

LE DOSSIER

Insuffisance rénale et tissus osseux

Physiopathologie de l'atteinte osseuse au cours de l'insuffisance rénale chronique

RÉSUMÉ : La maladie rénale chronique (MRC) induit des troubles du métabolisme des minéraux conduisant à des lésions osseuses et des calcifications vasculaires qui grèvent son pronostic vital et fonctionnel.

L'atteinte osseuse est caractérisée par des lésions histologiques regroupées sous le nom d'ostéodystrophie rénale (ODR) : altération du niveau du *turnover* qui peut être élevé (ostéite fibreuse, OF) ou effondré (ostéopathie adynamique, OA), troubles de la minéralisation (ostéomalacie, OM) et perte osseuse.

L'hyperparathyroïdie secondaire liée à la rétention précoce de phosphate (qui induit une augmentation de la synthèse de FGF23 par l'os), à la diminution de la synthèse rénale de calcitriol et à l'hypocalcémie est associée à l'OF.

L'acidose, l'inflammation chronique et des troubles de la nutrition auxquels se surajoutent les complications iatrogènes s'associent également à l'hyperparathyroïdie.



→ **M.H. LAFAGE-PROUST**
INSERM U1059,
Université de Lyon, CHU,
SAINT-ETIENNE.

L'insuffisance rénale chronique (IRC) induit des troubles précoces du métabolisme phosphocalcique qui vont progressivement induire une hyperparathyroïdie secondaire (HPT II) qui s'associe à d'autres désordres tels que l'acidose, les troubles nutritionnels, la perte de mobilité, l'inflammation chronique. Tous ces éléments ont, à des degrés divers et de façon variable, selon la sévérité de l'insuffisance rénale, des effets délétères sur le tissu osseux.

Depuis la conférence consensus KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) de 2009, le terme d'ostéodystrophie rénale (ODR) ne caractérise que les troubles histologiques induits, par l'IRC. Le nouveau cadre nosologique, intitulé TMO-MRC pour "Troubles Minéraux et Osseux de la Maladie Rénale Chronique" inclut, outre l'ODR, les manifestations cliniques

(calcifications extrasquelettiques et fractures) et biologiques de la MRC.

Les anomalies des métabolismes phosphocalciques induites par la maladie rénale chronique

Le développement de l'hyperparathyroïdie secondaire est la manifestation biologique la plus marquante de la MRC. Elle résulte de facteurs multiples dont le plus précoce est la rétention de phosphate liée à la réduction progressive du nombre de néphrons fonctionnels. Cependant, la cinétique d'apparition et le poids des différents facteurs sont encore controversés, les études étant, pour le moment, essentiellement transversales. Les mécanismes principaux sont résumés dans la *figure 1*.

