D de 40 ± 10 ng recommandée sur la base des travaux de Ghazali est par ailleurs justifiée par le fait que c'est celle qui, chez les femmes ménopausées non insuffisantes rénales, corrige leur hyperparathyroïdie, augmente leur densité osseuse et diminue leur risque de fractures, comme l'ont montré les études randomisées contre placebo de Chapuy et coll.³⁵ et de Dawson-Hughes et coll.³⁶

Enfin, dans notre étude ouverte démontrant l'amélioration de l'hyperparathyroïdie biologique et histologique chez l'insuffisant rénal modéré par 3 g de CaCO_3 ,²⁸ 20 µg/jour de 25OH vitamine D3 avaient été donnés, et entraînaient une augmentation du taux plasmatique moyen de 25OH vitamine D à 75 nmol/L.

Les dérivés 1α hydroxylés de la vitamine D ne pourront être utilisés de façon efficace et sans risque d'élévation du produit phosphocalcique et d'accélération de la progression de l'insuffisance rénale, que lorsque l'on disposera des complexants non calciques, non aluminiques et non magnésiens du phosphore.

Le tableau II résume les différentes prescriptions thérapeutiques et les paramètres à surveiller pour prévenir l'ostéodystrophie des urémiques avant la dialyse.

● La parathyroïdectomie instrumentale (PTX)

Indications

La PTX instrumentale sans délai est conseillée lorsque sous traitement médical complet précisé ci dessus, les signes radiologiques d'hyperparathyroïdie (amincissement des corticales, résorption sous-périostée et calcification métastatiques) ne régressent pas et/ou que l'hypercalcémie et l'hyperphosphorémie deviennent sévères (respectivement $> 2,60$ et $> 1,7$ mmol/l) et que les taux de PTH intacts ne peuvent être maintenus en dessous de cinq à sept fois la limite supérieure de la normale. Lorsque l'insuffisance rénale est très avancée (clairance de la créatinine < 10 ml/min) une dialyse peut néanmoins être commencée et permettra parfois de retarder le moment de la PTX instrumentale en permettant un meilleur contrôle de la phosphorémie sans hypercalcémie (cf article suivant). En présence d'un tableau clinique, radiologique et biologique d'OF sévère (PTH plasmatique > 10 fois la limite supérieure de la normale) avec hypercalcémie, hyperphosphorémie, calcifications métastatiques et calciphylaxie cette PTX instrumentale s'impose sans délais, même sans traitement préalable par calcitriol.

Fukagawa et coll.³⁷ ont proposé que la PTX instrumentale devait être envisagée en présence d'une ou de plusieurs glandes parathyroïdiennes d'un volume supérieur à $0,5 \text{ cm}^3$ ou d'un diamètre supérieur à 1cm, car le contrôle de l'hyperparathyroïdie même par bolus de calcitriol serait alors toujours inefficace. Le caractère opérateur-dépendant d'une telle évaluation fait que cette proposition ne peut être généralisée. Plus prometteur apparaît être la réalisation d'une scintigraphie parathyroïdienne au MIBI car chez l'hémodialysés la mise en évidence d'au moins une glande prédit l'échec à long terme du traitement par le calcitriol intraveineux.³⁸

En attendant la confirmation de cette étude, la décision de PTX instrumentale reposera donc de façon générale sur les anomalies radiologiques des os et des tissus mous, la calcémie, la phosphorémie, le taux de PTH et l'élimination d'une surcharge en aluminium par le test à la desféroxamine et/ou la biopsie osseuse afin d'éviter de transformer une ostéopathie mixte en ostéopathie aluminique à bas remodelage (cf premier article).

