

# Ostéodystrophie rénale (3); son traitement chez le dialysé

S. Ghitu, R. Oprisiu, L. Benamar, S. Said, A. Tataru Albu, I. Arsenescu, N. El Esper, Ph. Morinière et A. Fournier

Service de néphrologie-médecine interne, CHU d'Amiens

## Résumé • Summary

1. *La prévalence et la gravité clinique des diverses variétés histopathologiques de l'ostéodystrophie rénale dépendent à la fois de la sévérité de l'intoxication à l'aluminium et de l'hyperparathyroïdie*, la prévalence des douleurs, des fractures et des hypercalcémies étant nettement plus élevée chez les patients avec ostéopathie adynamique (OAD) avec intoxication aluminique sévère, puis dans les ostéites fibreuses et ostéopathies mixtes, dans les OAD avec intoxication aluminique modérée et les plus rares dans les lésions légères en dépit d'une intoxication aluminique également modérée. En l'absence d'exposition à l'aluminium, la prévalence des hypercalcémies et des hyperphosphorémies n'augmente que lorsque la PTH intacte est supérieure à quatre fois la limite supérieure de la normale (LSN). Quand cette PTH est entre une et deux fois la LSN, la prévalence des hypercalcémies et hyperphosphorémies est nulle et la densité osseuse la plus élevée.
  2. *Les ostéopathies aluminiques à bas remodelage (ostéomalacie ou ostéopathie adynamique)* relèvent d'un traitement au long cours par la déferoxamine. Les risques de ce traitement justifient le recours à la biopsie osseuse pour en avoir la certitude diagnostique. Leur prévention repose sur le traitement correct de l'eau et l'exclusion des complexants aluminiques du phosphore à long terme.
  3. *L'ostéomalacie non aluminique* chez le dialysé sera traitée selon les mêmes principes qu'avant la dialyse.
  4. *L'ostéopathie adynamique non aluminique* doit être traitée par une stimulation de la sécrétion de PTH en stoppant les dérivés 1 alpha hydroxylés de la vitamine D, et, en l'absence d'hyperphosphorémie en arrêtant le supplément calcique. En cas d'hyperphosphorémie, il faudra au contraire augmenter la posologie de carbonate de calcium (CaCO<sub>3</sub>) afin de mieux contrôler l'hyperphosphorémie mais baisser la concentration calcique dans le dialysat pour créer une balance calcique négative per-dialytique et stimuler la sécrétion de PTH. Dans un futur proche le remplacement du CaCO<sub>3</sub> par les complexants non aluminiques et non calciques du phosphore suffira.
  5. *Le traitement de l'ostéite fibreuse hyperparathyroïdienne* consiste d'abord à augmenter les taux plasmatiques de 25OH vitamine D entre 30 et 60 ng/ml (75-150 nmol/l), et à augmenter la dose de CaCO<sub>3</sub> pris avec les repas pour corriger
1. *The prevalence and the clinical gravity of the various histopathological varieties of renal osteodystrophy in dialysis patients depends on the severity of both the aluminium intoxication and that of hyperparathyroidism.* The prevalence of bone pains, fractures and hypercalcemias are the highest in adynamic bone diseases (ABD) with severe aluminium intoxication, then in osteitis fibrosa and mixed osteopathy, in the ABD with moderate aluminium intoxication and rare in the mild lesion in spite of similar moderate aluminium intoxication. In the absence of aluminium intoxication, hypercalcemia and hyperphosphatemia prevalence is higher only when intact PTH is more than 4 times the upper limit of normal. When PTH is between 1 and 2 folds the ULN this prevalence is null and bone mineral density is the highest.
  2. *The low turnover aluminic bone diseases (osteomalacic or adynamic)* will be cured by long term deferoxamine treatment. The hazards of such treatment justify the performance of a bone biopsy to ensure the diagnosis. Their prevention relies on adequate treatment of tapwater and definitive exclusion of long term administration of aluminum phosphate binders.
  3. *Non aluminic osteomalacia* will be treated according to the same guidelines given for the uremic patients before dialysis.
  4. *Non aluminic adynamic bone disease* will be cured by means aiming at stimulating PTH secretion as discontinuing 1 $\alpha$  hydroxylated vitamin D derivatives, and, if there is no hyperphosphatemia by discontinuation of calcium supplement. In case of hyperphosphatemia in dialysis patients CaCO<sub>3</sub> doses have to be nevertheless increased after the dialysate calcium concentration (DCa) has been decreased in order to induce a negative per-dialytic calcium balance for PTH secretion stimulation. In the near future substitution of CaCO<sub>3</sub> by non calcemic non aluminic phosphate binders will suffice.
  5. *Osteitis fibrosa due to hyperparathyroidism* will be treated first by securing an optimal vitamin D repletion (bringing plasma 25OH vitamin D around 30 and 60 ng/ml or 75-150 nmol/l) and by correcting hypocalcemia and hyperphosphatemia by CaCO<sub>3</sub> at high doses (3-12 g/day) taken with the meals. In case of hypercalcemia dialysate calcium concentration will be decreased to correct it or, in a near future, CaCO<sub>3</sub>

l'hyperphosphorémie. Si la dose de CaCO<sub>3</sub> induit une hypercalcémie on diminuera la concentration en calcium du dialysat ou, dans un futur proche, on diminuera la dose de CaCO<sub>3</sub> à 3 g/jour et on contrôlera la phosphorémie par les complexants non aluminiques et non calciques. Lorsque l'hyperphosphorémie est corrigée tandis que la calcémie reste normale ou basse on pourra avoir recours aux dérivés 1 alpha hydroxylé de vitamine D.

6. *La parathyroidectomie instrumentale* sera discutée sans délais lorsque les taux de PTH intacte restent supérieurs à sept fois la limite supérieure de la normale alors que l'hyperphosphorémie persiste et que la calcémie augmente. Il faut en effet éviter que l'amincissement des corticales fragilisant l'os et que les calcifications métastatiques ne surviennent. En cas d'exposition antérieure à l'aluminium un test à la déferoxamine et/ou une biopsie osseuse seront réalisés afin de décider de réaliser un traitement prolongé par la déferoxamine afin d'éviter de transformer une ostéopathie mixte en ostéopathie adynamique aluminique.
7. *La difficulté du traitement de l'hyperparathyroïdie* chez le dialysé est liée à la *mauvaise observance des complexants du phosphore* et à l'*hyperplasie parathyroïdienne irréversible* qui s'est constituée avant le stade de la dialyse. Ceci souligne l'*importance de sa prévention sans iatrogénie* par le CaCO<sub>3</sub> et la réplétion vitaminique D dès que la clearance de la créatinine devient inférieure à 60 ml/mn/1,73 m<sup>2</sup>.

Mots clés: Dialyse chronique – Hyperparathyroïdie – Ostéomalacie (OM) – Vitamine D – Carbonate de calcium (CO<sub>3</sub>Ca) – Aluminium (Al).

will be decreased to 3 g/day and hyperphosphatemia will be controlled by non calcemic, non aluminic phosphate binders. When hyperphosphatemia is controlled whereas plasma calcium is normal or low, 1 $\alpha$  hydroxylated vitamin D derivatives can be administered.

6. *Instrumental parathyroidectomy* should be considered when plasma levels of intact PTH remain above 7 folds the upper limit of normal whereas hyperphosphatemia persists and hypercalcemia occurs in order to prevent thinning of the corticals and subsequent fracture risk. In case of previous exposition to aluminum, a deferoxamine test and/or a bone biopsy will be performed to decide a long term DFO treatment before the parathyroidectomy in order to prevent the transformation of a mixed osteopathy into an aluminic adynamic bone disease.
7. *The difficulty of hyperparathyroidism control in dialysis patients is due to poor compliance to phosphate binders and to irreversible parathyroid hyperplasia with occurred before the dialysis stage.* This stress the primary importance if its early prevention without iatrogenia by first CaCO<sub>3</sub> and vitamin D repletion, as soon as the creatinine clearance decreases below 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Key words: Maintenance dialysis – Hyperparathyroidism – Osteomalacia (OM) – Vitamin D – Calcium carbonate (CaCO<sub>3</sub>) – Aluminum (Al).

## ■ 1. Introduction

Après avoir présenté dans un premier article le diagnostic des différents types d'ostéodystrophie rénale (ODR), et dans un deuxième article les modalités pratiques de leur prise en charge thérapeutique chez l'urémique avant le stade de la dialyse, nous allons maintenant envisager celles-ci chez le dialysé. Au préalable nous voudrions évoquer brièvement *la prévalence et la sévérité clinique de ces diverses ostéopathies*.

Le tableau I résume les grandes séries de biopsies de la littérature<sup>1-6</sup> en précisant cette prévalence à partir de 1986 pour éliminer la majorité des patients dont le dialysat avait été contaminé par l'aluminium. Il montre la *prévalence importante de l'ensemble des ostéopathies aluminiques à bas remodelage* (ostéomalacie (OM) + ostéopathie adynamique (OAD)) dans toutes les séries *en dehors de celle de Morinière* dont seulement quatre des dix patients avec OAD avaient des traces d'aluminium à la coloration spécifique, malades anciens qui avaient été exposés avant 1978 à un dialysat contenant 1  $\mu$ mol/l d'aluminium. Cette différence tient à l'exclusion définitive de l'Al(OH)<sub>3</sub> uniquement dans le centre d'Amiens à partir de 1980. On remarquera également la constance de cette prévalence globale entre

1986 et 1993 en hémodialyse alors que la prévalence de l'OAD augmente aux dépens de celle de l'OM. Ceci s'explique par le fait que le critère pour distinguer l'OM de l'OAD, à savoir un volume ostéoïde élevé est devenu plus exigeant passant de > 5 à >15%.

