

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي  
والبحث العلمي  
جامعة أبو بكر بلقايد  
كلية الطب  
بن. ب. د. زرجب تلمسان

DÉPARTEMENT DE PHARMACIE

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES POUR  
L'OBTENTION DU DIPLÔME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME:

**Les troubles minéraux et osseux chez les greffés rénaux au niveau de  
service de Néphrologie au CHU-Tlemcen**

Présenté par :

**BENABDELOUAHAB Saliha**  
**BENFEDEL Saliha**

*Soutenu le : 10 /07 / 2019*

**Le Jury**

**Président :**

**Docteur TAGMI M.**

Maître assistante en Néphrologie

**Membres :**

**Docteur BENAMARA S.**

Maître assistant en Hydro-Bromatologie médicales

**Docteur KLOUCHE Y.**

Maître assistant en Biochimie

**Encadrant :**

**Professeur KARA-HADJ SAFI L.** Professeur en Néphrologie

---

## REMERCIEMENTS

Nous tenons tout d'abord à remercier dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

À notre présidente de jury

**Docteur TAGMI Mounia**

Maître assistante en Néphrologie

Pour nous faire l'honneur de présider le jury de notre mémoire et pour votre aide bienveillante.

Veillez trouver ici le témoignage de notre respectueuse reconnaissance et nos Remerciements bien sincères.

À notre professeur et directrice de mémoire

**Pr KARA-HADJ SAFI Lamia**

Maitre de conférences A en Néphrologie au CHU de Tlemcen

Nous vous remercions infiniment de l'honneur que vous nous faites en acceptant d'encadrer et de guider notre travail,

Par ce modeste travail, veuillez recevoir le signe de la grande estime et du profond respect que nous vous témoignons.

À **Docteur KLOUCHE Yacine**

Maitre-assistant en Biochimie – CHU de Tlemcen

Nous vous remercions d'avoir bien accepté de siéger dans ce jury, MERCI pour votre précieuse aide, pour vos conseils judicieux, vos remarques objectives et surtout votre gentillesse permanente.

On vous remercie de nous a permis et orienter pour faire les dosages au niveau de votre service et dans l'approfondissement de nos connaissances en biochimie durant notre stage.

Veillez accepter tous nos respects et haute considération

À notre honorable juge de Mémoire : Monsieur le **Docteur BENAMARA Salim**

Maitre-assistant en hydro-bromatologie - CHU de Tlemcen

Nous vous remercions d'avoir bien voulu nous faire l'immense honneur de siéger dans ce jury

Veillez trouver ici l'expression de notre haute considération et soyez assuré de notre sincère gratitude et notre profonde admiration.

À **Docteur HACHEMI Wahiba**

Notre aimable résidente au service de néphrologie de -CHU de Tlemcen

Vous avez mis à notre disposition vos qualités pédagogiques, professionnelles et humaines.

Merci très chaleureusement pour votre aide.

Les conseils que nous a prodigués, et la confiance que nous a témoignée ont été déterminants dans la réalisation de notre travail de partie pratique.

Veillez accepter tous nos respects et haute considération, MERCI

À tout l'équipe du service de Néphrologie du CHU de Tlemcen à leur tête

**Pr. BENMANSOUR.**

---

Au personnel paramédical du service de néphrologie et d'hémodialyse en leur tête :

**Madame Amel et monsieur Mohamed**

MERCI pour votre gentillesse.

À toute l'équipe du service de Biochimie du CHU de Tlemcen surtout le personnel chargé par les dosages de l'hormonologie.

À toute l'équipe du service de Nucléaire du CHU de Tlemcen, à leur tête **Dr MEGHILI** et madame **Zakia**

À tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire,

***MERCI.***

---

## DEDICACES

*Je dédie ce travail*

*À la mémoire de mon père « Ali »*

Akirhem rabbi e fellek ya'âfu inçhallah a vava azzizen

Que dieu l'accueille dans son vaste paradis pour que son âme puisse y reposer en paix. Cet humble travail soit preuve de reconnaissance de la part de ta fille pour ta confiance qui n'a jamais failli et le fruit des sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon bien être et aucune dédicace ne saurait exprimer mes sentiments. Thanamirth a vava Hamlaghek atas.

*À ma très chère mère « Nora », Affable, honorable, aimable.*

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

*À mes frères Ismail, Fathi et Bilel*

Je vous serai toujours redevable et reconnaissante je suis assez chanceuse, ma vie ne saurait pas aussi magique sans vous trois. Les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous  
MERCY !

*À mon binôme Salha*

C'est un réel plaisir de travailler avec toi

Merci c'est un mot trop simple, ce que je souhaiterais exprimer est au-dessus de cela. Dans les pires moments de cursus, j'ai toujours pu compter sur toi et sans toi cela n'aurait pas été possible, je suis éternellement reconnaissante pour tout ce que tu as accompli pour m'aider. Mes remerciements ne pourront jamais égaler ton grand cœur qui m'a apporté du soutien dans mes moments douloureux comme dans les instants de joie et de bonheur.

*À mes cousins et cousines surtout LOUZA et Ahmed*

Tout au long de ma vie, vous m'avez entouré et encouragé, vous m'avez toujours donné le meilleur de vous-même, je crois qu'aujourd'hui il est Temps de vous dédier du fond du cœur ce modeste travail.  
Que dieu vous protège.

*À ma grand-mère Yaya Ouardia*

Hamlaghekem atas atha3zizth thanamirth, la femme la plus courageuse au monde, un exemple

---

---

de la persévérance et de courage  
A mes oncles et leurs femmes pour votre confiance, amour, patience et votre aide  
inconditionnels

*À mes chères amies*

Setti-Meriem Azzaoui (waltemma oduriw yemma e thamdakolthiw l'âali), Chaïma,  
Narimene, Hafssa, Zahra, Sarah, Niama

*Et mes collègues Hocine et Khaled.*

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs, des frères et des amis sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous uni et de souvenirs de tous moments que nous avons passé ensemble. je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

*Benabdelouahab Saliha*

---

*À mes chers parents,*

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect,  
Mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon  
instruction et mon bien être.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et  
j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos  
innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez.

Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que  
jamais je ne vous déçoive.

*À mon très cher frère,*

Mon ange gardien et mon fidèle accompagnant dans les moments les plus délicats de cette vie  
mystérieuse.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite

*À mes adorables sœurs,*

Latifa, la prunelle de mes yeux, Fatima, la douce, au cœur si grand, Rachida et Hadjer, que  
j'aime profondément.

En témoignage de mon affection fraternelle,  
De ma profonde tendresse et reconnaissance,

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu,

Le tout puissant, vous protège et vous garde.

*À mes magnifiques petits neveux Abderrahmane et Adam,*

Puisse Dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre tour vos vœux les  
plus chers.

*À mon chère binôme Saliha,*

Pour son soutien physique et surtout moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce  
projet, c'est un réel plaisir de travailler avec toi.

*À mes chères amies,*

Zahra, Niama, Sara, Setti, Hafssa, Fatima, ... En souvenir de notre sincère et profonde amitié  
et des moments agréables que nous avons passés ensemble.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection  
la plus sincère.

*À tous les greffés,*

Puisse Dieu vous garder très longtemps en bonne santé

*À tous ceux qui j'ai omis de citer*

*Saliha Benfedel*

---

## Table des matières

Avant-propos .....	I
Liste des abréviations.....	IX
Liste des tableaux.....	XI
Liste des figures.....	XII
Liste des annexes.....	XIV
Introduction.....	XVI
<b>Chapitre I : Exploration physiologique.....</b>	<b>1</b>
1. Equilibre phosphocalcique .....	1
1.1. L'homéostasie calcique.....	1
1.2. Homéostasie phosphorique .....	3
1.3. Régulation phosphocalcique .....	4
2. Morphologie, croissance et remaniement du tissu osseux .....	7
2.1. Rappel structural .....	7
2.2. Composition de l'os .....	7
2.3. Remodelage osseux.....	8
3. Facteurs hormonaux et enzymatiques intervenant dans le contrôle physiologique du tissu osseux et la régulation phosphocalciques.....	9
3.1. L'hormone de croissance (GH).....	9
3.2. La vitamine D .....	10
3.3. La parathormone (PTH).....	11
3.4. La calcitonine.....	13
3.5. Les œstrogènes et stéroïdes sexuels.....	13
3.6. Les hormones thyroïdiennes (T3 et T4).....	14
3.7. Phosphatases alcalines totales (PAL).....	14
<b>Chapitre II : Exploration physiopathologique .....</b>	<b>15</b>
1. Insuffisance rénale chronique.....	15
1.1. Définition .....	15
1.2. Démarche diagnostic d'une IRC.....	15
1.3. Classification.....	15
1.4. Etiologie.....	16
1.5. Les Complications d'IRC .....	17
2. Traitement de suppléance de la fonction rénale .....	22

---

2.1. Épuration extra-rénale.....	22
<b>Chapitre III : La transplantation rénale.....</b>	<b>25</b>
1. Epidémiologie de la transplantation rénale .....	25
2. Définition .....	26
3. Le prélèvement de rein.....	26
3.1. Le prélèvement sur personne en état de mort encéphalique .....	26
3.2. Le prélèvement sur un donneur vivant.....	27
4. Le bilan pré-greffe.....	27
5. Les contres indications de transplantation rénale.....	28
5.1. Contre-indications absolues .....	28
5.2. Contre-indications relatives ou temporaires .....	28
6. Principales complications médicales de la transplantation rénales.....	28
6.1. Les complications immunologiques .....	28
6.2. Anémie.....	29
6.3. Les complications cardiovasculaires.....	29
6.4. Cancers.....	30
6.5. Les troubles phosphocalciques et du métabolisme osseux (Détailé dans le chapitre suivant).....	30
7. Immunosuppression en transplantation rénale .....	30
7.1. Les différentes classes d'immunosuppresseurs.....	30
7.2. Les principales stratégies d'immunosuppression en transplantation rénale et les tendances actuelles.....	31
<b>Chapitre IV : Les troubles minéraux et osseux en post transplantation rénale.....</b>	<b>32</b>
1. Les troubles minéraux .....	32
1.1. Troubles du calcium.....	32
1.2. Troubles FGF-23 et de phosphate.....	33
1.3. Troubles de la vitamine D.....	33
1.4. Hyperparathyroïdie .....	34
2. Les troubles osseux en post transplantation rénale .....	37
2.1. L'ostéodystrophie rénale persistante après la greffe.....	37
2.2. Complications ischémiques osseuses (Les ostéonécroses et infarctus osseux) .....	41
2.3. Perte osseuse et risque de fracture après la transplantation .....	42
2.4. Ostéoporoses .....	42
3. L'impact de la corticothérapie et l'autre traitement immunosuppresseurs .....	43

---

---

4. Les facteurs d'aggravation de la maladie osseuse.....	45
<b>Chapitre V : Évaluation et traitement des troubles phosphocalciques et osseux en post transplantation rénale.....</b>	<b>47</b>
1. Évaluation des troubles .....	47
1.1. Évaluation biochimique .....	47
1.2. Evaluation du risque fracturaire.....	48
2. Le Traitement des troubles minéraux et osseux en post-greffe rénale .....	49
2.1. La supplémentation en Phosphore .....	49
2.2. La supplémentation en calcium et en vitamine D .....	50
2.3. La Cinacalcet.....	50
2.4. Les agents anti-résorption : Bisphosphonates.....	51
2.5. Parathyroïdectomie .....	52
<b>Partie pratique.....</b>	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
I- Matériels et méthodes.....	54
II- Résultat :.....	63
Discussion.....	91
Conclusion .....	96
Bibliographie .....	99
Annexes .....	109

## Liste des abréviations

<b>1,25OH-VitD</b>	Calcitriol
<b>25OH-VitD</b>	25-hydroxyvitamine-D
<b>BK</b>	Bacille de Koch
<b>Ca</b>	Calcium
<b>CaSR</b>	Calcium Sensing Receptor
<b>CHU</b>	Centre hospitalier universitaire
<b>CMV</b>	Cytomégalovirus
<b>CTX1</b>	Crosslaps sérique
<b>Déoxy</b>	Déoxypyridinoline urinaire
<b>DFG</b>	Débit de filtration glomérulaire
<b>DMO</b>	Densité minérale osseuse
<b>DMP1</b>	Dentin Matrix Protein
<b>DVA</b>	Donneur Vivant Apparenté
<b>DXA</b>	Absorptiométrie biphotonique à rayons X
<b>EHS</b>	Etablissement Hospitalier Spécialisé
<b>FGF-23</b>	Fibroblast growth factor 23
<b>FGFR1c</b>	FGF receptor 1c
<b>FNAIR</b>	Fédération Nationale d'Aide aux Insuffisants Rénaux
<b>FRAX</b>	Fracture Risk Assessment Tool
<b>GH</b>	Growth Hormone
<b>GN</b>	Glomérulonéphrite
<b>HIV</b>	Virus de l'Immunodéficience Humaine
<b>HLA</b>	Human Leukocyte Antigen
<b>HPT</b>	Hyperparathyroïdie
<b>HPT<sub>h</sub></b>	Hyperparathyroïdie Autonomisée
<b>IRC</b>	Insuffisance Rénale Chronique
<b>IRT</b>	Insuffisance Rénale Terminale
<b>K/DOQI</b>	Kidney Dialysis Outcome Initiative
<b>KDIGO</b>	Kidney disease improving global outcomes
<b>MDRD</b>	Modification of Diet in Renal Disease
<b>MOATR</b>	Maladie Osseuse Après Transplantation Rénale
<b>mTOR</b>	mechanistic Target Of Rapamycin

