

## LE DOSSIER

## Insuffisance rénale et tissus osseux

# Physiopathologie de l'hyperparathyroïdie secondaire de l'insuffisance rénale chronique

**RÉSUMÉ :** L'hyperparathyroïdie secondaire de l'insuffisance rénale s'explique par la diminution de l'excrétion de phosphate responsable de la synthèse de FGF23 qui induit une diminution de calcitriol, également réduite par la baisse du nombre de néphrons. Cela permet, dans un premier temps, de corriger l'hyperphosphatémie. La diminution du calcitriol, responsable d'une hypocalcémie, explique l'hyperparathyroïdie secondaire, également favorisée par une perte du rétrocontrôle de la synthèse de PTH et par une augmentation du set point du calcium pour la PTH. Pour une faible dégradation de la fonction rénale, cette hyperparathyroïdie corrigera les anomalies du phosphate et du calcium. Les traitements viseront à corriger la phosphatémie, la calcémie et le taux de PTH.



→ C. CORMIER

Service de Rhumatologie,  
Hôpital Cochin,  
PARIS.

## Hyperparathyroïdie secondaire de l'insuffisance rénale chronique

### 1. Physiopathologie de l'hyperparathyroïdie secondaire (HPS) de l'insuffisance rénale chronique (IRC)

Dans l'IRC, dès que la filtration glomérulaire diminue en dessous d'une clairance de la créatinine de 60 mL/min, on note, du fait de la réduction de l'excrétion du phosphore, une tendance hyperphosphatémique. Il va s'ensuivre une cascade d'événements (**fig. 1**).

Cette hyperphosphatémie est responsable d'une augmentation de la sécrétion de FGF23 (*Fibroblast Growth Factor 23*) par les ostéoblastes et les ostéocytes [1]. Le mécanisme du signal sur les cellules osseuses des variations de la phosphatémie n'est pas connu. La synthèse de FGF23 est freinée dans l'os par une protéine DMP1 (*Dentin Matrix Protein 1*).

Dans l'insuffisance rénale chronique, on observe une surexpression à la fois de FGF23 et de DMP1, ce qui témoigne d'une perturbation du contrôle de FGF23 par DMP1 [2]. Plus l'insuffisance rénale s'aggrave, plus la concentration de FGF23 augmente, à la fois par excès de synthèse et par rétention du FGF23 due à l'insuffisance rénale. On constate que la concentration de FGF23 s'élève dès que le débit de filtration glomérulaire est en dessous de 60 mL/min. C'est donc l'anomalie la plus précoce.

Cette augmentation de FGF23 est responsable d'une diminution de la réabsorption proximale des phosphates, d'une diminution de la synthèse rénale de calcitriol (1,25(OH)2D) par inhibition de la 1-alpha-hydroxylase (qui permet la synthèse de calcitriol) et par une stimulation de la 25-hydroxyvitamine D 24-hydroxylase (qui inactive la synthèse de calcitriol). Cela aboutit à une diminution de l'absorption intestinale de phosphate. Ces deux actions tendent à normaliser

## LE DOSSIER

# Insuffisance rénale et tissus osseux

### Diminution filtration glomérulaire :

- diminution excrétion de phosphate
- diminution synthèse de calcitriol

### Hyperphosphatémie

- os : augmentation synthèse de FGF23
- cellules rénales : diminution synthèse calcitriol
- cellules parathyroïdiennes : augmentation durée de vie ARNm de la PTH, diminution, expression CaSR, hyperplasie parathyroïdes

### Augmentation FGF23

- diminution réabsorption proximale du phosphate
- diminution calcitriol

### Diminution calcitriol

- diminution absorption digestive de phosphate
- diminution absorption digestive de calcium responsable élévation PTH
- diminution rétrocontrôle synthèse de PTH

### Augmentation PTH

- augmentation réabsorption tubulaire du calcium
- augmentation calcitriol
- augmentation de la réabsorption du phosphate

### Augmentation du set point du calcium pour la PTH

- augmentation PTH malgré calcium élevé

Fig. 1 : Physiopathologie de l'HPS de l'IRC.

la phosphatémie. Cette normalisation de la phosphatémie permet de comprendre que le taux de FGF23 a été retrouvé élevé avant ceux du phosphate et de la PTH dans une étude récente évaluant ces dosages en fonction du débit de filtration glomérulaire (DFG).

Le taux de FGF23 augmente à partir d'un DFG de 57,8 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et la PTH augmente à partir d'un DFG de 46,9 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> [3]. La diminution de la synthèse rénale de calcitriol aboutit à une diminution de l'absorption digestive de phosphate, mais aussi à une diminution de l'absorption intestinale de calcium. Il y a alors une tendance hypocalcémique avec hyperparathyroïdie secondaire. On

observe une stimulation de la synthèse des ARNm de la PTH. De plus, la diminution du calcitriol, entraînant une diminution du retrocontrôle de la PTH, explique également une augmentation de la PTH.