Enfin, on remarquera *la prévalence plus élevée bien connue des OAD chez les patients traités par CAPD* que chez ceux traités par hémodialyse (66,5 contre 39% dans la série de Sherrard et 48 contre 32% dans celle de Torres). A l'opposé les ostéopathies à haut remodelage sont plus fréquentes en hémodialyse (38 contre 9% et 33 contre 15% dans ces deux séries).

La gravité des manifestations cliniques associées à ces ostéopathies est illustrée par les tableaux II et III, empruntés aux travaux de l'équipe de Toronto (Sherrard, 1993; Hercz, 1993; Hercz, 1994).

La prévalence des manifestations cliniques dépend de la sévérité à la fois de la surcharge aluminique et de l'hyperparathyroïdie.

*Dans les ostéopathies adynamiques avec hypoparathyroïdie relative*, la prévalence des douleurs osseuses, des fractures est la plus élevée en cas de surcharge aluminique majeure ( $\geq$  25% de surface positive). De plus, la prévalence d'hypercalcémie passe de 65 à 33 et 10% suivant que l'étendue des surfaces positives à l'aluminium passe de > 25% à 24-6% et  $\leq$  5%. Cette baisse de la prévalence de l'hypercalcémie avec la diminution de la surcharge aluminique est d'autant plus remarquable que la charge

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

Auteur (référence)	Nombre de patients type * (traitement)	Ostéite fibreuse	Ostéopathie mixte	normale lésion légère	Ostéo-malacies \$	Ostéopathie adynamique\$
Llach (Kidney Int 1986; (suppl. 18): 29: 74)	142 HD (+ AIOH3)	—	68#	—	25 (Al+)	7 (Al+)
Salusky (Kidney Int 1988; 33: 975)	44 CAPD (adolescent) Al(OH)3 + CaCO3	64	0	16	9 (AL+)	11 (Al+)
Morinière (Nephron 1989; 53: 93)	42 HD CaCO3 + 25OH vit D3	76	—	—	—	24 (60% Al-)
Malluche (Kidney Int 1992; (suppl. 38): 42)	HD + CAPD 1803	1984 27 1991 22	53 56	— —	15 (Al+) 2 (Al+)	5 (Al+) 20 (Al+)
Sherrard (Kidney Int 1993; 43: 436)	117 HD + Al(OH)3 + CaCO3 (only 17%)	38	10	13	3 (Al+)	36 (Al+)
	142 CAPD + Al(OH)3 + CaCO3 (only 38%)	9	3,5	21	5,5 (Al+)	61 (Al+)
Torres (Kidney Int 1995; 47: 1434)	49 HD + CaCO3 + Al(OH)3 (in 70%)	33	12	11	12 (Al+)	32 (Al±)
	32 CAPD + CaCO3 + Al(OH)3 (in 70%)	15	15	12	10 (Al+)	48 (Al±)

Dans toutes ces séries le dialysat n'était plus contaminé par l'aluminium à partir de 1980. Les biopsies osseuses n'ont été faites sur un mode systématique que dans les séries de Llach et de Sherrard.

\*: HD = hémodialyse; CAPD = continuous ambulatory peritoneal dialysis.

\$. Alu +: présence de coloration positive pour l'aluminium, Alu (-) pas de traces visibles d'aluminium.

#: dans cette série ostéites fibreuses et ostéopathies mixtes étaient regroupées.

Plus de 30% des surfaces étaient positives pour l'aluminium chez 2/3 des patients de Llach et Malluche mais seulement chez 10% des malades de Salusky.

Chez les malades de Torres tous avaient moins de 10% de surface positive sauf les ostéomalacies (12%).

Chez les malades de Sherrard le pourcentage de surface positif pour l'aluminium était de 25% en HD et 15% en CAPD.

Sur les dix malades de Morinière avec ABD, quatre seulement avaient des traces d'aluminium.

Tableau II : Prévalence de la symptomatologie clinique et de l'hypercalcémie en fonction de la concentration de PTH et de la charge aluminique histologique. (Hercz. Kidney Int 1993; 44: 860-6; Sherrard et coll. Kidney Int 1993; 44: 436-42).

	Ostéopathie adynamique		lésions légères (a) OF/mixte (b) (c)		
Interfaces positives pour l'aluminium		6 – 24%	≥ 25%	19 ± 3%	17%
Nombre de patients	49	39	40	45	57/18
TFO $\mu\text{m}^2/\text{mm}^2$ (normal = 311 ± 39)	21	NS	28	26	247 694/632
PTH pmol/l (1-55)	6,6	NS	8,9	7,9	15,8 52/39
Pourcentage de patients prenant exclusivement du CaCO3	67	>	26	0	12 ?
Douleur osseuse %	2		3	42	6 38
Myopathie proximale %	8		10	69	9 48
Fractures pathologiques %	2		0	12	0 9
Anomalies neurologiques %	0		0	8	0 0
Anémie microcytaire %	0		5	22	3 3
Hypercalcémie %	10	<	33	65	15 36

(a) Les lésions légères sont définies par un taux de formation osseuse normal (TFO), une aire fibrotique < 0,5% et un volume ostéoïde < 15%.

(b) • L'ostéite fibreuse est définie par une aire fibrotique > 0,5% et un volume ostéoïde < 15%.

• L'ostéopathie mixte définie par une aire fibrotique > 0,5% et un volume ostéoïde > 15%.

(c) Les signes cliniques sont rapportés pour l'ensemble du groupe OF + ostéopathie mixte.

Tableau III : Evolution de la prévalence des signes cliniques et de l'hypercalcémie entre 1989 et 1994. (Hercz et al. J Am Soc Nephrol 1994; 5: 851).

Type de maladie osseuse surfaces positives pour l'aluminium (%)	Ostéopathie adynamique		Moyenne 19 ± 3%	OF/mixte .17 ± 2%
	≤ 24% (a)	> 25%		
Nombre total de patients	88	69	30	69
Patients vivant encore en dialyse en 1994	24	21	6	28
Malades transplantés (Nb en 1994)	20	10	6	17
Durée en dialyse (années en 1989)	1,5 → 4,6	5 → 8,9	3,3 → 6,5	4,8 → 79
Douleurs osseuses (%)	2 → 19	48 → 49	3 → 7	38 → 42
Fractures (%)	1 → 11	15 → 20	0 → 3	9 → 12
Hypercalcémie (%)	21 → 38	59 → 70	17 → 37	36 → 52
Surcharge en aluminium en 1989 (en 1994?)				
- dose cumulative d'aluminium (kg)	1,6	3,4	1,5	?
- dose journalière en aluminium (g)	6,1	2,4	2,8	?
Aluminium plasmatique (µM/l)	0,9	2,5	0,7	2,0
Augmentation de l'aluminémie post-DFO	1,1	4,8	1,5	?
Prévalence (%) des patients traités exclusivement par CaCO <sub>3</sub> en 1989 (en 1994?)	50	0	12	?

(a) Noter que le groupe avec ≤ 24% de surfaces positives est formé par le regroupement des sous-groupes 1 et 2 du tableau II.

calcique orale est plus forte dans le groupe avec moins de 5% de surface positive. Le tableau III montre que cinq ans plus tard, les malades ayant initialement moins de 25% de surface positive et considérés arbitrairement par les auteurs comme ayant une « OAD non aluminique » voient leur prévalence de douleurs osseuses, de fracture et d'hypercalcémie augmenter. Ceci est d'autant plus remarquable que certains auteurs peuvent considérer que la charge aluminique de ces patients en 1989 comme faible et négligeable puisque l'aluminémie basale est seulement de 0,9 et que son élévation sous déferoxamine (Desferal®) ne dépasse pas 1,1 mmol/l. En effet, les experts du consensus européen<sup>7</sup> ne proposent de faire de test au Desferal® que si l'aluminémie de base est > 2,2 µmol/l et l'aluminémie post-Desferal® > 5,5 µmol/l.

A l'opposé chez les patients avec lésions légères la prévalence des douleurs et des fractures reste faible dans le temps alors que leur dose cumulative d'aluminium est comparable à celle des patients avec ostéopathie adynamique et moins de 25% de surfaces positives pour l'aluminium.

Chez les patients avec ostéite fibreuse et ostéopathie mixte la prévalence des douleurs, des fractures et des hypercalcémies est intermédiaire, aussi bien en 1989 qu'en 1994, à celle du groupe avec ostéopathie adynamique et forte surcharge aluminique et à celle du groupe avec lésions légères.

La sévérité des manifestations cliniques ne peut actuellement s'apprécier qu'en fonction de l'élévation des taux de PTH qui est le meilleur critère diagnostique non invasif de la variété d'ostéopathie (cf 1<sup>er</sup> article), la pratique de la biopsie osseuse s'étant raréfiée depuis 1989, date de la dernière grande série de Toronto, la diminution progressive de l'utilisation des complexants aluminiques de phosphore rendant la nécessité de distinguer ostéopathies aluminiques et ostéite fibreuse moins impérative. Ceci a été réalisé dans le service d'hémodialyse d'Amiens<sup>8</sup> où les malades n'ont plus été exposés à ces complexants depuis 1980. Le tableau IV montre, en fonction du taux de PTH mensuel moyenné sur un an, la prévalence des hypercalcémies, des hyperphosphatémies,

des calcifications métastastiques et le degré d'ostéopénie mesurée en DEXA (absorptiométrie aux rayons X à double énergie et exprimée en Z score). Le seul groupe significativement différent des autres était le groupe D avec des taux de PTH supérieurs à quatre fois la limite supérieure de la normale: ces taux de phosphatases alcalines osseuses, de calcémie et de phosphorémie étaient significativement plus élevés que dans les autres. Le groupe B dont la PTH est entre une et deux fois la limite supérieure de la normale était celui dont la prévalence des hypercalcémies, hyperphosphorémies était nulle et dont les Z scores de la diaphyse et de l'extrémité ultradistale du radius étaient les seuls à être positifs. Ceci nous fait donc proposer cette fourchette de PTH comme optimale, le moins dans une population non exposée à l'aluminium et ne recevant pas de 1α OH vitamine D.

