

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE MEDECINE

Année 2011-2012

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES DE RHUMATOLOGIE

par

Marie-Sophie DUTERTRE SÉQUEVAL

née le 11 février 1984 à Lesquin

Présentée et soutenue publiquement le 23 avril 2012

ETUDE TRANSVERSALE DU METABOLISME MINERAL ET OSSEUX
D'UNE POPULATION DE PATIENTS HEMODIALYSES

AU CHU DE NANTES

Président : Monsieur le Professeur Y. Maugars

Directrice de thèse : Madame le Docteur P. Guillot

ABRÉVIATIONS

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

KDIGO : Kidney Disease : Improving Global Outcomes

K-DOQI : Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

IMC : Indice de Masse Corporelle

PTH : Parathormone

P1NP : Peptide N-terminal du procollagène de type I

P1CP : Peptide C-terminal du procollagène de type I

CTX : C-télopeptide du collagène de type 1

PALos : Phosphatases Alcalines Osseuses

OC : Ostéocalcine

TRAP5b : Phosphatase Acide Tartrate Résistante 5b

OPG : Ostéoprotégérine

RANK : Receptor Activator of Nuclear Factor kB

DMO : Densité Minérale Osseuse

HTA : Hypertension Artérielle

IC : Indice de Confiance

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
GÉNÉRALITÉS.....	3
1 Caractéristiques des patients dialysés	3
1.1 Epidémiologie.....	3
1.2 Incidence.....	4
1.3 Prévalence	4
2 Augmentation du risque fracturaire dans cette population	6
3 Facteurs de risque de fracture identifiés	7
4 Les marqueurs biologiques	8
5 Densitométrie osseuse chez les dialysés.....	12
5.1 Définition	12
5.2 Difficultés d'application du modèle chez les dialysés.....	13
5.3 Densitométrie osseuse et risque fracturaire.....	15
6 Les calcifications vasculaires.....	15
6.1 Différents types de calcifications.....	16
6.2 Mécanismes de formation.....	17
6.3 Facteurs de risque de progression des calcifications.....	18
6.4 Calcifications vasculaires et risque fracturaire.....	18
6.5 Moyens diagnostiques.....	19
7 Biopsie osseuse.....	19

MATÉRIEL ET MÉTHODE..... 22

1	Type d'étude.....	22
2	Population étudiée.....	22
	2.1 Critère d'inclusion.....	22
	2.2 Critère d'exclusion.....	23
3	Paramètres étudiés.....	23
	3.1 Données cliniques.....	23
	3.2 Bilan biologique.....	25
	3.3 Radiographie standard.....	26
	3.4 Ostéodensitométrie.....	26
	3.5 Score de calcifications vasculaires.....	27
	3.6 Biopsie osseuse.....	27
4	Analyse statistique.....	28

RÉSULTATS..... 29

1	Données cliniques de la population générale.....	29
2	Données biologiques de la population générale.....	32
3	Radiographies du rachis dorso-lombaire.....	33
4	Résultats de l'ostéodensitométrie.....	34
5	Score de calcifications vasculaires	35
6	Patients avec au moins une fracture vertébrale	37
	6.1 Données cliniques	37
	6.2 Données biologiques	39
	6.3 Données de l'ostéodensitométrie	41
	6.4 Score de calcifications vasculaires	41
7	Biopsie osseuse	41

DISCUSSION.....	43
1 Analyse de la composition de la population de l'étude.....	43
2 Analyse des résultats.....	44
2.1 Le bilan phospho-calcique	44
2.2 Lien entre la parathormone et la fragilité osseuse.....	44
2.3 Densitométrie osseuse au tiers distal du radius.....	45
2.4 Association entre l'OPG et les calcifications vasculaires.....	46
2.5 Calcifications vasculaires et calcimimétique.....	47
3 Les données manquantes.....	48
CONCLUSION.....	50
ANNEXES.....	51
BIBLIOGRAPHIE	54

INTRODUCTION

L'insuffisance rénale chronique est définie par une diminution de la filtration glomérulaire (DFG) en rapport avec une réduction permanente et définitive du nombre de néphrons fonctionnels. A la suite des recommandations nationales (ANAES 2002) et internationales, l'insuffisance rénale chronique (IRC) est définie par une réduction de la filtration glomérulaire, estimée inférieure à 60mL/min -selon la formule de Cockcroft-, pendant plus de 3 mois. L'IRC terminale nécessite, pour assurer la survie du patient, la mise en œuvre de techniques de suppléance. L'hémodialyse -ou rein artificiel- est la technique d'épuration extra-rénale la plus répandue. Le sang est filtré à travers une membrane artificielle au cours de séances durant en moyenne 4 heures, et qui se renouvellent, en général, 3 fois par semaine. Cependant, l'hémodialyse ne permet d'obtenir qu'un équilibre imparfait puisque la fonction rénale apportée par la dialyse équivaut environ à 15% de la fonction rénale normale.

A l'état physiologique, le rein remplit trois fonctions principales :

- L'excrétion des déchets
- Le maintien de l'équilibre hydro-électrolytique
- Une fonction endocrine par la production d'érythropoïétine et de calcitriol, notamment

De façon précoce (clairance < 60mL/min), l'altération du capital néphronique entraîne des perturbations du métabolisme phosphocalcique regroupées précédemment sous le terme d' « ostéodystrophie rénale ». Actuellement, depuis la conférence des *Kidney Disease : Improving Global Outcomes* (KDIGO) publiée en 2006 (S. Moe et al. 2006), on parle de *Chronic Kidney Disease and Bone Mineral Disorder* (CKD-MBD), c'est-à-dire des Troubles du métabolisme Minéral et Osseux associés aux Maladies Rénales Chroniques (TMO-MRC) pour décrire:

- Les troubles du métabolisme du calcium, du phosphore, de la PTH ou de la vitamine D
- Les anomalies du renouvellement osseux, de sa minéralisation, de son volume, de sa solidité

- Les calcifications extra-squelettiques (vasculaires ou des tissus mous)

Ces modifications métaboliques sont associées à une augmentation de la mortalité et de la morbidité des patients hémodialysés (Block et al. 2004). Différentes études ont permis de souligner, notamment, l'augmentation du risque fracturaire dans cette population (Alem et al. 2000).

Par extension, l'évaluation des TMO-MRC doit donc s'attacher à définir ces différents points :

- Les anomalies biologiques
- L'ostéodystrophie rénale (c'est-à-dire les anomalies histologiques de l'os)
- Les calcifications vasculaires

Initialement, l'objectif du travail a été de déterminer s'il était possible de définir le type d'ostéodystrophie par une association de marqueurs biologiques et radiologiques chez les patients hémodialysés chroniques. Cependant, les biopsies osseuses -gold standard indispensable- n'ayant pu être réalisées, nous avons recentré l'étude sur la description de ces anomalies du métabolisme minéral et osseux, à un instant donné, d'une population de patients hémodialysés au CHU de Nantes.

CHRONIC KIDNEY DISEASE— MINERAL AND BONE DISORDER

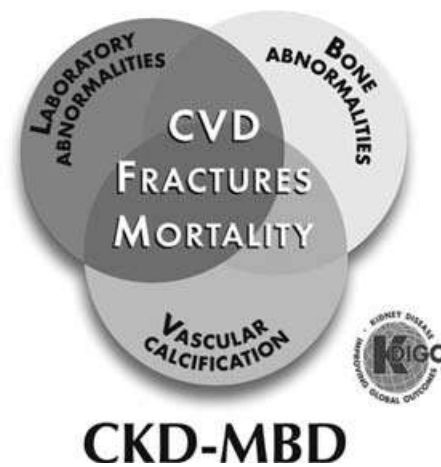


Schéma représentant le concept de Trouble du métabolisme Minéral et Osseux liés aux Maladies Rénales Chroniques défini par les KDIGO.

GÉNÉRALITÉS

4 Caractéristiques des patients dialysés

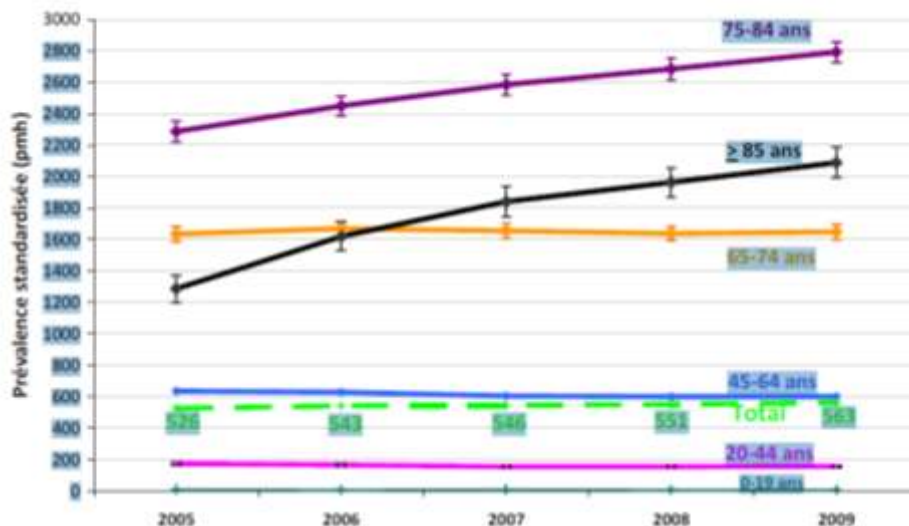
Le Réseau Epidémiologique et Information en Néphrologie (REIN 2009) est un registre basé, en 2009, sur 20 régions françaises. Il a pour objectif de décrire, de façon exhaustive, les modalités des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique en France, et les caractéristiques de la population traitée.

4.1 Epidémiologie

Selon le rapport REIN, environ 37 500 personnes étaient traitées par dialyse en France, en 2009. On estime que le nombre de patients, présentant une IRC terminale et nécessitant un traitement de suppléance, augmente de 4% par an environ (Figure 1).

Au 31 décembre 2007, le coût de la prise en charge de 61 000 patients traités pour IRC terminale a été estimé à plus de 4 milliards d'euros qui se répartissent à près de 77% pour l'hémodialyse, 5% pour le traitement sous dialyse péritonéale et 18% pour la greffe de rein (Haute Autorité de Santé 2010).

Figure 1 : Prévalence standardisée des patients dialysés (Rapport REIN 2009)



4.2 Incidence

En 2009, en France, environ 9 400 personnes ont commencé une dialyse. Les patients incidents étaient en majorité des hommes (63%). L'âge médian des patients à l'initiation du traitement était de 70,2 ans. L'incidence augmentait avec l'âge : 60% des patients incidents avaient plus de 65 ans, 38% avaient plus de 75 ans. On observe, en France, une stabilisation de l'incidence de l'insuffisance rénale chronique terminale chez les personnes de moins de 75 ans. L'augmentation de l'incidence des patients de plus de 75 ans est multifactorielle :

- Le vieillissement de la population
- La diminution des risques compétitifs (baisse de la mortalité cardio-vasculaire)
- Un accès plus large à la dialyse de patients de plus en plus âgés
- Décalage vers des âges plus élevés de la survenue de l'insuffisance rénale

Parmi l'ensemble des patients incidents pour 2009, on observe trois principaux types de néphropathies : hypertensives et vasculaires (24%), liées au diabète (22%), et les glomérulonéphrites primitives dans 12% des cas.

4.3 Prévalence

En 2009, la prévalence brute de la dialyse était de 585 par million d'habitants. Dans l'ensemble, le taux de prévalence était 1,6 fois plus élevé chez les hommes que chez les femmes. La prévalence de la dialyse augmente avec l'âge puisque 61% des malades en dialyse avaient plus de 65 ans et 38% avaient plus de 75 ans. L'âge médian des patients était de 70,5 ans.

A l'initiation du traitement de suppléance :

- 41% des nouveaux malades avaient un diabète dont 8% un diabète de type 1.

- Plus d'un malade sur deux avait au moins une comorbidité cardiovasculaire : 81% des malades avaient des antécédents d'hypertension artérielle, 21% étaient obèses, 13% des hommes et 7% des femmes étaient des fumeurs actifs.
- Une insuffisance respiratoire chronique était présente chez 13% des malades.
- Un cancer ou une hémopathie évolutifs étaient déclarés chez 11% des malades.
- La fréquence de l'hépatite virale ou de la cirrhose était relativement faible : 88 malades étaient infectés par le virus de l'hépatite B (1,1%) et 120 du virus de l'hépatite C (1,5%). 70 malades étaient porteurs du virus VIH (0,9%), dont 30 au stade SIDA.

A l'initiation du traitement de suppléance, au-delà de 75 ans, 86% des malades avaient au moins une comorbidité et 19% des nouveaux patients nécessitaient une aide partielle ou complète pour marcher.

Dans le rapport REIN 2009, l'indice de masse corporelle des patients en dialyse était en moyenne de $25,3 \pm 5,3$ kg/m² (médiane 24,6 kg/m²). 7% étaient maigres (IMC inférieur à 18,5 kg/m²), par contre, 46% étaient obèses ou en surpoids.

La probabilité de survie des patients était fortement liée à l'âge. La survie à 3 ans des patients démarrant un traitement de suppléance à plus de 75 ans était de 44%. A partir de 60 ans, l'espérance de vie des patients dialysés était environ 3 fois moins élevée que celle de la population générale. Toutes modalités de traitement confondues, la probabilité de survie des patients insuffisants rénaux chroniques arrivant au stade terminal est de 83% à 1 an, 64% à 3 ans et 45% à 6 ans.

5 Augmentation du risque fracturaire chez les patients hémodialysés

Les fractures du col fémoral constituent un problème majeur de santé publique. En France, en 2007, dans la population générale, l'incidence de ces fractures est de 4,21 pour 1000 chez les 55 ans et plus. Elle est 2,5 fois plus importante chez la femme que chez l'homme. Les fractures du col fémoral entraînent une surmortalité importante avec un taux brut de mortalité de 7,7% chez l'homme contre 3,7% chez la femme au cours de l'hospitalisation initiale (DREES 2010). Aux USA, on compte 300 000 fractures du col fémoral pour un coût de 1 000 milliards de dollars.

Pour les patients dialysés de type caucasien, l'incidence globale de fracture du col fémoral, appariée pour l'âge, le sexe, et la race, est 4 fois plus importante que dans la population générale. Le risque relatif global est de 4,44 (IC 95%, 4,16 à 4,75) chez l'homme et de 4,40 (IC 95%, 4,17 à 4,64) chez la femme par rapport à la population générale. Le risque relatif de fracture est plus important dans les populations les plus jeunes. Ce risque augmente en fonction de l'ancienneté en dialyse (Alem et al. 2000).

Concernant les fractures vertébrales, l'équipe d'Atsumi (Atsumi et al. 1999) a décrit une fréquence de 20,9% de fractures vertébrales sur une cohorte de 187 hommes (âge moyen 54,2 ans +/- 8,8) dialysés au Japon, soit 3 fois supérieure à celle d'une population de même âge sans insuffisance rénale.

Une étude plus récente, internationale, vient préciser l'incidence annuelle des fractures de tout type et des fractures de hanche chez les patients hémodialysés participant à la phase 2 de l'étude DOPPS *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study* (Jadoul et al. 2006). L'incidence annuelle des fractures de tous types confondus est de 2,6% et celle des fractures de hanche est de 0,89% (pour un âge moyen d'environ 60 ans). Dans la population générale des 12 pays de l'étude DOPPS, l'incidence annuelle des fractures de hanche, pour un âge compris entre 60 et 65 ans, varie de 0,07 à 0,22% contre 0,49 à 1,57% chez les hémodialysés.

Comme pour la population générale (Center et al. 1999), le lien entre les fractures ostéoporotiques et la mortalité est établi. On estime que le risque relatif moyen de mortalité associé au fracture du col fémoral est de 1,99 (IC: 95%, 1,91 à

2,07; $P < 0.001$) (Mittalhenkle, Gillen, et Stehman-Breen 2004). Dans cette étude américaine basée sur les données de l'USRDS *United States Renal Data System*, la survie médiane des patients dialysés et fracturés est de 289 jours (IC 95% : 275 à 302) contre 714 jours (IC 95%: 697 à 732) pour les patients appariés pour l'âge, les antécédents cardio-vasculaires, et la durée de dialyse. Dans cette série, le risque de mortalité dans l'année qui suit une fracture de hanche chez un dialysé atteint 50%.