---

**NPT2a** et **NPT2c** Type IIa and Type IIc sodium dependant phosphate co-transporter

**OMS** Organisation Mondiale de la Santé.

**PAL** Phosphatases Alcalines

**Pmh** Partie par Million Habitant

**PTH** Parathormone

**PTHi** Parathormone Intact

**PTH-R1** Type 1 Parathyroid Hormone Receptor

**PTX** Parathyroïdectomie

**RANKL** Receptor Activator of Nuclear Facotr Kappa B

**T3** Triiodothyronine

**T4** Thyroxine

**TMO-MRC** Troubles minéraux et osseux associés aux maladies rénales chroniques

**TmPi** Maximum Tubular Phosphate Reabsorption

**TRPV5 et 6** Transient Receptor Potential Vanilloid member 5 et 6

**VDR** Récepteur de la vitamine D

**VHB** Virus de l'Hépatite B

**VHC** Virus de l'Hépatite C

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1:</b> Stades de l'insuffisance rénale selon le National Kidney Foundation (NKF 2009).....	16
<b>Tableau 2 :</b> Les cibles des paramètres phosphocalciques adaptées au stade de la maladie rénale chronique selon K/DOQI 2003.....	17
<b>Tableau 3 :</b> Immunosuppression et facteurs de risque cardiovasculaires (FRCV).....	30
<b>Tableau 4 :</b> La classification Turnover Mineralization Volume (TMV) des différents types d'ostéodystrophie rénale en histomorphométrie .....	38
<b>Tableau 5 :</b> Paramètres du métabolisme phosphocalcique à surveiller après une transplantation rénale, et fréquence de surveillance conseillée. Ces recommandations sont inspirées des KDIGO .....	48
<b>Tableau 6 :</b> Présentation des paramètres biologiques.....	73
<b>Tableau 7 :</b> L'évolution des paramètres du métabolisme phosphocalcique en post greffe .....	84
<b>Tableau 8 :</b> Les Corrélations significatives retrouvées dans notre étude :.....	84
<b>Tableau 9 :</b> Répartition des greffés selon les résultats de la DMO en fonction de la localisation osseuse.....	86

## Liste des figures

<b>Figure 1 :</b> Répartition du calcium plasmatique .....	1
<b>Figure 2:</b> Représentation schématique de la réabsorption du calcium au niveau de la branche ascendante large de Henlé .....	2
<b>Figure 3:</b> Représentation schématique l’Absorption digestive du calcium et du phosphate. La cellule représentée est un entérocyte .....	4
<b>Figure 4:</b> Régulation de la calcémie et de la phosphatémie par les hormones calciotropes et la parathormone .....	5
<b>Figure 5:</b> Régulation de l’homéostasie calcique. Les flèches vertes indiquent un effet stimulant .....	6
<b>Figure 6:</b> Régulation de l’homéostasie des phosphates .....	7
<b>Figure 7:</b> Système ostéocytes/cellules de revêtement .....	8
<b>Figure 8 :</b> Métabolisme et régulation de la synthèse du Calcitriol. ....	10
<b>Figure 9 :</b> Fonctions biologiques de la parathormone .....	12
<b>Figure 10 :</b> Fonctions biologiques de la calcitonine .....	13
<b>Figure 11:</b> Genèse de l’hyperparathyroïdie secondaire au cours de la progression de la maladie rénale chronique .....	19
<b>Figure 12:</b> Schéma simplifié des différents événements moléculaires possibles conduisant à l’hyperparathyroïdie secondaire .....	20
<b>Figure 13 :</b> Modification de la relation Calcium*PTH chez des patients transplantés rénaux ayant une hyperparathyroïdie autonomisée ( <b>Groupe B</b> ) comparant aux sujets contrôles sains ( <b>Groupe C</b> ) . ....	35
<b>Figure 14 :</b> Gonflement des doigts en baguettes de tambour .....	39
<b>Figure 15 :</b> Aspect radiographique de l’ostéomalacie du bassin .....	40
<b>Figure 16 :</b> Images histologiques osseuses typiques des anomalies rencontrées dans l’osteodystrophie rénale (marquage Masson-Goldner) .....	41
<b>Figure 17 :</b> Schéma d’une coupe histologique .....	43
<b>Figure 18 :</b> Effets directs des glucocorticoïdes (GC) sur l’os .....	44
<b>Figure 19 :</b> Mécanismes de la perte osseuse après greffe : phase précoce .....	45
<b>Figure 20 :</b> Mécanismes de la perte osseuse après greffe dans la phase tardive .....	45
<b>Figure 21 :</b> Phase pré-analytique : la centrifugation des prélèvements recueillis dans la centrifugeuse HuMax 14K et leur décantation. ....	57
<b>Figure 22 :</b> Automate Thermo Scientific ®.....	58
<b>Figure 23 :</b> Automate Immulite 2000 ® .....	60
<b>Figure 24 :</b> Principe des dosages de la PTH dits de 3ème génération par immunométrie .....	60
<b>Figure 25 :</b> Automate PerkinElmer ®.....	61
<b>Figure 26 :</b> Principe de dosage de la vitamine D total par RIA.....	61
<b>Figure 27 :</b> Répartition de la population des greffés selon l’Age. ....	64
<b>Figure 28 :</b> Répartition de la population des greffés selon le sexe. ....	64
<b>Figure 29 :</b> Répartition de la population des greffés selon le sexe et la tranches d’âge. ....	65
<b>Figure 30 :</b> Répartition des greffés selon la willaya de résidence .....	65
<b>Figure 31 :</b> Répartition de la population des greffés selon l’indice de masse corporelle. ....	66
<b>Figure 32 :</b> Répartition des patients selon la catégorie socioprofessionnelle. ....	67
<b>Figure 33 :</b> Répartition des greffés selon le type de dialyse. ....	67
<b>Figure 34 :</b> Répartition des greffés selon la durée de dialyse. ....	68
<b>Figure 35 :</b> Répartition des greffés selon la néphropathie en cause. ....	68
<b>Figure 36 :</b> Répartition des greffés selon le lien de parenté avec le donneur .....	69

<b>Figure 37</b> : Répartition des greffés selon la date de greffe rénale. ....	69
<b>Figure 38</b> : Répartition des patients selon le type de pathologies associées.....	70
<b>Figure 39</b> : Répartition des greffés selon la localisation de la douleur osseuse .....	70
<b>Figure 40</b> : Répartition des greffés selon le moment de la douleur osseuse.....	71
<b>Figure 41</b> : Répartition des patients selon la présence des fractures. ....	71
<b>Figure 42</b> : Répartition des patients selon l'observance du traitement phosphocalcique avant la greffe. .....	72
<b>Figure 43</b> : Répartition des patients selon l'inhibiteur de la Calcineurine pris.....	72
<b>Figure 44</b> : Répartition des patients selon l'antimétabolite pris. ....	73
<b>Figure 45</b> : Répartition des patients selon la calcémie. ....	74
<b>Figure 46</b> : Répartition des greffés selon la phosphatémie.....	74
<b>Figure 47</b> : Répartition des greffés selon la PAL. ....	75
<b>Figure 48</b> : Répartition des patients selon les taux sanguins de vitamine D .....	75
<b>Figure 49</b> : Répartition des patients selon les taux sanguins de la parathormone. ....	76
<b>Figure 50</b> : Répartition des patients selon les valeurs de PTH. ....	76
<b>Figure 51</b> : Répartition des greffés selon le délai entre la date de greffe et le dosage de PTH. ....	77
<b>Figure 52</b> : L'évolution des taux de PTH en post greffe .....	78
<b>Figure 53</b> : Comparaison des valeurs de PTH avant et après la greffe.....	79
<b>Figure 54</b> : Les valeurs de PTH en fonction de la calcémie corrigée pour l'ensemble des greffés et tableau de contingence associés .....	80
<b>Figure 55</b> : Les valeurs de PTH en fonction de la phosphatémie et tableau de contingence associés	81
<b>Figure 56</b> : Les valeurs de PTH en fonction de la PAL totale et tableau de contingence associés .....	82
<b>Figure 57</b> : les valeurs de PTH en fonction de la vit D des greffés et tableau de contingence associés .....	83
<b>Figure 58</b> : ostéonécrose de tête fémorale gauche chez un greffé de 41ans traité par prothèse .....	85
<b>Figure 59</b> : Image scintigraphique des glandes parathyroïdiennes hyperplasiques.....	85
<b>Figure 60</b> : répartition des greffés selon les résultats de la DMO .....	86
<b>Figure 61</b> : Résultat de DXA normale, au niveau de rachis lombaire et au niveau de la hanche gauche selon la classification OMS.....	87
<b>Figure 62</b> : Résultat de DXA pathologique : ostéopénie au niveau de rachis lombaire et au niveau de la hanche gauche selon la classification OMS. ....	87
<b>Figure 63</b> : Résultat de DXA pathologique : ostéoporose au niveau de rachis lombaire et une ostéopénie au niveau de la hanche gauche selon la classification OMS. ....	88
<b>Figure 64</b> : Résultat de DXA pathologique : ostéopénie au niveau de rachis lombaire et normal au niveau de la hanche gauche selon la classification OMS. ....	88
<b>Figure 65</b> : Répartition des greffés selon les résultats de la DMO en fonction de l'Age .....	89
<b>Figure 66</b> : répartition des greffés selon le FRAX en fonction de sexe.....	90

## Liste des annexes

**Annexe 01** : Fiche d'enquête.

**Annexe 02** : Caractéristiques principales des agents immunosuppresseurs.

**Annexe 03** : Notice de de l'alendronate (POROSIMAX<sup>®</sup>).

**Annexe 04** : Les corrélations trouvées dans notre étude.

---

# ***INTRODUCTION***

La prévalence de l'insuffisance rénale chronique (IRC) est en progression dans le monde entier aussi bien dans les pays développés qu'en voie de développement. C'est un problème de santé publique majeur d'où l'importance d'identifier précocement cette maladie afin de ralentir sa progression et de diminuer ses conséquences.

Au stade terminal (IRT), le traitement conservateur seul ne permet pas la survie du patient. Il faut alors un traitement de suppléance par épuration extrarénale (EER) ou la transplantation rénale (1).

La transplantation rénale est le précurseur des transplantations d'organes. Elle a été permise grâce à l'amélioration des techniques de chirurgie vasculaire, notamment la mise au point des anastomoses entre vaisseaux sanguins qui ont ainsi permis de redonner vie à l'organe transplanté. Cependant, ce n'est qu'avec une meilleure connaissance des mécanismes de rejet et la découverte des molécules d'immunosuppression dans les années 1960 qu'on a pu permettre à l'organisme du receveur de tolérer l'organe transplanté. Elle constitue le traitement de choix de l'insuffisance rénale chronique puisque le rein greffé permet d'assurer normalement toutes les fonctions du rein et elle permet d'éviter la dialyse avec une amélioration considérable de la qualité de vie des patients (2). Mais comme toute autre intervention chirurgicale toujours il y'a des complications.

La grande majorité des patients transplantés rénaux présentent des désordres du métabolisme minéral et osseux, en raison principalement des altérations du calcium, du phosphore, de la vitamine D, hormone parathyroïdienne et le facteur de croissance des fibroblastes 23, Liés à la maladie rénale chronique (TMO- MRC). Cette dénomination recommandée par les KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) reflète une variété de situations dont les conséquences sont osseuses mais aussi cardiovasculaires et rénales et dont fait partie l'hyperparathyroïdie secondaire et tertiaire.

L'hyperparathyroïdie persistante après transplantation rénale concerne 15 à 25 % des patients à 1 an. Elle a des conséquences osseuses mais aussi rénales (hypercalcémie, néphrocalcinose) et cardiovasculaires délétères. Elle est favorisée par la durée et la sévérité de l'hyperparathyroïdie prégreffe et par une carence en vitamine D native, quasi systématique dans la population de transplantés rénaux.

Chez le patient transplanté rénal, cette problématique reste totale après la transplantation, avec un certain degré d'ostéodystrophie rénale sous-jacente préexistante et des protocoles d'immunosuppression encore souvent constitués en partie par des corticothérapies à fortes doses (3).

La prise en charge optimale de ces désordres représente un défi quotidien, surtout à long terme, avec deux objectifs principaux : la prévention du risque fracturaire et la limitation des calcifications vasculaires et donc de la morbi-mortalité.

Peu de travaux en Algérie et à Tlemcen en particulier se sont intéressés à l'étude de troubles du métabolisme phosphocalcique en post transplantation rénale, ce qui nous a motivés de mener une étude transversale descriptive observationnelle.

**L'objectif principal** : Est la prise en charge de ces troubles minéraux et osseux, basés notamment sur les recommandations Kidney Disease Improving Global Outcomes (**K-DIGO**) de 2017 sur la prise en charge globale du patient transplanté rénal.

## Chapitre I : Exploration physiologique

### 1. Equilibre phosphocalcique

Le calcium et le phosphore sont des ions indispensables à l'organisme, leurs métabolismes sont étroitement liés si bien que l'on parle de métabolisme phosphocalcique. Tous les deux jouent un rôle fondamental dans la minéralisation des os mais ils ont également de multiples fonctions dans l'organisme.

Le calcium est impliqué dans la conduction nerveuse, la contraction musculaire, la coagulation, la différenciation cellulaire et le signal intracellulaire. Le phosphate est impliqué dans les échanges énergétiques (adénosine triphosphate [ATP]), certaines activités enzymatiques (phosphatases, phosphorylases), l'équilibre acide-base, la synthèse des acides nucléiques et le signal intracellulaire (acide adénosine mono phosphorique cyclique [AMPc] et guanosine mono phosphorique Cyclique [GMPc]).

