



Métabolisme phosphocalcique chez l'insuffisant rénal chronique

La maladie rénale chronique (MRC) :

La fréquence de l'insuffisance rénale chronique (IRC) augmente avec le vieillissement de la population, elle touche près de 3 millions de Français. La MRC est une réduction néphronique, due le plus souvent à des néphropathies vasculaires chroniques ou à un diabète. Les complications sont l'anémie, les troubles du métabolisme phosphocalcique et une augmentation de la mortalité cardio-vasculaire.

Désordres du métabolisme minéral et osseux liés à l'insuffisance rénale chronique (DMO-IRC) :

Cette nouvelle terminologie regroupe :

- **Les perturbations biologiques :** hypocalcémie, hyperphosphorémie, élévation de la PTH, déficit en vitamine D
- **Les anomalies du remodelage osseux :** minéralisation, volume, croissance, fragilité
- **Les calcifications vasculaires et des tissus mous :** facteur de risque majeur de mortalité et de morbidité cardio-vasculaire.

Les patients en IRC peuvent avoir 1, 2 ou 3 des anomalies citées. L'hypocalcémie de l'IR est multifactorielle ; l'hypocalcémie / hyperphosphorémie entraîne une stimulation continue des parathyroïdes et une augmentation de la sécrétion de PTH ; apparition progressive d'une hyperparathyroïdie secondaire. L'élévation de la PTH entraîne une augmentation de la résorption osseuse responsable des anomalies observées chez l'IRC. Le récepteur au calcium (CaSR) joue un rôle central dans la régulation de la sécrétion de la PTH, activé par le Ca⁺⁺ extra-cellulaire. Il permet l'adaptation rapide de la sécrétion de PTH.

Le rôle du néphrologue :

L'ostéodystrophie rénale apparaît chez environ 60 % des patients au cours du traitement par hémodialyse. Elle revêt différentes formes chez les patients en IRC : remodelage osseux normal, anomalies à haut remodelage osseux, anomalies à bas remodelage osseux. Seule la biopsie osseuse représente

le diagnostic de certitude mais elle est rarement indiquée, la préférence allant aux techniques non invasives : biologie et imagerie (il existe une bonne corrélation entre la concentration plasmatique de PTH et la biopsie osseuse).

En pratique, le néphrologue se base sur les valeurs de la PTH : un taux élevé de PTH ($> 500 \text{ pg /mL}$) prédit dans plus de 90 % des cas, un haut remodelage osseux. Un taux normal ou diminué doit être interprété avec les autres paramètres cliniques, radiologiques et biologiques.

Le rôle du biologiste :

Le suivi biologique des DMO-IRC comporte

- **Examens de routine :** calcémie, phosphorémie, phosphatasées alcalines.
- **Aluminium plasmatique**
- **Dosage de la 25OH vitamine D** pour évaluer l'état des réserves.
- **PTH intacte et PAL osseuses (+/- ostéocalcine)** afin de documenter les anomalies du remodelage osseux .

La PTH :

Elle permet de maintenir une concentration extracellulaire stable de calcium. Chez les patients en insuffisance rénale, il y a accumulation du fragment 7-84 considéré comme un antagoniste naturel de la PTH.

Les méthodes de dosage de la PTH regroupent :

- **Les kits de première génération :** aujourd'hui abandonnés
- **Les kits de deuxième génération** (PTH intacte) par technique RIA ou immunométrie, utilisent 2 Ac différents contre la portion N- terminale et contre la portion C terminale. Ils dosent la PTH 1-84 et sont corrélés à la clinique.
- **Les kits de troisième génération** (PTH biointacte) : par immunométrie, dose la PTH 1-84 mais pas le fragment 7-84.

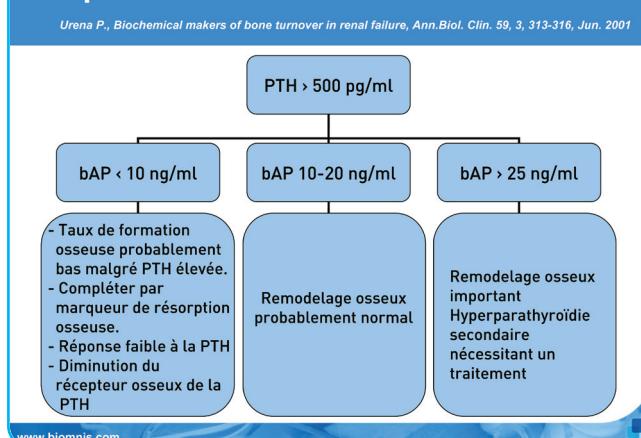
La variabilité des méthodes de dosage peut compliquer la prise en charge thérapeutique du patient. Il est recommandé d'utiliser des kits de 2^{ème} génération et de réaliser le suivi par le même laboratoire avec les mêmes techniques. Les recommandations préanalytiques sont : prélèvement sur

sérum avec centrifugation rapide, le dosage est stable si le sérum est conservé à température ambiante (maxi 6 heures), sinon il doit être congelé. Le plasma EDTA est utilisable avec une stabilité supérieure mais les valeurs obtenues peuvent être 10 à 20% supérieures par rapport au dosage effectué sur le sérum. Enfin, il faut établir ses propres valeurs de référence sur des échantillons ne présentant pas de déficit en vitamine D.