De même pour les fractures vertébrales, Rodriguez-Garcia et col. ont montré une association entre l'existence de fracture vertébrale et la mortalité chez les femmes hémodialysées (Rodríguez-García et al. 2009).

6 Facteurs de risque de fracture identifiés

Plusieurs facteurs de risque indépendants de fracture chez le dialysé sont identifiés (Jadoul et al. 2006) :

- un âge avancé
- le sexe féminin
- la race blanche
- l'indice de masse corporelle bas
- l'ancienneté en dialyse
- un antécédent de transplantation rénale
- une hypo-albuminémie
- un taux élevé de parathormone ($PTH > 900 \text{pg/mL}$)
- un traitement par benzodiazépine, analgésique opiacé, ou antidépresseur ISRS
- l'existence d'une maladie vasculaire périphérique (Stehman-Breen et al. 2000)

Coco et col. qui ont étudié 56 fractures de hanche au sein d'une population de 1 272 patients hémodialysés, ont trouvé qu'une PTH basse était un facteur de risque, mais ceci n'est pas confirmé par d'autres études (Coco et Rush 2000).

7 Les marqueurs biologiques

A l'état physiologique le rein remplit une triple fonction :

- Fonction de régulation hydro-électrolytique
- Fonction endocrine par la production d'érythropoïétine et de calcitriol
- Fonction excrétrice de déchets

L'insuffisance rénale chronique a donc un impact majeur sur le métabolisme phospho-calcique. La diminution de la synthèse du calcitriol entraîne une baisse de la calcémie par la diminution de l'absorption intestinale du calcium. Par ailleurs, la réduction du capital néphronique engendre une diminution de sa réabsorption tubulaire. On constate également une hyperphosphorémie par diminution de l'excrétion tubulaire du phosphore. Ces anomalies sont compensées par une augmentation de la production de parathormone (PTH). Mais, parallèlement, on constate un dysfonctionnement de la glande parathyroïde de sorte qu'un taux de calcium ionisé plus élevé est nécessaire pour freiner la production de PTH. En effet, les cellules parathyroïdiennes deviennent moins sensibles au calcium du fait de la diminution de l'expression du récepteur sensible au calcium (CaR) à leur surface (NK Man, 2007)

L'os, tissu vivant, est en remodelage permanent. Son état résulte de la synthèse de l'activité de formation (liée aux ostéoblastes) et par l'activité de résorption (liée aux ostéoclastes). En fonction de ces critères, on classe les marqueurs biologiques du métabolisme osseux en deux catégories : les marqueurs de formation et les marqueurs de résorption. (Tableau 1)

Tableau 1 : les marqueurs biochimiques du remodelage osseux (à dosage sérique)

FORMATION	RÉSORPTION
Marqueurs non collagéniques	
PAL osseuse Ostéocalcine	TRAP5b
Marqueurs collagéniques	
P1NP P1CP	CTX

La parathormone, synthétisée par la cellule parathyroïdienne, est dégradée par le foie et au niveau des tubules rénaux. La production de la PTH 1-84 (hormone mature) est régulée à différents niveaux (Bacchetta et al. 2007) : par le calcitriol (effet inhibiteur), par la calcémie (effet inhibiteur), par la phosphatémie et la magnésémie. Le dosage de la PTH intacte -dosage de 2^{ème} génération- (qui correspond à la PTH 1-84 dite « active ») est le dosage qui a été utilisé dans la plupart des études puisqu'on considérait que les autres fragments n'avaient pas d'activité biologique. Ceci est actuellement contesté (Nguyen-Yamamoto et al. 2001). En effet, de nombreux autres fragments sont maintenant identifiés dont le fragment 7-84, le plus abondant. La technique de dosage de deuxième génération est un dosage immunométrique de la PTH 1-84 qui peut, en réalité, reconnaître des fragments 7-84 et ainsi donner un résultat surestimé (Figure 2). La troisième génération de technique de dosage (dosage de la PTH bio-intacte) se veut plus spécifique, mais sa supériorité n'a pas été démontrée. Par ailleurs, Souberbielle et col. ont montré les variations majeures entre les kits de dosage de PTH 1-84 (Souberbielle et al. 2006). A l'échelon collectif, le dosage de PTH 1-84 permet de différencier les patients à haut niveau de remodelage osseux des patients à bas niveau de remodelage osseux lorsque les valeurs sont dans les extrêmes. Il n'est cependant pas possible de préciser le type d'ostéodystrophie pour des valeurs médianes -soit 130 à 500 pg/mL- comme l'ont mis en évidence les études comparant les données biologiques et l'histologie (Barreto et al. 2008) (Qi et al. 1995). On estime que la PTH 1-84 est significativement associée à la mortalité pour des valeurs inférieures à 100 ou supérieures à 300 pg/mL (Tentori et al. 2008).

Figure 2 : Représentation schématique des fragments de la PTH et des sites de reconnaissance des anticorps en fonction des techniques de dosage

C-term PTH			35	84
1-84 PTH	1	7	35	84
7-84 PTH		7	35	84
PTH 2 « intacte »			Y	Y
PTH 3 « biointacte »	Y			Y

La phosphatase alcaline osseuse (PALos) est une enzyme transmembranaire uniquement produite par les ostéoblastes. Elle participe à la minéralisation osseuse. Les résultats de PALos doivent être interprétés en fonction du bilan hépatique des patients. Elle est bien corrélée avec les paramètres histologiques de formation osseuse. Un taux de PAL osseuse >20ng/mL a une sensibilité et une spécificité de 100% pour le diagnostic de haut niveau de remodelage. Associer les résultats de PTH et de PALos permet de préciser le type d'ostéodystrophie (Ureña et al. 1996).

L'ostéocalcine (OC) est une protéine non collagénique produite par les ostéoblastes. Son rôle physiologique n'est pas réellement connu. L'ostéocalcine sérique intacte n'est pas stable et se dégrade rapidement à température ambiante. Elle est métabolisée par le rein et par le foie.

Le collagène de type 1 est le principal élément de la matrice osseuse (85 à 90%). Avant d'être sécrété, le collagène est excisé à sa partie N- et C- terminale de deux propeptides P1NP et P1CP (Figure 3). Le taux sérique de P1NP est bien corrélé avec les paramètres de formation et de résorption. Selon Ueda et col., il est même corrélé à la perte osseuse au niveau du radius (Ueda et al. 2002). D'élimination rénale, son utilisation est donc limitée chez les dialysés.

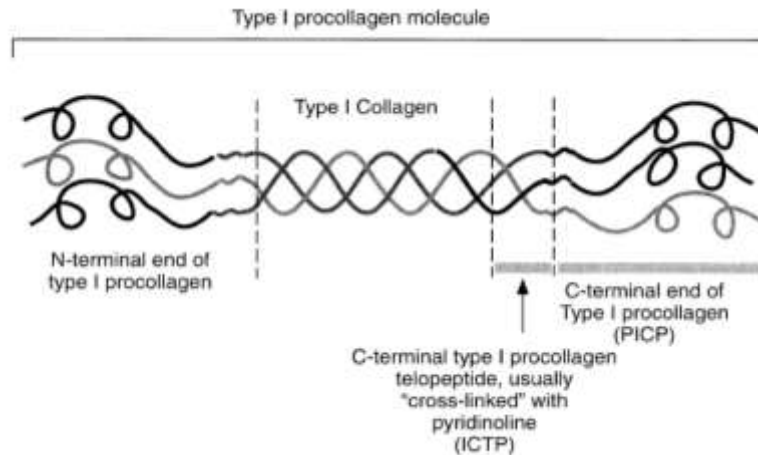


Figure 3 : Représentation schématique d'une molécule de procollagène de type 1 (Ureña et al. 1999)

La phosphatase acide tartrate résistante 5b (TRAP5b) est une enzyme lysosomiale spécifiquement produite par les ostéoclastes. Elle serait un bon marqueur de résorption et serait indépendante de la fonction rénale (Yamada et al. 2008).

Les molécules de collagène sont fermement reliées entre elles par des liaisons intermoléculaires et intramoléculaires qui confèrent à l'os ses propriétés de résistance mécanique. Lors de la résorption de la matrice par les ostéoclastes, ces molécules de pontage pyridinolyne et déoxypyridinoline sont relarguées sous forme libre ou associées à des télopeptides qui peuvent être dosés dans les urines : le C-télopeptide du collagène de type 1 (**CTX**) et le N-télopeptide du collagène de type 1 (**NTX**). Le dosage des CTX sériques est possible (test de Crosslaps). Il faut rappeler que ces marqueurs sont dépendants de la fonction rénale. Cependant, on a montré une corrélation significative avec les paramètres histologiques de remodelage osseux (Coen et al. 1998) et une corrélation négative entre les CTX et la densitométrie osseuse mesurée sur le tiers distal du radius (Okuno et al. 2005).

Les nouveaux membres de la famille du TNF et de ses récepteurs, le **RANK Receptor Activator of Nuclear Factor κ B**, le **RANKI** (RANK ligand) et l'**Ostéoprotégérine** (OPG) jouent un rôle essentiel dans la régulation du

métabolisme osseux. L'interaction entre RANKI, produit par les cellules stromales et les ostéoblastes, et RANK, son récepteur membranaire exprimé par les précurseurs ostéoclastiques, permet d'engager le processus de différenciation et d'activation des ostéoclastes (Nakagawa et al. 1998). L'OPG, récepteur soluble produit par les cellules stromales et les ostéoblastes, a la capacité de se lier à RANKI. L'OPG, agissant donc comme un récepteur piège, va empêcher la liaison entre RANK et RANKI et inhiber ainsi la résorption osseuse (Simonet et al. 1997).

Les recommandations actuelles comprennent (KDIGO 2009) :

- Le dosage du calcium et du phosphore tous les 1 à 3 mois
- Le dosage de la PTH tous les 3 à 6 mois
- Le dosage des PAL au moins une fois par an (et si nécessaire les PAL osseuses)
- Le dosage de la 25-OHvitamine D
- Un objectif de PTH entre 2 et 9 fois la limite supérieure de la trousse utilisée, chez les dialysés. Soit un taux entre 130 et 500pg/mL avec une trousse de PTH 1-84 de seconde génération

Au vu de ces éléments, nous pouvons dire que ces différents marqueurs et/ou leur association peuvent être utiles pour déterminer l'état osseux des patients hémodialysés. Cependant, si la sensibilité et la spécificité de certains de ces marqueurs sont intéressantes pour discriminer les patients à haut remodelage des patients avec un niveau de remodelage osseux normal, il n'en est pas de même pour distinguer les patients à bas niveau de remodelage (Coen et al. 1998).

8 Densitométrie osseuse chez les dialysés

8.1 Définition

L'ostéoporose est définie comme une maladie diffuse du squelette caractérisée par une faible masse osseuse et une détérioration de la microarchitecture du tissu osseux, responsables d'une augmentation du risque

fracturaire (Conférence de consensus sur l'ostéoporose, 1991). La Densitométrie par Absorptiométrie biphotonique aux rayons X (DEXA) est la technique de référence pour mesurer la densité minérale osseuse (DMO). Quand l'os est totalement minéralisé, les mesures de la densité minérale osseuse fournissent des estimations de la masse squelettique. Son résultat est exprimé par le T-score, écart entre la densité osseuse mesurée et la densité osseuse théorique de l'adulte jeune de même sexe et au même site osseux : rachis lombaire, extrémité supérieure du fémur, ou poignet. Le risque de fracture ostéoporotique augmente au fur et à mesure que la densité osseuse décroît (Cummings et al. 1990). Dans la population générale, pour chaque diminution de la DMO du col fémoral d'une déviation standard, le risque de fracture de hanche est multiplié par 2,6 (Marshall, Johnell, et Wedel 1996).

En 1994, l'organisation mondiale de la santé a déterminé 4 catégories diagnostiques :

- Normale pour un T-score > -1
- Ostéopénie pour $-2,5 < \text{T-score} \leq -1$
- Ostéoporose pour T-score $\leq -2,5$
- Ostéoporose grave ou confirmée pour un T-score $\leq -2,5$ et l'existence d'au moins une fracture

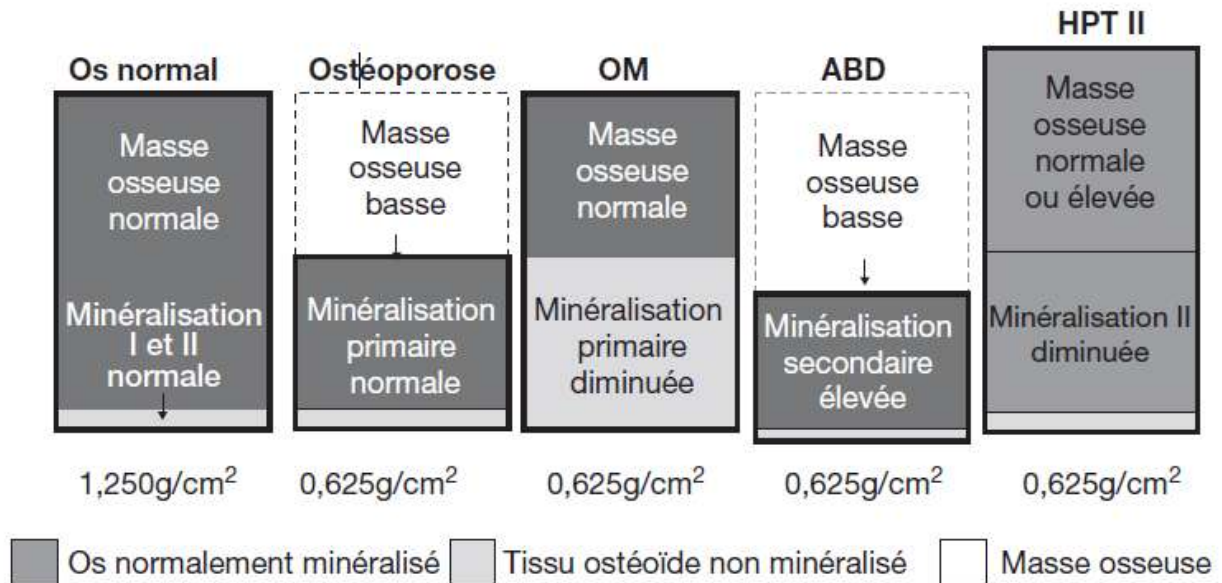
La résistance osseuse est donc définie par l'association d'une densité osseuse satisfaisante et de la qualité de l'os. La DMO n'est qu'un des déterminants de la résistance osseuse et donc du risque fracturaire.

8.2 Difficulté d'application du modèle chez les dialysés

Ces données ne sont pas applicables à la population des insuffisants rénaux chroniques pour plusieurs raisons. Premièrement, comme l'illustre le schéma de M-H Lafage-Proust, l'insuffisance rénale chronique modifie la qualité osseuse par une augmentation ou une diminution du remodelage osseux, par des troubles de la minéralisation, et par une perte osseuse. Les conditions, pour estimer la masse du

squelette, citées ci-dessus ne sont donc plus remplies pour pouvoir appliquer le modèle général chez les dialysés (Figure 1).

Figure 3 : Représentation schématique des anomalies osseuses induites par l'insuffisance rénale chronique et conséquences sur la mesure de la masse osseuse (M-H. Lafage-Proust 2009)



OM : Ostéomalacie ABD : Ostéopathie adynamique HPTII : Hyperparathyroïdie secondaire

L'utilisation de la DMO chez le dialysé ne permet pas de différencier os cortical et os trabéculaire. Or, les conséquences de l'hyperparathyroïdie sont différentes sur ces contingents osseux.

Deuxièmement, la mesure faite sur le rachis lombaire est altérée par la présence fréquente de calcifications vasculaires aortiques, des calcifications des tissus mous et des remaniements dégénératifs du rachis lombaire (Sophie A Jamal et al. 2002).

Les dernières recommandations des KDIGO ne préconisent pas la réalisation de la mesure de la DMO en routine (KDIGO 2009).