LE DOSSIER

Insuffisance rénale et tissus osseux

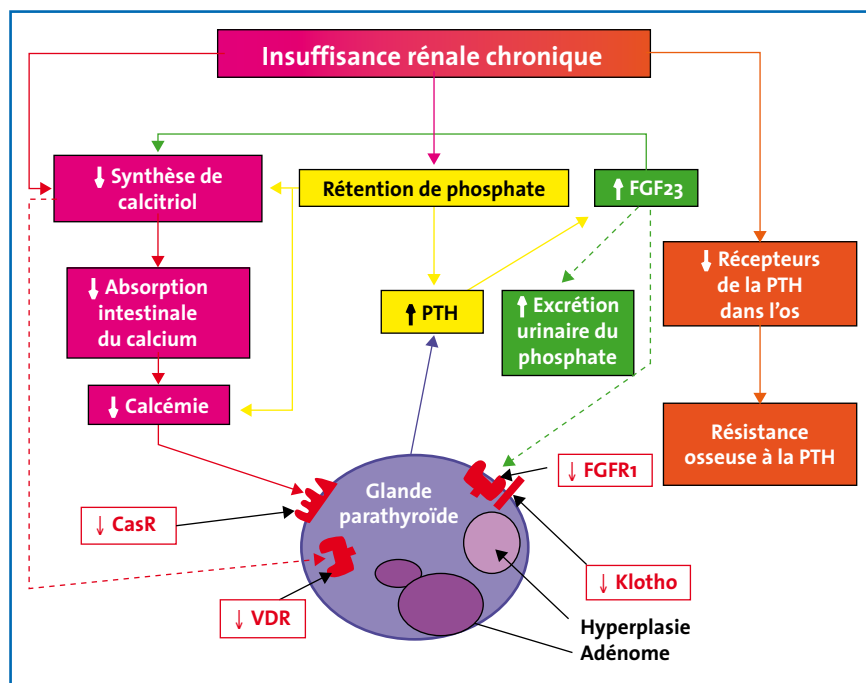


FIG. 1 : Physiopathologie de l'ostéodystrophie rénale. Les pointillés représentent la perte de la fonction liée à l'insuffisance rénale chronique. PTH : parathormone, FGF23 : Fibroblast growth factor 23. L'expression du récepteur sensible au calcium (CaSR), du récepteur de la vitamine D (VDR) du récepteur du FGF23 (FGFR1) et de son co-récepteur Klotho par les cellules parathyroïdiennes diminue au cours de l'IRC.

>>> Le FGF23

Le FGF 23 (pour *Fibroblast Growth Factor* 23) est une hormone synthétisée par les ostéoblastes et surtout par les ostéocytes. Comme la parathormone (PTH), le FGF23 est responsable de l'augmentation de l'excrétion urinaire du phosphate. Sa concentration sérique est rapidement augmentée par des apports de phosphate alimentaire selon des mécanismes encore mal connus. Sa synthèse est augmentée par la vitamine D et des données suggèrent que la PTH aurait une action similaire, mais cela est controversé. Au cours de la MRC, la concentration sérique de FGF23 augmente à mesure que la filtration glomérulaire diminue – cela est dû à la fois à une augmentation de synthèse et à une rétention liée à l'insuffisance rénale – et elle corrèle positivement avec la phosphatémie.

Des données suggèrent que l'augmentation de la sécrétion de FGF23 par l'os accroît

l'excrétion urinaire de phosphate par les néphrons restants, ce qui devrait permettre à la phosphatémie de rester normale au début de la MRC [1]. Par un processus de rétro-contrôle négatif, le FGF23 aurait aussi une action inhibitrice sur la synthèse de PTH par les glandes parathyroïdes [2]. Enfin, le FGF23 diminue les concentrations sériques de calcitriol en inhibant la 1-alpha-hydroxylase rénale et en stimulant la 25-hydroxyvitamine D-24-hydroxylase [3].

>>> La diminution de synthèse rénale de calcitriol

De plus, la MRC diminue progressivement la synthèse rénale de calcitriol, et ce malgré l'augmentation croissante de la PTH sérique qui, elle, stimule, en temps normal, la formation de calcitriol. Il s'ensuit une diminution de l'absorption digestive du calcium et donc une réduction de l'effet freinateur du calcium sur les récepteurs sensibles

au calcium des cellules parathyroïdiennes, CaSR. Cependant, la concentration de calcitriol sérique peut se maintenir, bien qu'à des taux inférieurs à la normale, du fait de capacités de synthèse par des tissus autres que le rein. Le phosphate en excès, induit également par la suite une aggravation du déficit en calcitriol par diminution de l'efficacité de la 1-alpha-hydroxylase rénale [4].

>>> Les anomalies des glandes parathyroïdes

Au niveau des glandes parathyroïdes, l'augmentation de la concentration intracellulaire en phosphate accroît la durée de vie de ses ARNm de la PTH. On assiste également dans ces glandes à une réduction de l'expression du récepteur sensible au calcium, ce qui perturbe les relations entre calcémie et freination de la PTH, et à une prolifération accrue des cellules parathyroïdiennes, ce qui augmente la masse glandulaire et entretient ainsi l'hyperparathyroïdie (HPT).

D'autres récepteurs voient également diminuer leur expression parathyroïdienne : celui de la vitamine D [5], du FGF23 (FGFR1) et de son corécepteur Klotho [6]. L'ensemble de ces troubles conduit au développement de lésions glandulaires à type d'hyperplasie, puis d'adénomes qui aboutiront à une hyperparathyroïdie réfractaire qui éventuellement nécessitera un traitement chirurgical.

