

# L'ostéodystrophie rénale

DIU de Néphrologie Pédiatrique

23 Mai 2007

Aurélia Liutkus

[aurelia.liutkus@chu-lyon.fr](mailto:aurelia.liutkus@chu-lyon.fr)

# Plan

- Physiopathologie
- Clinique
- Prévention et traitement –  
Recommandations européennes
- Conduite pratique du traitement

# La physiopathologie

Renal Bone Disease, Disorders of Divalent Ions,  
and Nephrolithiasis.

Martin et al. Neph-SAP 2007

# La PTH

- iPTH: « intact » (1-84): forme active de référence
- Fragments PTH: amino terminal
  - Fragments en 7 (principal), début entre 4-15
  - accumulation en IRC
  - activité potentielle
- Variabilité en fonction des kits de dosage.

Souberbielle et al:

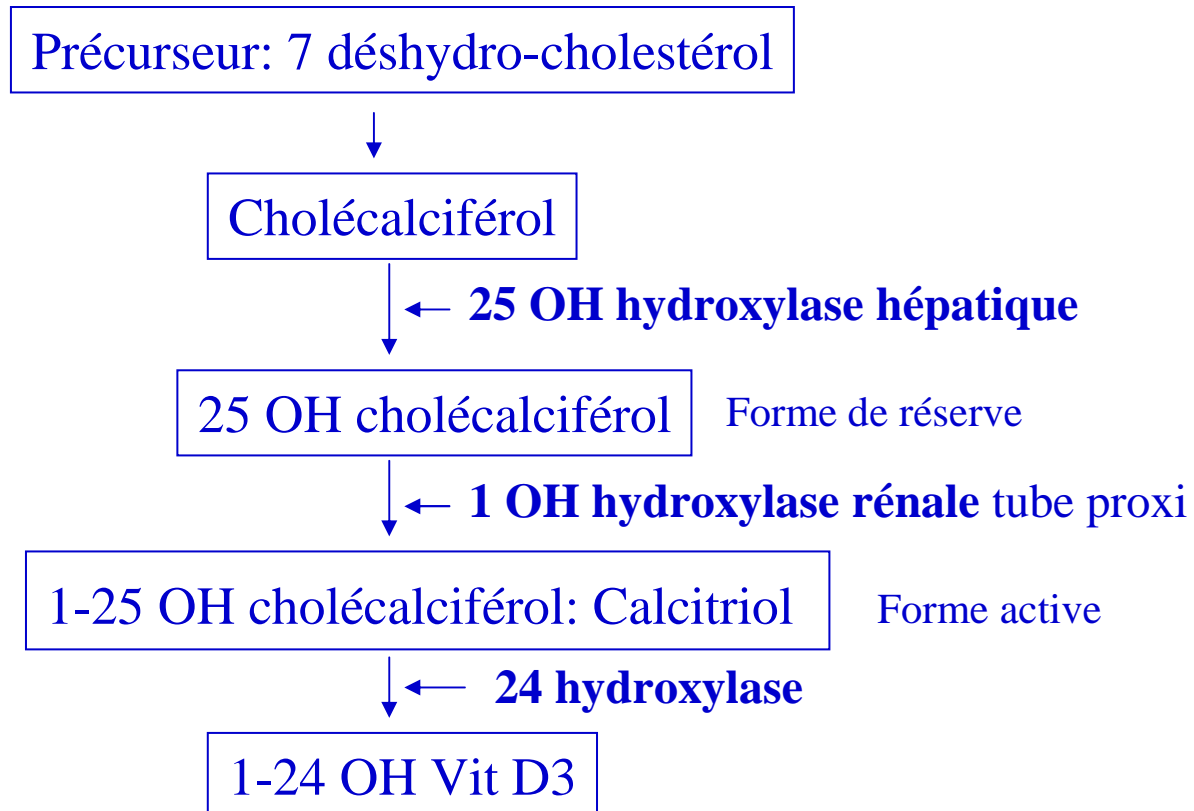
- Test: 15 kits
- Variabilité iPTH –45% à +123%

- **Activité: Hormone hypercalcémiante**
  - Stimulation de la résorption osseuse: libération Ca et Pi
  - Augmentation de la réabsorption rénale du Ca
  - Inhibition de la réabsorption tubulaire du Pi