8.3 Densitométrie osseuse et risque fracturaire

Plusieurs équipes ont étudié la mesure de la DMO par DEXA en fonction de l'altération de la fonction rénale (Sophie A Jamal et al. 2010) (Ishani et al. 2008). Les résultats sont hétérogènes mais il semble que l'IRC entraîne une augmentation du risque de perte osseuse dès les premiers stades d'insuffisance rénale. Une étude récente (S A Jamal et al. 2012) portant sur 211 patients insuffisants rénaux chroniques stade 3 à 5, donc non dialysés, montre que la mesure de la DMO sur certains sites (rachis lombaire, col fémoral total, radius ultra-distal et radius au tiers distal) est prédictive du risque fracturaire.

La situation est différente chez les dialysés. Plusieurs études ont montré l'association entre la densité osseuse, mesurée par DEXA sur certains sites, et la fracture. Parmi elles, six études ont été regroupées dans une méta-analyse, publiée en 2007 (Sophie A Jamal, Hayden, et Beyene 2007), qui montre que les patients fracturés ont une DMO plus basse (sur tous les sites sauf le col fémoral) que les sujets non fracturés. La différence moyenne normalisée étant la plus importante sur le radius ultra-distal, un site essentiellement cortical. Cependant, à la différence de ce que l'on trouve dans la population générale, aucune étude n'a montré la capacité de la densitométrie à prédire le risque fracturaire chez les patients dialysés.

D'autres méthodes d'imagerie non-invasive sont en cours de développement, telle que la pQCT qui permet de distinguer os cortical et os trabéculaire. Cette technique semble prometteuse puisque quelques études ont déjà montré une diminution de la densité de l'os cortical chez les patients dialysés en lien avec l'idée selon laquelle la perte osseuse des dialysés est principalement due à l'augmentation de la parathormone (S A Jamal et al. 2012) (Hasegawa, et Nagano 2004).

9 Les calcifications vasculaires

La présence de calcifications vasculaires est un phénomène précoce et fréquent chez les patients insuffisants rénaux chroniques. Russo et col. ont montré, sur une cohorte de 85 patients, que 40% des patients insuffisants rénaux chroniques

(âge moyen 52 ans) avec un DFG moyen de 33mL/min avaient des calcifications des artères coronaires, contre 13% dans le groupe contrôle apparié pour l'âge et avec une fonction rénale normale (Russo et al. 2004). Ces calcifications sont fréquentes et évolutives même chez les jeunes adultes dialysés (Goodman et al. 2000). Il convient d'y apporter une attention particulière car les calcifications vasculaires sont associées à une augmentation de la morbidité et de la mortalité (Rodriguez Garcia, Naves Diaz, et Cannata Andia 2005) (Blacher et al. 2001).

9.1 Différents types de calcifications

Schématiquement, la paroi artérielle est constituée de 3 tuniques (FMPMC-PS cours d'histologie) :

- L'intima, au contact de la lumière, constituée par un endothélium (épithélium pavimenteux simple) associé le plus souvent à une membrane basale puis à une couche sous-endothéliale
- La média, constituée de cellules musculaires lisses et de matériel élastique
- L'adventice, composée de tissu conjonctif dense

Cette composition est variable selon les différents types d'artères : artères élastiques (comme l'aorte et ses branches), artères musculaires (ramifications des gros troncs artériels, ce sont des vaisseaux de moyen calibre comme les artères fémorales) et enfin les artérioles (qui ont un rôle vasomoteur).

On observe deux types de calcifications vasculaires qui diffèrent notamment par leur localisation. Dans l'intima, les dépôts calciques sont localisés au niveau des plaques d'athérome sous-intimales. Ces calcifications sont associées à l'âge et aux facteurs de risque habituels de l'athérosclérose comme l'HTA, le diabète, les dyslipémies, et le tabagisme (Shroff et Shanahan 2007). Les dépôts sont irréguliers et on retrouve en histologie une hyperplasie intimale, des macrophages contenant des inclusions lipidiques, et des cellules musculaires lisses vasculaires. Les calcifications médiales se développent dans la lame élastique des artères de large et de moyen calibre. Elles sont fréquentes chez les insuffisants rénaux chroniques mais

on les retrouve également chez les patients âgés et chez les diabétiques. En histologie, on observe des dépôts linéaires et des cellules musculaires lisses vasculaires (Farzaneh-Far et al. 2001). Les 2 types de calcifications évoluent de façon indépendante.

Ces deux types de calcifications diffèrent également par leurs complications. Les premières sont principalement associées à l'occlusion des vaisseaux tandis que les calcifications de la média entraînent une rigidité artérielle, ce qui constitue un facteur de risque cardio-vasculaire important et indépendant chez les patients insuffisants rénaux chroniques (London et al. 2003). En effet, une augmentation significative de la rigidité artérielle provoque une hypertension artérielle, une hypertrophie du ventricule gauche, une insuffisance cardiaque et compromet la perfusion des coronaires (Mizobuchi, Towler, et Slatopolsky 2009).

9.2 Mécanismes de formation

La formation des calcifications vasculaires est un processus actif et complexe, qui s'apparente à une ostéogénèse et dont la physiopathologie n'est pas encore parfaitement comprise. Ce n'est pas le résultat d'un dépôt passif de calcium et de phosphate dans les parois. Différentes études ont montré la présence de protéines osseuses (ostéopontine, collagène de type 1, sialoprotéine osseuse, et phosphatase alcaline) dans les artères, en quantité proportionnelle à la sévérité des calcifications vasculaires, chez les patients insuffisants rénaux chroniques (S. M. Moe et al. 2002). Des études expérimentales ont mis en évidence l'action du sérum de patients hémodialysés sur des cellules musculaires lisses bovines : accélération de la calcification et augmentation de l'expression d'ostéopontine (Chen et al. 2002).

En résumé, il semble que l'on puisse identifier plusieurs étapes dans la formation des calcifications vasculaires chez les dialysés (S. M. Moe 2004) :

- Les cellules musculaires lisses vasculaires sont stimulées par des toxines urémiques, dont le phosphore, pour modifier leur phénotype et devenir des cellules de type ostéoblastique.

- Ces cellules produisent des protéines osseuses matricielles comme du collagène de type 1 et des protéines non-collagéniques.
- Puis se développe un processus de minéralisation accéléré par les troubles du métabolisme minéral de l'insuffisance rénale chronique.
- Ce mécanisme est favorisé par un déficit des inhibiteurs de la minéralisation (notamment secondaire à l'état inflammatoire chronique).

9.3 Facteurs de risque de progression des calcifications

Deux facteurs de risque cliniques sont communément admis : l'âge et la durée de la dialyse. Différents facteurs vont favoriser ou inhiber ce processus. Certains promoteurs sont bien identifiés tels que l'hyperphosphorémie (rôle prépondérant) (Román-García et al. 2009), un taux élevé de calcium, la vitamine D, les lipides oxydés, la CRP, l'homocystéine, le fibrinogène, le TNF- α , les produits de glycation avancée, l'hypoalbuminémie, l'anémie (Román-García et al. 2011). On a également identifié des inhibiteurs de la minéralisation tels que la fétuine A circulante (Ketteler et al. 2003), la protéine matricielle GLA (Luo et al. 1997) produite localement, et l'OPG (Hofbauer et Schoppet 2004). La PTH ayant une action double.

9.4 Calcifications vasculaires et risque fracturaire

London et col. ont montré une corrélation entre la sévérité des calcifications vasculaires et un faible remodelage osseux avec un taux de PTH bas (London et al. 2004). Les calcifications vasculaires de certaines localisations (artères de moyen et de grand calibre) sont associées à une augmentation du risque de fracture vertébrale chez les patients hémodialysés (Rodríguez-García et al. 2009). Plusieurs études ont montré, dans la population générale, un lien entre le risque fracturaire et la présence de calcifications vasculaires. L'étude de Schulz, en 2004, montre que les femmes ménopausées, ayant des calcifications de l'aorte abdominale, ont une densité osseuse au rachis lombaire plus basse et une prévalence de fracture vertébrale et de fracture de hanche plus élevée que les témoins (Schulz et al. 2004). On retrouve le même type de résultat pour des cohortes mixtes avec une association positive entre les fractures ostéoporotiques et les calcifications vasculaires et entre la progression

des calcifications avec la diminution de la DMO sur le rachis lombaire dans une population de 624 patients de plus de 50 ans (Naves et al. 2008).

9.5 Moyens diagnostiques

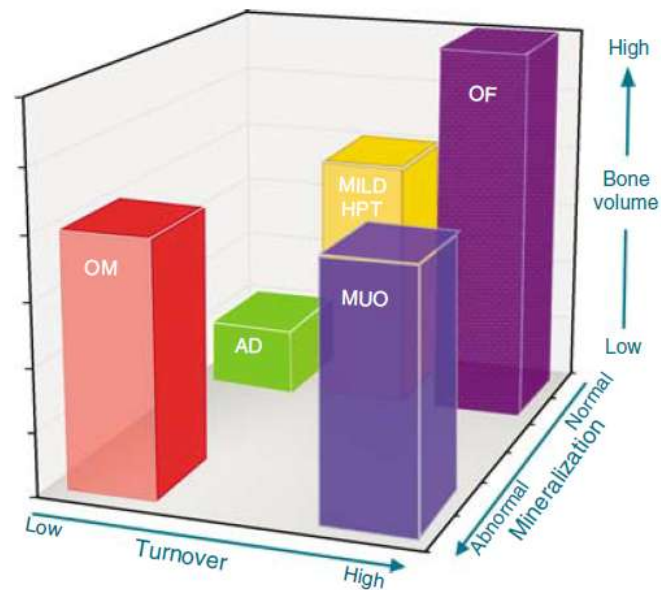
Différentes techniques sont proposées pour déterminer un score de calcifications vasculaires : scanner spiralé sans injection de produit de contraste, scanographie à canon d'électrons (*Electron beam CT : EBCT*) et radio de l'abdomen de profil. Ni l'EBCT ni le scanner spiralé ne peuvent distinguer les calcifications de la média de celle de l'intima. Les scores de calcifications sont nombreux et varient notamment en fonction de la localisation des calcifications (aorte thoracique ou abdominale, valves cardiaques). En pratique clinique, les recommandations KDIGO de 2009 pour les IRC des stades 3 à 5D proposent une évaluation par radio de l'abdomen et échographie cardiaque comme alternative au scanner (KDIGO 2009).

10 La biopsie osseuse

La biopsie osseuse après double marquage à la tétracycline est actuellement l'outil diagnostique le plus performant pour établir le diagnostic précis des différentes formes d'ostéodystrophie rénale. Elle permet de définir selon la classification TMV (Turnover Mineralisation Volume) (S. Moe et al. 2006) :

- Le niveau de remodelage osseux décrit par le BR (Bone Formation Rate ou taux de formation osseuse) qui peut être élevé, normal ou bas.
- La minéralisation décrite par le MLT (Mineralisation Lag Time ou délai de minéralisation) et par les paramètres ostéoïdes qui montrent l'accumulation de tissu ostéoïde non minéralisé. Elle est dite normale ou anormale.
- La masse osseuse mesurée par le BV/TV (bone volume/tissue volume) pour le volume trabéculaire osseux et par le volume osseux total pour les paramètres corticaux. Elle peut être augmentée, normale ou basse.

Figure 4 : Application de la classification TMV pour l'histomorphométrie osseuse (S. Moe et al. 2006).



OM : Ostéomalacie AD : os adynamique MUO : ostéodystrophie mixte OF : ostéite fibreuse
Mild HPT : Conséquences osseuses de l'hyperparathyroïdie

On décrit quatre principales catégories de pathologie osseuse chez les patients insuffisants rénaux chroniques (Ferreira 2000) :

- L'ostéite fibreuse. Expression histologique la plus fréquente de l'hyperparathyroïdie secondaire, l'ostéite fibreuse est caractérisée par une augmentation du remodelage osseux, avec une prolifération d'ostéoblastes, d'ostéoclastes et une fibrose médullaire extensive. Il n'y a pas de trouble de la minéralisation.
- L'ostéodystrophie mixte est caractérisée par des signes d'ostéite fibreuse associés à des troubles focaux de la minéralisation osseuse.
- L'ostéomalacie est caractérisée par un bas niveau de remodelage osseux avec une augmentation significative du volume du tissu ostéoïde. Les troubles de la minéralisation induisant une forte diminution de la formation osseuse.
- L'os adynamique est caractérisé par une diminution des sites de remodelage et du taux de formation osseuse.

La prévalence de l'os adynamique a augmenté chez les patients dialysés ces dernières années, entre 15 et 60% des patients (Sherrard et al. 1993). La prévalence de l'ostéodystrophie mixte et de l'ostéomalacie diminue, et représente respectivement 32 et 10% des hémodialysés. L'ostéite fibreuse représente 34%, l'ostéodystrophie mixte 32%, l'os adynamique 19% (Ott 2009).

L'intérêt majeur de ce prélèvement est de pouvoir différencier les patients à haut niveau de remodelage des patients à bas niveau de remodelage osseux, de définir avec précision le processus de minéralisation, et d'identifier d'éventuels dépôts d'aluminium.

Les indications de la biopsie osseuse, actuellement reconnues par différents auteurs, sont les suivantes (S. Moe et al. 2006) :

- Divergence dans les paramètres biologiques
- Fractures ou douleurs osseuses inexpliquées
- Calcifications vasculaires sévères évolutives
- Hypercalcémie ou hypophosphatémie inexpliquée
- Devant une suspicion d'intoxication à l'aluminium
- Avant parathyroïdectomie en cas d'exposition à l'aluminium
- Avant parathyroïdectomie si les paramètres biologiques ne sont pas concordants pour une hyperparathyroïdie secondaire ou tertiaire
- Avant la mise en place d'un traitement par bisphosphonates

La biopsie osseuse doit être réalisée par un praticien expérimenté et interprétée dans un laboratoire spécialisé dans l'histologie osseuse. Cet examen est cependant très peu utilisé en France du fait de son caractère invasif. Cependant, il faut noter dans la série de 9 131 biopsies de Duncan l'absence de décès ou de pathologie séquellaire permanente suite à ce geste. Des complications sont rapportées dans 0,6% des cas; essentiellement des hématomes et des douleurs (Rao, Matkovic, et Duncan 1980).

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Type d'étude

Nous avons réalisé une étude transversale, appelée *cross-sectional study*, qui permet de décrire les caractéristiques d'une population à un temps donné.

11 Population étudiée

Les patients ont été recrutés, au mois de mai 2011, dans le service d'hémodialyse chronique du CHU de Nantes. Ce centre regroupait, à cette période, 76 patients dont 7 patients dialysés de nuit. Les patients de la région nantaise sont dialysés au CHU ou dans les centres ECHO (Expansion des Centres d'Hémodialyse de l'Ouest) en fonction de leur lieu de résidence et de leur demande, mais également selon l'importance de leurs pathologies et la nécessité d'un suivi rapproché au CHU (notamment en hématologie). Une information orale leur a été donnée par les néphrologues en vue de recueillir leur consentement pour participer à l'étude. Les patients ont également reçu une information écrite avant les biopsies osseuses. Les bilans biologiques ont été prélevés au mois de mai, et le recueil des données morphologiques a été réalisé sur 6 mois.

11.1 Critère d'inclusion

Il s'agissait des patients hémodialysés de jour, matin ou après-midi, qui avaient donné leur consentement.

11.2 Critère d'exclusion

Il n'existait pas de critères d'exclusion spécifique (antécédent, traitement...)

12 Paramètres étudiés

12.1 Données cliniques

Les données cliniques ont été recueillies par l'interrogatoire et/ou par l'étude des dossiers informatiques via le logiciel commun à l'ensemble du CHU ou par le logiciel spécifique au service de néphrologie.