## ■ 2. Les ostéopathies aluminiques chez le dialysé

### ● 2.1 Traitement préventif

Même si l'on évite les apports en citrate, lactate et ascorbate qui favorisent l'absorption intestinale de l'aluminium, il faut définitivement abandonner les complexants aluminiques du phosphore car même à petites doses leurs risques persistent lorsqu'ils sont administrés au long cours<sup>9,10</sup> Par ailleurs, le traitement adéquat de l'eau pour la préparation du dialysat doit impérativement permettre d'obtenir une concentration en aluminium < 5 µg/l. Comme le montre l'intoxication aluminique dramatique survenue dans un centre d'hémodialyse du Portugal,<sup>11</sup> la surveillance du taux d'aluminium dans l'eau du robinet doit être renforcée en cas de sécheresse car la turbidité de l'eau de la nappe phréatique augmente et les quantités de sulfate d'aluminium nécessaires pour la rendre limpide aussi. Il peut en résulter un encrassement des modules d'osmose inverse et une surcharge massive en aluminium du dialysat.

En 18 ans d'expérience, l'équipe d'Amiens<sup>12</sup> a montré que l'utilisation exclusive des complexants calciques du phosphore

**Tableau IV:** Relation entre le taux de PTH intacte (dosage Chiron) et la prévalence des hypercalcémies, hyperphosphorémies, calcifications métastatiques et sévérité de l'ostéopénie chez les malades dialysés d'Amiens. (Fournier et Coll. Actualités Néphrologiques 1997; Paris, Flammarion: 95-128).

Paramètre sérique fourchette normale	Mode d'expression (a)	Groupes fonction de la fourchette de PTH intacte (en multiples de la limite supérieure de la normale (LSN))				Comparaison
		A (< LSN) (n = 14)	B (1-2 LSN) (n = 15)	C (2-4 LSN) (n = 15)	D (> 4 LSN) (n = 20)	
Phosphatase alcaline osseuse (3-20 µg/l)	moyenne ± SD	7,4 ± 3,4	10,3 ± 2,3	11,7 ± 5,6	18 ± 13	ANOVA p < 0,05 D versus A, B, C
Calcium (2,3 – 2,7 mmol/l)	moyenne ± SD	2,43 ± 0,14	2,42 ± 0,07	2,43 ± 0,10	2,51 ± 0,12	ANOVA p < 0,05 D versus A et B
Hypercalcémie (2,6 – 2,8)	nm (%)	1 (7)	0 (0)	0(0)	5 (25)	NS
Phosphate (1,0 -1,5 mmol/l)	moyenne ± SD	1,44 ± 0,3	1,46 ± 0,16	1,62 ± 0,36	1,64 ± 0,22	ANOVA p < 0,05 D versus A et B
Hyperphosphatémie	nm (%)	1 (7)	0 (0)	2 (13)	2 (10)	NS
Calcifications périarticulaires	nm (%)	11 (78)	7 (47)	6 (40)	11 (55)	NS
Calcifications vasculaires	nm (%)	14 (100)	11 (73)	14 (100)	16 (80)	NS
Col fémoral DEXA Z score	moyenne ± SD	- 0,73 ± 1,6	- 0,70 ± 1,8	- 0,94 ± 1,0	- 1,08 ± 1,37	NS
Diaphyse radiale DEXA Z score	moyenne ± SD	- 0,51 ± 1,5	0,17 ± 1,8	- 1,12 ± 2,7	- 0,7 ± 1,5	NS
Radius ultradistal DEXA Z score	moyenne ± SD	- 0,79 ± 1,5	0,14 ± 1,53	- 0,78 ± 1,7	- 0,34 ± 1,7	NS

(a) nm = nombre de patients; (%) prevalence; moyenne ± écart type (ET) représente la moyenne des valeurs individuelles des déterminations hebdomadaires des calcémies, phosphorémies; trimestrielles des phosphatases alcalines osseuses effectuées dans l'année précédant la détermination de la densitométrie osseuse par absorptiométrie aux rayons X à double énergie (DEXA) et l'évaluation des calcifications ectopiques sur la radiographie de la colonne lombaire de profil, et les clichés de face des mains et du pelvis.

Les calcifications vasculaires ont été mesurées sur les murs antérieur et postérieur de l'aorte en regard de L2-3-4 et sur les murs latéraux des artères iliaques et fémorales jusqu'à une ligne horizontale passant par les ischiions.

Le traitement comportait l'utilisation d'un dialysat avec une concentration calcique à 1,5 mmol chez 2/3 des patients, du CaCO<sub>3</sub> à la dose moyenne de 8 g/jour, une supplémentation en 250H vitamine D3 pour maintenir des taux entre 20-32 ng/ml alors que l'alfacalcidol n'était utilisé que chez sept patients du groupe D, un patient du groupe C et trois patients du groupe A.

préconisée depuis 1982<sup>13</sup> est possible et sans risque, au prix d'une surveillance étroite des calcémies et phosphorémies pour adapter la concentration calcique du dialysat afin d'éviter une hypercalcémie > 2,7 mmol/l et une hyperphosphorémie > 1,7 mmol/l<sup>12,13</sup> (tableau IV).

A l'avenir, les complexants non aluminiques et non calciques du phosphore devraient permettre un meilleur contrôle de la phosphorémie sans risque d'hypercalcémie ni d'hyperaluminémie (voir § 5.2).

## ● 2.2 Traitement curatif

Dans les cas d'ostéomalacie, d'ostéopathie adynamique ou de lésions mixtes avec un marquage de l'aluminium positif confirmés par la biopsie osseuse, un traitement au long cours par la déferoxamine (Desféral®) doit être entrepris suivant les recommandations du consensus Européen de De Broe et coll.<sup>7</sup> revues par Barata:<sup>11</sup> perfusion d'une faible dose de 5 mg/kg une fois par semaine durant la dernière heure de dialyse, utilisation de membranes en polysulfones performantes pour l'épuration de l'aluminexamine, réalisation d'un nouveau test au Desféral® tous les trois mois après un mois d'arrêt, et arrêt du traitement dès que

l'aluminémie post-déferoxamine est < 50 µg/l. Chez les patients symptomatiques il peut être nécessaire de poursuivre le traitement six à dix-huit mois. Si lors du test initial à la déferoxamine l'aluminémie post-DFO est supérieure à 300 µg/l (11 µmol/l) ou si le patient a des symptômes (céphalées, myoclonies, vision floue) il est recommandé de perfuser le Desféral® cinq heures avant le début de la séance de dialyse pour diminuer la durée d'exposition à l'aluminexamine toxique.<sup>11</sup>

## ■ 3. L'ostéomalacie non aluminique chez le dialysé

En dehors de l'intoxication aluminique, les ostéomalaciques sont rares au stade de la dialyse en raison de la correction habituelle de l'hypocalcémie et de l'acidose et de la coexistence d'une hyperphosphorémie. Son absence est même remarquable en cas de binéphrectomie, suggérant que le calcitriol n'intervient guère dans sa genèse.<sup>14</sup> Paradoxalement elle peut être due à une carence absolue (< 10 ng/ml) ou relative (< 16 ng/ml de P25OHD) en vitamine D.<sup>15</sup> Cette carence bien que rare n'est pas exceptionnelle

dans l'urémie. Nous en avons vu les raisons au chapitre précédent. En dialyse péritonéale il faut rajouter les pertes de 25OH vitamine D liée aux pertes de « D binding protein » dans le liquide péritonéal. Par conséquent la correction d'un déficit en vitamine D native est l'une des principales mesures à prendre parallèlement à l'apport de sels calciques alcalins et de bicarbonate de sodium pour corriger une éventuelle hypocalcémie et/ou une acidose persistantes qui peuvent toutes deux contribuer à un défaut de minéralisation chez les patients urémiques.<sup>16</sup> Même en fin d'été dans des pays ensoleillés comme l'Algérie, une insuffisance relative en vitamine D native (< 16 ng/ml) n'est cependant pas rare (50%) et est alors responsable d'ostéomalacie radiologique dans un cinquième des cas.<sup>17</sup>

La supplémentation en dérivés 1 alpha hydroxylés de la vitamine D n'est pas le meilleur traitement car elle ne corrige que l'hypocalcitrémié, l'hypocalcémie et l'exceptionnelle hypophosphorémie mais non l'hypocalcidiolémie. Or, d'après Ghazali et coll.,<sup>17</sup> la calcitrémié n'est pas significativement plus basse chez les patients ostéomalaciques que chez ceux sans stries de Looser-Milkman alors que le taux de 25OHD est significativement plus bas. De plus, dans une étude comparative, nous avons montré que pour la même élévation du produit phosphocalcique, l'augmentation de la minéralisation est supérieure avec la 25OH vitamine D qu'avec l'alfacalcidol.<sup>18</sup> Cet effet spécifique de la 25OH vitamine D sur la minéralisation peut s'expliquer soit par un effet direct, soit par une augmentation associée de la 24-25 (OH)<sub>2</sub> vit D, récemment démontrée comme responsable d'une amélioration radiologique significative chez des patients souffrant d'une ostéomalacie hypophosphatémique congénitale liée à l'X, et antérieurement traités par l'alfacalcidol en monothérapie.<sup>19</sup>

## ■ 4. L'ostéopathie adynamique non aluminique chez le dialysé

L'ostéopathie adynamique non aluminique n'est pas une véritable maladie osseuse,<sup>12</sup> mais simplement un facteur de risque d'hypercalcémie, d'hyperphosphorémie et de calcifications péri-articulaires ou vasculaires chez l'adulte en CAPD, et une cause de retard de croissance chez l'enfant. Ainsi, dans ce type d'ostéopathie causée par une hypoparathyroïdie relative, si la calcémie et la phosphorémie sont normales ou acceptables (respectivement de 2,2 à 2,6 mmol/l et de 1,4 à 1,7 mmol/l), le traitement ne doit pas être modifié, mis à part l'arrêt éventuel des complexants aluminiques du phosphore.