De plus, l'augmentation de la PTH sérique, qui peut atteindre des concentrations supérieures à 1 000 pg/mL dans la MRC aux stades avancés, est également liée à l'accumulation de nombreux fragments (dont un fragment C-Terminal 7-84 ayant peut-être une activité biologique propre) qui sont dosés par certaines trousses qui surestiment la valeur de la PTH biologiquement active [7].

Genèse des lésions histologiques de l'ODR

1. Les anomalies du remodelage et de la minéralisation

Ces anomalies sont résumées dans le **tableau I**.

>>> L'ostéite fibreuse

L'hyperparathyroïdie secondaire stimule la formation ostéoblastique et la résorption ostéoclastique, et augmente ainsi le niveau de remodelage osseux, conduisant aux lésions d'ostéite fibreuse.

La fibrose médullaire, conséquence d'un trouble de la différenciation des cellules stromales de la moelle, participe, quand elle est sévère, à la genèse de l'anémie de la MRC en association avec la diminution de synthèse d'érythropoïétine par le rein. Au niveau de l'os, l'HPT II favorise le développement de la porosité corticale, des altérations précoces de la microarchitecture trabéculaire et augmentent sa fragilité [8]. De plus, l'IRC induit une diminution de l'expression des récepteurs de la PTH [9] qui, associée à d'autres causes, va entraîner une résistance osseuse à la PTH. En d'autres termes, des concentrations sériques de PTH devront être supérieures à la normale pour induire un niveau de remodelage osseux normal.

>>> L'ostéopathie adynamique

L'incidence de l'ostéopathie adynamique n'a cessé d'augmenter depuis 15 ans. Il s'agit de la lésion la plus fréquemment rencontrée dans les pays occidentaux et

ce malgré la quasi-disparition des intoxications à l'aluminium (cf. infra).

En l'absence d'HPT floride (ce qui survient chez les sujets âgés, diabétiques, en dialyse péritonéale ou traités en excès par les sels de calcium et/ou la vitamine D active) et pour des PTH basses, voire normales ou modérément élevées, le remodelage osseux de l'urémique a tendance à être plutôt bas, voire effondré, ce qui caractérise l'ostéopathie adynamique.

À côté de la résistance osseuse à la PTH, un déficit en BMP7 (*Bone Morphogenetic protein 7*) sécrétée par le rein a été un temps désigné comme une cause potentielle [10].

Des données récentes suggèrent en outre que les voies de signalisation de Wnt qui contrôlent l'activité et la prolifération ostéoblastique seraient impliquées dans ces mécanismes de diminution de la formation osseuse [11]. Ainsi, la MRC augmenterait l'expression d'inhibiteurs de la voie Wnt, tels que la sclérostine (SOST) et DKK1.

>>> L'ostéomalacie

Dans l'ODR, l'ostéomalacie pure est la lésion la plus rarement rencontrée. Elle est caractérisée par un trouble de la minéralisation primaire et reste encore mal expliquée en dehors de l'acidose qui inhibe directement le dépôt de minéraux sur le collagène osseux [12].

Des données récentes de la littérature suggèrent qu'il existe, au cours de la MRC, des désordres qui affecteraient

directement les processus de minéralisation osseuse primaire et secondaire. Ces désordres impliquent notamment des protéines non collagéniques de l'os de la famille des SIBLINGS (pour *Small Integrin-Binding Ligand N-linked Glycoprotein*) telles que la DMP1 (pour *Dentin Matrix Protein*) qui joue un rôle complexe, indirect car elle contrôle la synthèse du FGF23, et direct sur la minéralisation elle-même. L'hypophosphatémie comme cause d'ostéomalacie est rare. Elle survient parfois dans des situations cliniques de dénutrition et d'inflammation chronique. L'intoxication aluminique a quasiment disparu chez les patients dialysés dans les pays occidentaux, mais persiste dans les pays émergents dans lesquels les sels d'aluminium restent le chélateur de choix et peu onéreux du phosphate alimentaire. Elle induit soit une ostéopathie adynamique, soit une ostéomalacie. Enfin, il est possible que l'excès de fer, de fluor ou de strontium soit potentiellement responsable d'ostéomalacie

>>> L'ostéopathie mixte urémique

Elle associe des lésions d'ostéomalacie et d'hyperabsorption osseuse et survient lors d'hyperparathyroïdie biologique sévère souvent associée à un déficit en vitamine D.