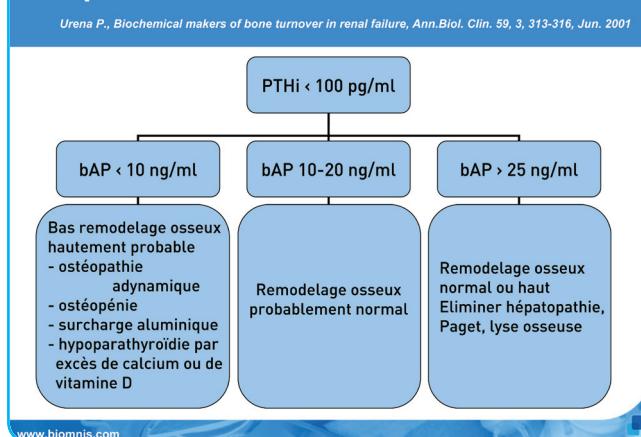
Les phosphatases alcalines osseuses

L'isoenzyme osseuse (bAP) n'est ni filtrée par les reins, ni dialysable. Elle est produite par les ostéoblastes, intervient dans la formation et la minéralisation de l'os. Son dosage est réalisé par méthodes immuno-enzymatiques avec anticorps monoclonaux. Il y a une corrélation élevée entre bAP et PTH intacte si DM0-IRC.

Interprétation PTH haute



Interprétation PTH basse



L'ostéocalcine ou Gla-protéine

Elle vient compléter le bilan en tant que protéine spécifique de la formation osseuse ; produite par les ostéoblastes sous contrôle de la 1,25(OH)₂D₃, dégradée rapidement à température ambiante. Elle doit être congelée dans l'heure et dosée sur prélèvement non hémolysé. Il existe une variabilité analytique selon les trousseaux. Enfin, sa sensibilité est inférieure à la bAP pour les troubles du remodelage osseux chez l'IRC.

La vitamine D

Existe sous 2 composantes : la vitamine D₂ (ergocalciférol) et la vitamine D₃ (cholécalciférol) avec des valeurs souhaitables

comprises entre 30 et 80 ng/ml. Chez l'insuffisant rénal, la 25(OH)D et la 1,25(OH)₂D₃ sont diminuées. Les méthodes de dosage de référence pour la vitamine D sont la spectrométrie de masse après extraction et purification et l'HPLC ; toutefois l'immunoanalyse sur automate Liaison est plus simple et plus rapide : le principe du dosage est une compétition par chimiluminescence qui mesure un signal lumineux inversement proportionnel à la quantité de vitamine D.

La thérapeutique

Les traitements traditionnels

ont pour objectif de traiter les premiers stades d'IRC sans augmenter le risque cardiovasculaire, éviter l'hypercalcémie et limiter les apports en phosphore avec un régime alimentaire pauvre en produits laitiers et protéines animales ; chélateurs du phosphore ; apport de vitamine D sous sa forme active ou de dérivés synthétiques.

Le Traitement de l'ostéodystrophie rénale constituée

mise sur le marché de traitements calcimimétiques agissant directement sur le récepteur membranaire du calcium présent à la surface des cellules parathyroïdiennes ; ils augmentent l'affinité du CaSR pour le calcium et provoquent une baisse de la sécrétion de PTH sans augmenter la calcémie ou la phosphorémie.

Conclusion

- Des progrès importants ont été réalisés au cours des 10 dernières années pour la compréhension, la prévention et le traitement des anomalies biologiques à l'origine de l'hyperparathyroïdie secondaire chez l'insuffisant rénal chronique.
- Les examens biologiques non invasifs ne permettent pas d'obtenir une évaluation totalement fiable et reproductible du remodelage osseux chez les patients souffrant d'IRC.
- Il est important de rappeler aux cliniciens et aux équipes soignantes l'importance du respect des conditions pré-analytiques pour le dosage de la PTH et de l'ostéocalcine parfois à l'origine de variabilité analytique entre dosages répétés.