Lorsqu'une hypercalcémie apparaît chez un hémodialysé ayant des taux de PTH inférieurs à la limite inférieure des taux optimaux et traité par les complexants calciques du phosphore éventuellement associés à la 1 alpha OH vit D, la conduite à tenir dépend de la phosphorémie (fig. 1): lorsqu'elle est < 1,4 mmol/l, il faut diminuer les sels de calcium; lorsqu'elle est normale, il faut également diminuer le calcium et arrêter la 1 alpha OH vitamine D; lorsqu'elle est > 1,7 mmol/l, on arrête la 1 alpha OH vit D et on dose l'aluminémie. Si l'aluminémie est < 1 µmol/l on recherche une granulomatose (par la radiographie pulmonaire, le dosage de l'enzyme de conversion, la recherche d'une cholestase et confirmation par biopsies bronchique et/ou hépatique) car elle pourra bénéficier d'une corticothérapie.<sup>20</sup> On éliminera également une intoxication à la vitamine A. Si l'aluminémie est > 1 µmol/l (avec

une ferritinémie normale) on fait alors un test à la déferoxamine; si ce test est positif, il conduira à la biopsie osseuse pour confirmer l'ostéopathie aluminique et autoriser le traitement par déferoxamine; dans le cas contraire, on exclut l'Al(OH)<sub>3</sub> et on diminue la concentration en calcium du dialysat de 1,5 à 1,25 voire à 1 mmol/l pendant quelques semaines afin de pouvoir augmenter la posologie de CaCO<sub>3</sub>. Si l'on dispose de complexant non aluminique et non calcique on peut se contenter, dans un premier temps, de le substituer au CaCO<sub>3</sub>.

## ■ 5. Ostéite fibreuse chez le dialysé

### ● 5.1 Traitement médical actuel de l'hyperparathyroïdie en dialyse

Il repose sur les deux mêmes mesures que celles prises avant la dialyse: le maintien d'une réplétion optimale en vitamine D native et l'utilisation du CaCO<sub>3</sub> comme complexant du phosphore alors que les apports protidiques ont été augmentés à 1,2 g/kg/jour en hémodialyse et 1,4 g/kg/jour en dialyse péritonéale en raison des pertes protidiques dans le liquide de dialyse plus importantes. Malgré l'augmentation de l'efficacité des dialyses (qu'il conviendra de vérifier régulièrement par la mesure du Kt/V et du débit sanguin qui détermine ce dernier), de la correction de l'acidose, et d'une alimentation sélectionnée en faveur de nutriment faible en phosphore,<sup>21</sup> les complexants du phosphore sont toujours nécessaires et même à doses souvent plus importantes qu'avant la dialyse. Ces doses plus fortes sont rendues possibles, même en cas de coadministration de dérivés 1α hydroxylés de la vitamine D, du fait de la possibilité d'éviter les hypercalcémies par l'induction d'un bilan calcique per-dialytique négatif. Ceci nous amène à discuter du choix de la concentration du calcium dans le dialysat et des indications des dérivés 1α hydroxylés et de leur mode d'administration.

#### *Choix de la concentration calcique du dialysat*

Bien qu'en 1971<sup>22</sup> nous ayons montré l'intérêt, pour freiner l'hyperparathyroïdie, d'utiliser une concentration calcique de 65 mg/l (1,60 mmol/l) seulement, plutôt que 55 mg/l, Johnson et coll.<sup>23</sup> ont proposé des concentrations calciques plus élevées dans le dialysat (70 mg ou 1,75 mmol/l), leurs malades prenant alors un petit supplément calcique de 500 mg et de l'hydroxyde ou du carbonate d'aluminium comme complexant du phosphore. Cette concentration a alors été universellement admise dans la routine. En 1980, lorsque nous avons exclu définitivement l'utilisation de l'Al(OH)<sub>3</sub> au profit de plus fortes doses de CaCO<sub>3</sub>, nous n'avons pas modifié en routine cette concentration en calcium.<sup>13</sup> Dans un deuxième temps cependant,<sup>24</sup> nous avons proposé de l'adapter en fonction des doses de CaCO<sub>3</sub> afin de n'entraîner à long terme qu'une faible balance calcique positive. C'est ainsi que nous avons suggéré d'utiliser une concentration de calcium dans le dialysat de 1,62 mmol/l lorsque la dose de CaCO<sub>3</sub> est inférieure à 6 g/j (et sans 1 alpha OH vitamine D); de 1,5 mmol/l lorsque le CaCO<sub>3</sub> est entre 6 et 12 g/j et seulement de 1,25 mmol/l lorsque la posologie de CaCO<sub>3</sub> est supérieure à 12 g/j. Pour les mêmes doses de CaCO<sub>3</sub>, la concentration recommandée en dialyse péritonéale est de 0,25 mmol/l inférieure à celle utilisée en hémodialyse (pour compenser le caractère permanent et non transitoire de l'élévation calcique induite par le dialysat) de façon à éviter le risque d'ostéopathie adynamique avec hypercalcémie ionisée

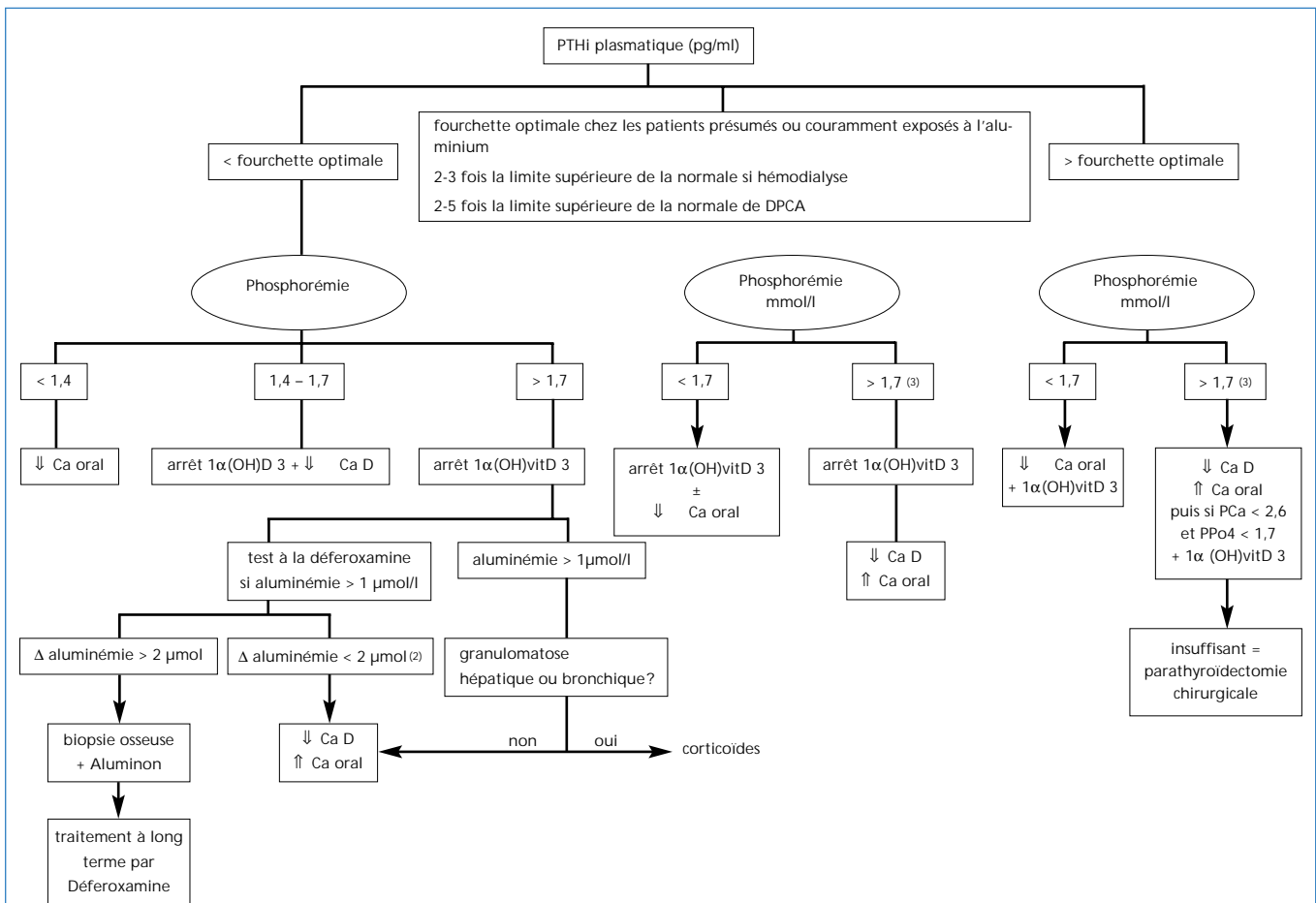


Fig. 1 : Conduite à tenir devant l'apparition d'une hypercalcémie en fonction des concentrations de PTH et de PO4 chez un patient dialysé.

- (1) Chez les patients jamais exposés à l'aluminium, la fourchette optimale de PTHi est de 1 à 2 fois la limite supérieure de la normale.
- (2) Unités d'équivalence de l'aluminium: 1 μmol = 27 μg.
- (3) Lorsque les complexants du phosphore non aluminique et non calcique seront disponibles, les complexants calciques du phosphore seront remplacés en premier lieu par ces complexants. Les autres méthodes diagnostiques et thérapeutiques ne seront utilisées que dans les cas d'hypercalcémie persistante.

permanente et augmentation des calcifications métastatiques (Fournier, 1997, Necker). Lorsque les poches hypertoniques sont nécessaires plus d'une fois par jour, augmentant ainsi les pertes calciques par ultrafiltration, la concentration calcique devra être augmentée. En cas de biofiltration ou d'hémofiltration où les pertes en calcium par convection sont proportionnelles au volume d'ultrafiltration, la concentration en calcium du dialysat et du liquide de substitution doit être d'environ 0,25 mmol/l supérieure à celle de l'hémodialyse, en accord avec les calculs théoriques plus récents de Petitclerc.<sup>25</sup> Il était souligné cependant que ces propositions pour la routine devaient être continuellement adaptées en fonction des concentrations plasmatiques en calcium, phosphore et PTH de chaque patient.