# La Vitamine D

Tian et al NDT 2007 22: 321-8

- Contenu alimentaire faible
- Source principale endogène



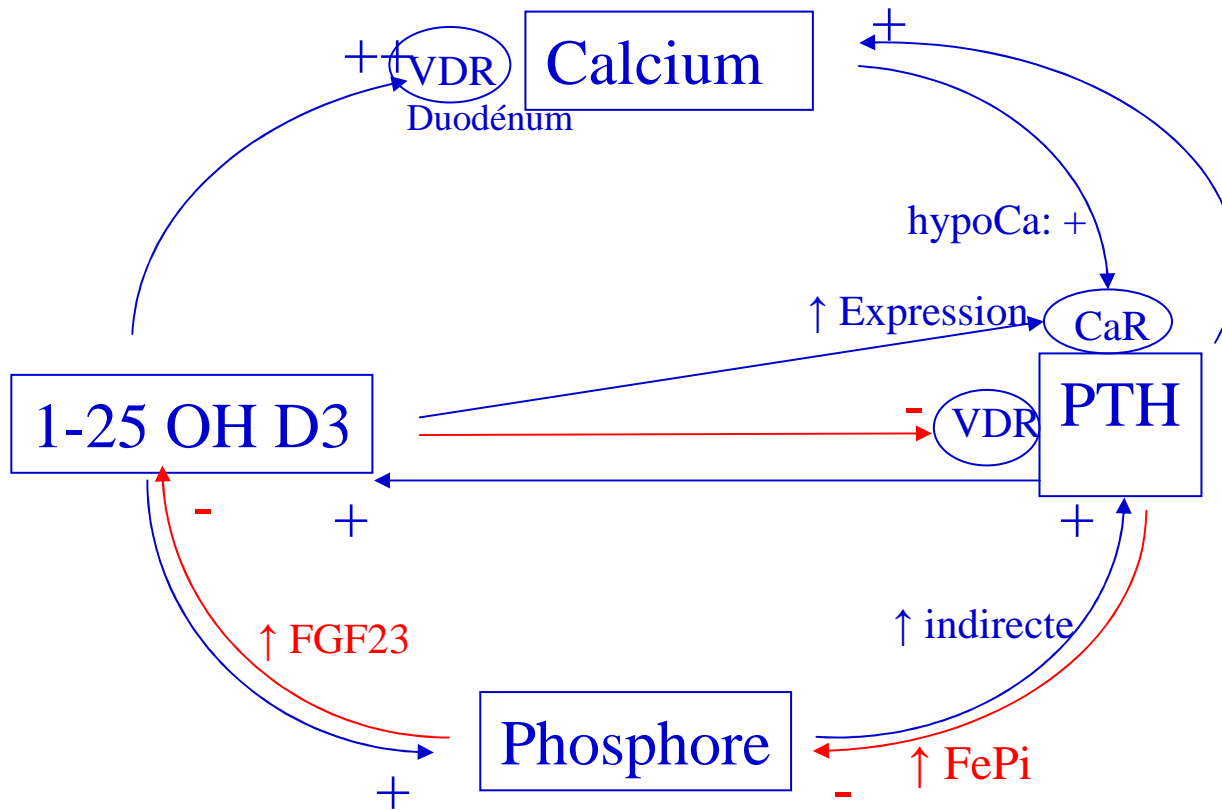
- Action via le VDR: récepteur nucléaire
  - VDR présent > 30 tissus: os, intestin, rein, paraT, lympho T, cellules béta
- Activité: hormone hypercalcémiante
  - Stimulation absorption digestive Ca +++ (transport actif) et Pi
  - Régulation PTH: action bivalente
    - ↓ Transcription gène PTH
    - Mais ↑ transcription CaR
  - Carence en Vit D:
    - Défaut absorption Ca: hypocalcémie
    - Stimulation de la PTH via l'hypocalcémie >> effet direct Vit D sur parathyroïde

- Action rénale: modèle murin
  - Inhibition de la prolifération mésangiale, glomérulosclérose; albuminurie
  - Diminution de la perte et hypertrophie podocytaire
  - Inhibition de la fibrose interstitielle
- Régulation de l'inflammation
  - ↓ TGF b
  - ↓ NF-kB: facteur de transcription nucléaire: régulation des gènes des cytokines, chémokines, facteurs de croissance
  - TNF a, IL2, IL6