Données épidémiologiques

- Age (au 01/05/2011) en années
- Date de décès
- Sexe (Homme/Femme)
- Indice de masse corporelle (IMC) en kg/m²

Données sur les fractures

- Antécédent de fracture
- Type de fracture
 - Fracture vertébrale
 - Fracture du fémur
 - Fracture du poignet
 - Fracture de la clavicule
 - Fracture de l'humérus

Données sur le plan néphrologique

- Antécédent de greffe
- Nombre de greffe
- Date de la greffe (délai en années entre la greffe et le 01/05/2011)

- Néphropathie initiale (étiologies multiples possibles)
 - Diabétique
 - Hypertensive et vasculaire
 - Néphropathie tubulo-interstitielle chronique
 - Glomérulonéphrite
 - Polykystose rénale autosomique dominante
 - Néphrectomie
 - Indéterminée
 - Autres
- Date du début de la dialyse donnée en durée totale de la dialyse au 01/05/2011 (en années)

Antécédents

- Facteurs de risques vasculaires
 - Obésité
 - Tabagisme
 - Dyslipémies
 - Diabète et type de diabète (I ou II)
 - Hypertension artérielle
- Autres
 - Cardiopathie ischémique
 - Insuffisance respiratoire chronique
 - Hépatite ou VIH
 - Parathyroïdectomie

Traitement

- Traitement donné pour le métabolisme osseux
 - Vitamine D3
 - 1 α (OH) vitamine D3
 - Calcium
- Traitement ayant une action sur le métabolisme osseux
 - Chélateur calcique de phosphore ou de potassium
 - Sevelamer

- Carbonate de lanthanum
- Cinacalcet
- Corticoïdes
- Inhibiteur de la pompe à protons

12.2 Bilan biologique

Les patients ont été prélevés lors d'une séance de dialyse au mois de mai 2011. Le bilan comprenait les dosages suivants :

- Calcémie, Phosphorémie, Albuminémie, CRP
- PTH 1-84 dosée par électrochimiluminescence avec le kit « intact PTH », kit de 2^{ème} génération qui permet de doser la PTH intacte (Roche Diagnostics)
- PTH bio-intacte par dosage immunologique par chimiluminescence avec le kit « LIAISON 1-84 PTH » (DiaSorin) qui est un kit de 3^{ème} génération
- 25 OH vitamine D3 par dosage immunologique par chimiluminescence avec le kit LIAISON 25 OH Vitamin D TOTAL Assay (DiaSorin)
- OPG par dosage immunoenzymatique avec le kit osteoprotegerin BI-20402 (Biomedica Medizinprodukte, Vienne, Autriche)
- Phosphatases alcalines osseuses par dosage immunologique par chimiluminescence avec le kit LIAISON BAP OSTASE (DiaSorin)
- Ostéocalcine par dosage immunologique par chimiluminescence avec le kit LIAISON Osteocalcin (DiaSorin, Stillwater, Minnesota, USA)
- P1NP par électrochimiluminescence avec le kit P1NP (Roche Diagnostics)
- β CTX par électrochimiluminescence avec le kit β -CrossLaps/serum (Roche Diagnostics)
- TRAP 5b par dosage immunoenzymatique avec le kit Microvue TRAP5b (EIA kits for Bone Metabolism) – Microvue Bone Health (Quidel Corporation, San Diego, USA)

12.3 Radiographie standard

Les patients ont bénéficié de radiographies du rachis dorsal et lombaire de face et de profil. L'analyse des radiographies a été réalisée, individuellement, à deux reprises, par trois médecins rhumatologues qui ont ensuite fait une lecture consensuelle selon la méthode visuelle semi-quantitative de Genant (Genant et al. 1993). On attribue à chaque vertèbre, sur l'estimation visuelle de l'importance de la perte de hauteur de la vertèbre, un grade de sévérité de 0 à 3, qui correspond respectivement, à l'absence de fracture, à une fracture discrète (environ 20 à 25% de réduction de la hauteur vertébrale), à une fracture modérée ou à une fracture sévère (au moins 40% de réduction de hauteur vertébrale).

12.4 Ostéodensitométrie

Les mesures ont été réalisées sur le même appareil (Lunar Prodigy Advance), par le même opérateur, puis interprétées par un lecteur expérimenté. Deux types de données ont été recueillis :

- La mesure de la densité minérale osseuse (DMO) en valeur absolue en g/cm^2 (la densité surfacique représente la mesure du contenu minéral osseux -hydroxyapatite- rapportée à une surface) , puis en T-score exprimé en écart-type (qui correspond à l'écart entre la densité osseuse mesurée et la densité osseuse théorique de l'adulte jeune de même sexe, au même site osseux) et en Z-score exprimé en écart-type (qui correspond à l'écart avec une population de même âge). Les mesures au rachis ont été éliminées en cas d'arthrose rachidienne et/ou en cas de calcifications importantes de l'aorte abdominale ; une valeur est retenue uniquement lorsqu'il est possible d'obtenir une valeur moyenne à partir de deux vertèbres. Pour la hanche, on a retenu les mesures faites au col, au trochanter, et à la hanche totale. Pour l'avant-bras, les mesures faites au radius ultra-distal, au radius 33% et au radius entier ont été relevées.

- La présence de fractures vertébrales à la morphométrie

12.5 Score de calcifications vasculaires

Les patients ont bénéficié d'une radiographie de l'abdomen sans préparation (ASP) de profil. Chaque examen a été lu par deux médecins néphrologues, individuellement, puis une lecture consensuelle a été faite pour déterminer un score semi-quantitatif de calcifications vasculaires par la méthode de Kauppila (Kauppila et al. 1997). On évalue les dépôts calciques de l'aorte abdominale adjacente aux 4 premières vertèbres lombaires sur sa partie antérieure et postérieure. Cette portion de l'aorte abdominale est divisée en 4 segments dont les limites sont définies par le milieu de l'espace intervertébral. Sur ces 4 segments aortiques, on cote le grade de sévérité des calcifications de 0 (aucun dépôt calcique) à 3 (au moins deux tiers de la paroi aortique calcifiée). Les grades de chacun des 8 segments sont donc ajoutés pour avoir un score total de 0 à 24.

A partir de ce score nous avons déterminé 5 catégories :

- 0 → Aucune calcification
- 1 → Score de calcifications de 1 à 6 inclus
- 2 → Score de calcifications de 7 à 12 inclus
- 3 → Score de calcifications de 13 à 18 inclus
- 4 → Score de calcifications de 19 à 24 inclus

12.6 Biopsie osseuse

Trois patients ont eu une biopsie osseuse sur la crête iliaque antérieure (Hernandez et al. 2008) après double marquage à la tétracycline : 2 jours de prise pour le premier marquage (déméclocycline chlorhydrate 600mg par jour), 10 jours d'arrêt et un deuxième marquage à la même posologie pendant 4 jours. La biopsie étant réalisée entre le troisième et le septième jour après la dernière prise. Les prélèvements ont été réalisés après prémédication antalgique et anxiolytique et suite à une anesthésie locale des deux corticales de la crête iliaque (Daniel CHAPPARD 2007). Nous avons utilisé le trocart de Meunier modifié (Chappard et al. 1983). Après extraction du fragment osseux, le plan cutané était refermé par 2 points de suture et un pansement compressif était réalisé. Les patients étaient ensuite hospitalisés pour

une surveillance clinique de 24 heures et pour permettre un décubitus strict afin de prévenir le risque d'hématome local. Les fils de suture devaient être enlevés huit jours après la biopsie.

Les biopsies ont été étudiées dans le laboratoire de pathologie cellulaire et tissulaire spécialisé en pathologie osseuse du CHU d'Angers.

- Pour l'histomorphométrie, l'évaluation a été faite sur Microtomographe-X SKYSCAN 1172.

- L'étude histologique et histo-enzymologique a été réalisée sur le prélèvement sans décalcification après inclusion en polymères méthacryliques et coupes sur microtome à objets durs. Le marquage à la tétracycline permet d'étudier la vitesse de minéralisation. La détection des ostéoclastes est possible par identification de la TRAcP (phosphatase acide tartrate résistante). Le fer est détecté par la technique de Perls et l'aluminium par la technique de Mordant Blue.

13 Analyse statistique

Les données descriptives sont présentées sous forme de moyennes, valeurs minimales et maximales, et écart-type. Les études statistiques ont été menées sur les logiciels Graphpad et SPSS. Les variables numériques ont été comparées par un test de Mann Whitney ou par un test t en fonction de la normalité de leur distribution. La comparaison des groupes de variables qualitatives a été réalisée par le test exact de Fisher. Pour les recherches de corrélations, nous avons utilisé les tests de Spearman ou de Pearson, en fonction de la répartition normale des variables.

RÉSULTATS

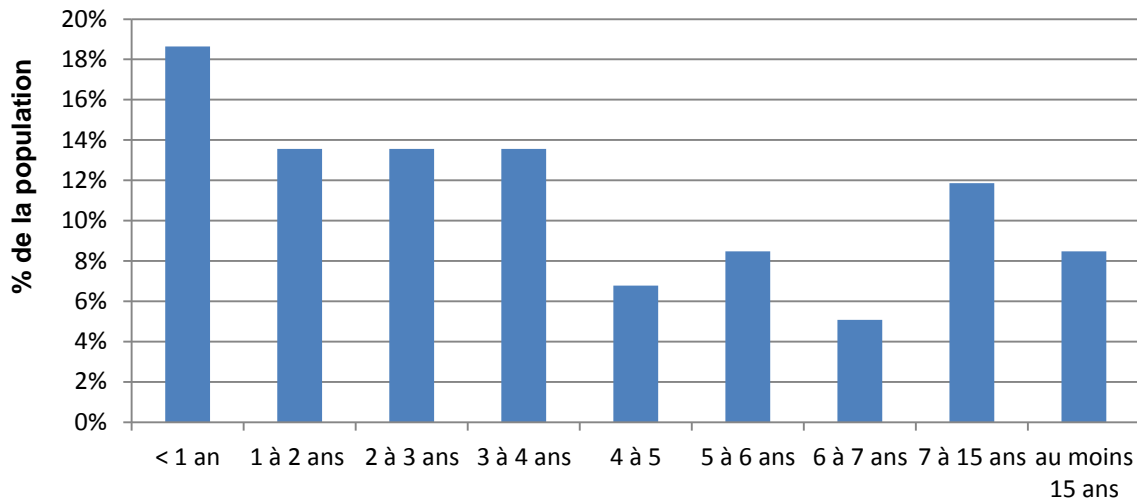
1. Données cliniques de la population générale

Dans cette étude, nous avons inclus 59 patients parmi les patients du service d'hémodialyse chronique du CHU de Nantes. On dénombre 33 femmes (55,9%) pour 26 hommes. L'âge moyen de cette population au 01/05/2011 est de 70,3 ans (de 31,6 à 89,1 ans). La proportion de patients âgés est importante puisque 49% de cette population a plus de 75 ans. Néanmoins, 6 patients -soit 10,2%- ont moins de 50 ans. Globalement, les patients ont un Indice de Masse Corporel (IMC) satisfaisant puisque l'IMC moyen est à 26,7 kg/m² avec des variations notoires de 16,38 à 39,9 kg/m² pour les valeurs extrêmes. On constate que plus de la moitié des patients sont en surpoids ou obèses, étant donné que 61% des patients ont un IMC supérieur à 25 kg/m².

Les étiologies d'insuffisance rénale chronique peuvent être multiples. La répartition des néphropathies initiales montre une prédominance des néphropathies vasculaires avec 33,9% des patients. Viennent ensuite les néphropathies diabétiques (30,5%), les glomérulonéphrites (13,6%) et les néphropathies tubulo-interstitielles chroniques (11,9%).

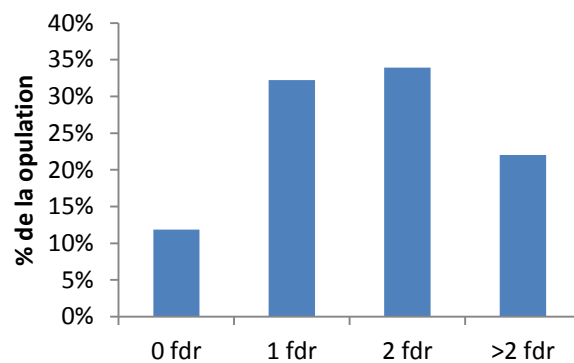
En moyenne, les patients ont débuté leur première dialyse depuis 5,34 ans, avec des variations importantes de 0,17 à 32,42 années (Figure 1). Cependant, pour environ un quart d'entre eux, les périodes de dialyse ont été entrecoupées par des périodes de transplantation rénale qui permettaient de suspendre les séances de dialyse. La durée de leur dernière période de dialyse est de 4,03 ans (\pm 4,7 ans). 15 patients (23,1%) ont bénéficié, au moins une fois, d'une transplantation rénale. Le délai moyen, depuis la dernière greffe, est de 13,79 ans (\pm 8,65 ans).

Figure 1 : Délai depuis la première mise en dialyse



Dans cette population, à leur arrivée dans ce service, 52 patients -soit 88,13% d'entre eux- ont au moins un facteur de risque vasculaire : hypertension artérielle (81,3%), diabète (47,5%), dyslipémies (23,7%), obésité (16,9%), ou tabagisme (5%) (Figure 2). 22,03% présentent une cardiopathie ischémique.

Figure 2 : Nombre de facteurs de risque vasculaire par patient



fdr: Facteur de risque vasculaire

D'après les données retrouvées dans les dossiers, 24% des patients ont un antécédent de fracture d'allure ostéoporotique. La topographie des fractures est

variable avec, parmi ces 14 patients, 4 localisations vertébrales, 4 localisations fémorales, 2 fractures du poignet, de la clavicule et de l'humérus.

Concernant les traitements : 96,6% des patients reçoivent de la vitamine D3 et 32,2% de la 1 α -hydroxycholécalférol. La plupart sont traités par chélateurs de phosphore non calciques (79,7%). On constate que 6 patients sur 59 ont une corticothérapie par voie orale.

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques de la population étudiée

Caractéristiques cliniques	n=59	
Age (ans) (moyenne \pm ET)	70,38 \pm 14,13	[31,58-89,08]
Sexe ratio F/M n	33/26	
Durée cumulée de dialyse (ans) (moyenne \pm ET)	5,34 \pm 6,45	[0,17-32,42]
IMC (moyenne \pm ET)	26,7 \pm 5,8	[16,38-39,9]
Antécédent		
Antécédent d'HTA (%)	48 (81,36%)	
Antécédent d'au moins 1 facteur de risque vasculaire (%)	52 (88,13%)	
Antécédent de fracture (%)		
Antécédent de fracture vertébrale (%)	14 (24%)	
	4 (7%)	
Antécédent de greffe rénale (%)		
	15 (23,08%)	
Néphropathie initiale		
Hypertensive et vasculaire (%)	20 (33,9%)	
Diabétique (%)	18 (30,51%)	
Glomérulonéphrite (%)	8 (13,56%)	

n: nombre de patients ET: Ecart-type [Valeur minimale-Valeur maximale]

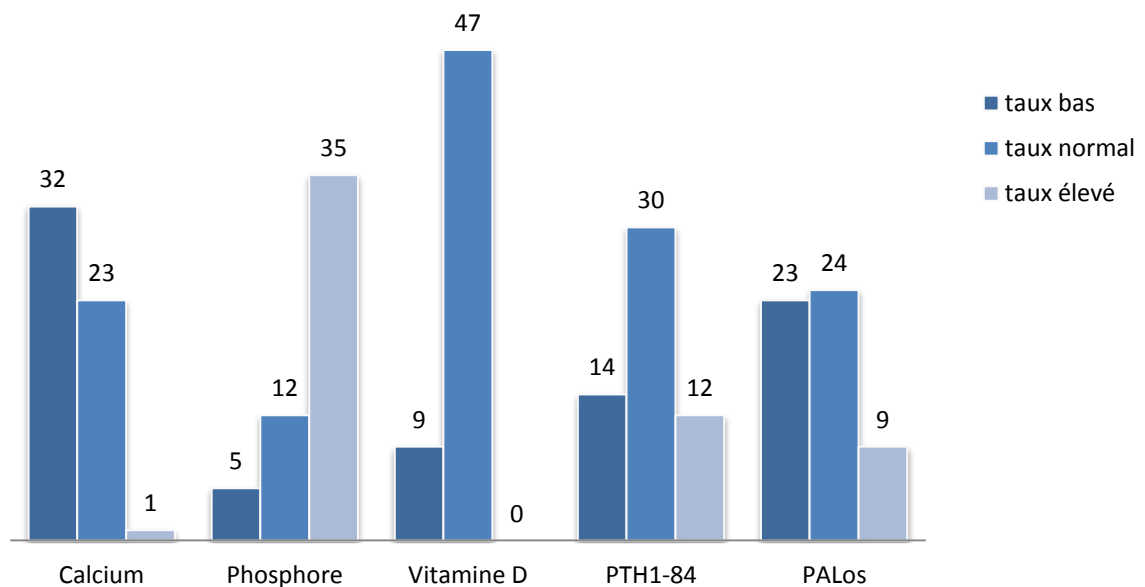
% : pourcentage de la population des patients fracturés

2. Données biologiques

Les données biologiques du bilan phospho-calcique sont représentées ici en fonction des normes (Figure 3):

- Pour le calcium : plus de la moitié des patients, 57%, a un taux bas et un seul patient est supérieur à la norme
- Pour le phosphore : la majorité des patients, 63%, est en hyperphosphorémie, et 21% ont un taux normal
- Pour la vitamine D : 84% des patients sont dans les valeurs normales
- Pour la PTH 1-84 : la moitié des patients est dans la zone recommandée, les autres se répartissant équitablement dans les valeurs extrêmes
- Pour les PALos : 41% présentent un taux bas, et 43% ont un taux normal.