Le corps humain d'un adulte de 70 kg contient environ 1 kg de calcium et 550 g de phosphore élément dont l'immense majorité (> 99% du calcium et environ 85% du phosphate) est localisée dans le cristal d'hydroxyapatite du squelette (4).

#### 1.1. L'homéostasie calcique

Dans le plasma, le calcium est présent sous différentes formes : 40 à 45 % est lié à des protéines, principalement l'albumine, 5 à 10 % est lié à des anions et environ 50 % est sous la forme de calcium ionisé. La somme du calcium ionisé et du calcium lié aux anions est appelée calcium « ultra filtrable » (5).

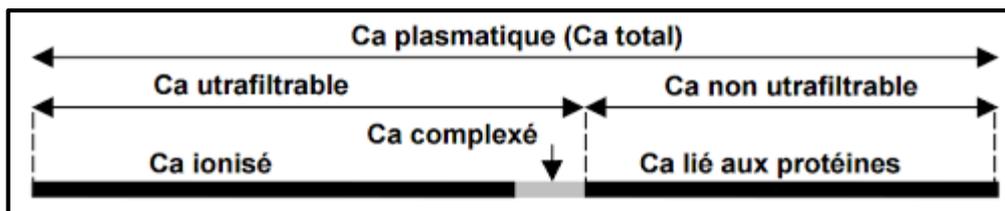


Figure 1 : Répartition du calcium plasmatique (6)

Le calcium provient surtout des produits laitiers (70 % du calcium alimentaire). Un verre de lait apporte 120 mg de calcium, comme un yaourt. Les fruits contiennent également du calcium. Les apports recommandés sont de 1 gramme (g) par jour chez l'enfant et l'adolescent, 0,8 g chez l'adulte, 1,5 g après la ménopause et chez la femme enceinte, et jusqu'à plus de 2 g en cas d'allaitement. Le calcium nécessite de la vitamine D pour être absorbé (7).

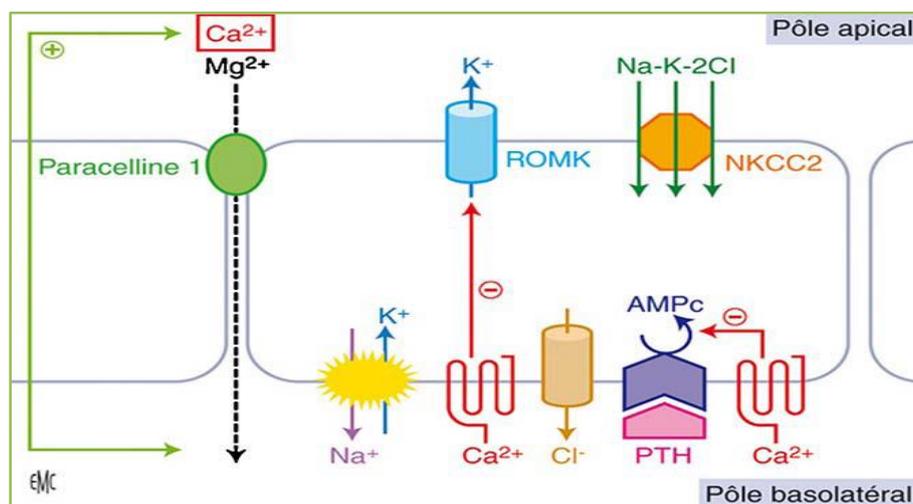
- **Absorption intestinale de calcium**

30 % du calcium ingéré est absorbé dans l'intestin grêle, essentiellement dans le duodénum. L'absorption intestinale de calcium a lieu principalement par voie transcellulaire active. Cette

voie est dépendante du transporteur TRPV6 (Transient Receptor Potential Vanilloid member 6) et est régulée positivement par la 1,25OH-vitD (ou calcitriol). Moins d'un quart du calcium est absorbé par voie paracellulaire passive, l'absorption passive augmente en cas d'apports oraux importants. Des transferts de calcium entre l'os et le sérum ont lieu continuellement, cette balance osseuse de calcium est nulle chez l'adulte jeune, mais généralement positive dans l'enfance, et négative après un certain âge, en particulier à la ménopause, où l'accrétion devient inférieure à la résorption osseuse.

### • L'homéostasie rénale de calcium

C'est l'excrétion rénale qui joue le rôle principal dans le maintien de l'homéostasie calcique. Le calcium ultra filtrable est librement filtré par le glomérule, mais la quasi-totalité du calcium présent dans l'ultra filtrat est réabsorbé dans le tubule, et moins de 2 voire 1 % est excrété dans l'urine. 65 à 70 % du calcium filtré est réabsorbé dans le tube proximal par voie paracellulaire passive, parallèlement à l'eau et au sodium. 20 à 25 % est réabsorbé dans la branche ascendante large de Henlé, par voie paracellulaire, conjointement à d'autres cations comme le magnésium ou le potassium, grâce à la différence de potentiel transmembranaire générée par les transporteurs apicaux  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{2Cl}^-$  et ROMK (Renal Outer Medullary K Channel) et par l'échangeur basolatéral  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ . Cette réabsorption paracellulaire est régulée négativement par le CaSR (Calcium Sensing Receptor) exprimé au pôle basolatéral des cellules de la branche ascendante large de Henlé. 10 à 15 % du calcium filtré est réabsorbé dans le tube contourné distal, par voie Transcellulaire dépendante du transporteur TRPV 5 exprimé au pôle apical des cellules tubulaires. La réabsorption de calcium à ce niveau est régulée positivement par la parathormone (PTH) et le calcitriol. Enfin, environ 3 % du calcium filtré est réabsorbé dans le canal collecteur cortical, par voie Transcellulaire dépendante aussi de TRPV 5 (8)(9).



**Figure 2:** Représentation schématique de la réabsorption du calcium au niveau de la branche ascendante large de Henlé (10)

### 1.2. Homéostasie phosphorique

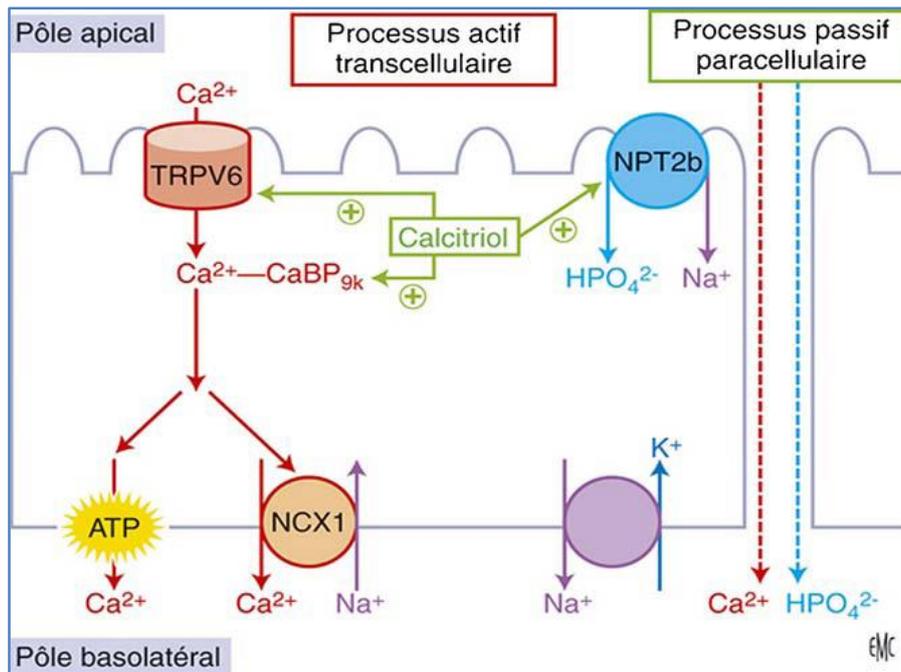
Dans le plasma, le phosphate est présent sous forme de phosphate inorganique. Environ 55 % des phosphates est sous forme ionisé 10% lie à des protéines, et environ 35 % associée à des cations (4) .

Le phosphore provient de l'alimentation et surtout des protéines animales : fromages, œufs, fruits secs, viandes et poissons. Les apports alimentaires conseillés varient entre 800 et 1200 mg/j.

- **Absorption intestinale et l'homéostasie rénale de phosphore**

Environ 70 % du phosphate ingéré est absorbé dans le duodénum et le jéjunum, par diffusion paracellulaire passive pour les 2/3, et par voie transcellulaire pour 1/3. L'absorption par voie transcellulaire est dépendante du cotransporteur phosphate- sodium NPT2b (gène SLC34A2) dont l'expression membranaire est augmentée par le calcitriol. En l'absence de pathologie, les entrées osseuses sont égales aux sorties, et c'est donc l'excrétion rénale qui joue le rôle principal dans le maintien de l'homéostasie phosphatée. Le phosphate plasmatique est librement filtré par le glomérule, puis 80 à 90 % du phosphate est réabsorbé au niveau tubulaire, majoritairement par le tube contourné proximal, l'excrétion fractionnelle du phosphate est donc comprise entre 10 et 20 %. La réabsorption du phosphate se fait de façon couplée au sodium, par l'intermédiaire des transporteurs phosphate- sodium NPT2a (SLC34A1) et NPT2c (SLC34A3) essentiellement. Cette réabsorption est un phénomène saturable, et la quantité maximale de phosphate réabsorbée par unité de temps définit le  $Tm_{Pi}$  (Maximum tubular phosphate reabsorption). Le  $Tm_{Pi}$  dépend de la capacité intrinsèque de chaque néphron à réabsorber le phosphate mais également du nombre de néphrons fonctionnels. Le  $Tm_{Pi}$  normalisé par le DFG ( $Tm_{Pi}/DFG$ ) définit par conséquent la fonction cellulaire tubulaire proximale de réabsorption du phosphate, indépendamment du nombre de néphrons fonctionnels. Le  $Tm_{Pi}/DFG$  est donc la valeur théorique de phosphatémie en dessous de laquelle la totalité du phosphate filtré serait réabsorbée.

La PTH modifie l'expression des transporteurs phosphate- sodium par les cellules tubulaires proximales : en se fixant au récepteur PTHR1 à la surface basolatérale des cellules tubulaires proximales, elle induit l'endocytose de NPT2a et NPT2c par les voies AMPc et PLC dépendantes (11) (12) .



**Figure 3 :** Représentation schématique l'Absorption digestive du calcium et du phosphate. La cellule représentée est un entérocyte (10)

### 1.3. Régulation phosphocalcique

Le produit phosphocalcique doit rester constant pour assurer une minéralisation osseuse optimale. S'il est trop élevé, des calcifications extra squelettiques peuvent apparaître. S'il est trop bas, la minéralisation osseuse peut être altérée.

la calcémie ionisée est régulée et sa concentration plasmatique est maintenue dans des limites très étroites. En conditions pathologiques, le maintien de la calcémie ionisée peut nécessiter une altération de la balance calcique (c'est -à -dire la différence entre la quantité de calcium qui entre dans le liquide extracellulaire [LEC] et la quantité qui en sort).

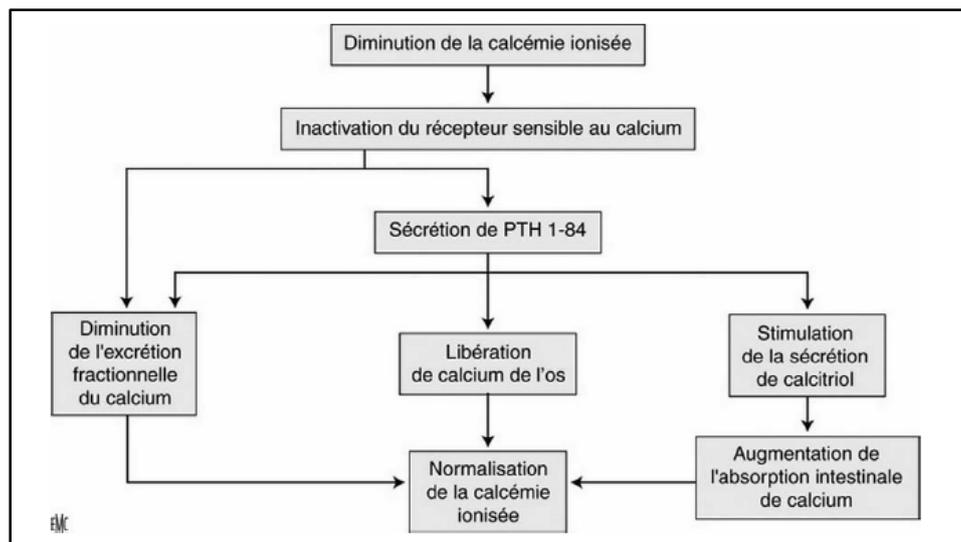
La balance calcique est assurée par trois organes : l'intestin, l'os et le rein. Après un repas, la calcémie augmente transitoirement (c'est pourquoi il faut mesurer la calcémie à jeun). En revanche, à jeun, le maintien de la calcémie dépend seulement de l'équilibre entre la quantité de calcium relarguée par l'os et la quantité de calcium excrétée dans l'urine .il existe donc :

- **Un système régulé :** représenté par la calcémie ionisée, et dont la stabilité dépend de l'équilibre entre les débits d'entrée et de sortie du calcium dans le LEC
- **Un système de stockage :** représenté par le squelette, où l'organisme va puiser du calcium quand la calcémie ionisée diminue.