- Protection cardio-vasculaire
  - Vit D → ↑ CaxP → calcification vx, mais:
  - Effet anti-prolifératif sur cellules myocardiques
  - Régulation SRA: inhibition production rénine
- ⇒ Déficit en Vit D: facteur de risque de mortalité cardio-vx
  - Teng et al, JASN 2005:
    - 1996 – 1999: N=51037, Vit D IV: N=37173
    - Mortalité Vit D= 13,8% contre 28.6
    - Mortalité cardio-vx: 7,6% contre 14,6%
- Sezer et al Transplant Pro 2007: impact du polymorphisme du VDR sur la réponse à rHuEPO

# Mécanismes de régulation

- Quelques évidences
  - Fonction rénale normale
    - PTH: maintien de l'équilibre phosphocalcique
    - Facteurs stimulant la PTH: hypoCa via le CaR, hyperPi: compréhension récente
    - Facteurs inhibant: hyperCa, hypoPi



– Réduction néphronique:

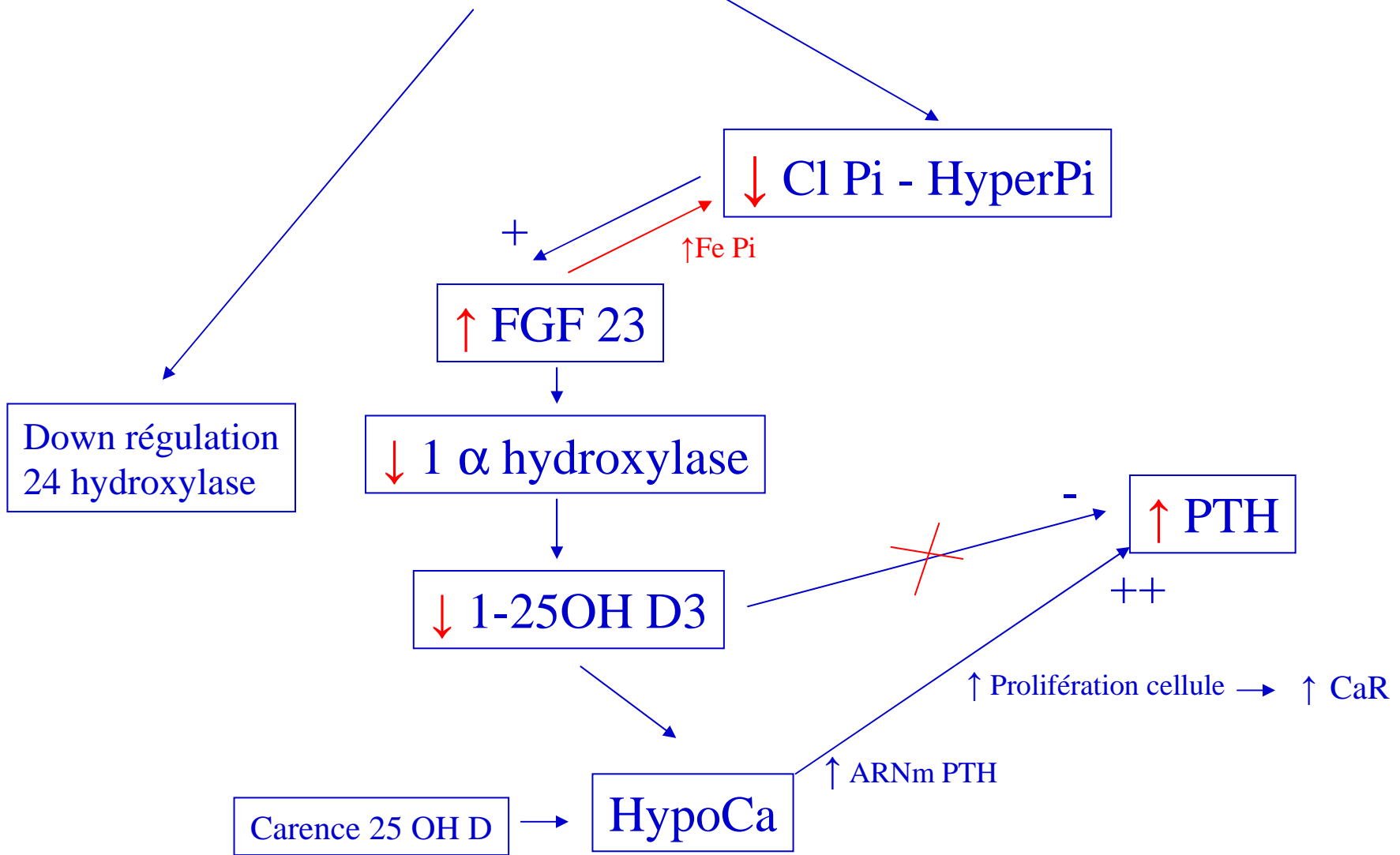
- Diminution de la clairance du phosphore
- Down-régulation du CaR au niveau paraT
- Altération de la vitamine D: diminution d'activité de la 1 alpha hydroxylase rénale et donc de l'absorption digestive du Ca et Pi
- Csq: HyperPi, HypoCa, HyperPTH