Figure 5 : Répartition des patients selon la norme pour le bilan phospho-calcique (en nombre de patients)



En appliquant les dernières recommandations des KDIGO pour déterminer le remodelage osseux selon le bilan biologique, nous avons établi une classification des patients selon les taux sériques des PALos (entre 12,9 et 30µg/L) et de PTH1-84 (entre 140 et 540pg/mL). Seuls 9 patients ont des marqueurs concordants : 2 en faveur d'un remodelage accéléré et 7 pour un faible remodelage osseux (soit 12%). 2 ont des marqueurs divergents (Tableau 2).

Tableau 3 : Variations des PALos et de la PTH 1-84 (en nombre de patients)

PALos et PTH 1-84		
Les 2 marqueurs sont élevés	2	
1 des 2 est élevé	15	(dont 9 fois la PTH 1-84)
1 des 2 est bas	21	(dont 14 fois les PALos)
Les 2 marqueurs sont bas	7	
La PTH est élevée et les PALos sont basses	2	

Les marqueurs de formation osseuse (PALos et ostéocalcine $p=0,0078$, PALos et P1NP $p=0,0005$) sont significativement corrélés entre eux de même que les marqueurs de résorption (CTX et TRAP5b $p<0,001$).

3. Radiographies du rachis dorso-lombaire

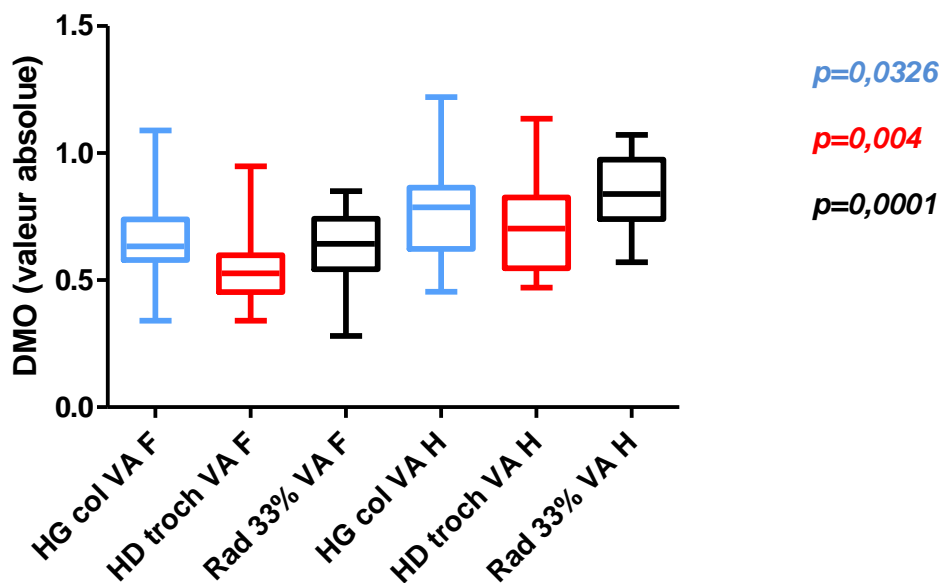
Les radiographies ont été lues deux fois, à l'aveugle, par trois évaluateurs. La reproductibilité inter et intra-observateur, pour la détection d'au moins une fracture vertébrale, a été calculée en utilisant le coefficient kappa -*Unweighted kappa from a dichotomous classification*- (IC 95%). La présence d'au moins une fracture vertébrale était cotée 0 ou 1. La reproductibilité intra-observateur est bonne (Lecteur 3 : $k=0,6788$ [0,4731-0,8845]) à excellente (Lecteur 1 : $k=0,879$ [0,7458-1] et Lecteur 2 : $k=0,9175$ [0,8053-1]). La reproductibilité inter-observateur est également bonne à excellente (Lecteur1/Lecteur 2 : $k=0,9196$ [0,8103-1] et Lecteur 1/Lecteur 3 : $k = 0,7176$ [0,5219-0,9133] et Lecteur2/Lecteur3 : $k = 0,8333$ [0,6761-0,9905]). Suite à la lecture consensuelle, nous avons retenu 18 patients (sur les 56 ayant eu les radios)

comme présentant au moins une fracture vertébrale. Parmi eux, 8 (soit 44,4%) n'avaient que des fractures de grade 1 et la moitié n'avait qu'une fracture vertébrale.

4. Résultats de l'ostéodensitométrie

Les mesures ont pu être réalisées chez 46 patients. Du fait de l'arthrose et des calcifications de l'aorte abdominale, les mesures sur le rachis n'ont été conservées que dans 21 cas. 35 patients ont un T-score $\leq -2,5$ sur au moins un des sites mesurés (rachis, hanches et radius). La densité osseuse chez les hommes est significativement plus élevée que chez les femmes pour au moins une mesure sur chaque site, excepté le rachis (Figure 4).

Figure 4 : Différence significative pour la DMO selon le sexe



Nous avons mis en évidence plusieurs corrélations négatives entre la densitométrie osseuse mesurée au radius 33% et certains marqueurs biologiques : PALos, TRAP5b et CTX (Tableau 3).

Tableau 4 : Corrélation significative entre la DMO Radius 33% et les marqueurs biologiques

	DMO valeur absolue		DMO T-score		DMO Z-score	
PALos	r=-0,4232	p=0,0073	r=-0,3502	p=0,0288	r=-0,3262	p=0,0427
TRAP5b	r=-0,477	p=0,0021	r=-0,3611	p=0,0239	r= -0,2428	p=NS
CTX	r=-0,3494	p=0,0292	r=-0,2333	p=NS	r=-0,3325	p=0,0386

NS : non significatif

5. Score de calcifications vasculaires

Parmi les 49 patients évalués, 7 n'ont pas de calcification, et plus de la moitié sont classés en grade 1 ou 2. Les patients avec des calcifications vasculaires ont un âge et un IMC significativement plus élevés. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative pour la durée de dialyse entre les deux groupes (Tableau 4).

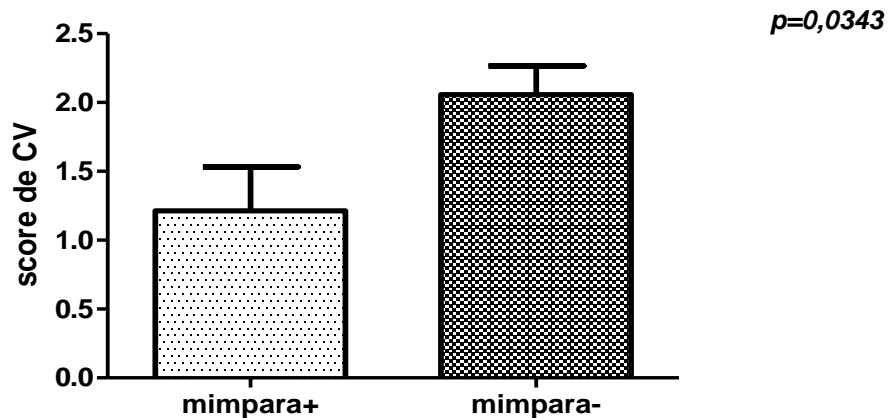
Tableau 4 : Tableau comparatif des caractéristiques cliniques des patients avec et sans calcifications vasculaires

Caractéristiques cliniques	CV+ n=42		CV- n=7		p
Age (ans) (moyenne ±ET)	72,39 ±11,76	[46,6-89,1]	48,4 ±15,8	[31,6-72,6]	0,0012
Sexe ratio F/M n	23F/19H		7F/0H		0,0338
Durée cumulée de dialyse (ans) (moyenne ±ET)	5,9 ±7	[0,2-32,4]	4,5 ±6,3	[0,2-18,3]	
IMC (moyenne ±ET)	27,3 ±6	[16,7-39,9]	22,1 ±5,6	[16,4-33,6]	0,0268
Antécédent					
ATCD d'HTA (%)	36 (86%)		6 (86%)		
ATCD d'au moins 1 fdr vasculaire (%)	37 (88%)		6 (86%)		
Antécédent de fracture (%)					
Antécédent de fracture vertébrale (%)	11 (26%)		2 (28%)		
Antécédent de fracture vertébrale (%)	3 (7%)		1 (14%)		
Antécédent de greffe rénale (%)					
Antécédent de greffe rénale (%)	11 (26%)		2 (28%)		
Néphropathie initiale					
Hypertensive et vasculaire (%)	16 (38%)		1 (14%)		
Diabétique (%)	12 (28%)		1 (14%)		
Glomérulonéphrite (%)	5 (12%)		2 (28%)		

CV : calcifications vasculaires n : nombre de patients [Valeur minimale-Valeur maximale]
 ET: Ecart-type fdr : facteur de risque % : pourcentage de la population du groupe CV+ ou CV-

Il existe une différence significative concernant la présence de calcifications vasculaires entre les patients traités ou non par calcimimétique (Figure 5).

Figure 5 : Score de calcifications vasculaires chez les patients traités ou non par calcimimétique



On observe une différence significative du taux d'OPG entre différents groupes classés selon leur score de calcifications vasculaires (Figure 6). Par ailleurs, le taux d'OPG est corrélé à l'âge ($r=0,436$ et $p=0,0007$). Nous n'avons pas retrouvé de différence significative pour les marqueurs biologiques entre les groupes avec et sans calcifications (Tableau 5).

Figure 6 : Différence significative des taux d'OPG selon le score de calcifications vasculaires

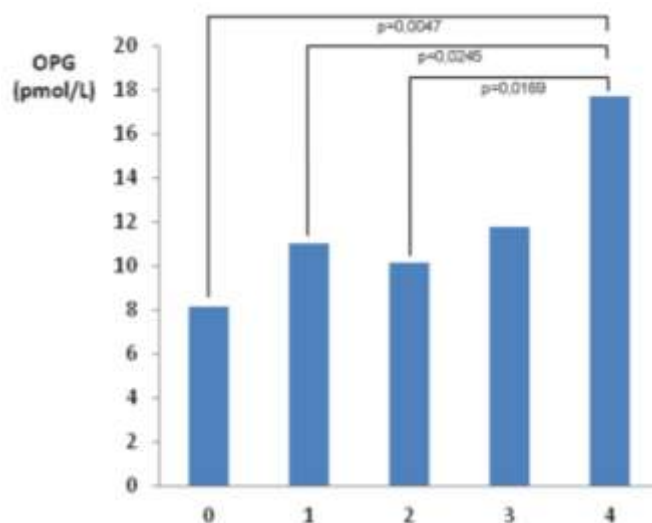


Tableau 5 : Tableau comparatif des données biologiques des patients avec et sans calcification vasculaire

Caractéristiques biologiques	CV+ n=42		CV- n=7	
Calcémie moyenne ±ET	2,2 ±0,1	[1,9-2,6]	2,1 ±0,3	[1,8-2,6]
Phosphorémie moyenne ±ET	1,5 ±0,4	[0,7-2,6]	1,7 ±0,3	[1,5-2,3]
CRP moyenne ±ET	29,3 ±70,8	[1,5-397]	10 ±11,4	[1,5-32]
Albuminémie moyenne ±ET	33,7 ±4,6	[22,4-43,4]	35,5 ±3,3	[29,9-40]
PTH 1-84 moyenne ±ET	332,4 ±214,6	[57-910,9]	370,3 ±288,8	[41,1-720,9]
PTH bio-intacte moyenne ±ET	172,5 ±117	[24,5-432]	205,9 ±142,4	[18,6-400]
25OH vitamine D3 moyenne ±ET	36,4 ±8	[22,5-53,1]	38,7 ±9,5	[30,6-56,3]
OPG moyenne ±ET	11,9 ±5,7	[3,8-28,6]	8,2 ±3,3	[3,9-12,8]
Phosphatase alcalines osseuses moyenne ±ET	20,2 ±13,6	[6,7-65,3]	18,2 ±3,9	[13,1-24,5]
Ostéocalcine moyenne ±ET	177 ±90,1	[32,1-301]	210,6 ±90,1	[92,4-301]
P1NP moyenne ±ET	374 ±312,4	[87,3-1200]	352,1 ±197,2	[71,8-549]
TRAP 5b moyenne ±ET	4,7 ±2,7	[1,4-15,3]	5 ±3,2	[1,7-10,2]
CTX moyenne ±ET	2212 ±1238	[733-5753]	2353 ±867,9	[823-3113]

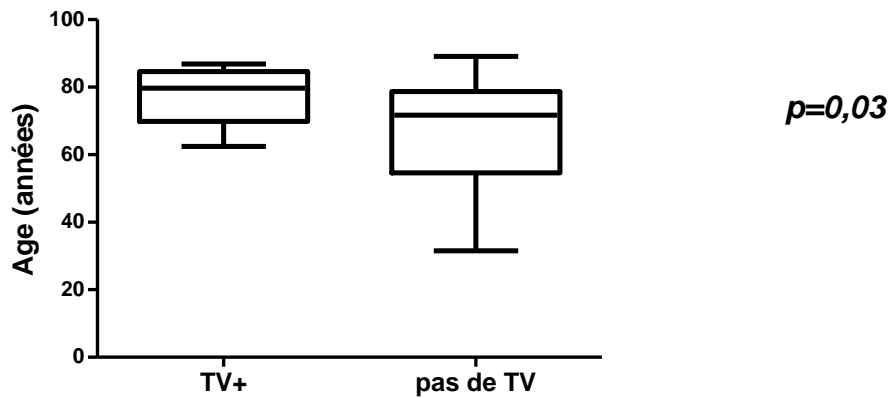
CV : calcifications vasculaires n : nombre de patients [Valeur minimale-Valeur maximale]
 ET: Ecart-type

6. Patients avec au moins une fracture vertébrale

6.1 Données cliniques

Parmi ces 59 patients, nous avons isolé des patients dits « fracturés », définis comme ayant au moins une fracture vertébrale sur les radios de rachis réalisées dans le cadre de cette étude. Ce groupe est constitué de 18 patients. Leur moyenne d'âge, 76,95 ans (de 62,6 à 86,8 ans), est significativement plus élevée que dans le groupe « non fracturés » (Figure 7). On retrouve 11 femmes (61,1%) pour 7 hommes. L'IMC moyen est calculé à 24,97 kg/m² (± 5,88). Nous avons choisi de ne pas prendre en considération l'ensemble des fractures périphériques pour définir le groupe des « fracturés », étant donné la difficulté à recueillir les antécédents fracturaires.

Figure 7 : Comparaison de l'âge moyen des patients avec et sans tassement vertébral



TV+: patients avec tassement vertébral Pas de TV: patients sans fracture vertébrale

On observe, dans ce groupe de patients, les différentes étiologies de néphropathies puisque 5 patients ont une néphropathie vasculaire, 4 une néphropathie diabétique, 3 ont une néphropathie tubulo-interstitielle chronique et 3 une glomérulonéphrite.

On ne constate pas de différence significative entre le groupe des patients fracturés et non fracturés pour la durée cumulée des périodes de dialyse ($p=0,8676$) ni pour la durée depuis la dernière mise en dialyse ($p=0,617$). Concernant les antécédents de transplantation rénale, 6 sur 18 ont été greffés au moins 1 fois (soit 33,3%). Et le délai moyen depuis la dernière greffe est évalué à 15,25 ans ($\pm 7,18$).