Il y a donc deux causes essentielles d'hyperparathyroïdie secondaire dans l'insuffisance rénale. La diminution du calcitriol s'explique, outre par l'excès de FGF23, par une réduction de synthèse rénale de calcitriol causée par la réduction du nombre de néphrons. Il existe cependant une capacité extrarénale d'hydroxylation de la 25-(OH)-vitamine D en 125-(OH)<sub>2</sub>-vitamine D. On constate en effet qu'un déficit en 25-(OH)-vitamine D contribue également au développement de l'hyperparathyroïdie secondaire à tous les stades de l'IRC [4]. Malgré l'augmentation du FGF23, la diminution de l'excrétion urinaire de phosphate par la réduction des néphrons s'aggrave et l'hyperphosphatémie est plus importante. La concentration de phosphate augmente dans les cellules rénales, ce qui diminue l'efficacité de la 1-alpha-hydroxylase et ce qui diminue le taux de calcitriol avec aggravation de l'hyperparathyroïdie secondaire. La concentration de phosphate augmente dans les cellules parathyroïdiennes, ce qui a pour conséquence une augmentation de la durée de vie des ARNm de la PTH, une diminution de l'expression du récepteur sensible au calcium (CaSR) et une hyperplasie des glandes parathyroïdiennes.

L'élévation de la PTH permettant une augmentation de la réabsorption tubulaire de calcium et une stimulation de la 1-alpha-hydroxylase qui normalise la calcémie devient de moins en moins efficace quand la fonction rénale se dégrade. Le set point du calcium pour la PTH (valeur de calcémie requise pour induire 50 % de la PTH maximale) est augmenté dans l'hyperparathyroïdie secondaire de l'IRC. On explique ainsi l'augmentation de la PTH alors que la

calcémie est élevée. La hausse de la PTH est donc d'abord due à une augmentation de synthèse et de sécrétion des cellules parathyroïdiennes, puis à une hypertrophie des cellules; des clones de cellules constitueront ensuite des adénomes autonomisés. Sur l'os, l'hyperparathyroïdie secondaire va entraîner une augmentation du remodelage avec excès de formation, de résorption et dégradation corticale.

## 2. Facteurs limitant l'hyperparathyroïdie secondaire de l'insuffisance rénale chronique

Certains facteurs pourraient limiter l'HPS : ainsi, les patients non porteurs de l'allèle b pour le récepteur à la vitamine D ont moins d'HPS [5]. La supplémentation en vitamine D pourrait également limiter l'hyperparathyroïdie secondaire de l'IRC, ce qui a incité à proposer de maintenir un taux de 25-(OH)-vitamine D supérieur à 30 ng/mL dans les recommandations des KDIGO (*Kidney disease : improving global outcomes*) [6].

Les KDIGO ont en effet revu les recommandations de prise en charge. Ces recommandations sont établies en fonction du stade de l'insuffisance rénale. Aux stades 3 à 5 de l'IRC, il faut maintenir la phosphatémie et la calcémie dans la norme du laboratoire, et au stade 5 D, les faire baisser vers la zone normale. Une restriction en phosphore, en protéine de l'alimentation et des apports suffisants en calcium soit alimentaire soit sous forme de carbonate de calcium médicamenteux (sans restriction à 1,5 g/j comme cela était antérieurement préconisé) sont suffisants au début pour contrôler l'hyperparathyroïdie secondaire.

Une hyperphosphatémie persistante fera débiter des chélateurs du phosphore. Ils sont de 3 types :

- les chélateurs à base de calcium (acétate ou carbonate de calcium) ;

– les chélateurs à base de métal comme le carbonate de lanthane ;  
 – les chélateurs sans métal, ni calcium (chlorydrate et carbonate de sévélamer). Les chélateurs calciques doivent être restreints en cas d'ostéopathie adynamique, de PTH basse et de calcifications vasculaires.

Quand la PTH est à la limite supérieure des normes, il faut donc corriger l'hyperphosphatémie, l'hypocalcémie et l'insuffisance en vitamine D. Aux stades 3 à 5, si la PTH augmente, on peut rajouter un dérivé 1,25 hydroxylé de la vitamine D. Au stade 5 D, on cible de maintenir la PTH entre 2 et 9 fois la limite supérieure de la norme du dosage utilisé. Les dérivés 1,25 hydroxylé de la vitamine D et les calcimimétiques sont utilisés seuls ou en association en se basant sur les valeurs de la calcémie et de la phosphatémie. En cas d'échec, une parathyroïdectomie est indiquée.

On voit que les recommandations sur la cible PTH vont être très dépendantes des dosages de PTH actuellement disponibles qui mesurent les fragments de PTH dans des proportions variables [7].

### Bibliographie

1. MIRAMS M, ROBINSON BG, MASON RS *et al.* Bone as a source of FGF23 : regulation by phosphate? *Bone*, 2004 ; 35 : 1 192-1 199.
2. PEREIRA RC, JUPPNER H, AZUCENA-SERRANO CE *et al.* Patterns of FGF23, DMP1 and MEPE expression in patients with chronic kidney disease. *Bone*, 2009 ; 45 : 1 161-1 168.
3. ISAKOVA T, WAHL P, VARGAS GS *et al.* Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int*, 2011 ; 79 : 1 370-1 378.
4. TOMIDA K, HAMANO T, MIKAMI S *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D as an independent determinant of 1-84 PTH and bone mineral density in non-diabetic predialysis CKD patients. *Bone*, 2009 ; 44 : 678-683.
5. NAGABA Y, HEISHI M, TAZAWA H *et al.* Vitamine D receptor gene polymorphisms affect secondary hyperparathyroidism in hemodialysed patients. *Am J Kidney Dis*, 1998 ; 32 : 464-469.
6. JEAN G, CHAZOT C. The French clinician's guide to the kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) for chronic kidney disease-mineral and bone disorders (CKD-MBD). *Nephrol Ther*, 2010 ; 6 : 151-157.
7. SOUBERBIELLE 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.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.