Lorsque la PTH reste élevée, on peut en freiner la synthèse et sa sécrétion soit en augmentant le CaCO<sub>3</sub> pour diminuer l'hyperphosphorémie pré-dialytique et augmenter la calcémie (modifications qui agiront toutes deux à l'étape post-transcriptionnelle de la synthèse de PTH) soit en introduisant les dérivés 1α hydroxylés de la vitamine D3 (afin d'inhiber la synthèse de la PTH en agissant à la fois à l'étape transcriptionnelle et post-transcriptionnelle par augmentation de la calcémie). Lorsque la calcémie

est normale, ces mesures vont cependant inévitablement entraîner une hypercalcémie justifiant la diminution de la concentration en calcium du dialysat. Aussi pensons-nous que l'administration des dérivés 1α hydroxylés de la vitamine D ne doit pas être systématique dès le début de la dialyse, contrairement à ce que recommandent certaines publicités. En effet, en accord avec Hercz et coll.<sup>26</sup> et Hutchinson et coll.<sup>27</sup> nous avons montré qu'il est possible de prévenir l'OF grâce à des doses élevées de CaCO<sub>3</sub> associées à une réplétion en vitamine D native sans utiliser les dérivés 1α hydroxylés de la vitamine D.<sup>28</sup> L'efficacité des dérivés 1α hydroxylés de la vitamine D sur la suppression de la sécrétion de PTH a principalement été établie grâce à des études ouvertes, ou en la comparant soit à la vitamine D native à doses physiologiques, soit à un placebo.<sup>29</sup> Dans toutes ces études leur administration s'est accompagnée d'une hyperphosphorémie nécessitant de plus fortes doses d'Al(OH)<sub>3</sub> aboutissant certes à une diminution de l'incidence de l'ostéite fibreuse facilitée par l'effet freinateur directeur de l'hyperaluminémie sur la sécrétion de PTH mais au prix d'une augmentation des ostéopathies aluminiques.<sup>29</sup>

Le seul avantage de ces dérivés  $1\alpha$  hydroxylés par rapport à des doses pharmacologiques de 25OH vitamine D3 est la plus courte durée de l'hypercalcémie (moins d'une semaine versus un mois), leur effet suppresseur sur la sécrétion de PTH et la résorption ostéocalcique étant identique pour une même élévation de calcémie et de phosphorémie.<sup>18</sup>

De plus, dans les deux seules études comparant l'efficacité de ces dérivés  $1\alpha$  hydroxylés à celle du  $\text{CaCO}_3$  dans le traitement de l'hyperparathyroïdie modérée, l'étude de Morinière et coll. de 1985<sup>28</sup> et celle récemment entreprise par l'équipe de Quarles,<sup>30</sup> il apparaît que pour une efficacité comparable sur le contrôle de l'hyperparathyroïdie et de l'hypocalcémie, la sécurité est meilleure avec de plus fortes doses de  $\text{CaCO}_3$  (15 g/j) qu'avec de faibles doses de  $\text{CaCO}_3$  (5 g/j) et d' $\text{Al}(\text{OH})_3$  associées à du calcitriol puisque la phosphorémie est plus basse alors que les phosphatases alcalines osseuses sont plus élevées (suggérant un moindre risque d'ostéopathie adynamique). Ces données justifient donc notre proposition de réserver les dérivés  $1\alpha$  hydroxylés de la vitamine D aux hyperparathyroïdies sévères (PTH > 400 pg/ml) dont l'hyperphosphorémie peut être néanmoins contrôlée sans complexant aluminium du phosphore (fig. 1).

#### Mode d'administration des dérivés $1\alpha$ hydroxylés de la vitamine D

Comme nous l'avons rapporté en 1995 dans une large revue des études cliniques sur le calcitriol et l'alfacalcidol,<sup>29</sup> et comme cela a ensuite été confirmé par d'autres revues générales,<sup>31,32</sup> il n'est pas démontré, contrairement aux messages publicitaires, que leurs administrations intermittente ou parentérale soient supérieures à leurs administrations quotidienne ou orale en terme d'efficacité et de sécurité. Contrairement à sa suggestion émise à partir de données expérimentales chez le rat,<sup>33</sup> la même équipe de Ritz n'a pu confirmer cliniquement la supériorité de l'administration intermittente du calcitriol sur son administration journalière.<sup>34</sup> Dans une revue générale récente des essais contrôlés ayant comparé les administrations intermittentes de calcitriol en bolus intraveineux ou oraux, Indriason et Quarles<sup>30</sup> concluent à une efficacité comparable des deux voies d'administration.

L'équipe de Mehls<sup>35</sup> a même montré une moindre efficacité du calcitriol IV par rapport à la même dose en bolus oral sur la suppression en aigu de l'hypersécrétion de PTH chez des enfants urémiques, alors que l'effet sur l'absorption intestinale du calcium était comparable. Mehls ne recommande pas pour autant l'administration systématique de bolus oral chez ces enfants. En effet il a montré que chez des rates urémiques l'administration quotidienne de calcitriol améliore la croissance contrairement à son administration intermittente en bolus.<sup>36</sup> Or, chez ces enfants, la croissance peut être ralentie lorsque la correction excessive de la sécrétion de PTH induit une ostéopathie adynamique.<sup>37</sup>

La préférence du mode d'administration intermittent lors de la dialyse (et par extension abusive du mode d'administration parentéral du calcitriol ou de l'alfacalcidol) se justifie seulement par une meilleure observance et donc une meilleure efficacité lorsque l'administration est réalisée par l'infirmière après la séance d'hémodialyse, mais ceci est valable aussi bien pour la forme orale que pour la forme parentérale.

Bien que le rapport efficacité/sécurité ne soit pas significativement influencé par le mode d'administration orale ou parentérale, comment expliquer la mode de l'administration parentérale? Coburn<sup>31</sup> en donne l'explication pour les Etats-Unis: seules

les formes parentérales de vitamine D sont remboursées avec le forfait dialyse et non les formes orales!

Rappelons que pour être efficace, le bolus donné en fin de séance ne doit pas être inférieur à 0,75  $\mu\text{g}$  et qu'il peut être augmenté jusqu'à 5  $\mu\text{g}$ .<sup>31</sup> Pour diminuer le risque d'hypercalcémie Schaefer<sup>29</sup> a proposé de donner le calcitriol au moment du coucher, à distance de la prise orale de calcium mais n'a malheureusement pas vérifié si la freination de la PTH avec une calcémie moindre était comparable.

Les modalités pratiques à prendre devant l'apparition d'une hypercalcémie chez un dialysé avec hyperparathyroïdie sont résumées dans la figure 1 en fonction de son taux de phosphorémie.

#### ● 5.2 Effet du traitement médical actuel de l'hyperparathyroïdie sur le risque de calcifications métastatiques, en particulier vasculaires

Alors que le risque de calcifications péri-articulaires a depuis longtemps<sup>38</sup> été rattaché à l'augmentation du produit phosphocalcique au-dessus de 70 (exprimé en  $(\text{mg/dl})^2$ ), le lien causal entre ce produit et les calcifications vasculaires chez l'urémique est loin d'être établi et encore moins son lien avec l'utilisation de forte doses de  $\text{CaCO}_3$ . Avec Renaud et coll.<sup>39</sup> nous avons montré dans une étude longitudinale que l'âge, le sexe masculin, la pression artérielle, la triglycéridémie et la glycémie étaient les seuls facteurs de risque de la progression de ces calcifications vasculaires alors que le produit phosphocalcique n'avait qu'un lien statistiquement discutable et que la dose de  $\text{CaCO}_3$  n'avait aucun lien. Plus récemment Goldsmith et coll.<sup>40</sup> ont montré également, dans une étude longitudinale, que la progression des calcifications vasculaires était corrélée positivement à l'âge et à la pression artérielle, à la phosphorémie et à la calcitriolémie mais négativement à la calcémie. Dans une grande étude transversale l'évaluation moderne des calcifications myocardiques par scanner ultrarapide synchronisé aux battements cardiaques a montré, dans une analyse en régression multiple, que l'âge et l'hypertension étaient les seuls facteurs de risque indépendants contrairement au produit phosphocalcique et à la PTH.<sup>41</sup> De façon intéressante l'index calcique cardiaque était corrélé inversement à la densité osseuse, suggérant un lien entre ces deux phénomènes. Ce lien peut s'expliquer par de nombreuses hypothèses physiopathologiques récentes telles qu'un déséquilibre entre l'expression de l'ostéoprotégérine et de son ligand ou entre la différenciation des cellules stromales vers les ostéoblastes ou les cellules adipeuses de la moelle sous l'effet des LDL oxydés et des agonistes du « perioxysome proliferation-activation receptor  $\gamma$ . »<sup>42</sup>

Rappelons enfin que Milliner et coll.<sup>43</sup> ont montré que le risque de calcinose cardiaque et pulmonaire découverte sur une grande série autopsique d'enfants urémiques augmentait avec l'âge et l'utilisation de dérivés  $1\alpha$  hydroxylés de la vitamine D.

En CAPD, nous avons signalé l'augmentation du risque de calcifications métastatiques et la survenue d'ostéopathie adynamique du fait d'une hypercalcémie ionisée permanente en rapport avec l'utilisation de poches à 1,75 mmol/l de calcium<sup>27</sup> chez des malades prenant du  $\text{CaCO}_3$ . Un travail récent de Couttenye et coll.<sup>44</sup> a montré cependant que ce risque d'ostéopathie était lié non au  $\text{CaCO}_3$  oral mais à la concentration calcique trop élevée du dialysat.