Sur 18 patients, 15 ont au moins un facteur de risque vasculaire lors de la mise en dialyse : hypertension artérielle pour 14 patients, dyslipémies dans 5 cas (27,8%) et diabète de type 2 (22,2%) sont les principaux antécédents vasculaires. Chez 5 patients, on retrouve un antécédent de fracture (tassement vertébral ou fracture du fémur).

La répartition des traitements est quasiment similaire dans les 2 groupes, hormis pour les corticoïdes, puisqu'on retrouve quatre fois plus de patients sous corticothérapie dans le groupe « fracturés » par rapport au groupe sans fracture vertébrale (respectivement 4/18 contre 2/38).

Tableau 6 : Tableau comparatif des caractéristiques cliniques des patients fracturés et non-fracturés

Caractéristiques cliniques	TV+ n=38		TV- n= 18		p
Age (ans) (m ±ET)	67 ±15,6	[31,58-89,08]	76,95 ±8,27	[62,42-86,83]	*
Sexe ratio F/M n	20F/18H		11F/7H		
Durée totale de dialyse (ans) (m ±ET)	5,69 ±7,5	[0,17-32,42]	4,77 ±4,25	[0,25-13,58]	
IMC (moyenne ±ET)	27,61 ±5,74	[16,4-39,9]	24,97 ±5,88	[16,67-36,6]	
Antécédent					
ATCD d'HTA (%)	32 (84,2%)		14 (77,78%)		
ATCD d'au moins 1 fdr vasculaire (%)	34 (89,5%)		15 (83,33%)		
Antécédent de fracture (%)					
ATCD de fracture vertébrale (%)	0		4 (22%)		*
Antécédent de greffe rénale (%)					
	7 (18,4%)		6 (33,33%)		
Néphropathie initiale					
Hypertensive et vasculaire (%)	14 (36,8%)		5 (27,78%)		
Diabétique (%)	14 (36,8%)		4 (22,22%)		
Glomérulonéphrite (%)	4 (10,5%)		3 (16,67%)		

n : nombre de patients m : moyenne ET: Ecart-type [Valeur minimale-Valeur maximale]
 fdr : facteur de risque TV : tassement vertébral % : pourcentage de la population des patients fracturés

6.2 Données biologiques

Nous avons comparé l'ensemble des données biologiques des patients présentant ou non un tassement vertébral (Tableau 7). On observe que seul le dosage de la PTH bio-intacte est significativement différent entre les deux groupes (Figure 8).

Figure 8 : Comparaison des moyennes de PTH bio-intacte entre les groupes avec et sans tassement vertébral

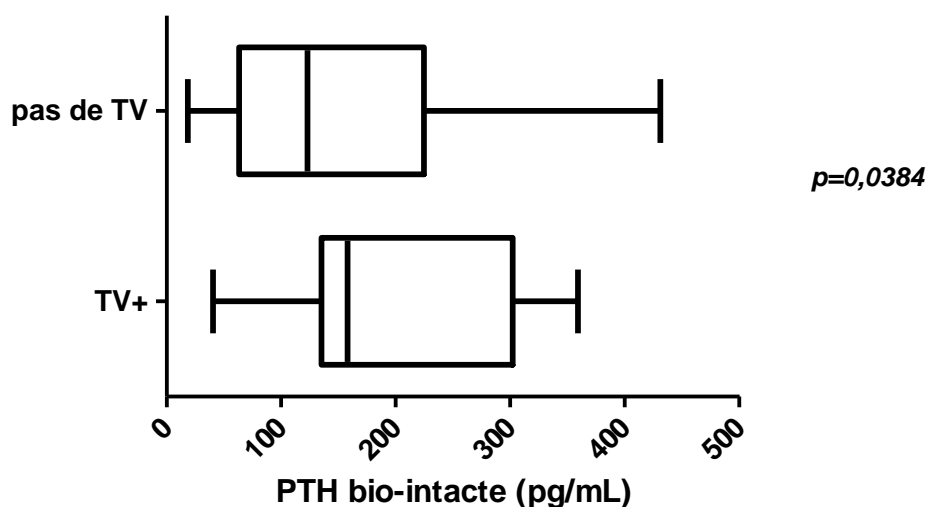


Tableau 7 : Tableau comparatif des données biologiques des patients fracturés et non-fracturés

Caractéristiques biologiques	TV+ n=18	TV- n=41	p
Calcémie moyenne ±ET	2,196 ±0,16	2,17 ±0,15	0,0384
Phosphorémie moyenne ±ET	1,6 ±0,4	1,48 ±0,42	
CRP moyenne ±ET	40,4 ±95,4	21,7 ±46,8	
Albuminémie moyenne ±ET	32 ±5,1	34,76 ±4,43	
PTH 1-84 moyenne ±ET	400,9 ±219,9	290,8 ±210,3	
PTH bio-intact moyenne ±ET	204,7 ±100,8	157,7 ±119	
25OH vitamine D3 moyenne ±ET	34,3 ±5,4	37,5 ±8,9	
OPG moyenne ±ET	10,7 ±5,5	11,8 ±5,4	
Phosphatase alcalines osseuses moyenne ±ET	21,8 ±14,7	15,9 ±8,3	
Ostéocalcine moyenne ±ET	168,3 ±91,3	182,5 ±93,4	
P1NP moyenne ±ET	326,1 ±271,6	326,1 ±271,6	
TRAP 5b moyenne ±ET	5,2 ±2,4	4,2 ±2,2	
CTX moyenne ±ET	2186 ±1111	1979 ±1035	

n : nombre de patients ET: Ecart-type TV : tassement vertébral

6.3 Données de l'ostéodensitométrie

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative pour les valeurs de densité osseuse entre les patients « fracturés » et les patients « non fracturés » sur les différents sites mesurés.

6.4 Score de calcifications vasculaires

Nous n'avons pas montré d'association entre la présence de calcifications vasculaires et la présence d'une fracture vertébrale. Par ailleurs, il n'y a pas de différence significative pour la moyenne du score de calcifications entre les 2 groupes.

7. Biopsies osseuses

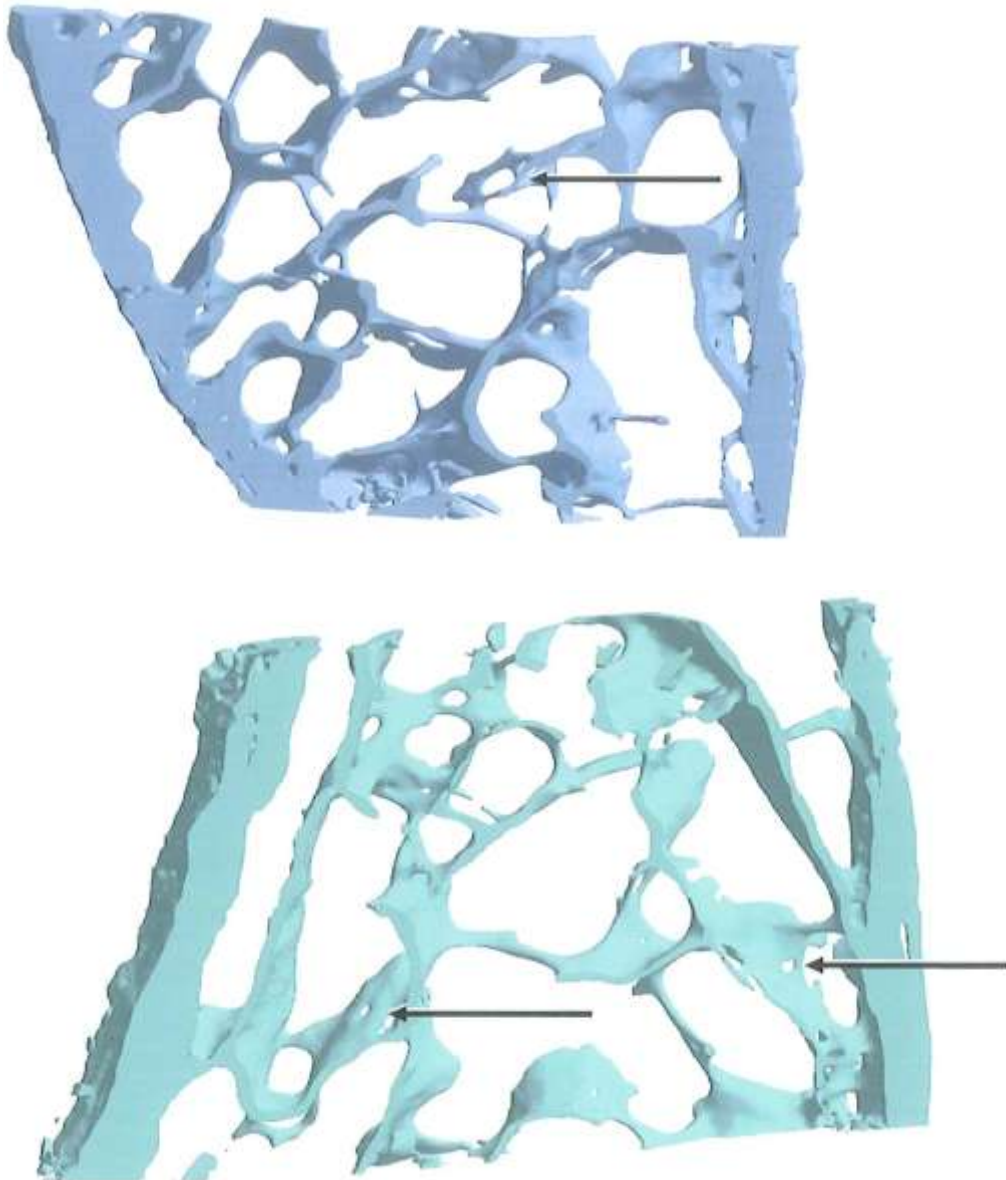
Sur l'ensemble de cette population, trois patients ont été biopsiés. (Les détails de l'étude histologique sont en annexe.)

Le patient 1 présente une masse osseuse corticale et trabéculaire normale. On constate une nette diminution des ostéoblastes actifs et une accumulation des surfaces ostéoïdes inactives ainsi qu'une très forte élévation de la résorption ostéoclastique permettant de conclure à une hyperparathyroïdie secondaire. On constate que cet homme de 79,8 ans est dialysé depuis 3 mois sur une néphropathie diabétique et vasculaire. Il a 2 fractures vertébrales de grade 1 et son T-score le plus bas est mesuré à 1,5 sur la hanche. Sur le plan biologique, les taux de PALos et PTH1-84 sont bas respectivement à 9,2µg/L et 126pg/mL.

Pour *les patientes 2 et 3*, on observe des signes d'hyperparathyroïdie secondaire et des signes d'ostéoporose (Figure 9). Ce sont des femmes de 71 et 86 ans, dialysées respectivement depuis moins de 3 mois et 6 ans. Pour la patiente n°2, les marqueurs de formation osseuse sont effondrés puisque la PTH1-84 est à 41pg/mL et les PALos à 15g/L. Tandis que la patients n°3 a une PTH1-84 élevée à

533pg/mL. Toutes les deux ont au moins une fracture vertébrale de grade 2 et des T-score<-4.

Figure 9 : Images de biopsie osseuse analysée au microtomographe (patiente n°2)



DISCUSSION

Analyse de la composition de la population de l'étude

Les 59 patients observés dans cette étude sont pris en charge dans le service d'hémodialyse chronique du CHU de Nantes. Les patients dialysés dans cette unité sont notamment sélectionnés sur des critères d'importance de prise en charge secondaire à des polyopathologies. Pour des raisons pratiques, l'étude n'a pas été proposée aux patients dialysés sur les horaires de nuit. Aucun critère d'exclusion n'était retenu hormis le refus du patient d'accepter les différents examens programmés. Par conséquent, notre population n'est pas représentative des patients dialysés en France pour les différents motifs suivants :

- Si l'on se réfère aux résultats du réseau R.E.I.N 2009, on constate que la moyenne d'âge des patients est nettement plus élevée dans notre groupe, puisqu'un patient sur deux a plus de 75 ans (Figure 1).
- Le sexe ratio est inversé avec, dans la population R.E.I.N 2009, 60% d'hommes contre 44% dans notre étude (REIN 2009).

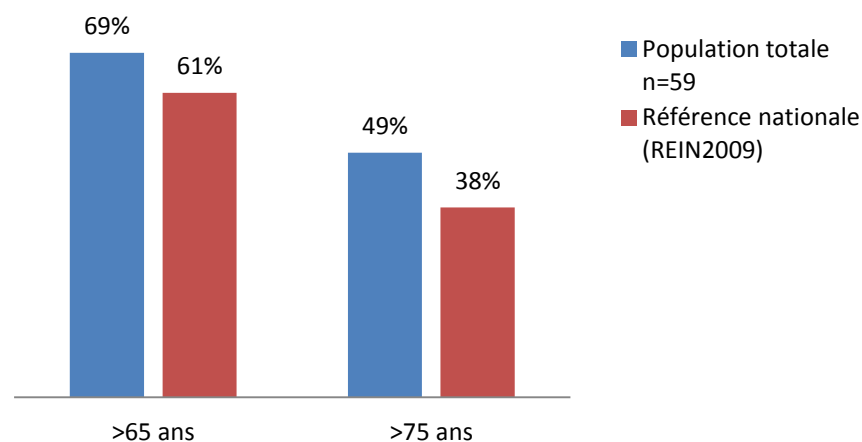


Figure 6 : Représentation des catégories d'âge dans notre population et chez les dialysés en France

14 Analyse des résultats

14.1 Le bilan phospho-calcique

Dans notre groupe de patients, la moitié est en hypocalcémie, les deux tiers présentent une hyperphosphorémie, la majorité (84%) a des taux sériques de vitamine D normaux et la moitié d'entre eux a un taux de PTH 1-84 dans les valeurs recommandées. Les dernières recommandations des KDIGO, en 2009, préconisent de maintenir la calcémie dans les valeurs normales, de faire tendre la phosphorémie vers les normales et de normaliser les taux de vitamine D chez le dialysé (KDIGO 2009). Pour la PTH, les objectifs, basés sur le dosage de la PTH 1-84 par des kits de 2^{ème} génération, ont été élargis entre 2 et 9 fois la valeur de la limite supérieure de la trousse utilisée. Toutefois, ces recommandations « brutes » doivent être tempérées. Ainsi, comme le rappelle MH Lafage-Proust, le taux de PTH doit être interprété en fonction de la calcémie, de la phosphorémie, et de la vitamine D (Lafage-Proust et al. 2011). Sur le plan pratique, il convient de faire réaliser les dosages de PTH 1-84 par le même laboratoire, avec la même trousse, étant donné les différences notables entre les kits (Souberbielle et al. 2006). Il semble communément admis que, plus qu'un taux isolé, c'est surtout une cinétique de dosages qui doit conduire à adapter la prise en charge thérapeutique. Concernant le phosphore, il faut se prémunir d'un contrôle trop strict qui pourrait traduire une malnutrition et provoquer alors une surmortalité (Kalantar-Zadeh et al. 2006). Cependant, plusieurs études récentes ont mis en évidence le rôle prépondérant d'un taux sérique très élevé de phosphore sur la mortalité, notamment par le biais des calcifications vasculaires (Román-García et al. 2009).

14.2 Lien entre la parathormone et la fragilité osseuse

Cette étude nous a permis de comparer les patients avec et sans fracture vertébrale. Dans notre population, le taux moyen de PTH bio-intacte est significativement plus élevé chez les patients avec au moins une fracture vertébrale. Les principales études réalisées sur l'augmentation du risque fracturaire ou sur les facteurs de risque de fracture chez les dialysés ont analysé le rôle de la

parathormone en se basant sur des dosages de PTH 1-84, réalisés à partir de kits de 2^{ème} génération. Depuis quelques années, se développent les kits de 3^{ème} génération dans le but d'augmenter la spécificité du dosage grâce à une répartition différente des sites de liaison des anticorps (Slatopolsky et al. 2000). Cependant, il n'y a pas actuellement d'études d'importance significative sur le lien entre la PTH bio-intacte et le remodelage osseux, la morbidité ou la mortalité. Jadoul et col. ont montré qu'une PTH 1-84 très élevée est un facteur de risque de fracture dans cette population (Jadoul et al. 2006). Les différentes études anatomo-pathologiques montrent que l'hyperparathyroïdie secondaire de l'insuffisant rénal chronique entraîne une augmentation de la porosité et un amincissement de l'os cortical, des effets variables sur le contingent trabéculaire, et une diminution de la minéralisation osseuse secondaire. Ce qui entraîne une altération de la micro-architecture osseuse, et donc une diminution de la résistance de l'os. Il faudra donc que les prochaines études sur le risque fracturaire des patients dialysés prennent en considération ces deux types de dosage pour affirmer le lien entre la PTH bio-intacte et la diminution de la qualité osseuse.