- **Un système régulateur** : La calcémie ionisée est maintenue dans une fourchette très étroite de valeurs grâce à l'action combinée de deux hormones, la parathormone (PTH) et le calcitriol, métabolite actif de la vitamine D. Toute variation, même modeste, de la calcémie ionisée est détectée par une protéine, le récepteur sensible au calcium (CaSR) (5).

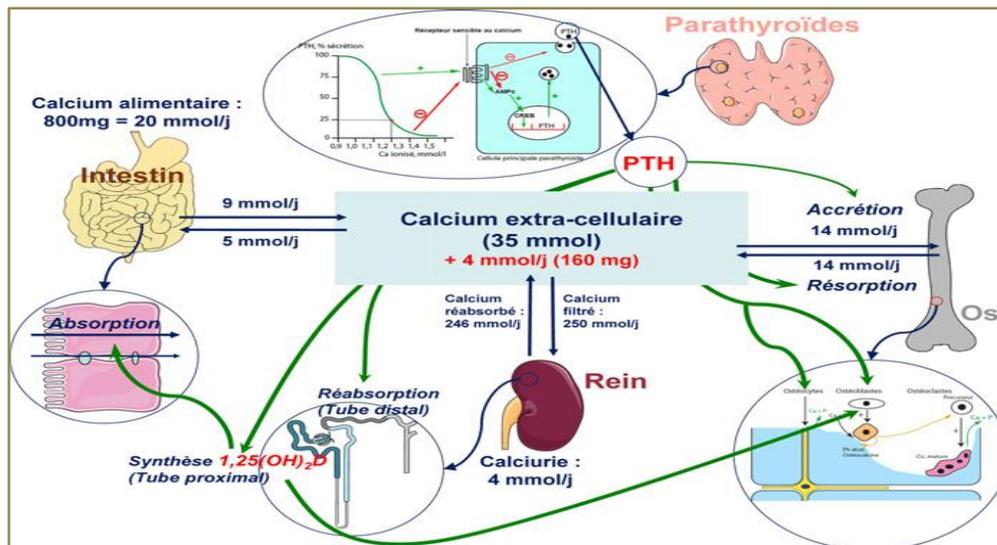
La concentration du calcium ionisé extracellulaire est détectée dans différents tissus par un récepteur sensible au calcium (CaSR, pour « Ca ++ sensing receptor »). Ce récepteur appartient à la superfamille des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G. CaSR est principalement exprimé à la membrane des cellules principales des parathyroïdes, des cellules C de la thyroïde (où il stimule la sécrétion de calcitonine), dans le rein mais aussi dans d'autres tissus ou organes tel le tube digestif et l'os.

Au niveau des parathyroïdes, CaSR permet une régulation fine et rapide de la sécrétion de PTH en réponse à des variations du calcium ionisé extracellulaire. Le calcium extracellulaire se lie au CaSR, qui est capable de détecter des variations, même modestes (0,1 mmol/l) de la calcémie ionisée. Lorsque la calcémie diminue, la moindre liaison du calcium avec la CaSR stimule la sécrétion de PTH et semble augmenter sa synthèse (13).



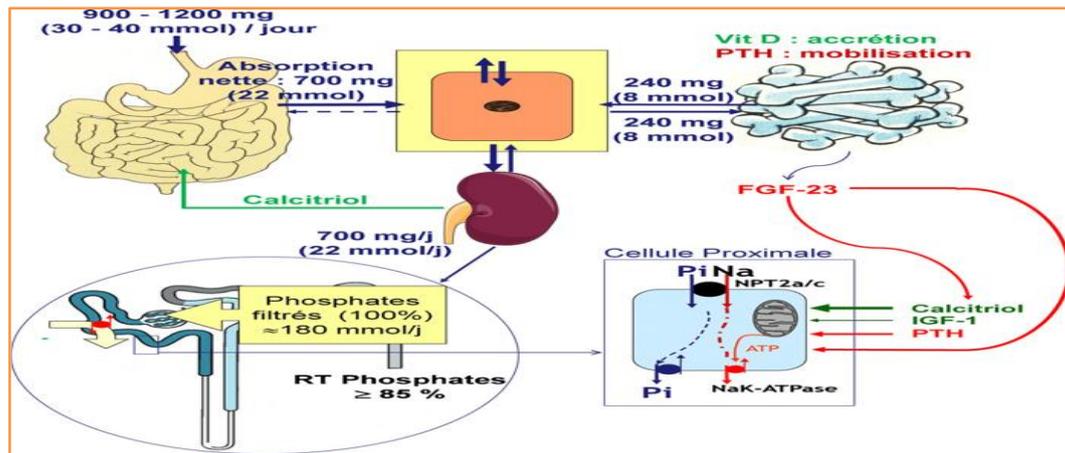
**Figure 4 :** Régulation de la calcémie et de la phosphatémie par les hormones calciotropes et la parathormone (12)

Celle-ci stimule la libération de calcium et de phosphate de l'os vers le plasma, réduit l'excrétion fractionnelle du calcium et stimule la production rénale de calcitriol qui augmente l'absorption intestinale de calcium et de phosphate. En outre, la PTH diminue la réabsorption tubulaire rénale du phosphate et contribue ainsi à l'homéostasie du phosphate (5)(14).



**Figure 5 :** Régulation de l'homéostasie calcique. Les flèches vertes indiquent un effet stimulant (15)

La phosphatémie est également très régulée, mais dans des limites plus larges que celles de la calcémie par un Facteur tumoral phosphaturiant identifié à la fin des années 1990, le FGF-23 a été considéré comme une hormone clé de l'homéostasie du phosphore dix ans plus tard. Cette protéine est principalement sécrétée par l'os (ostéocytes, ostéoblastes et ostéoprogéniteurs) et agit sur les transferts rénaux de phosphates et la synthèse du calcitriol. Son action phosphaturiante tubulaire proximale est synergique avec celle de la PTH. En revanche, le FGF-23 inhibe la synthèse du calcitriol contrairement à la PTH qui la stimule. En conditions normales, la sécrétion de FGF-23 est stimulée par les phosphates (après un repas, par exemple) et l'administration de calcitriol. Elle est inhibée par l'hypophosphatémie, comme celle induite par la prise de chélateur des phosphates. Le FGF-23 se lie avec le co-récepteur Klotho pour interagir avec une série de récepteurs transmembranaires. La présence de ces récepteurs dans le rein ailleurs qu'au niveau du tubule contourné proximal indique que d'autres propriétés de cette hormone restent à découvrir. Une sécrétion excédentaire de FGF-23 au cours des ostéomalacies oncogènes et des rachitismes vitamino-résistants, lié à l'X ou autosomique dominant, entraîne un tableau d'ostéomalacie sévère avec déficit en calcitriol (13).



**Figure 6:** Régulation de l'homéostasie des phosphates (15)

Les flèches vertes indiquent un effet stimulant, les flèches rouges un effet inhibiteur. RT phosphates : réabsorption tubulaire fractionnelle des phosphates ; Pi : phosphates inorganiques ; NPT2a/c : symporteurs sodium-phosphates.

## 2. Morphologie, croissance et remaniement du tissu osseux

### 2.1. Rappel structural

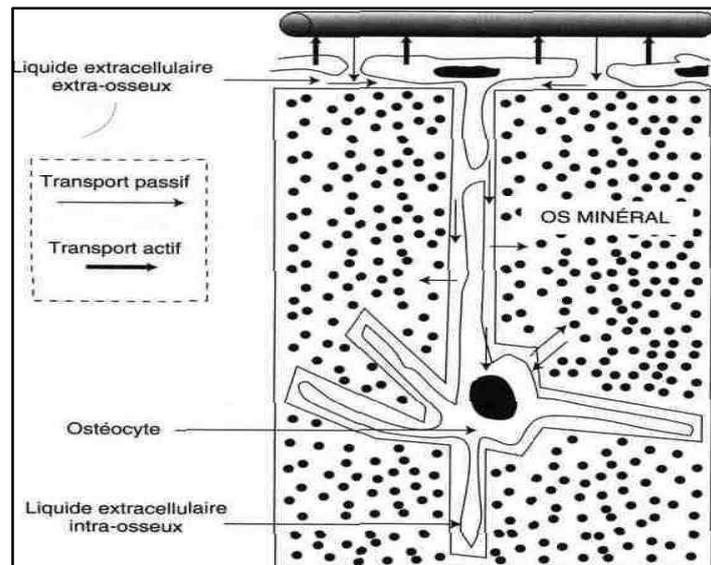
Le tissu osseux est un tissu conjonctif calcifié formé d'une matrice protéique, appelée tissu ostéoïde, dans laquelle sont inclus des cristaux de phosphate et de calcium, surtout sous forme d'hydroxyapatite. Il revêt une importance capitale pour l'organisme tant sur le plan biomécanique que sur le plan métabolique ; Ce tissu hautement spécialisé est caractérisé par sa dureté et son apparente rigidité mais il n'est pas pour autant figé ; Il est capable d'auto-réparer, d'adapter sa masse, sa forme, et ses propriétés intrinsèques à des modifications d'ordre biomécanique (13) .

Il joue un rôle extrêmement important dans le maintien de l'homéostasie car il est un réservoir métabolique de sels minéraux, en particulier de calcium et contribue ainsi à la régulation de la composition du fluide extracellulaire via le calcium ionisé.

La fraction minérale de l'os est constituée par de petits cristaux hexagonaux disposés longitudinalement sur les fibres de collagène. Le calcium s'y trouve pour une grande part sous forme d'hydroxyapatite et un peu sous forme de carbonate apatite. Chaque cristal osseux est formé de trois couches : un noyau où le calcium est fixé et très difficilement mobilisable, une couche moyenne hydratée où le calcium est labile et mobilisable, une couche périphérique aqueuse à travers laquelle se font les échanges avec le milieu extracellulaire (16).

### 2.2. Composition de l'os

Le tissu osseux est constitué de cellules : les ostéoblastes, les ostéocytes et les ostéoclastes, ainsi que d'une matrice extracellulaire. La matrice extracellulaire occupe entre 92 et 95 % du volume tissulaire et peut être subdivisée en matrice organique (22 %) et inorganique (69 %). La teneur en eau, environ 9%, est très variable en fonction de l'âge et du degré de minéralisation (17)(16).



**Figure 7:** Système ostéocytes/cellules de revêtement (18)

- *La matrice organique* : La matrice organique représente 22% de la masse osseuse et forme ce que l'on appelle l'ostéoïde ou substance pré osseuse.
- *La matrice inorganique* : L'os est un réservoir métabolique de sels minéraux. Durant la croissance, ils prendront progressivement la place de l'eau au cours de la minéralisation de la substance ostéoïde néoformée. Si l'on traite un fragment d'os avec un acide faible ou des agents chélateurs, les sels minéraux seront éliminés, L'os conserve sa forme et son organisation générale mais devient mou et flexible. Par contre, si l'on extrait la matrice organique, l'os garde sa forme et dans une certaine mesure son organisation, mais il devient cassant comme de la porcelaine.

Les sels minéraux les plus abondants sont le calcium (27 %) et le phosphore (12 %) dans un ratio égal à 1,66. Le calcium libre (5 mg/dl ou 1,5 mM) migre rapidement vers les espaces interstitiels, notamment dans la matrice osseuse, où sa concentration sera sensiblement la même que dans le plasma. Dans le compartiment intracellulaire, la majeure partie du calcium se trouve sous forme liée à des protéines  $\text{Ca}^{2+}$ -binding ou est stocké dans des granules mitochondriaux. Le  $\text{Ca}^{2+}$  libre étant cytotoxique, un taux cytoplasmique très bas est maintenu grâce à des symports  $\text{Na}^{+}$ -  $\text{Ca}^{2+}$  et des pompes ATPasiques  $\text{Mg}^{2+}$ -  $\text{Ca}^{2+}$ . Le phosphate a quant à lui, une origine essentiellement plasmatique. Les ions calcium et phosphate se combinent pour former un grand nombre de sels relativement instables au cours de la minéralisation du tissu osseux (16).

### 2.3. Remodelage osseux

L'os est un tissu en perpétuel renouvellement grâce à un processus appelé remodelage osseux. Brièvement, des cellules ostéoclastes, détruisent l'os ancien (résorption osseuse), et d'autres cellules, les ostéoblastes, reconstruisent un os « nouveau » (formation osseuse). Le remodelage osseux est très important à intégrer dans la réflexion sur le métabolisme du calcium et du phosphate puisque lors de la résorption osseuse, calcium et phosphate sont transférés de

l'os vers le plasma, alors que lors de la formation osseuse ces éléments vont du plasma vers l'os (5).

Frost a montré que les deux phénomènes de résorption et d'accrétion étaient intimement liés dans le temps et dans l'espace. A un instant donné, dans un endroit donné, un processus d'activation (A) inconnu (origine endocrinienne ou mécanique) conduit à l'apparition d'un foyer de résorption (R) occupé par des ostéoclastes. La cavité ainsi creusée sera secondairement comblée par du tissu ostéoïde élaboré par des ostéoblastes au cours d'une phase de formation (F) et cette matrice sera enfin minéralisée. La séquence est toujours la même A -> R —> F. Il y a toujours une zone antérieure de résorption et une zone postérieure de formation et la durée de la résorption est toujours beaucoup plus courte que celle de l'accrétion. L'ensemble du foyer forme un basic multicellular unit (BMU).

L'activité des BMU dont les évolutions sont décalées dans le temps ne concerne simultanément que 20 % au plus des faces osseuses. La durée de vie d'un BMU est chez l'homme normal estimée à trois ou quatre mois pour l'os cortical haversien. Chez l'adulte, la résorption et la reconstruction doivent s'équilibrer à l'état normal.