En ce qui concerne l'hypothèse évoquée dans la littérature<sup>45</sup> selon laquelle *l'ostéopathie adynamique pourrait favoriser une surmortalité en favorisant les calcifications vasculaires, elle est fondée sur une interprétation erronée des travaux de Hercz<sup>46</sup> et de Akizawa.<sup>47-49</sup>* En effet, Si Hercz et coll. ont bien rapporté une surmortalité dans le groupe de patients avec OAD et surcharge modérée en aluminium, cette surmortalité était expliquée par un âge plus avancé et des arrêts plus nombreux de dialyse. En ce qui concerne les travaux de Akizawa, ils ont bien montré un lien entre la mortalité et l'existence d'une hypoparathyroïdie relative de leurs malades dialysés, mais cette surmortalité était expliquée non par des morts cardiovasculaires, mais par des morts en rapport avec la dénutrition, en accord avec les données de l'ARD.<sup>50</sup> A l'opposé, l'étude ARDS a montré un lien indépendant entre la mortalité cardiovasculaire et l'élévation à la fois du phosphore et de la PTH.\*

*Au total l'ensemble de ces données ne démontre pas qu'il y ait, indépendamment de la calcémie, une augmentation de risque de calcifications métastatiques, et notamment vasculaires, avec l'apport de fortes doses de CaCO<sub>3</sub> mais suggèrent qu'elles sont favorisées par les dérivés 1 $\alpha$  hydroxylés de la vitamine D, probablement du fait de leur effet hyperphosphorémiant, qui par lui-même est un facteur de surmortalité vasculaire.<sup>50</sup>*

## ● 5.3 Nouvelles approches thérapeutiques médicales de l'hyperparathyroïdie du dialysé

### 5.3.1 Les complexants non calciques, non aluminiques et non magnésiens du phosphore

Pour le moment le complexant non calcique et non aluminique le mieux étudié est l'hydrochloride de Sevelamer (Renagel<sup>®</sup>) qui est une résine fixant des anions tels que les phosphates et les sels biliaires.<sup>51</sup> Par rapport aux sels alcalins de calcium donnés avant la période de washout, il permet, au bout de huit semaines, de contrôler aussi bien la phosphorémie des dialysés tout en rétablissant un contrôle de la PTH à un niveau légèrement plus élevé (mais NS à 250 au lieu de 200 pg/ml) alors même que les doses de dérivés 1 $\alpha$  hydroxylés ont pu être augmentées. Un inconvénient de la forme actuelle du Renagel<sup>®</sup> est la nécessité de prendre douze gelules de 403 mg par jour pour avoir un effet hypophosphorémiant équivalent à 5 g d'acétate ou carbonate de calcium, soit 1,3 sachet de Calcidia<sup>®</sup> ou 2 g de calcium élément. Heureusement une préparation plus compacte est en préparation.

Un avantage inhérent à ce complexant du phosphore est cependant l'abaissement du cholestérol total et LDL de 1,75 à 1,5 g et de 0,97 à 0,7 g/l respectivement. Ceci s'explique (comme pour la cholestyramine (Questran<sup>®</sup>) qui a d'ailleurs également un faible effet hypophosphorémiant) par la complexation des sels biliaires. Ce mécanisme d'action doit faire craindre cependant à long terme une certaine déplétion en vitamines liposolubles comme la vitamine D, E et K, qu'il faudra donc dépister et prévenir.

Cette crainte vient de se confirmer par la publication des résultats à long terme du Renagel<sup>®</sup>.<sup>52</sup> Cette étude montre qu'au bout d'un an les taux de PTH intacte des hémodialysés restaient très élevés (à 387  $\pm$  471 pg/ml au lieu de 401  $\pm$  378 pg initiale-

ment) et même que les phosphatases alcalines s'élevaient alors que la dose des dérivés 1 $\alpha$  hydroxylés de la vitamine D avait été augmentée chez 34% des patients. Cette absence de freination de la sécrétion parathyroïdienne est d'autant plus préoccupante que simultanément la phosphatémie s'était bien abaissée de façon significative et que la calcémie, la magnésémie et la bicarbonatémie s'étaient élevées de façon significative, toutes modifications qui auraient dû freiner la sécrétion de PTH. Curieusement cet échec du contrôle de l'hyperparathyroïdie n'est pas discuté par les auteurs alors que l'effet déplétif en vitamine D par interruption du cycle entérohépatique de la vitamine D nous paraît l'explication la plus probable. Malheureusement l'évolution des taux plasmatiques de calcitriol et de 25OH vitamine D n'ayant pas été rapportée, notre hypothèse ne peut donc être considérée comme démontrée pour le moment. En dehors du Renagel<sup>®</sup>, il faut signaler la possibilité de complexer le phosphore par de l'hydroxyde de fer polynucléaire stabilisé.<sup>53</sup> Chez l'insuffisant rénal non encore dialysé il est capable, à la dose de 2,5 g à chacun des trois repas, de réduire en quatorze jours la phosphorémie de 20% et l'excrétion urinaire de PO<sub>4</sub> de 37% sans augmenter la ferritinémie. Ses seuls effets secondaires sont un effet laxatif et la couleur noire des selles.

Enfin signalons l'efficacité à court terme également du lanthanum carbonate pour lequel une étude de tolérance à long terme avec biopsie osseuse est en cours.<sup>54</sup>

Tant que la tolérance à long terme de ces dérivés n'aura pas été démontrée, la place de ces complexants du phosphore devra être limitée aux cas où les sels alcalins de calcium ne contrôlent pas l'hyperphosphorémie sans hypercalcémie, alors que les taux de PTH restent au-dessus de leurs valeurs optimales.

### 5.3.2 Les dérivés non hypercalcémiant et non hyperphosphatémiant de la vitamine D

Il s'agit tout d'abord du 24,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> qui n'a cependant qu'une faible activité suppressive vis-à-vis de la sécrétion de PTH, ce qui justifie son emploi en association avec les dérivés 1 $\alpha$  hydroxylés ou le CaCO<sub>3</sub>. La 24,25(OH)<sub>2</sub> vitamine D<sub>3</sub> peut en effet diminuer l'effet hypercalcémiant des dérivés 1 $\alpha$  hydroxylés en diminuant leur effet ostéolytique. Leur efficacité clinique ne repose cependant que sur une seule étude avec biopsie osseuse sans dosage de PTH.<sup>55</sup>

Tous les autres sont des dérivés 1 $\alpha$  hydroxylés, qu'il s'agisse du 1 $\alpha$  vitamine D<sub>2</sub><sup>56</sup> du 19 nor 1 $\alpha$ 25 (OH)<sub>2</sub> vit D<sub>2</sub> (ou paracalcitol),<sup>57</sup> du 22 oxacalcitriol,<sup>58</sup> du falecalcitriol<sup>59</sup> et du 1,25(OH)<sub>2</sub> dihydrotachysterol ou 1,25(OH)<sub>2</sub> DHT<sub>2</sub>.<sup>60</sup>

La plupart de ces dérivés sont capables, chez le rat urémique, de freiner la sécrétion de PTH aussi bien que le calcitriol à condition d'utiliser des doses plus élevées, mais, fait intéressant, sans induire d'hyperphosphorémie ni d'hypercalcémie. Cependant chez l'homme, s'ils ont fait la preuve qu'ils pouvaient freiner des taux de PTH élevés avec seulement une faible élévation de la calcémie et de la phosphorémie, ceci n'a été démontré que chez des malades dialysés avec un bain à 1,25 mmol de calcium stimulant leur sécrétion de PTH, malades par ailleurs hautement sélectionnés au départ sur une calcémie basse et une phosphorémie normalisée par de faibles doses de sels alcalins de calcium, ce qui minimisait considérablement le risque de survenue d'hypercalcémie et d'hyperphosphorémie majeures (les seules rapportées). Le seul dérivé qui ait fait à notre connaissance l'objet d'une évaluation comparative à long terme (six mois) avec le calcitriol est le

\* A cet égard il faut citer le travail récent de Chertow (J Am Soc Nephrol 2000; 11: 5731) montrant que le risque relatif de mortalité (RR) par rapport à la fourchette de PTH dite idéale de 150-300 pg/ml était le plus bas avec une PTH < 50 pg/ml (RR = 0,92) et le plus élevé pour une PTH > 1200 pg/ml (RR = 1,24).

Tableau V: Comparaison du paracalcitol IV au Calcijex® en terme d'efficacité et de sécurité (site internet FDA).

	19 nor (n = 110)	Etude 1 Calcijex® n = 114	p	19 nor (n = 98)	Etude 2 Calcijex® (n = 99)	p
Réduction de PTH en fin d'étude	58%	55%	0,42			
Critère d'insécurité rencontré au moins une fois (PCa > 2,88 mM Ca x Pi > 6,05)	61%	74%	0,58	79%	65%	0,04

paracalcitol injectable (Zemplan®), qui a été comparé au calcitriol injectable (Calcijex®) dans deux études dont les résultats peuvent être obtenus sur le site internet de la FDA. Le tableau V montre que l'efficacité du paracalcitol est comparable à celle du Calcijex® et qu'il n'est pas moins hypercalcémiant; dans la deuxième étude, il l'était même plus souvent ! Le falecalcitriol n'a, quant à lui, été comparé à l'alfacalcidol qu'à court terme et en cross-over à une dose isocalcémiant chez vingt-cinq dialysés et s'est révélé plus efficace sur la sécrétion de PTH.<sup>59</sup>

Un autre intérêt de certains de ces dérivés (22 oxa et 1,25 (OH)<sub>2</sub> tachysterol) serait de stimuler, à faible dose, la synthèse de IL-6 par les ostéoblastes. En effet cette cytokine stimule l'activité de résorption ostéoclastique avec comme conséquence une augmentation du turn-over osseux. Ceci pourrait être intéressant pour diminuer le risque de survenue d'ostéopathie adynamique. Cependant comme le montre le travail de Monier-Faugère<sup>61</sup> chez le chien, cette propriété ne s'est pas accompagnée d'une diminution du risque d'hypercalcémie. Ces résultats sont en accord avec ceux décevants de Kurokawa et coll.<sup>58</sup> qui ont rapporté une suppression des taux de PTH chez des dialysés au prix d'une prévalence de 27% des hypercalcémies.