Le choix de la méthode

- La PTX chirurgicale est la méthode habituelle en l'absence de contre-indication anesthésique. L'échographie et/ou la scintigraphie au MIBI avec si possible soustraction thyroïdienne précoce par l'iode ^{123}I peuvent aider au repérage des glandes hypertrophiées mais le chirurgien devra toujours explorer complètement la région cervicale pour trouver les quatre glandes habituelles (leur nombre peut cependant aller de deux à six et leur localisation ectopique derrière l'œsophage, le sternum ou dans le thymus). Le choix de la méthode dépend essentiellement des habitudes du chirurgien et de certaines considérations néphrologiques.⁴⁰
- La PTX classique des 7/8 ou la PTX totale avec autotransplantation de fragments parathyroïdiens semble préférable lorsqu'une hypoparathyroïdie permanente pourrait être délétère en cas d'exposition antérieure à l'aluminium ou en cas d'exposition ultérieure prévisible à des drogues immunosuppressives ostéopéniantes si le patient est potentiellement transplantable; l'efficacité de ces deux méthodes est identique en terme de récurrence⁴¹ mais il faut éviter de transplanter des

fragments provenant de l'hyperplasie nodulaire en raison de leur potentialité de prolifération monoclonale.

- La PTX totale sans autotransplantation peut être envisagée chez les patients âgés, jamais exposés à l'aluminium ayant des hyperphosphorémies incontrôlables car l'hypoparathyroïdie à long terme reste relativement rare en raison de l'hyperplasie secondaire de résidus embryogéniques de tissu parathyroïdien^{42,43} et l'ostéopathie adynamique non aluminique cliniquement significative est exceptionnelle.

* L'injection d'alcool dans les glandes hyperplasiques sous contrôle échographique est une procédure délicate nécessitant un radiologue expérimenté et n'est indiquée que chez les patients présentant un risque anesthésique, particulièrement en cas de récurrence de l'hyperparathyroïdie après PTX subtotalaire. Cette technique a été surtout recommandée par Giangrande et coll.⁴⁴ et Kitaoka et coll.⁴⁵ Ces derniers ont affiné la technique en conseillant de n'injecter que les plus grosses glandes dans le but de rendre l'hyperparathyroïdie de nouveau sensible aux bolus de calcitriol et en prenant soin de ne pas injecter d'alcool en dehors des glandes ce qui pourrait être responsable d'une fibrose étendue et d'une paralysie récurrentielle. Kitaoka recommande l'utilisation du Doppler couleur pour une appréciation plus fine de l'ischémie glandulaire ainsi qu'une injection directe de calcitriol dans les plus petites glandes laissées en place afin de mieux compenser la diminution de densité des récepteurs de la vitamine D. Les échos provenant d'autres équipes⁴⁶ sont assez réservés en raison de la fréquence des insuccès et des complications secondaires aux fibroses locales.

Adresse de correspondance :

Pr A. Fournier
CHU Amiens
Hôpital Sud
Service de néphrologie-médecine interne
F-80054 Amiens Cedex 1
e.mail neph@chu-amiens.fr



Références

1. Cohen Solal M, Sebert J, Fournier A. Non aluminic adynamic bone disease in non dialyzed uremic patients: A new type of osteopathy due to overtreatment. Bone 1992; 13: 1-5.
2. Hutchinson A, Whitehouse R, Boultoin H, Adams J, Mawer E, Freemont T, Gokal R. Correlation of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D3, and radiology in end-stage renal disease. Kidney Int 1993; 44: 1071-7.
3. Hernandez D, Conception M, Torres A, et C. Adynamic bone disease with negative aluminum staining in predialysis patients prevalence and evolution after maintenance dialysis. Nephrol Dial Transplant 1994; 9: 517-23.
4. Torres A, Lorenzo V, Hernandez D, Rodriguez J, Conception M, Rodriguez A, Hernandez A, de Bonis E, Darias E, Gonzalez-Osada J, et al. Bone disease in predialysis, hemodialysis, and CAPD patients: Evidence of a better bone response to PTH. Kidney Int 1995; 47: 1434-42.