# Nouvelles perceptives

- Les phosphatonines: description dans les ostéomalacies tumorales
  - Facteur circulant responsable de:
    - Inhibition de la réabsorption rénale du Pi: internalisation du co-transporteur Na-Pi
    - Altération régulation de la Vit D par inhibition de la 1alpha hydroxylase
    - Inhibition de la minéralisation osseuse
  - Phénotypes identiques dans les rachitismes hypophosphatémiques: existence d'un facteur humoral circulant altérant l'homéostasie Pi

- FGF-23: Fibroblast Growth Factor -23
  - Actions:
    - Réduction de l'activité 1 alpha hydroxylase
    - ↑ Pi excrétion
  - Effet directe sur les ostéoblastes
  - Expression prédominante: ostéocytes, cellules endothéliales, thymus
  - Augmentation en cas d'IRC liée à:
    - HyperPi
    - Diminution de la clairance du FGF 23
    - ↑ Concentration directement liée à la baisse FG malgré contrôle PTH

# Réduction néphronique - IRC



# Le diagnostic clinique

- Différentes formes histologiques
- Signes cliniques
- Signes radiologiques

# Les différentes formes histologiques,

- Intérêt clinique en pédiatrie ? Peu ou pas d'indication de biopsie osseuse
- Ostéite fibreuse: **atteinte la + fqte**
  - Manifestation la + fqte directement liée à une hyperPTH
  - Accélération du turn-over osseux
    - Hyper-résorption ostéoclastique: ↑ surface de résorption
    - Hyperactivité ostéoblastique: ↑ surfaces ostéoblastiques et ostéoïdes
    - Fibrose médullaire

- L'ostéopathie adynamique
  - Diminution du taux de formation osseuse: raréfaction de la trame osseuse, trame osseuse sans activité ostéoblastique ni ostéoclastique
  - Réduction du processus de minéralisation
  - Etiologie
    - Enfant: « surtraitement », « surfreination de la PTH»: débattue!
    - Adulte: aluminium, acidose

- Le rachitisme – ostéomalacie
  - Défaut primaire de minéralisation: ↑↑ Volume ostéoïde
  - Etiologies
    - Déficit Vit D
    - Intoxication aluminium
    - Hypocalcémie
    - Acidose
    - Autres: fluor, pyrophosphates
- Ostéopathie mixte: association OF et OM

# Circonstances d'apparition

- Adulte: apparition stade 3 (FG: 30-59)
- Enfant: apparition précoce: stade 2 (FG < 60)
  - Tubulopathie
    - Acidose
    - Fuite de phosphore
  - Malnutrition

# Signes cliniques

- Anomalies osseuses
  - Cassure staturale
  - Déformation osseuse, tableau similaire aux rachitismes vitamino-résistants
  - Rupture tendineuse spontanée
  - Douleurs osseuses
  - Fractures
- Myopathies proximales
  - Faiblesse musculaire
  - Marche dandinante

- Calcifications des tissus mous: vx, poumon, reins, myocarde, artères coronaires, valves cardiaques
- Atteinte ophtalmique
  - Calcification de la cornée
  - Kératopathie
- Atteinte dermatologique
  - Prurit
  - Ulcération cutanée
  - Nécrose des tissus mous

# Signes radiologiques

- Résorption sous-périostée
- Ostéosclérose
- Retard de la maturation osseuse et des soudures épiphysaires
- Glissement épiphysaire
- Déformations osseuses