Un déséquilibre peut exister :

- Soit par manque de minéralisation qui se traduit par un excès de tissu ostéoïde, c'est l'ostéomalacie de l'adulte, équivalent du rachitisme chez l'enfant.
- soit par un excès de résorption portant sur la fraction protéique et sur la fraction minérale, c'est l'ostéoporose (6).

### **3. Facteurs hormonaux et enzymatiques intervenant dans le contrôle physiologique du tissu osseux et la régulation phosphocalciques**

#### **3.1. L'hormone de croissance (GH)**

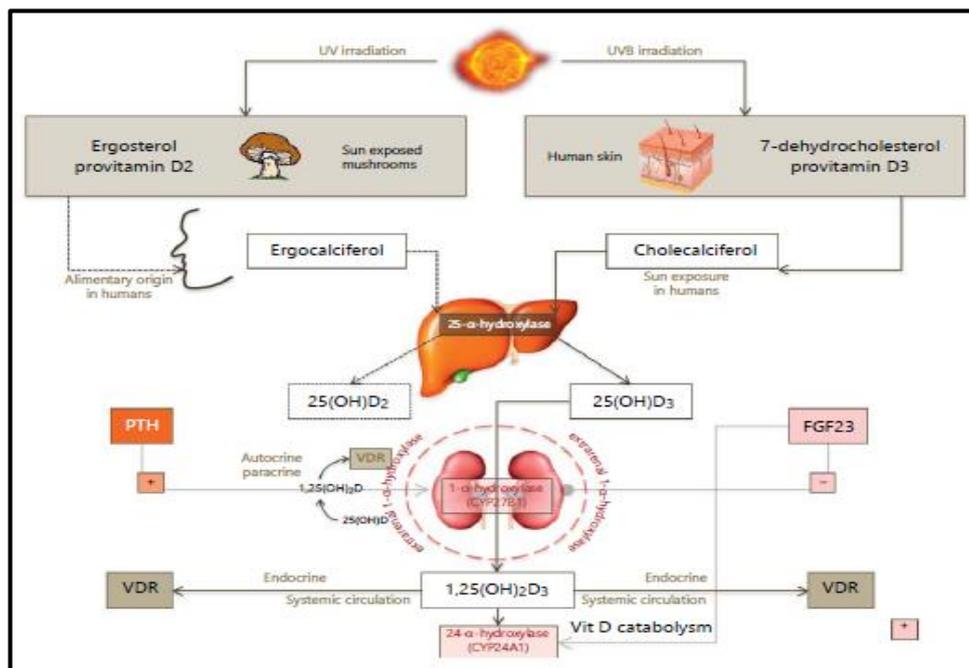
Stimule la division des chondrocytes et active les cellules ostéoprogénitrices et les ostéoblastes. Lors d'hypersécrétion survenant pendant la croissance osseuse, les chondrocytes du cartilage sérié se multiplient à outrance et les os s'allongent de manière excessive (gigantisme). Si l'hypersécrétion de GH survient après la fermeture des plaques de croissance, les os, et plus particulièrement ceux de la face, ont tendance à s'épaissir exagérément causant une pathologie appelée acromégalie. Par contre une hyposécrétion de GH survenant durant la croissance conduit à des individus de petite taille(16) .

### 3.2. La vitamine D

#### 3.2.1. Métabolisme de la vitamine D

La vitamine D<sub>2</sub> (calciférol) est amenée exclusivement par l'alimentation tandis que la vitamine D<sub>3</sub> ou cholécalférol est ingérée en petites quantités lors des repas mais également synthétisée au niveau des glandes sébacées des follicules pileux, à partir du 7-déhydrocholestérol qui subit une photo activation par les rayons ultraviolets. L'hormone D<sub>3</sub> est ensuite transportée vers le foie où elle est hydroxylée en 25-hydroxycholécalférol (25-HCC ou 25-(OH) D<sub>3</sub>), métabolite peu actif à faible concentration. Si les besoins en calcium augmentent, elle est transformée en hormone active, la 1,25 dihydroxycholécalférol (1,25-DHCC ou 1,25-(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>) par un nouvel hydroxylation dans les mitochondries des cellules des tubes rénaux. La 1,25 -DHCC favorise l'absorption intestinale de calcium (Ca<sup>2+</sup>) et phosphate inorganique (Pi) dans des proportions identiques. Cependant l'équilibre Ca<sup>2+</sup>/Pi sera rétabli grâce à une résorption de calcium et une excrétion de phosphate accrues au niveau rénal.

La 1,25-DHCC stimule également l'ostéoclasie et l'ostéolyse ostéocytaire. D'autre part, elle sensibilise les cellules intestinales à l'action de la parathormone.(16)(13)



**Figure 8 :** Métabolisme et régulation de la synthèse du Calcitriol. (19)

#### 3.2.2. Les effets de la vitamine D

Le calcitriol augmente l'absorption intestinale active du calcium et du phosphore et augmente également le turnover osseux : il stimule, via les ostéoblastes et en interaction avec la PTH, la maturation et l'activation des ostéoclastes avec pour effet une résorption et la mobilisation du calcium osseux. Parallèlement, l'activation des ostéoblastes par la vitamine D exerce un puissant effet anabolisant sur les protéines de l'os et favorise l'accrétion minérale osseuse. En

l'absence d'hyperparathyroïdie (primitive ou secondaire) et/ou d'hypocalcémie, l'effet anabolisant osseux du calcitriol l'emporte ce qui en fait l'hormone essentielle du trophisme osseux. Au niveau rénal, le calcitriol stimule la réabsorption des phosphates mais n'a que peu d'effet sur le calcium. Enfin, il inhibe l'expression du gène de la PTH dans les cellules parathyroïdiennes (13).

Depuis 20 ans, de nombreux travaux ont montré que la carence en vitamine D était associée à un risque plus élevé que la normale de fractures (ostéoporose, ostéomalacie), de chutes, de cancers (sein, colon, prostate, etc.), de maladies cardiovasculaires, de diabète, de maladies auto-immunes (sclérose en plaques, eczéma, etc.), d'infections comme la tuberculose, de dépression et de troubles de la mémoire, et d'une moins bonne survie.

Chez les patients insuffisants rénaux, la carence en vitamine D favorise l'hyperparathyroïdie secondaire et l'ostéomalacie (manque de calcium des os). La vitamine D semble avoir un effet bénéfique sur l'hypertension artérielle et elle ralentirait la progression de la maladie rénale chronique (MRC) (7).

### 3.3. La parathormone (PTH)

#### 3.3.1. La synthèse et les effets de PTH

Est une hormone peptidique synthétisée par la glande parathyroïde, située contre la glande thyroïde, à la base du cou. C'est une hormone hypercalcémiant dont les mécanismes d'action sont multiples :

- Elle induit la libération d'un facteur activateur des ostéoclastes par les ostéoblastes et réduit l'activité de synthèse de ces derniers. Les ostéoblastes diminuent de volume, laissant ainsi des plages de matrice osseuse libre pour la fixation des ostéoclastes. Ceux-ci se multiplient rapidement, accroissent leur activité lytique et assurent une libération rapide de calcium à partir de la substance osseuse résorbée
- Elle stimule l'ostéolyse ostéocytaire.
- Elle augmente la synthèse de 1,25- DHCC en activant la synthèse de la 1-hydroxylase par les cellules des tubes rénaux (16).

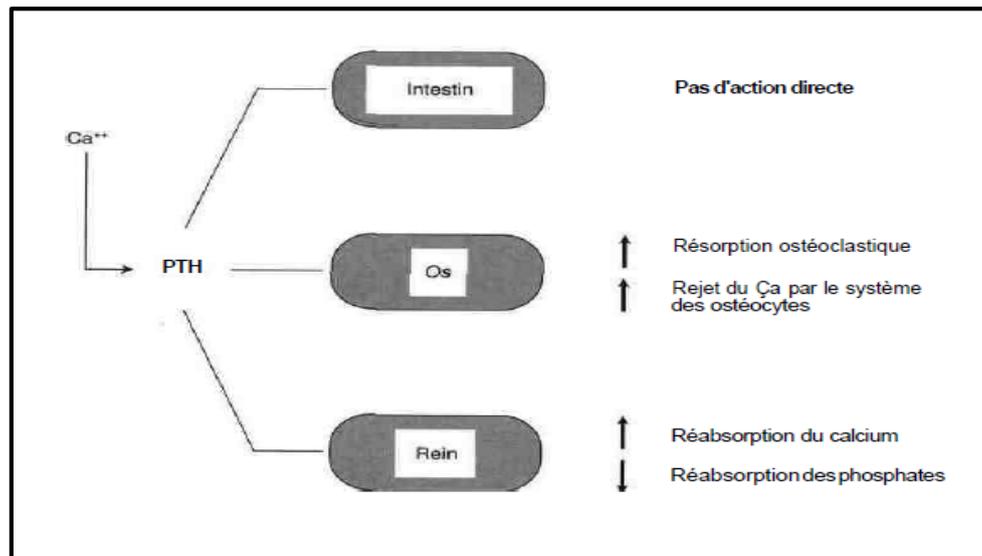
Donc La PTH stimule la formation de vitamine D active au niveau du rein, ce qui induit une augmentation de l'absorption intestinale de calcium et inhibe la réabsorption rénale de phosphore, ce qui favorise l'élimination du phosphore par le rein et la rétention du calcium dans le sang.

À plus long terme, une concentration de phosphore trop importante dans le sang et une carence en vitamine D vont également stimuler la production de PTH chez le patient insuffisant rénal. D'où l'importance du contrôle de la calcémie et de la phosphatémie (7).

#### 3.3.2. Les Principales cibles de PTH

La PTH agit sur le rein et l'os, en se liant à son récepteur (PTH1R), qui appartient à la famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G. Lorsqu'elle est sécrétée par exemple en cas d'hypocalcémie, la PTH augmente la libération de calcium osseux

et stimule la réabsorption rénale du calcium, ce qui tend à normaliser la calcémie. La PTH stimule aussi l'expression et l'activité de la 1-alpha hydroxylase dans le tubule proximal, augmentant la synthèse de calcitriol et donc indirectement l'absorption intestinale de calcium. Au-delà de son action sur le métabolisme minéral, la PTH stimule, via son récepteur exprimé dans les ostéoblastes, la synthèse protéique osseuse et dans certaines conditions la différenciation et l'activité ostéoclastiques contribuant ainsi fortement à la régulation du turnover osseux. Cette action explique le bénéfice osseux de la PTH 1-34 humanisée dans le traitement des ostéoporoses fracturaires (13).



**Figure 9** : Fonctions biologiques de la parathormone (6) .

### 3.3.3. Variation des taux de PTH

- **PTH élevée**

Lorsque les valeurs sanguines de PTH sont trop élevées, on parle d'hyperparathyroïdie. Les conséquences sont les suivantes :

- Une augmentation du volume des glandes parathyroïdes.
- Une augmentation du renouvellement osseux pouvant conduire à une ostéoporose avec un risque accru de fracture.
- Le calcium et le phosphore qui proviennent de la destruction osseuse risquent de se déposer dans les vaisseaux et favoriser ainsi les calcifications.

L'hyperparathyroïdie doit être prévenue et traitée dès les premiers stades de l'insuffisance rénale, avec :

- La supplémentation en vitamine D native avant d'introduire des dérivés actifs si nécessaires.
- La diminution de l'absorption intestinale de phosphore (diététique et chélateurs du phosphore).

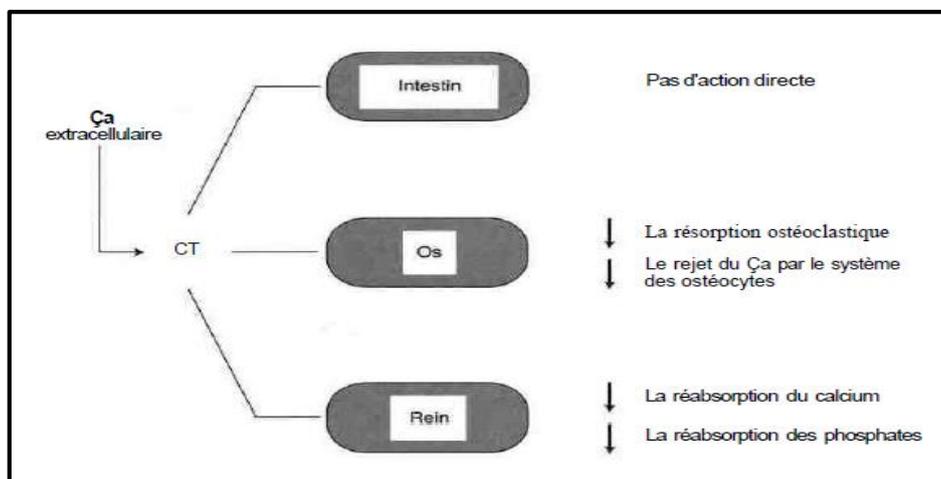
- **PTH basse**

- Un renouvellement osseux insuffisant, que l'on appelle « ostéopathie adynamique ». Cette pathologie osseuse favoriserait les fractures et surtout empêcherait la réparation des fractures.
- Une perturbation de la régulation du calcium et du phosphore dans le sang.
- Des risques accrus de calcifications des vaisseaux en cas d'apport de calcium, car l'os ne pouvant plus l'utiliser, celui-ci risque de se déposer dans les artères et le cœur, ce qui favorise les accidents cardiovasculaires.