14.3 Densitométrie osseuse au tiers distal du radius

Comme l'avait montré Yamaguchi et col. en 1996, la densité osseuse des femmes, en valeur absolue, est significativement plus basse que celle des hommes pour tous les sites, excepté le rachis (Yamaguchi et al. 1996). Dans notre population, nous avons, également, montré une corrélation négative significative entre la densitométrie osseuse mesurée sur le tiers distal du radius (radius 33%) et certains marqueurs biologiques (PALos, TRAP5b, et CTX). La mesure sur le radius 33% est essentiellement le reflet de l'os cortical, qui représente 80% de la masse osseuse totale.

Le TRAP5b est une enzyme produite par les ostéoclastes lors de la résorption osseuse. Ce marqueur est bien corrélé aux paramètres histologiques de résorption (Chu et al. 2003). Comme les PALos et le P1NP, son taux sérique est indépendant de la fonction rénale (Yamada et al. 2008). Shidara et col. ont suivi 58 patients hémodialysés sur 2 ans et ont effectué un bilan biologique et densitométrique au

début et à la fin de l'étude (Shidara et al. 2008). Ils ont montré une corrélation négative significative entre le taux sérique de TRAP5b et la mesure de la densité osseuse au tiers distal du radius d'une part, mais aussi avec la perte osseuse constatée à 2 ans. Cette étude souligne également une corrélation négative significative pour la densitométrie osseuse au radius 33% avec les PALos, l'ostéocalcine et les NTX. En 2005, Maeno, à partir d'une méthodologie comparable, a présenté des résultats similaires pour les NTX et les CTX (Maeno et al. 2005). Il semble donc que le TRAP5b et les CTX pourraient être des marqueurs fiables pour prédire la perte osseuse corticale chez le patient hémodialysé. Les modifications des taux de parathormone, secondaires à l'insuffisance rénale chronique, ont principalement un effet sur l'os cortical ; ce qui pourrait expliquer l'intérêt de la mesure sur le tiers distal du radius (Stein et al. 1996).

14.4 Association entre l'OPG et les calcifications vasculaires

Nous avons montré, dans notre population, une différence significative pour les taux d'OPG entre différents groupes répartis selon le score de calcifications vasculaires, ainsi qu'une corrélation positive entre l'OPG et l'âge. Chez l'adulte, dans la population générale, il est montré que le taux sérique d'OPG est associé à la progression de l'athérosclérose (Kiechl et al. 2004). De même, l'association entre les taux sériques d'OPG et l'âge, entre les taux d'OPG et la présence de calcifications, ainsi que le lien entre le taux d'OPG et la sévérité des calcifications ont été montrés chez les hémodialysés (Nitta et al. 2004). On pourrait évoquer l'âge comme facteur confondant prépondérant ; cependant, une étude sur des enfants dialysés a montré que leur taux d'OPG était supérieur à celui d'une population d'enfants témoins et a mis en évidence une association significative entre OPG et calcification ainsi qu'entre cette protéine et la rigidité artérielle (Shroff et al. 2008). Or, Bucay a montré en 1998, sur des souris génétiquement modifiées déficientes en OPG, que l'absence d'OPG provoquait une ostéoporose corticale et trabéculaire sévère ainsi que le développement de calcifications vasculaires extensives (Bucay et al. 1998). L'apport d'OPG chez ce type de souris permettant ensuite de bloquer le processus d'ostéoclastogénèse et de prévenir le développement des calcifications (Min et al. 2000). Ces études permettaient donc de conclure à un rôle protecteur de l'OPG pour

le système vasculaire. Au vu de l'ensemble de ces observations, il semble donc probable que l'association observée entre l'OPG et les calcifications vasculaires soit secondaire à un mécanisme de compensation et non à une relation de causalité (Nakashima et al. 2011).

14.5 Calcifications vasculaires et calcimimétique

Parmi les patients de cette étude, 14 sont traités par cinacalcet (calcimimétique de type 2). Nous avons montré que ces patients présentaient significativement moins de calcifications vasculaires que les patients non traités. Cependant, l'interprétation de ces résultats est limitée car nous n'avons pas rapporté le délai depuis la mise en place du traitement. Ce médicament, indiqué dans le cadre de l'hyperparathyroïdie secondaire chez les dialysés, a pour objectif de diminuer la concentration sérique de PTH sans augmenter la calcémie, ni la phosphorémie. Son action passe par la modification de la conformation spatiale du récepteur sensible au calcium (CaR). Il augmente la sensibilité de ce récepteur au calcium extra-cellulaire. Identifié par Brown en 1993, le CaR est, notamment, présent à la surface des cellules parathyroïdiennes (E. M. Brown et al. 1993). Mais ce récepteur est également présent sur les cellules musculaires vasculaires lisses où sa modulation, par des agonistes tels que les calcimimétiques, peut prévenir les calcifications aortiques sur des modèles animaux (Ivanovski et al. 2009). Dans l'insuffisance rénale chronique, c'est l'expression de l'ARN messager et de la protéine qui est diminuée ; il n'y a pas de modification du gène du CaR (A. J. Brown et al. 1999). L'étude clinique ADVANCE, qui compare l'évolution des calcifications chez des patients traités par cinacalcet en association soit à de faibles doses d'analogues du calcitriol, soit à des doses flexibles de vitamine D active, tend à montrer le ralentissement de la progression des calcifications vasculaires (Raggi et al. 2011). L'étude clinique *EVOLVE Evaluation of Cinacalcet Therapy to Lower Cardiovascular Events* a pour objectif de confirmer ces résultats. C'est un essai de phase 3, regroupant 3 800 patients hémodialysés, qui évalue les effets du cinacalcet sur la mortalité et sur la morbidité cardio-vasculaire. Les résultats devraient sortir prochainement (Chertow et al. 2007).

Il faut souligner que l'action des calcimimétiques est loin d'être limitée uniquement aux anomalies biologiques et vasculaires. Quelques études ont montré un gain de masse osseuse, en densitométrie, suite à un traitement par cinacalcet (Lien, Silva, et Whittman 2005). Les études des répercussions histologiques de ce traitement sont évidemment peu nombreuses ; mais une étude récente portant sur 32 patients (dont 13 ayant reçu le placebo) avec biopsies osseuses avant et après un an de cinacalcet retrouve une diminution des paramètres de formation osseuse et de la fibrose médullaire (Malluche et al. 2008). Les perspectives de cette catégorie thérapeutique sont donc enthousiasmantes bien qu'elles demandent à être confirmées à long terme et sur des études de plus grande envergure.

15 Les données manquantes

Les données manquantes constituent une des principales limites de cette étude. Sur les 59 patients inclus initialement :

- 56 ont eu les radiographies du rachis dorso-lombaire
- 46 ont eu une ostéodensitométrie
- 50 ont eu une évaluation du score de calcifications vasculaires
- 53 ont eu un bilan biologique complet
- 3 ont accepté la biopsie osseuse

Le recueil des données a été nettement plus difficile que prévu notamment du fait de la morbidité et de la mortalité des patients. En effet, au cours des six mois, on constate 11 décès soit 18,6% de la population initiale. L'espérance de vie des patients dialysés est en moyenne trois fois inférieure à celle de la population générale (Tableau 1) (REIN 2009).

**Tableau 5 : Espérance de vie des patients en dialyse en 2009 (en années)
(rapport REIN 2009)**

Age	Espérance de vie en 2009 chez les patients dialysés	Espérance de vie en France dans la population générale 2006-2008*
60 ans	7,9	24,4
65 ans	6,9	20,4
70 ans	5,8	16,5
75 ans	4,7	12,8
80 ans	3,9	9,5
85 ans	3,0	6,7

* source INSEE|

Le problème majeur a porté sur la réalisation des biopsies osseuses. Ce geste, mal connu, est porteur d'une image très négative pour la majorité des patients. Pour la plupart, le geste a été refusé par crainte de la douleur, mais également parce qu'ils refusaient une hospitalisation supplémentaire. Il faut souligner que l'absence de bénéfice immédiat apporté par cette biopsie, chez des patients polyopathologiques, ayant une espérance de vie limitée, ne permettait pas d'être très persuasif. Cependant, il faut noter que les trois biopsies ont été réalisées dans d'excellentes conditions grâce à une technique anesthésique particulièrement efficace. Une étude récente, conduite au CHU d'Angers sur 176 patients biopsiés selon ce protocole, montre une absence de douleurs dans 71,8% des cas pendant le geste, et dans la moitié des cas dans les jours qui suivent (Audran et al. 2012). Duncan, sur une série de 9 131 biopsies, ne rapportait de complications que dans 0,6% des cas (Rao, Matkovic, et Duncan 1980). Cette difficulté nous a contraint, in fine, à modifier l'objectif initial de l'étude, mais nous a permis de collecter de nombreux paramètres pour décrire une population de la « vraie vie » d'hémodialysés chroniques.

CONCLUSION

Grâce à la collaboration du service de néphrologie et du laboratoire de biochimie, ce travail nous a donc permis d'obtenir une photographie d'une population de patients hémodialysés au CHU de Nantes, sous l'angle des troubles du métabolisme minéral et osseux décrits dans l'insuffisance rénale chronique. Ce raisonnement récent, qui consiste à regarder le fonctionnement de l'os à la lumière des anomalies vasculaires et des données biologiques, est un concept fondamental qui doit être intégré par les rhumatologues pour comprendre l'altération du tissu osseux du patient hémodialysé. Cette meilleure compréhension est l'élément indispensable aux futures perspectives thérapeutiques, comme nous l'avons évoqué pour les calcimimétiques. Le contexte actuel de commercialisation de biothérapie anti-RANKI ouvre de nouvelles possibilités. Cet ensemble de données pourra donc servir de bases à de futures études prospectives.

Annexe 1 : Caractéristiques cliniques de la population étudiée

Caractéristiques cliniques de la population étudiée	n=59	
Age (ans) (moyenne ±ET)	70,38 ±14,13	[31,58-89,08]
Sexe ratio F/M n	33/26	
Durée cumulée de dialyse (ans) (moyenne ±ET)	5,34 ±6,45	[0,17-32,42]
Délai depuis la dernière mise en dialyse (ans) (moyenne ±ET)	4,03 ±4,7	[0-30,17]
IMC (moyenne ±ET)	26,7 ±5,8	[16,38-39,9]
Antécédent		
Antécédent d'HTA (%)	48 (81,36%)	
Antécédent de diabète (%)	28 (47,48%)	
Antécédent de diabète de type 2 (%)	26 (44,07%)	
Antécédent de dyslipémies (%)	14 (23,73%)	
Antécédent d'obésité (%)	10 (16,95%)	
Antécédent de tabagisme (%)	3 (5,08%)	
Antécédent de cardiopathie ischémique (%)	13 (22,03%)	
Antécédent d'au moins 1 facteur de risque vasculaire (%)	52 (88,13%)	
Antécédent d'insuffisance respiratoire chronique (%)	3 (5,08%)	
Antécédent d'hépatite ou de VIH (%)	6 (10,17%)	
Antécédent parathyroïdectomie (%)	4 (6,78%)	
Antécédent de fracture	14 (24%)	
Antécédent de fracture vertébrale	4 (7%)	
Antécédent de fracture du fémur	4 (7%)	
Antécédent de fracture du poignet	2 (3%)	
Antécédent de fracture de clavicule	2 (3%)	
Antécédent de fracture de l'humérus	2 (3%)	
Antécédent de greffe rénale (%)	15 (23,08%)	
Nombre de greffe (moyenne ±ET)	1,31 ±0,87	[1-3]
Délai depuis la dernière greffe (moyenne ±ET)	13,79 ±8,65	[0,33-30,33]
Néphropathie initiale		
Hypertensive et vasculaire (%)	20 (33,9%)	
Diabétique (%)	18 (30,51%)	
Glomérulonéphrite (%)	8 (13,56%)	
NTIC (%)	7 (11,86%)	
Polykystose (%)	2 (3,39%)	
Indéterminée (%)	2 (3,39%)	
Autre (%)	7 (11,86%)	
Traitement par		
vitamine D3 (%)	57 (96,61%)	
1 alpha hydroxycalciférol (%)	19 (32,2%)	
calcium (%)	15 (25,42%)	
chélateur calcique de phosphore ou de potassium (%)	11 (18,64%)	
chélateur de phosphore non calcique (%)	47 (79,66%)	
calcimimétique (%)	15 (25,42%)	
corticoïdes (%)	6 (10,17%)	
inhibiteur de la pompe à protons (%)	35 (59,32%)	

[Valeur minimale-Valeur maximale] n : Nombre de patients ET : Ecart-type
% : pourcentage par rapport au nombre de patients total

Annexe 2 : Résultats de la lecture des radiographies du rachis dorso-lombaire

Fractures vertébrales	n=56
Patients ayant au moins 1 fracture vertébrale (%)	18 (32,14%)
Parmi les patients fracturés	n=18
Patients n'ayant que des fractures grade 1 (%)	8 (44,44%)
Patients ayant au moins 1 fracture vertébrale de grade 2 ou 3 (%)	10 (55,56%)
Patients ayant 1 fracture vertébrale (%)	9 (50%)
Patients ayant 2 fractures vertébrales (%)	6 (33,33%)
Patients ayant 3 fractures vertébrales (%)	1 (5,56%)
Patients ayant 6 fractures vertébrales (%)	2 (11,11%)

Annexe 3 : Valeurs de référence des marqueurs biologiques utilisés dans l'étude

Marqueurs biologiques (unité)	Valeurs de référence
Calcémie (mmol/L)	2,2-2,6
Phosphorémie (mmol/L)	0,8-1,3
Albuminémie (g/L)	38-47,2
CRP (mg/L)	0-5
PTH 1-84 (pg/mL)	13-46
PTH bio-intacte (pg/mL)	4,6-58,1
25 OH vitamineD3 (ng/mL)	30-60
OPG (pmol/L)	Moyenne= 1,8
PALos (µg/L)	18,3 – 24,2
Ostéocalcine (ng/mL)	1,6-6,6
P1NP (µg/L)	15,13 – 58,59 Femme non ménopausée
P1NP (µg/L)	16,27-73,87 Femme ménopausée
TRAP5b (U/L)	2,6-5,4 Homme
TRAP5b (U/L)	2,8-5,8 Femme
CTX (ng/L)	<573 Femme non ménopausée

Annexe 4 : Détails des biopsies osseuses de 3 patients hémodialysés

Microtomographie		Histomorphométrie	
		Tissu cortical	Tissu trabéculaire
1	<p>Corticales épaisses.</p> <p>Volume trabéculaire sub normale.</p> <p>Erosions trabéculaires et endostéales.</p>	<p>Épaisseur et porosité corticales augmentées.</p> <p>Vitesse de minéralisation normale.</p> <p>Nombre de canaux de Havers en remodelage actif augmenté.</p>	<p>Travées osseuse fines, quelques perforations qui désorganisent le réseau trabéculaire.</p> <p>Vitesse de minéralisation normale.</p> <p>Augmentation des surfaces érodées.</p>
2	<p>Corticales très fines.</p> <p>Volume trabéculaire très bas. Altération de l'architecture du réseau trabéculaire.</p>	<p>Épaisseur corticale moyenne très diminuée.</p> <p>Vitesse de minéralisation très diminuée. Nombre de canaux de Havers en remodelage actif bas.</p>	<p>Volume osseux trabéculaire augmenté.</p> <p>Travées osseuse très fines.</p> <p>Désorganisation du réseau trabéculaire.</p> <p>Diminution des paramètres ostéoïdes.</p> <p>Vitesse de minéralisation diminuée.</p> <p>Augmentation des surfaces érodées.</p>
3	<p>Corticales poreuses.</p> <p>Volume trabéculaire bas et travées très fines.</p> <p>Altération de l'architecture du réseau trabéculaire.</p>	<p>Vitesse de minéralisation normale.</p> <p>Porosité corticale fortement augmentée. Nombre de canaux de Havers en remodelage actif fortement augmenté.</p>	<p>Volume osseux trabéculaire effondré.</p> <p>Désorganisation du réseau trabéculaire.</p> <p>Légère augmentation des paramètres ostéoïdes. Vitesse de minéralisation normale.</p> <p>Signes d'une ancienne intoxication aluminique.</p>