## Résorption sous-périostée



Élargissement du cartilage de croissance



## Pseudo-fractures



Ostéopénie, résorption souscorticale  
Bande métaphysaire



Bandes de condensation  
Vertébrales  
Ostéosclérose



- Ostéodensitométrie osseuse: DEXA
  - Pas de consensus dans son intérêt dans l'ODR
  - Information sur le contenu minéral osseux et non turnover
  - Indication du risque de fracture
  - Résultats exprimés en Z-scores: résultats en DS par rapport à la moyenne de la pop de référence
  - Ashraf et al. Ped Néphrol 2004
    - 21 IRC et 44 IRT
    - Ostéopénie: 13/21 IRC et 26/44 IRT
    - Pas de corrélation entre Z scores et PTH, Pi
    - Corrélation entre Z scores et Ca, 25 OH Vit D3
    - Ostéopénie + importante si PTH > 200

# Prévention et Traitement de l'ostéodystrophie chez l'enfant IRC

Recommandations européennes 2005

Pediatr Nephrol 2006 21:151-9

# Monitoring régulier des marqueurs clinique, bio et radio

- Bio: phosphatémie, calcémie, PA, bicar, PTH

**Table 1** Frequency of measurements for biochemical and radiological markers of renal osteodystrophy

| Marker <sup>1</sup>               | Frequency of measurement (every x month) |                           |                              | Target   |
|-----------------------------------|--|---------------------------|------------------------------|--|
|                                   | GFR 59–30                                | GFR 29–15                 | GFR <15, dialysis (Evidence) |  |
| Calcium or ionized calcium        | 6  | 3                         | 1                            | Normal range (corrected calcium) <sup>2</sup><br>Normal range <sup>2</sup>   |
| Phosphate                         | 6  | 3                         | 1                            | Normal range for age band  |
| Calcium phosphorus product        | 6  | 3                         | 1                            | ≤5.0 mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup><br>Target range 3.3–4.4 mmol <sup>2</sup> /l <sup>2, 3</sup>                                      |
| Alkaline phosphatase              | 6  | 3                         | 1                            | Normal range for age band  |
| Serum bicarbonate/<br>base excess | 6  | 3                         | 1                            | Normal range, at least: bicarbonate >22 mmol/l<br>Base excess >–5 mmol/l   |
| Intact PTH/whole PTH              | 6  | 3                         | 1                            | Normal range in moderate CRF (GFR>29 ml/min/1.73m <sup>2</sup> )<br>Up to 2–3 times upper limit of normal in advanced CRF or on dialysis |
| 25-(OH) vitamin D <sub>3</sub>    | As indicated <sup>4</sup>                | As indicated <sup>4</sup> | As indicated <sup>4</sup>    | >20 ng/l   |
| Left hand and wrist X-ray         |  |                           | 6–12                         | No radiological signs of hyperparathyroidism<br>No Looser zones or osteopenia  |

Calcium: mmol/l in mg/dl: ×4, phosphate mmol/l in mg/dl: ×3.0969; calcium phosphorus product mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup> in mg<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>: ×12.387. <sup>2</sup> Corrected calcium (mg/dl) = measured calcium concentration (mg/dl) + 0.8 × [4-measured albumin concentration (g/dl)]; corrected calcium (mmol/l) = measured calcium concentration (mmol/l) + 0.2 × [4-measured albumin concentration (g/dl)]. <sup>3</sup> Depending on age. <sup>4</sup> Only in patients with suspected vitamin D deficiency

# La PTH

- Objectif: 2-3 fois la limite supérieure: 150-300
  - PTH normale ou basse: turn-over osseux bas: os adynamique
  - PTH cible: stimulation du turnover osseux par résistance osseuse à la PTH en IRC
  - Discutable
- Expérience à Lyon: objectif normalisation de la PTH avec croissance conservée

- Bone mineral density in children with CRF  
Pediatr Nephrol 2007 Rees et al.
  - 07/01 et 01/03, N=64
  - Objectif: étude croissance avec un objectif de PTH Nle
  - Age médian: 10 a, FG < 60, FG médian: 31, 52% IRC depuis la naissance, 13% AE
  - Absorptiométrie: Z-score médian normal, 8% < -2SDS
  - Pas de corrélation entre Z-score et PTH, carbonate de calcium, Vit D

# La phosphorémie

- Normalisation de la phosphorémie en fonction de l'âge!!