En dehors des suites de parathyroïdectomie, l'hyperparathyroïdie est favorisée par des apports excessifs de calcium (calcium du dialysat, calcium médicamenteux), de vitamine D (Calcitriol, Alfacalcidol) et de calcimimétique (Cinacalce). Dans ces situations, la solution consiste donc à diminuer ces traitements et à favoriser les chélateurs sans calcium (Sevelamer et Sarbonate de lanthane).

### 3.4. La calcitonine

Est une hormone hypocalcémisante, antagoniste de la parathormone. Elle est synthétisée par les cellules parafolliculaires (cellules C) de la glande thyroïde. C'est en réalité une hormone d'urgence pour éviter l'hypercalcémie postprandiale. Elle diminue l'activité ostéoclastique et l'ostéolyse ostéocytaire et stimulerait à court terme l'activité des ostéoblastes favorisant le stockage de calcium dans les os. En outre, la calcitonine diminue indirectement l'absorption intestinale de  $\text{Ca}^{++}$  et de  $\text{Pi}$  en inhibant la synthèse de 1,25-DHCC (20).



**Figure 10 : Fonctions biologiques de la calcitonine (6)**

### 3.5. Les œstrogènes et stéroïdes sexuels

Les œstrogènes exercent un effet globalement phosphaturique qui disparaît à la ménopause et qui est restauré par une substitution en estradiol. Par ailleurs, si les œstrogènes endogènes ou exogènes à dose physiologique ne modifient pas la calcémie, leur action calciotrope est démontrée. Les œstrogènes stimulent l'absorption intestinale du calcium de façon indépendante

du calcitriol mais également sa réabsorption tubulaire distale. L'effet des estrogènes sur son excrétion urinaire est paradoxal : une carence en estradiol (au cours de la ménopause, par exemple) augmente la calciurie via une diminution de l'anabolisme osseux et de la réabsorption rénale, toutefois, un apport pharmacologique d'estrogènes majore également la calciurie en stimulant l'absorption intestinale du calcium et en augmentant le turn-over osseux.

Les androgènes, et plus particulièrement la testostérone, exercent un effet modulateur hormonal (augmentation parallèle de la calcitonine et de la PTH) modéré, sans impact apparent sur les concentrations circulantes de calcium et de phosphates (17).

Chez l'individu en croissance, les corticostéroïdes en excès inhibent la croissance du squelette et provoquent un retard de développement des centres secondaires d'ossification. Ils induisent une diminution de la prolifération et de l'hypertrophie des chondrocytes durant l'ossification endochondrale et réduisent l'activité ostéoblastique. De manière générale, ils influencent négativement l'absorption intestinale de calcium ainsi que sa résorption au niveau du rein. Ils perturberaient également le métabolisme de la vitamine D. Ainsi, un traitement médicamenteux de longue durée ou des maladies métaboliques comme le syndrome de Cushing (hyperadrénocorticisme) provoquent une ostéoporose progressive.

### 3.6. Les hormones thyroïdiennes (T3 et T4)

Agissent en concordance avec l'hormone de croissance. La thyroxine (T4) est nécessaire à la prolifération et à la maturation des chondrocytes. Elle module également la prolifération des cellules ostéoprogénitrices. Dans certains cas rares d'hyperthyroïdie chez l'enfant, elles provoquent un excès de croissance. Par contre, certains cas de nanisme peuvent être dus à une insuffisance thyroïdienne. Chez l'adulte, l'hyperthyroïdie induit une hypercalcémie et une augmentation du remodelage osseux (16).

### 3.7. Phosphatases alcalines totales (PAL)

La phosphatase alcaline (PAL) est une métallo-glycoprotéine présente dans de nombreux tissus : foie, os, rein, intestin, placenta. Les isoenzymes de la PAL sont codées par trois gènes différents : les gènes d'origine tissulaire aspécifique, intestinale et placentaire. Le produit du gène "tissu non spécifique" subit des modifications pour donner naissance à des formes d'enzymes caractéristiques de chaque tissu. A l'état physiologique, trois fractions sont présentes : hépatique, osseuse et intestinale ; la fraction osseuse est prédominante (jusqu'à 90%) chez les enfants jusqu'à l'adolescence. L'isoenzyme placentaire apparaît chez la femme enceinte dès le quatrième mois de la grossesse et jusqu'au terme.

Chez l'adulte normal, elles représentent essentiellement les phosphatases alcalines hépatiques et les phosphatases alcalines osseuses, les phosphatases intestinales ou placentaires étant négligeables.

En pathologie, une augmentation importante de la fraction osseuse a été mise en évidence dans la maladie de Paget et le rachitisme par carence en vitamine D (21).

## Chapitre II : Exploration physiopathologique

### 1. Insuffisance rénale chronique

#### 1.1. Définition

L'IRC est la résultante de la perte progressive des fonctions des reins. Elle est la conséquence connue de la réduction du parenchyme rénale fonctionnel au cours de maladies très diverse affectant les reins et les voies excrétrices. Elle se traduit par un ensemble d'altérations cliniques et biologiques qui réalisent le syndrome urémique. Les altérations biochimiques sanguines apparaissent précocement et se majorent peu à peu avec la réduction de la masse néphrotique active, tandis que les manifestations cliniques sont tardives et ne deviennent patentes qu'au stade avancé (22).

La maladie rénale chronique que l'on nomme communément une insuffisance rénale chronique se définit par :

- Une atteinte rénale (morphologique cliniquement significative, histologique, sédiment urinaire anormal, imagerie pathologique) ;
- Un taux de filtration glomérulaire (GFR, glomérulaire filtration rate)  $<60$  ml/min/  $1,73$  m<sup>2</sup> pendant une durée de trois mois au minimum (23).

Lorsque le niveau de la fonction rénale devient inférieur à un seuil critique, défini comme l'insuffisance rénale terminale. Le maintien de l'homéostasie n'est plus possible et le recours aux traitements de suppléances par dialyse ou transplantation s'impose (24).

#### 1.2. Démarche diagnostic d'une IRC

La démarche diagnostique comprend 6 étapes :

- Affirmer la maladie rénale chronique ;
- Préciser son stade et son rythme évolutif ;
- éliminer une agression rénale aiguë surajoutée en particulier fonctionnelle ;
- Faire le diagnostic étiologique ;
- Évaluer et prendre en charge les facteurs de progression ;
- Rechercher le retentissement, si le DFG est inférieur à  $60$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup> (25).

#### 1.3. Classification

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est le meilleur indicateur du fonctionnement rénal. Du fait de la complexité et du coût de la mesure du DFG, des techniques d'estimation ont été développées. En pratique médicale courante, il est préconisé d'utiliser une formule de DFG estimé. Cependant, dans toutes les circonstances cliniques nécessitant une évaluation précise, une mesure par une technique de référence est justifiée.

<p>La formule MDRD simplifiée :</p> $\text{DFG} = 175 * (\text{créatininémie en mg/dl})^{-1,154} * (\text{âge})^{-0,203} * (0,742 \text{ si femme}) * k$
--

**K** : une multiplication par un facteur dépendant de l'origine du patient doit, s'il y a lieu, être effectuée par le médecin qui reçoit les résultats. Le facteur k vaut 1 pour tous les sujets, sauf ceux originaires d'Afrique subsaharienne ou des Antilles pour lesquels il est en cours de validation en France. Le résultat de l'estimation du DFG est exprimé par la valeur numérique de l'estimation (unité : ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

La société de la néphrologie a adopté la classification de la MRC en cinq stades en y ajoutant des précisions pour la définition des deux premiers stades et en insistant sur l'importance de la protéinurie (24).

**Tableau 1:** Stades de l'insuffisance rénale selon le National Kidney Foundation (NKF 2009)

Stade	Description	DFG [ml/min/1.73m <sup>2</sup> ]
1	Maladie rénale chronique avec DFG normal ou augmenté	>90
2	Maladie rénale chronique avec DFG légèrement diminué	60-89
3	Insuffisance rénale chronique modérée	30-59
4	Insuffisance rénale chronique sévère	15-29
5	Insuffisance rénale chronique terminale	<15

Avec marqueurs d'atteinte rénale : protéinurie clinique, hématurie, leucocyturie ou anomalies morphologiques ou histologiques ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de trois mois (22).

### 1.4. Etiologie

Quelques éléments simples permettent souvent d'évoquer la néphropathie sous-jacente : L'anamnèse, les antécédents personnels et familiaux, l'imagerie rénale, la protéinurie et le sédiment urinaire.

Les Principales causes d'insuffisance rénale chronique :

- **Néphropathie obstructive** : Un obstacle chronique non traité peut aboutir à une IRC.
- **Néphropathie vasculaire** : Due à une hypertension artérielle ancienne ou sévère.
- **Néphropathie glomérulaire** :
  - ❖ Maladies auto-immunes ;
  - ❖ Diabète ;
  - ❖ Amylose ;
  - ❖ Lupus.
- **Néphropathie interstitielle** : -Avec reins harmonieux :
  - ❖ Toxiques : sels de lithium, plomb, cisplatine ;
  - ❖ Biologiques : hyperuricémie, hyperkaliémie, hypercalcémie ;
  - ❖ Héréditaires : polykystose, acidose tubulaire, drépanocytose.- Avec reins disharmonieux (26).

### 1.5. Les Complications d'IRC

#### 1.5.1. Complications métaboliques et osseux

##### 1.5.1.1. Troubles phosphocalciques

L'insuffisance rénale chronique est associée au développement de 4 anomalies du métabolisme phosphocalcique :

- Une élévation de la phosphatémie, due à la baisse du débit de filtration glomérulaire
- Une baisse de la calcémie, par déficit en vitamine D active (défaut de 1- $\alpha$ , hydroxylation rénale) et par chélation du calcium par le phosphore en excès,
- Une élévation de la parathormone (PTH) sérique
- Une baisse du stock vitaminique D (25OHD3), attribuée à un défaut de synthèse cutanée chez l'urémique.

Les tendances hyperphosphorémique et hypocalcémique stimulent la sécrétion de PTH, ce qui définit un état d'hyperparathyroïdie secondaire.

La sécrétion de PTH permet de faire baisser la phosphorémie et d'augmenter la calcémie. L'élévation de la PTH est longtemps la seule anomalie du bilan phosphocalcique repérable.

**Tableau 2** : Les cibles des paramètres phosphocalciques adaptées au stade de la maladie rénale chronique selon K/DOQI 2003 (27)

Stade	Calcium (mmol/l)	Phosphore (mmol/l)	PTH (pg/ml)
3	2.1 à 2.4	<1.5	35-70
4			70-110
5		<1.8	150-300

Ces anomalies biologiques sont corrélées à des troubles osseux variés appelés ostéodystrophie rénale, qui peuvent donner des douleurs et augmentent le risque de fractures. Elles sont aussi corrélées à la présence de calcifications vasculaires et à une morbi-mortalité cardiovasculaire accrue. La correction de ces anomalies biologiques est donc pour but de prévenir/traiter les lésions osseuses, et peut être de réduire la morbi mortalité cardiovasculaire.

##### 1.5.1.2. Hyperparathyroïdie secondaire

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 (28).

- **La physiopathologie de l'hyperparathyroïdie secondaire**

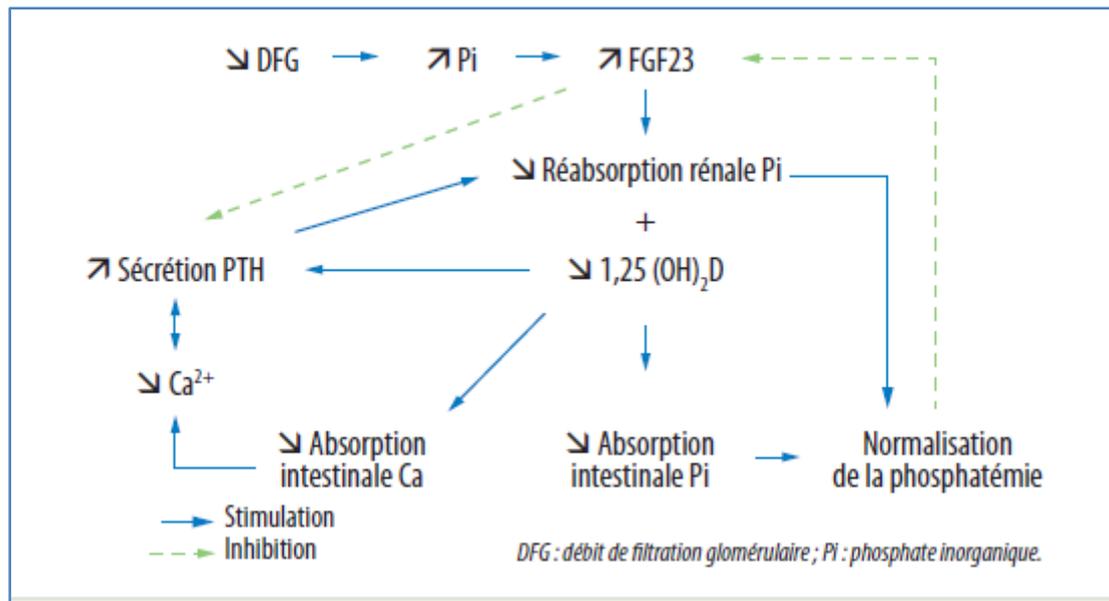
Dans l'IRC, dès que la filtration glomérulaire diminue en dessous d'une clairance de la créatinine de 60 ml/min, on note, du fait de la réduction de l'excrétion du phosphore, une tendance hyperphosphatémique.