5. Hamdy NAT, Kanis J, Beneton M, Brown C, Juttman J, Jordans J, Josse S, Meyrier A, Lins R, Fairey I. Effect of alfacalcidol on natural course of bone disease in mild to moderate renal failure. *BMJ* 1995; 310: 358-63.
6. Coen G, Mazzaferro S, Ballanti P, Sardella D, Chicca S, Manni M, Bonucci E, Taggi F. Renal bone disease in 76 patients with varying degrees of predialysis chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 813-9.
7. Fournier A, Oprisiu R, El Esper N, Morinière P. Optimal plasma concentration of intact PTH in predialysis patients (+ reply of Torres et al). *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2376-8.
8. Sebert J, Marie A, Gueris J, Herve M, Leflon P, Garabedian M, Smadja A, Fournier A. Assessment of the aluminium overload and of its possible toxicity in asymptomatic uremic patients: Evidence for a depressive effect on bone formation. *Bone* 1985; 6: 373-5.
9. Andreoli S, Bergstein J, Sherrard D. Aluminum intoxication from aluminum containing phosphate binders in children with azotemia not undergoing dialysis. *N Engl J Med* 1984; 310: 1079-84.
10. Sugimoto T, Ritter C, Morrissey J, Slatopolsky E. Effect of high concentrations of glucose on PTH secretion in parathyroid cells. *Kidney Int* 1990; 37: 1522-7.
11. Eastwood J, Harris E, Starrip T, de Wardener M. Vitamin D deficiency in the osteomalacia of chronic renal failure. *Lancet* 1976; ii: 1209-11.
12. Memmos D, Eastwood J, Harris E, de Wardener H. Response of uremic osteoid to vitamin D. *Kidney Int* 1982; 21 (suppl.): S50-S4.
13. Fournier A, Bordier P, Gueris J, Sebert J, Marie P, Ferrière C, Bedrossian J, de Luca H. Comparison of 1-alpha-hydroxycholecalciferol and 25 hydroxycholecalciferol in the treatment of renal osteodystrophy: Greater effect of 25 hydroxycholecalciferol on bone mineralization. *Kidney Int* 1979; 15: 196-204.
14. Hollis BXW, Jacob AI, Sallman A, Sanchez Z, Lambert PW. Circulating vitamin D and its photoproduction in uremia. In: Norman AW (ed.) *Vitamin D chemical, biochemical and clinical endocrinology of calcium metabolism*. Berlin: Walter de Gruyter, 1982; 1157-60.
15. Fraser R. Vitamin D. *Lancet* 1995; 345: 104-7.
16. Fournier A, Fardellone P, Achard J, Ghazali A, Pruna A, El Esper N, Morinière P. Importance of vitamin D repletion in uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 819-23.
17. Mora Palma FJ, Ellis HE, Ward MK, Kerr D. Osteomalacia in patients with chronic renal failure before dialysis or transplantation. *Quarterly J Med* 1983; 52: 332-48.
18. Saksi S. Parathyroidectomie pour hyperparathyroïdie des hémodialysés. A propos de 22 interventions réalisées au CHU d'Amiens entre 1974 et 1988. Faculté de Médecine. Lille, 1990.
19. Fournier A, Morinière P, Coevoet B, de Frémont JF, Sebert JL. Prevention and medical treatment of hyperparathyroidism secondary to renal failure in the adult. In: Hamburger J (ed.) *Advances in Nephrology*. Chicago: Year Book Medical Publisher, 1982; 11: 241-68.
20. Ritz E, Küster S, Schmidt-Gayk M. Low-dose calcitriol prevents the rise of 1-84 PTH without affecting serum calcium and phosphate in patients with moderate renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2228-34.
21. Fournier A, Morinière P, Ben Hamida F, El Esper N. Use of alkaline calcium salts as phosphate binder in uremic patients. *Kidney Int* 1992; 42 (Suppl. 38): S50-S61.
22. Coburn JW. Use of oral and parenteral calcitriol in the treatment of renal osteodystrophy. *Kidney Int* 1990; 38 (Suppl. 29): S54-S61.
23. Sebert JL, Fournier A, Gueris J, Meunier P. Limit by hyperphosphatemia of the usefulness of vitamin D metabolites in the treatment of renal osteodystrophy. *Metab Bone Dis Relat Res* 1980; 2: 217-22.
24. Fournier A, Morinière P, Oprisiu R, El Esper N, Ghazali A, Boudailliez B. 1 α OH vitamin D3 derivatives in the treatment of renal bone disease: Justification and optimal modalities of administration. *Nephron* 1995; 71: 254-83.
25. Nordal K, Dahl E, Halse J, et C. Long term use of low dose calcitriol treatment in predialysis chronic renal failure: can it prevent hyperparathyroid disease? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 203-6.