| Phosphorémie | mmol/l    |         | mg/dl   |
|--------------|-----------|---------|---------|
| 0-5 j        | 1,55-2,65 | X 3,096 | 4,8-8,2 |
| < 3m         | 1,55-2,4  |         | 4,8-7,4 |
| <1 a         | 1,55-2,2  |         | 4,8-6,8 |
| 1-4 a        | 1,29-2,2  |         | 4-6,8   |
| 5-11 a       | 1,19-2,1  |         | 3,7-6,5 |
| 12-18 a      | 1,1-1,9   |         | 3,4-5,9 |

- Contrôle du produit **CaxP** < **5 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>** (ou 60 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>)

# L'acidose métabolique

- Acidose chronique: ↑ résorption osseuse
- IRT: optimisation de l'épuration par HD: variation de la concentration en bicarbonate des bains de dialyse, DP: alcalose chronique
- Utilisation de bicarbonate de sodium

# Conduite pratique du traitement

Les différentes armes thérapeutiques

Stratégies thérapeutiques

# Les chélateurs du phosphore

- **Alimentation: restriction phosphore**
- **Gel d'aluminium C.I chez l'enfant**
- **Acétate de calcium**
  - Pouvoir de chélation > carbonate Ca, indépendant pH
  - Non disponible

- Carbonate de Calcium:
  - **40% de calcium élément**
  - Limite sup d'apport calcium élément: 2 à 2,5 gr/j chez un enfant de 4 ans (adulte 2 gr/j)
  - Maintien d'une balance calcique +: + 200-300 mg
  - Posologie de départ: 1gr/m<sup>2</sup> ou 50 mg/kg/j
    - 0-1 a: 1-2 x 500 mg/j
    - 1-4a: 2-3x500 mg/j
    - 5-8: 3-4X500 mg/j
    - 9-18a: 5x500 mg/j
  - Prise au cours des repas
  - Coût très faible: quelques euros

- Sevelamer: Renagel®
  - Gel de 800 mg: 180 cp: 210 euros
  - Dissolution difficile et lente, gel
  - Acidose, troubles digestifs
  - Mathew JASN 2007:
    - **diminution des calcifications vasculaires**
    - Action osseuse: stimulation des ostéoblastes, formation osseuse
  - Fixation des acides biliaires: ↓ cholestérolémie (LDL avec HDL stable)

- Carbonate de lanthane: Fosrenol ®:
  - Posologie identique carbonate de Ca
  - Cp à croquer: 250, 500, 750 et 1000 mg
  - Accumulation osseuse: turn-over lent de 5-10 ans, recul de 3 ans, pas d'étude chez l'enfant: os en croissance: précaution ++
  - Toxicité cardiaque: ↑ QTc à 2 ans de recul
  - Toxicité neurologique:
    - Convulsions
    - Encéphalopathie: pop chinoise exposée naturellement aux lanthanides Feng et al Toxicology letters 2006
  - Réduction en poudre, absence de goût
  - Utilisation prudente +++

# Vit D et différents analogues

- Correction d'une carence en 25 OH D
- 1- 25 OH D3: Rocaltrol
- 1 OH D3: alfacalcidol: Unalfa®
  - Indication
    - PTH élevée en IRC
    - PTH > 2-3 NI en IRT avec phosphore < 2 mmol/l
  - Posologie départ (idem PO ou IV):
    - 20-40 ng/kg/j - 0.1 à 0.75 µg/j, prise le soir (↓ risque hyperCa)
    - IV: 3 fois/sem après HD: 0,5 à 1,5 µg en fonction PTH
  - Risque accrue d'hyperCa si forte poso intermittente ou IV