Cette hyperphosphatémie est responsable d'une augmentation de la sécrétion de FGF23 par les ostéoblastes et les ostéocytes **(29)**.

La synthèse de FGF23 est freinée dans l'os par une protéine DMP1. 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**(30)**. 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 freine la synthèse de calcitriol). Cela aboutit à une diminution de l'absorption intestinale de phosphate. 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> **(31)**.

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 ARN messagers de la PTH. De plus, la diminution du calcitriol, entraînant une diminution du rétrocontrôle 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 la 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 1-25-(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 **(32)**.



**Figure 11:** Genèse de l'hyperparathyroïdie secondaire au cours de la progression de la maladie rénale chronique (33)

- **Facteurs limitant l'hyperparathyroïdie secondaire de l'insuffisance rénale chronique**

La supplémentation en vitamine D pourrait 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 (34). 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.

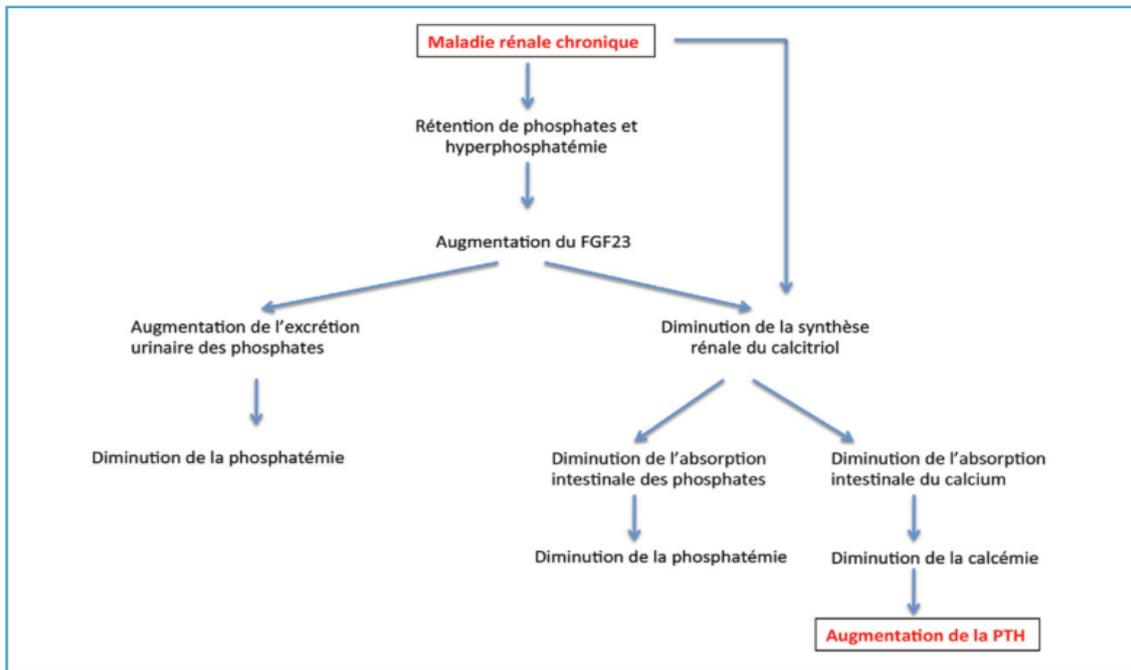
Une hyperphosphatémie persistante fera débiter des chélateurs du phosphore. Ils sont de 3 types :

- les chélateurs à base de calcium (Acéacétate 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

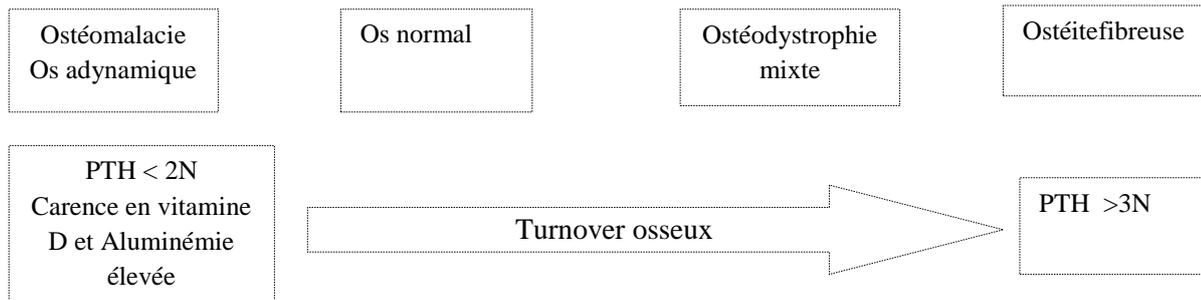
valeurs de la calcémie et de la phosphatémie. En cas d'échec, une parathyroïdectomie est indiquée (35)(36).



**Figure 12:** Schéma simplifié des différents événements moléculaires possibles conduisant à l'hyperparathyroïdie secondaire (37)

### 1.5.1.3. Les anomalies osseuses

- **L'ostéite fibreuse** : est caractérisée par une fibrose médullaire extensive et une hyper-résorption ostéoclastique liée à l'hyper-sécrétion de PTH.
- **L'ostéopathie adynamique** : est essentiellement iatrogène. Elle est due à une suppression exagérée de la sécrétion de PTH, et est favorisée par la surcharge aluminique qui inhibe directement l'ostéoblaste. Elle est caractérisée par un taux bas de formation osseuse sans trouble primaire de la minéralisation. Il en résulte que l'épaisseur du tissu ostéoïde est normale ou basse, et non augmentée comme dans l'ostéomalacie.
- **L'ostéomalacie** : est due à l'intoxication aluminique, à l'insuffisance de vitamine D native, à l'hypocalcémie, l'acidose et exceptionnellement à l'hypophosphatémie (38).



### 1.5.2. Complication hématologique

On diagnostique une anémie devant une valeur d'hémoglobine inférieure à 115 G/L chez la femme et 135 G/L chez l'homme (<120 G/L chez l'homme >70 ans). L'anémie de l'IRC est classiquement normochrome normocytaire hypo régénérative et d'origine multifactorielle (baisse de la synthèse d'érythropoïétine, inhibiteurs urémiques de l'érythropoïèse, déficit en fer fonctionnel ou absolu, diminution de la demi-vie des érythrocytes en circulation et spoliation) (23).

### 1.5.3. Complication cardiologique

L'insuffisance rénale chronique est à présent reconnue comme un facteur de risque vasculaire indépendant majeur. Les accidents cardiovasculaires sont la cause N1 de décès chez les patients atteints d'IRC.

- Hypertension : elle est la conséquence de la surcharge hydrosodée
- Péricardite urémique : elle engage le pronostic vital en raison du risque de tamponnade est une indication formelle à débiter la dialyse en urgence.
- Athérome accéléré : est souvent associé à des calcifications de l'intima ou du média.
- Hypertrophie ventriculaire gauche : C'est l'anomalie, cardiaque la plus fréquente au cours de l'insuffisance rénale chronique. Elle est favorisée par l'hypertension artérielle, l'augmentation chronique de la volémie, et l'anémie. Elle est plus fréquente chez la femme (27).

### 1.5.4. Dénutrition

Les facteurs contribuant à la dénutrition sont l'anorexie liée à l'IRC, l'acidose métabolique, (hypercatabolisme musculaire), la résistance à l'insuline, l'hyperparathyroïdies et la résistance à l'effet anabolique de l'hormone de croissance. Il faut également compter avec les comorbidités associées, en particulier le diabète (39).

**Autres :** Crise de la goutte, troubles neurologiques, troubles cutanées ...

### 2. Traitement de suppléance de la fonction rénale

Chaque patient devrait être classé selon l'importance de l'atteinte du DFG et mis au bénéfice d'une stratégie thérapeutique visant à diminuer les complications et la progression de l'IRC et les patients avec un DFG <15 ml/ min/1,73 m<sup>2</sup> sont considérés comme ayant une insuffisance rénale terminale à savoir qu'un traitement de substitution rénal va être nécessaire.

#### 2.1. Épuration extra-rénale

##### 2.1.1. Définition

Lorsque les patients atteignent le stade 5 de l'IRC, seulement des traitements de dialyse ou une transplantation rénale permettent la survie. La dialyse se définit par une diffusion des molécules en solution à travers une membrane semi-perméable selon un gradient électrochimique.

##### 2.1.2. L'hémodialyse

L'hémodialyse est la technique de dialyse :

- La plus utilisée (> 90 %) ;
- Qui permet les durées de survie dans la technique les plus longues (jusqu'à 20 ans et plus) ;
- La plus coûteuse ;
- Elle peut être réalisée dans différentes structures : Centre d'hémodialyse avec présence médicale permanente, Unité de dialyse médicalisée avec présence médicale intermittente, unité d'auto dialyse assistée ou non par un infirmier sans présence médicale au domicile par des patients autonomes.

#### • Principes

Deux types d'échanges sont utilisés pour le traitement par l'hémodialyse :

- Des transferts diffusifs selon les gradients de concentration permettent la diffusion des molécules dissoutes, au travers d'une membrane semi-perméable mettant en contact le sang et un bain de dialyse de composition contrôlée.
- Des transferts convectifs des molécules dissoutes dans le sang sont réalisés par ultrafiltration résultant de l'application d'une pression hydrostatique positive au travers de la même membrane semi-perméable. Ceci permet d'obtenir une soustraction nette de liquide, nécessaire chez les patients anuriques et l'élimination concomitante par convection des substances dissoutes.

- **La Clinique**

L'hémodialyse chronique permet, grâce aux 3 à 4 séances hebdomadaires :

- De contrôler les volumes liquidiens en ramenant le patient à un poids idéal théorique – dit « poids sec » – correspondant à un état d'hydratation et une pression artérielle normaux,
- De soustraire les différentes molécules à élimination urinaire comme l'urée, la créatinine ou d'autres toxiques
- De corriger les différentes anomalies électrolytiques induites par l'IRC terminale (hyperkaliémie, acidose métabolique, hypocalcémie, dysnatrémies) ;

Le régime alimentaire des patients hémodialysés comprend :

- Une restriction hydrique de 500 ml + le volume de la diurèse résiduelle, une alimentation peu salée ;
- Des apports protéiques de 1,2 g/kg/jour ;
- Des apports caloriques de 30 à 35 kcal/kg/jour **(40)**.

Les complications des fistules artérioveineuses sont essentiellement représentées par la sténose, la thrombose et l'infection

### 2.1.3. La dialyse péritonéale

La dialyse péritonéale repose sur des échanges à travers une membrane naturelle qu'est le péritoine ; il s'agit d'une membrane semi-perméable. La surface effective participant aux échanges est d'environ 1 m<sup>2</sup>. Les échanges ont lieu essentiellement au niveau du péritoine pariétal, qui ne représente que 10% de l'ensemble du péritoine **(27)**.

La dialyse péritonéale est une technique de dialyse :

- Qui permet le traitement à domicile et qui est mieux tolérée au plan hémodynamique que l'hémodialyse,
- Qui a des performances d'épuration moindres que l'hémodialyse et dont la durée d'utilisation chez un patient est limitée à quelques années du fait de l'altération progressive des propriétés du péritoine, moins coûteuse que l'hémodialyse.

- **Principes**

La membrane péritonéale permet les échanges en dialyse péritonéale :

- Les transferts diffusifs selon les gradients de concentration transmembranaires permettent la diffusion des molécules dissoutes,
- L'ultrafiltration est réalisée avec des solutions de dialyse péritonéale de forte osmolarité (glucose hypertonique) ou à pression colloïde élevée (polymère de glucose type amidon). Ceci permet d'obtenir une soustraction nette de liquide, nécessaire chez les patients anuriques **(40)**.

Le statut physiologique du patient doit être analysé pour permettre d'établir la composition du dialysat. Pour chaque condition, la composition du dialysat est différente mais en général, le but est de causer une diminution de la concentration de l'urée, de la créatinine et du potassium

dans le plasma. Il y a aussi une diffusion depuis le dialysat vers le plasma du calcium et du bicarbonate, afin d'augmenter leur concentration plasmatique. Finalement, l'ultrafiltration permet de diminuer le volume plasmatique en retirant l'eau excédentaire

## **Chapitre III : La transplantation rénale**

### **1. Epidémiologie de la transplantation rénale**

La transplantation rénale représente la stratégie thérapeutique la plus performante et la plus efficace de l'insuffisance rénale chronique. Cependant, nous arguons que la réussite de cette thérapie nécessite une logistique complexe et l'enjeu est de pouvoir l'offrir au plus grand nombre de patients dans le contexte de pénurie des greffons.

En 2016, l'incidence globale de l'IRTT s'établissait à 165 pmh (dialyse : 158 pmh ; greffe rénale préemptive : 7 pmh). La moitié des cas incidents avait plus de 70,7 ans. Les comorbidités associées étaient fréquentes, en particulier le diabète (46 % des cas incidents) et les comorbidités cardiovasculaires (60 %) dont la fréquence augmentait avec l'âge. En 2016, 3 615 greffes rénales ont été réalisées en France, dont 16 % à partir d'un donneur vivant ; 439 (12 %) étaient des greffes préemptives chez des non dialysés, 16 % étaient des retransplantations. Malgré l'augmentation de l'activité de greffe, la pénurie en greffons s'est aggravée : en 2016, le nombre total de candidats à une greffe a atteint 17 698. Le nombre de patients avec un arrêt fonctionnel du greffon a légèrement augmenté en 2016. Ils représentaient 10 % (n=1 092) des nouveaux patients mis en dialyse en 2016 **(41)**.