2. La perte osseuse

La perte osseuse est liée aux troubles du remodelage en rapport avec l'augmentation de la PTH circulante qui induit un excès de résorption par rapport à la formation. La masse osseuse trabéculaire peut alors être augmentée ou basse,

	Turnover osseux	Minéralisation osseuse primaire	Tissu ostéoïde	Masse osseuse
Ostéite fibreuse	↑ ou ↑↑	No ou ↑	↑ ou ↑↑↑	No ou ↑ ou ↓
Ostéopathie adynamique	↓	No	No ou ↓	No ou ↑ ou ↓
Ostéomalacie	↓	↓↓	↑↑↑	No ou ↑ ou ↓
Ostéopathie mixte urémique	↑ ou ↑↑↑	↓ ou ↓↓	↑↑↑	No ou ↑ ou ↓

TABEAU I : Cadre nosologique des lésions osseuses de l'ostéodystrophie rénale (No : normal).

LE DOSSIER

Insuffisance rénale et tissus osseux

alors que les corticales sont le siège d'une accentuation de la porosité et d'un amincissement responsables de leur fragilité (cf. supra). En l'absence d'HPT II, il est possible que la diminution de la formation osseuse liée à la surexpression de SOST soit à mettre en cause. D'autre part, l'hypogonadisme, souvent précoce au cours de la MRC chez les femmes et les hommes, vient se surajouter comme facteur favorisant.

De plus, l'état d'inflammation chronique (avec TNF-alpha et IL-6 circulants élevés) entretenu par les troubles de la nutrition et associé aux modifications de concentrations sériques des adipokines pouvant influencer la masse osseuse comme la leptine, la résistine ou l'adiponectine sont autant de facteurs pouvant moduler la masse osseuse chez l'urémique [13]. Leur impact réel n'est pas encore connu.

Enfin, les antécédents de transplantation rénale étant souvent retrouvés comme facteur de risque de diminution de la DMO ou de fractures, il est donc vraisemblable que la corticothérapie et les traitements immunosuppresseurs en général jouent un rôle important dans la perte osseuse. Il est difficile de dire si la perte osseuse est associée à un type d'ODR plutôt qu'un autre. Cependant, on sait qu'un antécédent de parathyroïdectomie chez le dialysé signe une HPT II sévère, donc associée à une ostéite fibreuse, ce qui augmente le risque de fracture de la hanche. Enfin, le vieillissement de la population des sujets IRC en général et des dialysés en particulier fait que les facteurs de perte osseuse liés au vieillissement s'ajoutent à ceux, plus spécifiques, de l'IRC.

Les conséquences cliniques

De nombreuses études épidémiologiques ont permis de montrer que les troubles du métabolisme phosphocalcique étaient des facteurs de risque importants de morbi-mortalité de la MRC.

Les calcifications vasculaires survenant au cours de l'urémie et leurs relations avec l'hypercalcémie, l'hyperphosphatémie, la PTH, la vitamine D et le FGF23 ont été étudiées de façon extensive ces dernières années, car elles grèvent le pronostic vital des patients [14]. Leur évaluation clinique est recommandée, mais leur mesure quantitative, bien établie dans des protocoles de recherche, n'est pas encore vraiment réalisée en pratique quotidienne. Elles sont associées à un niveau de remodelage osseux soit trop élevé, soit trop bas. Dans des conditions de *turnover* osseux bas et de balance calcique positive (entrées > sorties), l'excès de calcium (d'origine alimentaire ou thérapeutique – calcium per os ou calcium du dialysat) ne peut plus être "tamponné" par le squelette, ce qui aura pour conséquence une hypercalcémie et une augmentation des calcifications vasculaires [15].

Ainsi, le remodelage osseux joue un rôle majeur dans les complications extrasquelettiques des TMO-MRC, notamment si la balance calcique est anormale, ce qui est souvent le cas chez le dialysé [16].