BIBLIOGRAPHIE

- Alem, A M et al. « Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease ». *Kidney International* 58.1 (2000): 396–399.
- Atsumi, K et al. « Risk factors for vertebral fractures in renal osteodystrophy ». *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation* 33.2 (1999): 287–293.
- Audran, Maurice et al. « Is transiliac bone biopsy a painful procedure? » *Clinical Nephrology* 77.2 (2012): 97–104.
- Bacchetta, Justine et al. « [Parathormone and chronic kidney disease] ». *Néphrologie & Thérapeutique* 3.4 (2007): 133–138.
- Barreto, F C et al. « K/DOQI-recommended intact PTH levels do not prevent low-turnover bone disease in hemodialysis patients ». *Kidney International* 73.6 (2008): 771–777.
- Blacher, J et al. « Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease ». *Hypertension* 38.4 (2001): 938–942.
- Block, Geoffrey A et al. « Mineral Metabolism, Mortality, and Morbidity in Maintenance Hemodialysis ». *Journal of the American Society of Nephrology* 15.8 (2004): 2208–2218.
- Brown, A J, C S Ritter, et al. « Decreased calcium-sensing receptor expression in hyperplastic parathyroid glands of uremic rats: role of dietary phosphate ». *Kidney International* 55.4 (1999): 1284–1292.
- Brown, E M, G Gamba, et al. « Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid ». *Nature* 366.6455 (1993): 575–580.
- Bucay, N et al. « osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification ». *Genes & Development* 12.9 (1998): 1260–1268.
- Center, J R et al. « Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study ». *Lancet* 353.9156 (1999): 878–882.
- Chappard, D et al. « [New modifications of Bordier's trocar for quantitative bone biopsy] ». *Revue Du Rhumatisme Et Des Maladies Ostéo-Articulaires* 50.4 (1983): 307–308.
- Chen, Neal X et al. « Phosphorus and uremic serum up-regulate osteopontin expression in vascular smooth muscle cells ». *Kidney International* 62.5 (2002): 1724–1731.
- Chertow, Glenn M et al. « Evaluation of Cinacalcet Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE): rationale and design overview ». *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 2.5 (2007): 898–905.
- Chu, Pauling et al. « Correlation between histomorphometric parameters of bone resorption and serum type 5b tartrate-resistant acid phosphatase in uremic patients on maintenance

- hemodialysis ». *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation* 41.5 (2003): 1052–1059.
- Coco, M, et H Rush. « Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone ». *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation* 36.6 (2000): 1115–1121.
- Coen, G et al. « Bone markers in the diagnosis of low turnover osteodystrophy in haemodialysis patients ». *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 13.9 (1998): 2294–2302.
- « Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis ». *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 1.2 (1991): 114–117.
- Cummings, S R et al. « Appendicular bone density and age predict hip fracture in women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group ». *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 263.5 (1990): 665–668.
- Daniel CHAPPARD (INSERM, unité 922 & CHU Angers.) « Bone biopsy: a most important approach in bone disease ». (2007)
- Farzaneh-Far, A et al. « Vascular and valvar calcification: recent advances ». *Heart (British Cardiac Society)* 85.1 (2001): 13–17.
- Ferreira, M A. « Diagnosis of renal osteodystrophy: when and how to use biochemical markers and non-invasive methods; when bone biopsy is needed ». *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 15 Suppl 5 (2000): 8–14.
- « FMPMC-PS - Histologie : organes, systèmes et appareils - PCEM2 - DCEM1 ».
- Genant, H K et al. « Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique ». *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 8.9 (1993): 1137–1148.
- Goodman, W G et al. « Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis ». *The New England Journal of Medicine* 342.20 (2000): 1478–1483.
- Hasegawa, Kouzoh, Yusuke Hasegawa, et Akira Nagano. « Estimation of bone mineral density and architectural parameters of the distal radius in hemodialysis patients using peripheral quantitative computed tomography ». *Journal of Biomechanics* 37.5 (2004): 751–756.
- Haute Autorité de Santé. « Évaluation médico-économique des stratégies de prise en charge de l'insuffisance rénale en France ». (2010)
- Hernandez, Joel D et al. « Technical approach to iliac crest biopsy ». *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 3 Suppl 3 (2008): S164–169.

- Hofbauer, Lorenz C, et Michael Schoppet. « Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases ». *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 292.4 (2004): 490–495.
- Ishani, A et al. « Renal function and rate of hip bone loss in older men: the Osteoporotic Fractures in Men Study ». *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 19.11 (2008): 1549–1556.
- Ivanovski, Ognjen et al. « The calcimimetic R-568 retards uremia-enhanced vascular calcification and atherosclerosis in apolipoprotein E deficient (apoE^{-/-}) mice ». *Atherosclerosis* 205.1 (2009): 55–62.
- Jadoul, M et al. « Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study ». *Kidney International* 70.7 (2006): 1358–1366.
- Jamal, S A, A M Cheung, et al. « Bone mineral density by DXA and HR pQCT can discriminate fracture status in men and women with stages 3 to 5 chronic kidney disease ». *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* (2012)
- Jamal, Sophie A et al. « Bone density and heel ultrasound testing do not identify patients with dialysis-dependent renal failure who have had fractures ». *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation* 39.4 (2002): 843–849.
- Jamal, Sophie A et al. « Kidney function and rate of bone loss at the hip and spine: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study ». *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation* 55.2 (2010): 291–299.
- Jamal, Sophie A, Jill A Hayden, et Joseph Beyene. « Low bone mineral density and fractures in long-term hemodialysis patients: a meta-analysis ». *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation* 49.5 (2007): 674–681.
- Kalantar-Zadeh, K et al. « Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients ». *Kidney International* 70.4 (2006): 771–780.
- Kaupilla, L I et al. « New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study ». *Atherosclerosis* 132.2 (1997): 245–250.
- « KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) ». *Kidney International. Supplement* 113 (2009): S1–130.
- Ketteler, Markus et al. « Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study ». *Lancet* 361.9360 (2003): 827–833.

- Kiechl, Stefan et al. « Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease ». *Circulation* 109.18 (2004): 2175–2180.
- Lafage-Proust, Marie-Hélène, et M Romet. « [Bone and parathormone: which PTH blood concentration in the dialyzed patient?] ». *Néphrologie & Thérapeutique* 7.1 Suppl 1 (2011)
- Lien, Yeong-Hau H, Arnold L Silva, et David Whittman. « Effects of cinacalcet on bone mineral density in patients with secondary hyperparathyroidism ». *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 20.6 (2005): 1232–1237.
- London, Gérard M, Caroline Marty, et al. « Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease ». *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 15.7 (2004): 1943–1951.
- London, Gérard M, Alain P Guérin, et al. « Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality ». *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 18.9 (2003): 1731–1740.
- Luo, G et al. « Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein ». *Nature* 386.6620 (1997): 78–81.
- M.-H. Lafage-Proust INSERM 890, Laboratoire de Biologie du Tissu Osseux, Université de Lyon, Saint-Étienne. « Peut-on optimiser l'évaluation du statut osseux chez l'insuffisant rénal par les explorations complémentaires? » (2009) ACTUALITÉS NÉPHROLOGIQUES 2009.
- Maeno, Yoshifumi et al. « Serum concentrations of cross-linked N-telopeptides of type I collagen: new marker for bone resorption in hemodialysis patients ». *Clinical Chemistry* 51.12 (2005): 2312–2317.
- Malluche, H H et al. « An assessment of cinacalcet HCl effects on bone histology in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism ». *Clinical Nephrology* 69.4 (2008): 269–278.
- Marshall, D, O Johnell, et H Wedel. « Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures ». *BMJ (Clinical Research Ed.)* 312.7041 (1996): 1254–1259.
- Min, H et al. « Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis ». *The Journal of Experimental Medicine* 192.4 (2000): 463–474.
- Mittalhenkle, Anuja, Daniel L Gillen, et Catherine O Stehman-Breen. « Increased risk of mortality associated with hip fracture in the dialysis population ». *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation* 44.4 (2004): 672–679.
- Mizobuchi, Masahide, Dwight Towler, et Eduardo Slatopolsky. « Vascular calcification: the killer of patients with chronic kidney disease ». *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 20.7 (2009): 1453–1464.

- Moe, S, T Drüeke, et al. « Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ». *Kidney International* 69.11 (2006): 1945–1953.
- Moe, Sharon M, Kalisha D O'Neill, et al. « Medial artery calcification in ESRD patients is associated with deposition of bone matrix proteins ». *Kidney International* 61.2 (2002): 638–647.
- Moe, Sharon M. « Uremic vasculopathy ». *Seminars in Nephrology* 24.5 (2004): 413–416.
- Nakagawa, N et al. « RANK is the essential signaling receptor for osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 253.2 (1998): 395–400.
- Nakashima, A et al. « Plasma osteoprotegerin, arterial stiffness, and mortality in normoalbuminemic Japanese hemodialysis patients ». *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 22.6 (2011): 1695–1701.
- Naves, M et al. « Progression of vascular calcifications is associated with greater bone loss and increased bone fractures ». *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 19.8 (2008): 1161–1166.
- Nguyen-Yamamoto, L et al. « Synthetic carboxyl-terminal fragments of parathyroid hormone (PTH) decrease ionized calcium concentration in rats by acting on a receptor different from the PTH/PTH-related peptide receptor ». *Endocrinology* 142.4 (2001): 1386–1392.
- Nitta, Kosaku et al. « Serum osteoprotegerin levels and the extent of vascular calcification in haemodialysis patients ». *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 19.7 (2004): 1886–1889.
- NK Man□; Paul Jungers□ « nephrohus ». <http://www.nephrohus.org/s/>. (2007)
- Okuno, Senji et al. « Serum levels of C-terminal telopeptide of type I collagen: a useful new marker of cortical bone loss in hemodialysis patients ». *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 16.5 (2005): 501–509.
- Ott, Susan M. « Bone histomorphometry in renal osteodystrophy ». *Seminars in Nephrology* 29.2 (2009): 122–132.
- Philippe OBERLIN* et Marie-Claude MOUQUET** * Centre hospitalier, Villeneuve Saint Georges
**Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES)
Ministère du Travail, de la Solidarité et de la Fonction publique Ministère de la Santé et des Sports Ministère du Budget, des Comptes publics et de la Réforme de l'État. « Les fractures du col du fémur en France entre 1998 et 2007□: quel impact du vieillissement□? » (2010)

- Qi, Q et al. « Predictive value of serum parathyroid hormone levels for bone turnover in patients on chronic maintenance dialysis ». *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation* 26.4 (1995): 622–631.
- Raggi, Paolo et al. « The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis ». *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 26.4 (2011): 1327–1339.
- Rao, S D, V Matkovic, et H Duncan. « Transiliac bone biopsy. Complications and diagnostic value ». *Henry Ford Hospital Medical Journal* 28.2-3 (1980): 112–115.
- « RAPPORT ANNUEL 2009 : Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie ». (2009)
- Rodríguez García, M, M Naves Diaz, et J B Cannata Andia. « Bone metabolism, vascular calcifications and mortality: associations beyond mere coincidence ». *Journal of Nephrology* 18.4 (2005): 458–463.
- Rodríguez-García, Minerva et al. « Vascular calcifications, vertebral fractures and mortality in haemodialysis patients ». *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 24.1 (2009): 239–246.
- Román-García, Pablo et al. « Vascular calcification in patients with chronic kidney disease: types, clinical impact and pathogenesis ». *Medical Principles and Practice: International Journal of the Kuwait University, Health Science Centre* 20.3 (2011): 203–212.
- Román-García, Pablo, Natalia Carrillo-López, et Jorge B Cannata-Andía. « Pathogenesis of bone and mineral related disorders in chronic kidney disease: key role of hyperphosphatemia ». *Journal of Renal Care* 35 Suppl 1 (2009): 34–38.
- Russo, Domenico et al. « Coronary artery calcification in patients with CRF not undergoing dialysis ». *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation* 44.6 (2004): 1024–1030.
- Schulz, Eloy et al. « Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures ». *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 89.9 (2004): 4246–4253.
- Sherrard, D J et al. « The spectrum of bone disease in end-stage renal failure--an evolving disorder ». *Kidney International* 43.2 (1993): 436–442.
- Shidara, Kaori et al. « Serum levels of TRAP5b, a new bone resorption marker unaffected by renal dysfunction, as a useful marker of cortical bone loss in hemodialysis patients ». *Calcified Tissue International* 82.4 (2008): 278–287.
- Shroff, Rukshana C et al. « The circulating calcification inhibitors, fetuin-A and osteoprotegerin, but not matrix Gla protein, are associated with vascular stiffness and calcification in children on dialysis ». *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 23.10 (2008): 3263–3271.

- Shroff, Rukshana C, et Catherine M Shanahan. « The vascular biology of calcification ». *Seminars in Dialysis* 20.2 (2007): 103–109.
- Simonet, W S et al. « Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density ». *Cell* 89.2 (1997): 309–319.
- Slatopolsky, E et al. « A novel mechanism for skeletal resistance in uremia ». *Kidney International* 58.2 (2000): 753–761.
- Souberbielle, J-C et al. « Inter-method variability in PTH measurement: implication for the care of CKD patients ». *Kidney International* 70.2 (2006): 345–350.
- Stehman-Breen, C O et al. « Risk factors for hip fracture among patients with end-stage renal disease ». *Kidney International* 58.5 (2000): 2200–2205.
- Stein, M S et al. « Prevalence and risk factors for osteopenia in dialysis patients ». *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation* 28.4 (1996): 515–522.
- Tentori, Francesca et al. « Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) ». *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation* 52.3 (2008): 519–530.
- Ueda, Misako et al. « Clinical usefulness of the serum N-terminal propeptide of type I collagen as a marker of bone formation in hemodialysis patients ». *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation* 40.4 (2002): 802–809.
- Ureña, P et al. « Plasma total versus bone alkaline phosphatase as markers of bone turnover in hemodialysis patients ». *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 7.3 (1996): 506–512.
- Ureña, P, et M C De Vernejoul. « Circulating biochemical markers of bone remodeling in uremic patients ». *Kidney International* 55.6 (1999): 2141–2156.
- Yamada, Shinsuke et al. « Utility of serum tartrate-resistant acid phosphatase (TRACP5b) as a bone resorption marker in patients with chronic kidney disease: independence from renal dysfunction ». *Clinical Endocrinology* 69.2 (2008): 189–196.
- Yamaguchi, T et al. « Retrospective study on the usefulness of radius and lumbar bone density in the separation of hemodialysis patients with fractures from those without fractures ». *Bone* 19.5 (1996): 549–555.

NOM : DUTERTRE SEQUEVAL

PRENOM : MARIE-SOPHIE

ETUDE TRANSVERSALE DU METABOLISME MINERAL ET OSSEUX D'UNE
POPULATION DE PATIENTS HEMODIALYSES AU CHU DE NANTES

RESUME

L'insuffisance rénale chronique entraîne des troubles du métabolisme minéral et osseux. Ces modifications sont associées à une augmentation du risque fracturaire et de la mortalité. Nous avons décrit, à un temps donné, les anomalies biologiques, la qualité osseuse -ostéodensitométrie et radiographies du rachis- et les calcifications vasculaires dans une population de patients en hémodialyse chronique. Nos résultats montrent notamment : une corrélation entre la DMO sur le tiers distal du radius et certains marqueurs biologiques (PALos, TRAP5b et CTX), et une différence significative pour les taux d'OPG entre différents groupes répartis selon les scores de calcifications vasculaires. Ces résultats soulignent la nécessité de prendre en compte ces différents domaines -biologique, osseux et vasculaire- pour expliquer le fonctionnement de l'os chez les dialysés, en vue de développer d'éventuelles thérapeutiques.

MOTS-CLES

Insuffisance rénale chronique

Hémodialyse

Ostéodystrophie

Fracture osseuse