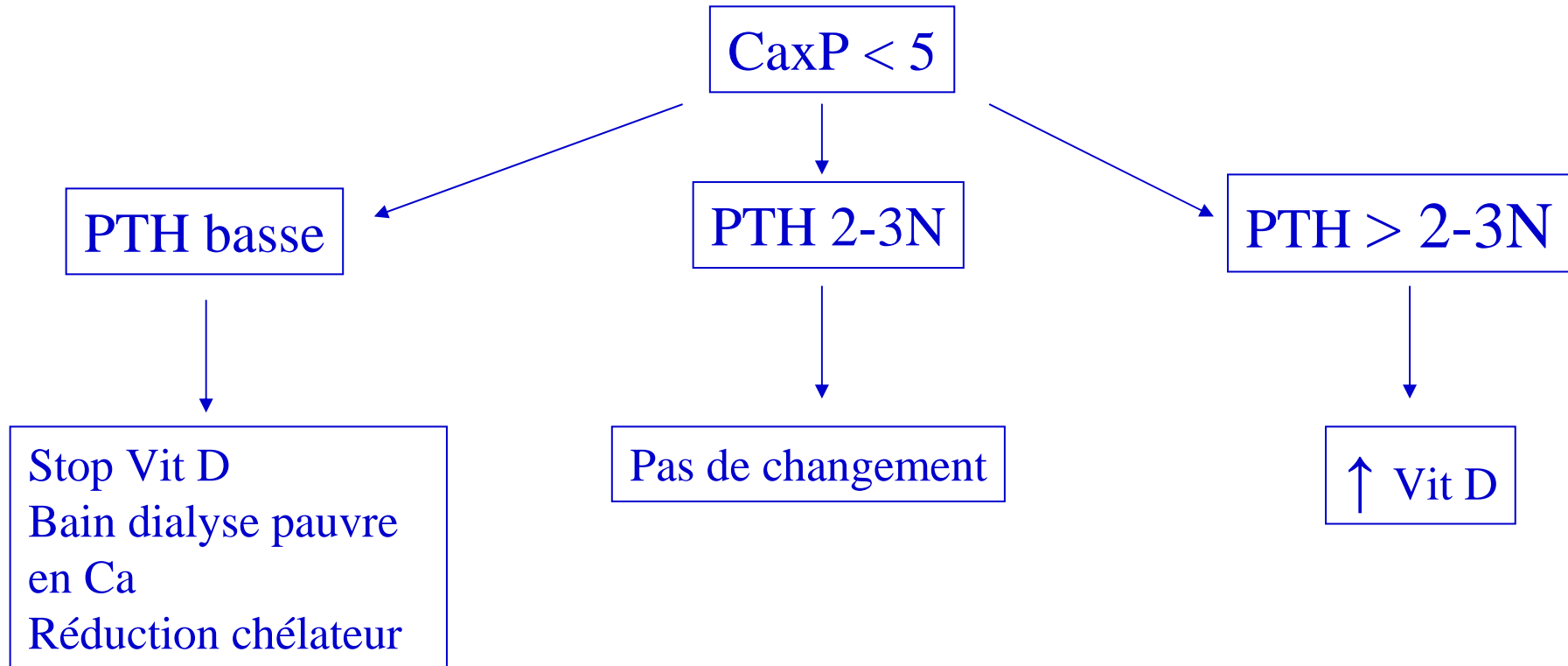
- **Nouvel analogue sélectif Vit D: doxercalciferol, paricalcitol (USA), 22-oxa-calciferol (Japon):** Brown J Steroid Biochem Mol Biol 2007
  - Agoniste spécifique VDR parathyroïde: inhibition de la transcription gène de la PTH et hyperplasie parathyroïde
  - Activité moins hypercalcémiant que 1-25 OH D3: peu d'effet sur le VDR digestif
  - Amélioration survie IRT adulte
  - Mittman et al Kidney Int 2006:
    - N=73 HD, durée 6m
    - Réduction calcémie, CaxP, PTH