### 5.3.3 Place future des calcium-mimétiques

Les calcium-mimétiques sont des dérivés organiques activant, par allostérie, les récepteurs membranaires du calcium situés en particulier au niveau des cellules parathyroïdiennes, des cellules thyroïdiennes C et des cellules de la branche ascendante de Henle. Ils entraînent de ce fait une freination de la sécrétion de PTH, une stimulation de la sécrétion de calcitonine et une inhibition du transporteur Na K 2Cl au niveau de la branche large de l'anse de Henle.<sup>62</sup> Chez le sujet non insuffisant rénal, ceci entraîne une hypocalcémie, une hypercalciurie et une augmentation de la natriurèse et de la diurèse (qui prévient le risque de lithiase).<sup>63</sup> Des essais préliminaires avec le NPS R-568 ayant été encourageants en clinique,<sup>64</sup> un produit à plus longue demi-vie ne nécessitant qu'une prise par jour, le AMG073, est en cours d'expérimentation de phase 2 chez le dialysé chronique. Le seul effet secondaire attendu chez le dialysé est l'hypocalcémie secondaire à la baisse de la PTH. Par contre chez le sujet non dialysé, on peut théoriquement craindre une élévation de la phosphorémie par diminution de la phosphaturie. Chez le rat urémique on n'a cependant pas observé d'élévation de la phosphorémie par rapport au placebo, tout en observant que la phosphorémie était plus basse lors de l'administration orale intermittente du produit que lors de son administration en perfusion continue. Ceci n'a pas empêché que les Ca-mimétiques préviennent la survenue d'une hyperplasie parathyroïdienne chez le rat urémique, ce qui démontre la supériorité du signal hypocalcémique sur le signal rétention phosphoré et baisse du calcitriol dans la pathogenèse de cette hyperplasie.<sup>65</sup>

Fait intéressant malgré le caractère transitoire (quatre heures) de la freination parathyroïdienne au cours du nyctémère, le NPS R568 a été capable de corriger l'ostéite fibreuse des rats urémiques et d'améliorer la résistance biomécanique de leurs os.<sup>66</sup>

Ces calcium-mimétiques ayant l'hypocalcémie comme effet secondaire seront particulièrement complémentaires des thérapeutiques hypercalcémiantes par le CaCO<sub>3</sub> et les dérivés 1 $\alpha$  hydroxylés. Vu leur effet potentiellement neutre en dialyse mais aggravant en pré-dialyse sur la rétention du phosphore, ils renforceront la priorité à donner au CaCO<sub>3</sub> sur les dérivés 1 $\alpha$  hydroxylés de la vitamine D puisque ces derniers aggravent la rétention phosphorée alors que le CaCO<sub>3</sub> la diminue. Certes les nouveaux complexants du phosphore non calciques pourront pallier cet inconvénient mais il faudra alors évaluer le coût global de cette stratégie.

### 5.4 La parathyroïdectomie instrumentale

Lorsque les différentes mesures du traitement médical ne parviennent pas à contrôler l'hyperparathyroïdie dans une zone raisonnable (approximativement avec des taux de PTH intacte < 5 à 7 fois la LSN) sans hypercalcémie ni hyperphosphorémie, la parathyroïdectomie instrumentale doit être envisagée. Ses modalités ont été discutées dans le deuxième article concernant l'urémique non encore dialysé. On ne saurait trop insister sur le fait qu'elle ne soit pas trop tardive pour éviter la fragilisation des os par amincissement des corticales et les calcifications métastatiques.

## 6. Conclusion générale

Malgré les nouvelles perspectives du traitement médical de l'hyperparathyroïdie, qui pourrait renforcer son efficacité et améliorer sa tolérance, nous voudrions rappeler en conclusion l'importance historique de la iatrogénie dans l'extériorisation clinique des perturbations phosphocalciques de l'insuffisance rénale, iatrogénie qui se doit de disparaître.

La prévention de cette iatrogénie passe tout d'abord par la non-exposition à des toxiques comme l'aluminium, qu'il provienne du dialysat ou des complexants du phosphore, et par la prévention de la carence en vitamine D si fréquente sous toutes les latitudes (en particulier chez les sujets âgés, les femmes et les enfants) et dont la fréquence peut être augmentée par les chélateurs des sels biliaires. Ceci doit conduire à une supplémentation systématique des urémiques et des dialysés par environ 1000 UI par jour pour maintenir leur concentration plasmatique aux environs de 40 ng/ml.

En raison du rôle aggravant de la carence calcique à la fois dans l'hyperparathyroïdie et l'ostéomalacie et de l'efficacité des

sels alcalins de calcium pour complexer le phosphore (et dans une moindre mesure corriger l'acidose), la place de ces derniers doit rester irremplaçable tant qu'ils n'entraînent pas d'hypercalcémie.

Ces simples mesures doivent être prises dès le début de l'insuffisance rénale, c'est-à-dire dès que la clearance de la créatinine devient inférieure à 10 ml/min chez l'adulte et > 80 ml/min/1,73m<sup>2</sup> chez l'enfant car l'hyperplasie parathyroïdienne commence à ce stade et est irréversible, de même que l'amincissement des corticales par résorption parathyroïdienne endostéale.

Ainsi, le meilleur garant du contrôle du l'hyperparathyroïdisme du dialysé et de la solidité de son squelette est-il sa prévention sans iatrogénie dès le début de l'insuffisance rénale chronique.

#### Adresse de correspondance :

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



### Références

1. Llach F, Felsenfeld A, Coleman M, Keveney J, Pederson J, Medlock T. The natural course of dialysis osteomalacia. *Kidney Int* 1986; 29: 74-9.
2. Salusky I, Coburn J, Brill J, Slatopolsky E, Fine R, Goodman W. Bone disease in pediatric patients undergoing dialysis with CAPD or CCPD. *Kidney Int* 1988; 33: 975-82.
3. Morinière P, Cohen Solal M, Belbrik S, Boudailliez B, Marié A, Westeel P, Renaud H, Fievet P, Lalau J, Sebert J, Fournier A. Disappearance of aluminum bone disease in a long term asymptomatic dialysis population restricting Al(OH)<sub>3</sub> intake: Emergence of an idiopathic adynamic bone disease not related to aluminium. *Nephron* 1989; 53: 93-101.
4. Malluche H, Monier-Faugère M. Risk of adynamic bone disease in dialyzed patients. *Kidney Int* 1992; 42: 62-7.
5. Sherrard D, Hercz G, Pei Y, Maloney N, Segre G. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure: An evolving disorder. *Kidney Int* 1993; 43: 436-42.
6. Torres A, Lorenzo V, Hernandez D, Rodriguez J, Concepcion M, Rodrigues 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.
7. De Broe M, Drüeke T, Ritz T. Consensus conference on diagnosis and treatment of aluminium overload in end-stage renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8 (Suppl. 5): S1 - S54.
8. Fournier A, Said S, Ghazali A, Sechet A, Oprisiu R, Ezaitouni F, Marié A, Westeel P, Morinière P, Boudailliez B. Ostéopathie adynamique: quelle signification clinique. In: Sciences FM (ed.) *Actualités Néphrologiques* Jean Hamburger. Paris: Edt J.P. Grünfeld, 1997; 96-128.
9. Sherrard D. Aluminium: Much ado about something. *N Eng J Med* 1991; 324: 558-9.
10. Fournier A, Hardy P, Hué P, Said S, Hamdini N, Mohy Eldin H, Mohageb S, Oprisiu R, Marie A, Cohen Solal E, Morinière P. Adynamic bone disease in patients with uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994; 3: 396-410.
11. Barata J, D'Haese P, Pires C, Lamberts L, Simoes J, de Broe M. Low dose (56 mg/kg) deferoxamine treatment in acutely intoxicated haemodialysis patients using two drug administration schedules. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 125-32.
12. Fournier A, Said S, Ghazali A, Sechet A, Ezaitouni F, Marie A, Westeel P, Morinière P, Boudailliez B. The clinical significance of adynamic bone disease in uremia. In: Grünfeld JP (ed.) *Advances in Nephrology Year Book*. St Louis: Mosby, 1997; 27: 131-66.
13. 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.
14. Bordier P, Tun Chot S, Eastwood JB, Fournier A, de Wardener ME. Lack of histological evidences of vitamin D abnormality in the bones of anephric patients. *Clin Sci* 1973; 44: 33-41.
15. 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.
16. 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.
17. Ghazali A, Atik A, Achard J, Garabédian M, Fournier A. Native vitamin D relative deficiency as a risk factor of renal osteodystrophy independent of calcitriol? *J Am Soc Nephrol* 1997; (abstract).
18. Fournier A, Bordier P, Guéris 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 hydrocholecalciferol on bone mineralization. *Kidney Int* 1979; 15: 196-204.
19. Carpenter T, Carpenter T, Keller H, Schwartz D. 24,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D supplementation corrects hyperparathyroidism and improve skeletal abnormalities in X linked hypophosphatemic rickets. *J Clin Endoc Metab* 1996; 81: 2381-8.
20. Hardy P, Morinière P, Hamdini N, Marié A, Tribout B, Bouffandeau B, Pruna A, Fournier A. Liver granulomatosis: A non exceptional cause of hypercalcemia with relative hypoparathyroidism in dialysis patients. *J Nephrology* (in press) 1999; 12: 398-403.
21. Hedri H, Sechet A, Rasombololona M, Abighanem O, Oprisiu R, El Esper N, Morinière P, Fournier A. Control of hyperphosphatemia in dialyzed patients. *Ital J Miner Electrolyte Metab* 1996; 10: 1-14.
22. Fournier AE, Arnaud C, Johnson W, Taylor W, Goldsmith R. Etiology of hyperparathyroidism and bone disease during chronic hemodialysis. I Association of bone disease with potentially etiologic factors; II. Factors affecting serum immunoreactive parathyroid hormone. *J Clin Invest* 1971; 50: 592-605.
23. Johnson WJ. Optimum dialysate calcium concentration during maintenance hemodialysis. *Nephron*. 1976; 17: 241-58.
24. 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.
25. Petitclerc T. Estimation of mass transfer through hemodialysis: Theoretical approach and clinical application. *Artif Organs* 1998; 22: 601-7.
26. Hercz G, Pei Y, Greenwood C, Manuel A, Saiphoo C, Goodman W, Segre G, Fenton S, Sherrard D. Aplastic osteodystrophy without aluminium: The role of suppressed parathyroid function. *Kidney Int* 1993; 44: 860-6.
27. Hutchinson A, Whitehouse R, Fremont A, Gokal R. Histological radiological and biochemical features of the adynamic bone lesion in CAPD patients. *Am J Nephrol* 1994; 14: 19-29.
28. Morinière P, Fournier A, Leflon A, Hervé M, Sebert J, Gregoire I, Bataille P, Guéris J. Comparison of 1α OH vitamin D3 and high doses of calcium carbonate for the control of hyperparathyroidism and hyperaluminumemia in patients on maintenance dialysis. *Nephron* 1985; 39: 309-15.
29. Fournier A, Morinière P, Oprisiu R, El Esper N, Ghazali A, Boudailliez B. 1α OH vitamin D3 derivatives in the treatment of renal bone disease: Justification and optimal modalities of administration. *Nephron* 1995; 71: 254-83.