Enfin, les TMO-MRC sont associés à une augmentation du risque de fractures, et ce quel que soit le stade évolutif. Les fractures surviennent du fait des altérations quantitatives (perte osseuse) et qualitatives (troubles de la minéralisation primaire et secondaire, porosité corticale...) du tissu osseux, mais aussi de l'augmentation du risque de chute liée à la myopathie et aux neuropathies périphériques observés au cours de l'urémie.

Conclusion

L'insuffisance rénale chronique induit une hyperparathyroïdie secondaire dont la physiopathologie est complexe mais de mieux en mieux comprise. Elle résulte de l'action combinée de la rétention de phosphate qui induit une augmentation précoce des concentrations sériques de FGF23, favorise la diminu-

tion de la synthèse de calcitriol par le rein et agit directement sur les cellules parathyroïdiennes.

La prise en charge précoce de ces troubles, dont les modalités commencent à être mieux définies mais qui sont encore l'objet d'études nombreuses, est le garant d'une amélioration de l'espérance de vie et de la qualité de vie des patients insuffisants rénaux.

Bibliographie

1. LAFAGE-PROUST MH. Does the downregulation of the FGF23 signaling pathway in hyperplastic parathyroid glands contribute to refractory secondary hyperparathyroidism in CKD patients? *Kidney Int*, 2010; 77: 390-392.
2. BEN-DOV IZ, GALITZER H, LAVI-MOSHAYOFF V *et al*. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest*, 2007; 117: 4003-4008.
3. SHIMADA T, HASEGAWA H, YAMAZAKI Y *et al*. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res*, 2004; 19: 429-435.
4. SILVER J, NAVEH-MANY T. Phosphate and the parathyroid. *Kidney Int*, 2009; 75: 898-905.
5. BROWN AJ, DUSSO A, LOPEZ-HILKER S *et al*. 1,25- (OH) 2D receptors are decreased in parathyroid glands from chronically uremic dogs. *Kidney Int*, 1989; 35: 19-23.
6. KOMABA H, GOTO S, FUJII H *et al*. Depressed expression of Klotho and FGF receptor 1 in hyperplastic parathyroid glands from uremic patients. *Kidney Int*, 2010; 77: 232-238.
7. SOUBERBIELE JC, BOUTTEN A, CARLIER MC *et al*. Inter-method variability in PTH measurement: implication for the care of CKD patients. *Kidney Int*, 2006; 70: 345-350.
8. JADOUL M, ALBERT JM, AKIBA T *et al*. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int*, 2006; 70: 1358-1366.
9. PICTON ML, MOORE PR, MAWER EB *et al*. Down-regulation of human osteoblast PTH/PTHrP receptor mRNA in end-stage renal failure. *Kidney Int*, 2000; 58: 1440-1449.
10. MATHEW S, DAVIES M, LUND R *et al*. Function and effect of bone morphogenetic protein-7 in kidney bone and the bone-vascular links in chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest*, 2006; 36: 43-50.
11. SABBAGH Y, GRACIOLI FG, O'BRIEN S *et al*. Repression of osteocyte Wnt/-catenin signaling is an early event in the progres-

- sion of renal osteodystrophy. *J Bone Miner Res*, 2012. [Epub ahead of print]
12. LAFAGE MH, COMBE C, FOURNIER A *et al*. Ketodiet, physiological calcium intake and native vitamin D improve renal osteodystrophy. *Kidney Int*, 1992; 42: 1 217-1 225.
 13. BACCHETTA J, BOUTROY S, GUEBRE-EGZIABHER F *et al*. The relationship between adipokines, osteocalcin and bone quality in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2009; 24: 3 120-3 125.
 14. BLOCK GA. Therapeutic interventions for chronic kidney disease-mineral and bone disorders: focus on mortality. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2011; 20: 376-381.
 15. LONDON GM, MARTY C, MARCHAIS SJ *et al*. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 2004; 15: 1 943-1 951.
 16. KAROHL C, DE PAIVA PASCHOAL J, DE CASTRO MC *et al*. Effects of bone remodeling on calcium mass transfer during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 2010; 25: 1 244-1 251.

Conflits d'intérêts: Le laboratoire INSERM U1059, pour lequel travaille M.H. Lafage-Proust, a reçu des financements pour la recherche des laboratoires Amgen, Genzyme et Servier.