26. Sechet A, Hardy P, Hottelart C, Abighanem O, Oualim Z, Rasolombololona M, Morinière P, Brazier M, Achard J, Pruna A, Fournier A. Role of CaCO3 administration timing in relation to meal on its efficiency in controlling hyperphosphatemia in patients on maintenance dialysis. *Artificial Organs* 1998; 22: 564-8.
27. Morinière P, Djerad M, Fournier A, et C. Control of predialysis hyperphosphatemia by oral calcium acetate and calcium carbonate: Comparable efficacy for half the dose of elemental calcium given as acetate without lower incidence of hypercalcemia. *Nephron* 1992; 60: 6-11.
28. Fournier A, Idrissi A, Sebert J, Gueris J, Garabedian M. Preventing renal bone disease in moderate renal failure with CaCO3 and 25OH vitamin D3. *Kidney Int* 1988; 33 (Suppl. 24): S178-S9.
29. Tsukamoto Y, Moriya R, Nagaba Y, Morishita T, Izumida I, Okubo M. The effect of administering calcium carbonate to treat secondary hyperparathyroidism in non dialyzed patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 879-86.
30. Martinez I, Saradio 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.
31. Lafage M, Combe C, Fournier A, Aparicio M. Ketodiet, physiological calcium intake and native vitamin D improve renal osteodystrophy. *Kidney Int* 1992; 42: 1217-25.
32. Lafage Proust M, Combe C, Barthe M, Aparicio M. Bone mass and dynamic parathyroid function according to bone histology in non dialyzed uremic patients after long term protein and phosphorus restriction. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 512-9.
33. Ghazali A, Atik A, Achard J, Garabédian M, Fournier A. Is low plasma 25 OH vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism and looser's zone independent of calcitriol? *Kidney Int* 1999; 55: 2169-77.
34. Clements M, Davles M, Mawer E, Adams P. The role of 1.25 (OH)₂ vitamin D in the mechanism of acquired vitamin D deficiency. *Clin Endocrinol* 1992; 37: 17-27.
35. Chapuy M, Arlot M, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas P, Meunier P. Vitamin D and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637-42.
36. Dawson-Hughes B, Harris S, Krall E, Dallal G. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337: 670-6.
37. Fukagawa M, Kitaoka M, Inazawa T, Kurokawa K. Imaging of the parathyroid in chronic renal failure diagnostic and therapeutic aspects. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997; 6: 349-55.
38. Owda A, Mousa D, Abdallah A, Hawas F, Al Khader A. Long term intravenous calcitriol in secondary hyperparathyroidism: The role of Technecium-99m MIBI scintigraphy in predicting the response to treatment. *Nephrol Dial Transplant (soumis)*.
39. Hindlé E, Urena P, Melliere D, Galle P, Perlemuter C. Apports de la scintigraphie simultanée 99mTc Sestamibi/123I dans l'hyperparathyroïdie primitive et secondaire. In: Grünfeld J (ed.) *Actualités néphrologiques*. Jean Hamburger. Paris: Flammarion Médecine Science, 1999; 175-92.
40. Drüeke T, Zingraf J. The dilemma of parathyroidectomy in chronic renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994; 3: 386-95.
41. Gagné E, Ureña P, Leite Silva S, Drueke T. Short and long term efficacy of total parathyroidectomy with immediate autografting compared with subtotal parathyroidectomy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 1008-17.
42. Kaye M, d'Amour P, Henderson J. Elective total parathyroidectomy without transplantation in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1989; 35: 1390-9.

43. Hampl H, Steinmüller T, Fröhling P, Bosch J. Long term results of total parathyroidectomy in patients with and without renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 1791 (abstract).
44. Giangrande A, Castiglioni A, Solbiati L, Allaria P. Ultrasound guided percutaneous fine needle ethanol injection into parathyroids glands of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 412-21.
45. Kitaoka M, Fukagawa M, Etsuro O, Kurokawa K. Reduction of functioning parathyroid mass by ethanol injection in chronic dialysis patients. *Kidney Int* 1994; 46: 1110-7.
46. Fournier A, Morinière P, Drücke T, Zingraff Y, Boudailliez B, Achard J. New treatments of hyperparathyroidism secondary to renal insufficiency. In: Grünfeld J (ed.) *Advances in Nephrology Year Book*. St Louis: Mosby, 1992; 21: 237-306.