30. Indriason O, Quarles L, for the Durham renal osteodystrophy group. Comparison of treatments for mild secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 57: 282-92.
31. Coburn J, Frazao J. Calcitriol in the management of renal osteodystrophy. *Seminars in Dialysis* 1996; 9: 316-26.
32. Madore F, Curhan G. Suppression of parathyroid hormone by calcitriol therapy in hemodialysis patients. A metaanalysis. *J Am Soc Neph* 1997; 8: 554 (abstract).
33. Reichel H, Szabo A, Unl J, Pesian S, Schmutz A, Schmidt-Gayk H, Ritz E. Intermittent versus continuous administration of 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> in experimental renal hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1993; 44: 1259-65.
34. Hermann P, Ritz E, Schmidt-Gayk H, Schäfer I, Geyer J, Nonnast-Daniel B, Koch K, Weber U, Hörl W, Haas-Wörle A, Kühn K, Bierther B, Schneider P. Comparison of intermittent and continuous oral administration of calcitriol in dialysis patients: A randomized prospective trial. *Nephron* 1994; 67: 48-53.
35. Ardissimo G, Schmitt C, Claris-Appiani A, Dacco V, Mehls O. Equal intestinal calcium absorption and greater PTH suppression with oral versus i.v. calcitriol bolus in children with secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 571 (abstract).
36. Berger N, Mehls O, Schmitt C, Oh J. Daily calcitriol but not pulse therapy improves growth in experimental uremia. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 1787.
37. Kuizon B, Goodman W, Jüppner H, Salusky I. Diminished linear growth during intermittent calcitriol in children undergoing CCPD. *Kidney Int* 1998; 53: 205-11.
38. Parfitt A. Soft tissue calcification in uremia. *Archiv Intern Med* 1969; 124: 544-56.
39. Renaud H, Atik A, Herve M, Morinière P, Hocine C, Belbrik S, Fournier A. Evaluation of vascular calcinosis risk factors in patients on chronic hemodialysis lack of influence of calcium carbonate. *Nephron* 1988; 48: 28-32.
40. Goldsmith D, Covic A, Sambrook P, Ackrill P. Vascular calcification in long term haemodialysis patients in a single unit: A retrospective analysis. *Nephron* 1997; 77: 3743.
41. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft E. Electron beams computed tomography in the evaluation of cardiac calcifications in chronic dialysis patient. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 394-401.
42. Fournier A, Morinière P, Said S, Oprisiu R, Cohen Solal M. Adynamic bone disease and osteoporosis in uremic patients. In: Salusky TDeI (ed.) *The spectrum of renal osteodystrophy* (Oxford Clinical Nephrology series) Oxford University Press, 2000.
43. Milliner D, Zinsmeister A, Lieberman L, Landing B. Soft tissue calcification in pediatric patient with end stage renal disease. *Kidney Int* 1990; 38: 831-6.
44. Couttenye M, D'Haese P, Deng J, Van Hoo V, Verpooten G, de Broe M. High prevalence of adynamic bone disease diagnosed by biochemical markers in a wide sample of the European CAPD population. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2144-50.
45. Cannata-Andia J. Hypokinetic azotemic osteodystrophy. *Kidney Int* 1998; 54: 1000-6.
46. Hercz G, Sherrard D, Chan W, Pei Y. Aplastic osteodystrophy: Follow up after 5 years. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 851 (abstract).
47. Akizawa T, Kinugasa E, Kurihara R, Tsukamoto Y, Kawaguchi Y, Fukagawa M, Kurokawa K. Very high incidence and relatively mild clinical symptoms of dialysis population with hypoparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 1786 (A).
48. Akizawa T, Kinugasa, Akiba T, Tsukamo Y, Kurokawak. Incidence and clinical characteristics of hypoparathyroidism in dialysis patients. *Kidney Int* 1997; 52 (Suppl. 62): 572-4.
49. Akizawa T, Kinugasa E, Kurihara S, Kurokawa K. Parathyroid hormone deficiency is an indicator of poor nutritional state and prognosis in dialysis patients. *J Amer J Nephrol* 1999; 10: 615 A.
50. Block G, Hubert Shearon T, Levine N, Port F. Association of serum phosphorus and calcium phosphorus product with mortality risk in chronic hemodialysis patients. A national study. *Am J Kidney Dis* 1996; 31: 607-17.
51. Slatopolsky E, Burke S, Dillon M, an the Renagel study group. Renagel<sup>®</sup>, a non absorbed calcium and aluminum free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. *Kidney Int* 1999; 55: 299-307.
52. Chertow G, Burke S, Dillon M, Slatopolsky E, for the Renagel<sup>®</sup> study group. Long term effects of sevelamer hydrochloride on the calcium phosphoate product and lipid profile on haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2907-14.
53. Hergesell O, Ritz E. Stabilized polynuclear iron hydroxide is an efficient oral phosphate binder in uremic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 863-7.
54. de Broe. Communication personnelle. 1999.
55. Popovtzer M, Levi J, Bar-Khayim Y, Shasha S, Bernheim J, Chaimovitz C, Bab I. Assessment of combined 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> and 1(OH)D<sub>3</sub> therapy for uremic bone disease. Report of the Collaborative Israeli Multicenter Trial. *Bone* 1992; 13: 369-77.
56. Tan A, Jr, Levine B, Mazess R, Kylo D, Bishop C, Knutson J, Kleiman K, Coburn J. Effective suppression of parathyroid hormone by 1 $\alpha$  hydroxyvitamin D<sub>2</sub> in hemodialysis patients with moderates to severe secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1997; 51: 317-23.
57. Martin K, Gonzalez E, Gellens M, Hamm L, Abboud H, Lindberg J. 19-Nor-1 $\alpha$ 25-Dihydroxyvitamin D<sub>2</sub> (Paricalcitol) safely and effectively reduces the levels of intact parathyroid hormone in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1427-32.
58. Kurokawa K, Akizawa T, Suzuki M, Akiba T, Ogata E, Slatopolsky E. Effect of 22-oxacalcitriol on hyperparathyroidism of dialysis patients: Results of a preliminary study. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (Suppl. 3): 121-4.
59. Akiba T, Marumo F, Owada A, Kurihara S, Inoue A, Chida Y, Ando R, Shinoda T, Ishida Y, Ohashi Y. Controlled trial of Falecalcitriol versus alfacalcidol in suppression of parathyroid hormone in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 238-46.
60. Cunningham J. Utilisation de la vitamine D et de ses dérivés dans l'insuffisance rénale chronique, *Actualités Néphrologiques de l'hôpital Necker*. Edité par JP Grunfeld. Paris: Flammarion Med Sci. ed., 1999; 163-74.
61. Monier-Faugère M, Geng Z, Friedler R, Qi Q, Kubodera N, Slatopolsky E, H. Malluche H. 22-oxacalcitriol suppresses secondary hyperparathyroidism without inducing low bone turnover in dogs with renal failure. *Kidney Int* 1999; 55: 821-32.
62. Wada M. Calcium receptor and calcimimetics. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999; 8: 429-33.
63. Silverberg S, Bone H, Marriott T, Locker F, Bilezikian J. Short term inhibition of PTH secretion by calcium-receptor antagonist in patient with primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 1997; 20: 1506-10.
64. Antonsen J, Sherrard D, Andress D. A calcimimetic agent acutely suppresses PTH levels in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1998; 53: 223-7.
65. Wada M, Nagano N, Furuya Y, Chin J, Nemeth E, Fox J. Calcimimetic NPS R-568 prevents parathyroid hyperplasia in rats with severe secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2000; 57: 50-8.
66. Wada M, Ishii H, Furuya Y, Fox J, Nemeth E, Nagano N. NPS R-568 suppresses parathyroid cell proliferation in rats with renal insufficiency. *J Clin Invest* 1998; 100: 2977 – 83.