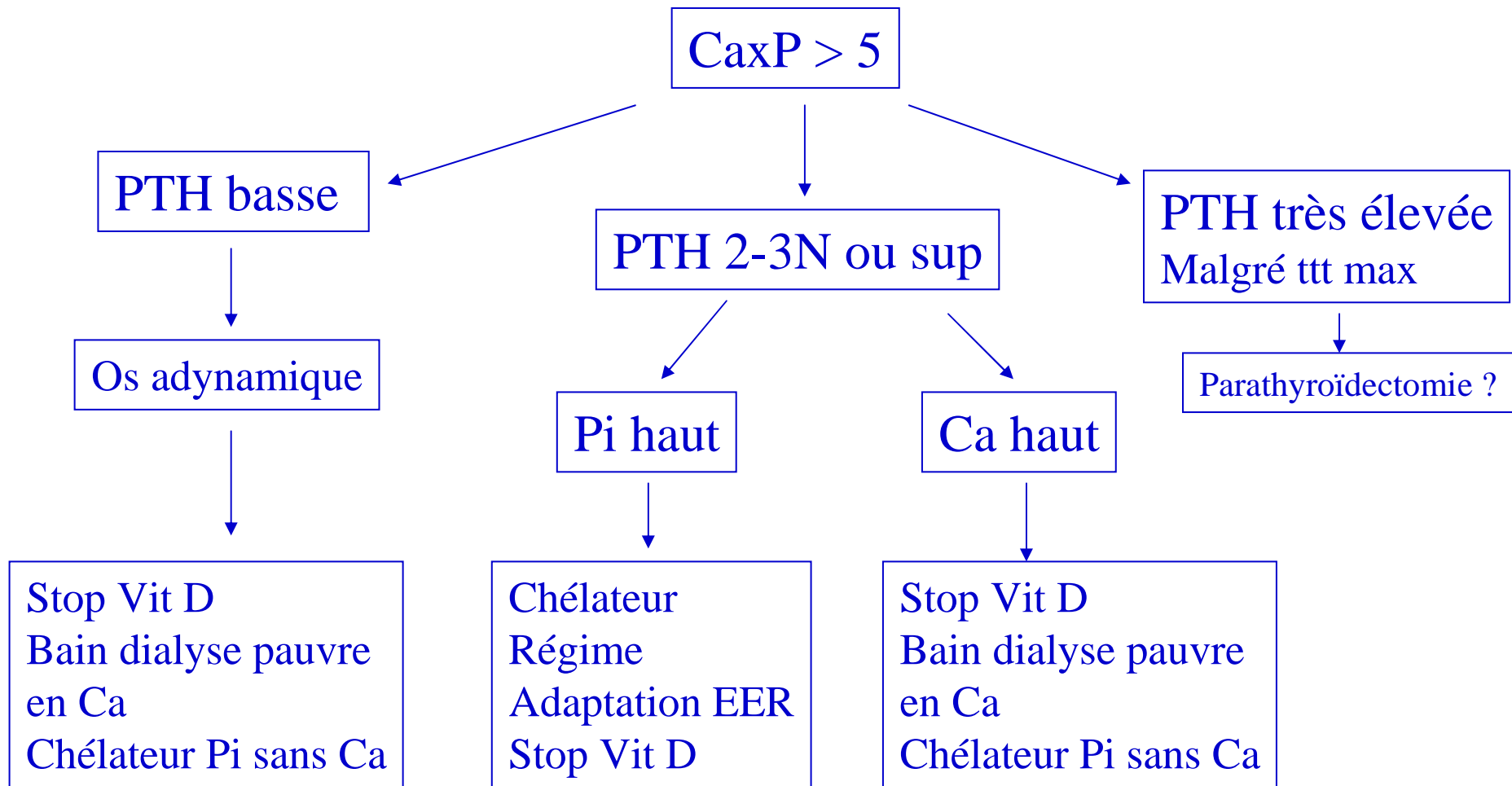
- **Calcimimétique: cinacalcet Mimpara®**
  - Activateur du calcium Récepteur présent à la surface de la cellule principale de la parathyroïde
  - Agent calcimimétique:
    - Baisse direct de la PTH en ↑ sensibilité du CaR extracellulaire
    - ↓ PTH et calcémie.
  - Cp pelliculé 30 – 60 – 90 mg, prise au cours des repas (↑ biodisponibilité), 28 cp de 30 mg: 218 euros
  - Poso de départ adulte: 30 mg → 180 mg/j
  - Surveillance Ca 1 sem après début ttt et à chaque modification
  - Métabolisme hépatique (CYP3A4, 1A2 (fumeur)), inhibiteur du CYP2D6
  - Pas d'étude chez l'enfant

- Parathyroïdectomie
  - Indication dans les hyperparaT tertiaires: réfractaires à l'ensemble des thérapeutiques bien conduites:
    - Forte dose de Vit D
    - Signes radiologiques
    - HyperCa et phosphorémie Nle
    - CaxP augmenté
  - Parathyroïdectomie subtotale ou auto-transplantation
  - Indication de plus en plus limitée

- IRT: optimisation de l'épuration
  - DP:
    - Epuration volume et temps dépendante H4: ratio Plasma/Dialysat: 0.5-0.6 (urée: ratio=1)
    - Cycle long: cycle de jour, intérêt des eicodextrines
  - HD: décroissance initiale rapide puis épuration lente. Capacité d'épuration directement liée à la durée ou la fqce des séances

# Stratégies thérapeutiques





# Conclusion

- CaxPi: intérêt constant du Néphro pédiatre
- Surveillance intensive, objectif strict
- Rôle de prévention cardio-vasculaire: nos patients deviennent adultes!
- Arsenal thérapeutique important, médecine économique