En Algérie, le traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale a démarré en 1973 à Alger par l'hémodialyse chronique, en 1980 par la dialyse péritonéale continue ambulatoire et en 1986 par la greffe rénale.

La première greffe rénale en Algérie a été réalisée le 14 juin 1986 au CHU Mustapha à partir d'un donneur vivant apparenté. La deuxième greffe rénale été effectuée à la fin de l'année 1987 à partir d'un DVA à l'Etablissement Hospitalier Spécialisé Daksi de Constantine. Cette première expérience de transplantation de rein à partir d'un cadavre a été l'œuvre de l'équipe du Docteur Bendjballah, Chirurgien et du Professeur Boudhane, Anesthésiste-Réanimateur. Fin 2002 et début 2003, professeur Boudhane a réalisé six transplantations à partir de reins de cadavres. Ce même établissement a réalisé durant la période 2000 à 2003, soixante-dix autres greffes à partir d'un DVA. En 2003, le CHU de Blida a connu sa première expérience en matière de transplantation qui se développa ensuite en 2004. En 2005, le CHU d'Oran réalisa également sa première transplantation.

De 1986 à juillet 2005, il a été réalisé en Algérie un total de 234 transplantations rénales dont 160 greffes dans les CHU d'Alger, 69 au CHU de Constantine et 5 au CHU de Blida. Ainsi, le nombre de greffes rénales réalisées en Algérie n'a cessé de progresser de 2005 à 2011, soit une augmentation annuelle moyenne de plus de 110 greffes **(42)**.

En 2017 Pr Rayane Tahar, chef service de néphrologie à l'hôpital Nefissa Hamoud -parnet a indiqué que 2000 greffes rénales ont été effectuées depuis le début de cette technique en

Algérie. Une moyenne d'environ 600 insuffisants rénaux chroniques sur un millions d'habitants est prise en charge.

A Tlemcen la première greffe a été réalisée en 2007 au CHU Benzardjeb et un total de 103 transplantations durant la période 2007 à 2019.

### 2. Définition

La transplantation rénale est le précurseur des transplantations d'organes. Elle a été permise grâce à l'amélioration des techniques de chirurgie vasculaire, notamment la mise au point des anastomoses entre vaisseaux sanguins qui ont ainsi permis de redonner vie à l'organe transplanté. Cependant, ce n'est qu'avec une meilleure connaissance des mécanismes de rejet et la découverte des molécules d'immunosuppression dans les années 1960 qu'on a pu permettre à l'organisme du receveur de tolérer l'organe transplanté. C'est une greffe hétérotopique, c'est-à-dire que l'organe greffé est positionné en dehors du site anatomique habituel de l'organe et que l'organe « malade non fonctionnel » n'est généralement pas retiré. Habituellement, le greffon rénal est placé en fosse iliaque droite ou gauche. Cette zone permet des anastomoses vasculaires aisées sur les vaisseaux iliaques externes, facile d'accès, avec un débit sanguin suffisant et une proximité du bas appareil urinaire permettant un drainage urinaire simple de l'uretère du greffon. La durée moyenne d'intervention est d'environ 3 à 4h (43).

### 3. Le prélèvement de rein

Il existe deux types de prélèvement de rein en vue de transplantation

#### 3.1. Le prélèvement sur personne en état de mort encéphalique

Le prélèvement est alors réalisé sur des personnes décédées en état de mort encéphalique et peut comporter le prélèvement des reins mais aussi d'autres organes en vue de transplantation (cœur, poumon, foie, pancréas, intestin grêle, artères)

Trois conditions sont nécessaires avant de proposer le prélèvement.

- Il est indispensable de rechercher l'absence de refus au prélèvement d'organe de la part du défunt par la consultation du registre national informatisé des refus (registre géré par l'Agence de la biomédecine), par le témoignage de ses proches et par la recherche détours documents attestant son refus du prélèvement.
- Une fois l'absence de refus vérifié, d'éventuelles contre-indications médicales au prélèvement sont recherchées pour éliminer le risque de transmission de maladies infectieuses ou néoplasiques aux receveurs.
- La qualité des organes est analysée à l'aide d'examen biologiques ou radiologiques. De même un bilan immunologique est effectué pour pouvoir appairer au mieux sur le plan immunologique les organes du donneur aux différents receveurs. Cette compatibilité entre donneur et receveur est un

facteur important de succès à long terme de la transplantation rénale. Dans tous les cas, on s'attachera à respecter l'anonymat du donneur et aucune information susceptible d'identifier le donneur n'est communiquée au receveur (43).

### 3.2. Le prélèvement sur un donneur vivant

Il s'agit généralement d'un membre de la famille proche du receveur qui accepte de « donner » l'un de ses reins. Le prélèvement des donneurs vivants ne peut s'effectuer que dans des établissements de soins autorisés et la procédure est réglementée par la loi de bioéthique de 2004.

Ce prélèvement ne peut être réalisé que sur un individu majeur, consentant et apparenté au receveur (parents, enfants, frère et sœur). Depuis la révision de la loi de bioéthique, le conjoint peut également devenir donneur. Avant réalisation du prélèvement, le futur donneur bénéficie d'un bilan médical complet à la recherche d'une pathologie contre-indiquant le don. Sa fonction rénale est évaluée par scintigraphie isotopique de façon à rechercher une éventuelle pathologie néphrologique. À l'issue de cette évaluation médicale, le donneur est convoqué devant un comité d'éthique inter-régional qui contrôle que le patient a bien été informé des risques encourus. Le consentement du donneur est alors enregistré par le tribunal de grande instance de la ville où a lieu le prélèvement. Ce mode de prélèvement est pourtant associé à une meilleure survie des greffons compte tenu des moindres complications immunologiques, de la qualité du greffon prélevé et de la diminution du délai d'attente de greffe, qu'il apporte (44)(43).

### 4. Le bilan pré-greffe

La liste des examens complémentaires du bilan de pré-transplantation rénale est établie avec le médecin.

Elle comporte :

- 1) Des examens sanguins :
  - Le groupe sanguin ABO
  - Le groupage tissulaire HLA : il est le « code d'identité » de l'organisme
  - La recherche d'anticorps anti HLA qui peuvent apparaître lors d'une transfusion, d'une grossesse ou d'une précédente transplantation
- 2) Les sérologies
- 3) Des explorations cardio-vasculaires
- 4) Des explorations digestives
- 5) Un bilan infectieux pour déceler un foyer latent qui pourrait se réactiver lors de la prise du traitement antirejet après la greffe (consultation dentaire, ORL, gynécologique...)
- 6) Une consultation psychologique : cet entretien permettra de situer par rapport à l'acceptation du greffon.
- 7) Une consultation chez le néphrologue de l'équipe de transplantation
- 8) Une consultation chez l'anesthésiste
- 9) une consultation chez le chirurgien(44)

## **5. Les contres indications de transplantation rénale**

### **5.1. Contre-indications absolues**

- Cancer évolutif non control
- Infection systémique active non contrôlée
- Toute condition avec une espérance de vie moins de 2 ans
- Pathologie cardiaque ou calcification vasculaires ne permettant pas l'acte chirurgicale.
- Trouble psychiatrique non contrôlés
- Incompatibilité ABO
- Cross match lymphocyte T positif

### **5.2. Contre-indications relatives ou temporaires**

- Cancers traités de manière curative (le temps d'attente basé sur le type de cancer)
- Infection CMV, HBV (dépend de la sévérité de l'atteinte)
- Affection psychiatrique.
- Pas de limite d'âge mais patients âgés plus de 60 ans ont une évaluation plus poussée sur le plan cardiovasculaires et la recherche d'un cancer latent.
- Patients HIV positifs.
- Obésité sévère (>35Kg/m<sup>2</sup>)
- Comorbidité : angor, insuffisance cardiaque
- Certaines maladies de système et rénales
- Non adhérences au traitement immunosuppresseurs(43)

## **6. Principales complications médicales de la transplantation rénales**

### **6.1. Les complications immunologiques**

- **Le rejet humoral aigu ou cellulaire**

Les signes de rejet sont peu spécifiques, néanmoins on retrouve souvent un ou plusieurs des éléments qui suivent dans le rejet :

- Diminution de la diurèse,
- Augmentation de la créatinine,
- Augmentation du poids
- greffon douloureux **(25)**.

Le rejet aigu concerne 30 à 50 % des patients au cours de la première année, mais il peut en général être contrôlé par le renforcement du traitement immunosuppresseur. La physiopathologie du rejet chronique est encore mal connue. Il provoque une destruction progressive du greffon par fibrose et vasculopathie limitant la durée de vie des greffons **(43)**.

### • Les infections

Sont favorisées par l'immunosuppression qui agit sur le système immunitaire en réduisant sa capacité à détecter les éléments étrangers et à enclencher un réflexe de défense. Il a donc pour inconvénient de rendre les patients plus sensibles aux infections, bactériennes ou virales **(25)**.

- Les infections virales peuvent toucher le patient immunodéprimé par primo-infection ou par réactivation d'une infection virale ancienne. L'une des infections virales principales est celle à cytomégalovirus (CMV) qui peut favoriser une véritable crise de rejet. Au moindre doute, on recherchera aussi une infection à papillomavirus (lésion cutanéomuqueuse), herpes ou encore BK virus, VHB, VHC ou VIH.
- Les infections bactériennes ou fongiques sont la plupart du temps nosocomiales dans les suites immédiates de l'intervention (pneumopathies, infections urinaires. . .). Par la suite, elles sont souvent de nature « opportunistes », secondaires à l'immunosuppression (tuberculose, pneumocystoses, aspergillose. . .) **(43)**.

### 6.2. Anémie

L'anémie, définie par les directives K/DOQI comme une valeur d'hémoglobine inférieure à 120 g/l pour les hommes et à 110 g/l pour les femmes, survient chez 30 à 40% des patients en post-transplantation rénale **(45)**. Son origine est souvent multifactorielle : médicamenteuse (inhibiteurs mTOR, tacrolimus, azathioprine, mycophénolate mofétil, IEC et AT2), déficit de sécrétion d'érythropoïétine dès une IRC de stade 3, et déficit ferrique ou vitaminique **(46)**.

### 6.3. Les complications cardiovasculaires

Sont très fréquentes et sont les plus grandes pourvoyeuses de mortalité. 50 à 60 % des patients sont hypertendus, les traitements immunosuppresseurs favorisant à eux seuls l'HTA ainsi que les troubles glucido- lipidiques. Ainsi, parmi les transplantés, plus de 7 % présenteront des troubles coronariens.

D'autres complications du traitement immunologiques sont à rechercher régulièrement au cours du suivi des patients transplantés **(43)**.

**Tableau 3 : Immunosuppression et facteurs de risque cardiovasculaires (FRCV) (46)**

FRCV	Glucocorticoïdes	Inhibiteurs de la calcineurine	Inhibiteurs de mTOR
Diabète	x	x	x
Dyslipidémie	x	x	x
Hypertension	x	x	

### 6.4. Cancers

Le risque de survenue de nouveaux cancers est supérieur chez le patient transplanté rénal. Les principaux à rechercher sont les cancers cutanés souvent viro-induits (carcinomes baso- et spinocellulaires) sans oublier les syndromes lymphoprolifératifs post transplantation, et les cancers urologiques ou gynécologiques (43).

### 6.5. Les troubles phosphocalciques et du métabolisme osseux (Détailé dans le chapitre suivant)

## 7. Immunosuppression en transplantation rénale

Des progrès considérables ont été réalisés, ces dernières années, dans la prévention du rejet aigu et des complications infectieuses de la transplantation rénale.

### 7.1. Les différentes classes d'immunosuppresseurs

L'arsenal thérapeutique actuellement disponible, comporte des molécules principalement utilisées au moment de la transplantation et dans les jours qui suivent celle-ci.

- **Les agents utilisés dans le traitement d'induction**

Provoquent un état de non-réponse immunitaire envers le greffon en déplaçant ou bloquant la prolifération cellulaire des lymphocytes T, élément clé de la réponse allo-immune (47).

- 1) Les immunoglobulines anti lymphocytaires : Les anticorps (AC) polyclonaux ATG (anti-thymocyte globulins) Fresenius® et Thymoglobuline® .
- 2) Les anticorps antirécepteurs de l'interleukine 2 (AC anti-CD-25) : le daclizumab (Zenapax®), le basiliximab (Simulect®),

- **Un traitement d'entretien**

Dont l'objectif est la prévention du rejet aigu par le blocage des signaux cellulaires entre les lymphocytes et les cellules présentatrices d'antigène seront utilisés au long cours comme :

- 1) Les anti-inflammatoires stéroïdiens (détails de mécanisme dans le chapitre suivant)
- 2) Les inhibiteurs de la calcineurine : La ciclosporine (Neoral®, Sandimmun®) et le tacrolimus (Prograf®, Advagraf®)
- 3) Les inhibiteurs de la multiplication cellulaire (inhibiteurs de l'inosine 5' monophosphate déshydrogénase [IMPDH]) : l'azathioprine (Imurel®), le mycophenolatémofétil (Cellcept®)
- 4) Les inhibiteurs de mTOR : sirolimus (Rapamune®) et évérolimus (Certican®)
- 5) Les immunosuppresseurs bloquant le deuxième signal : Le LEA29Y (Belatacept®) **(48)**.

### **7.2. Les principales stratégies d'immunosuppression en transplantation rénale et les tendances actuelles**

Le principe de l'immunosuppression en transplantation rénale est un traitement initial fort, efficace sur la prévention du rejet aigu, relayé par une immunosuppression de maintenance efficace pour contenir la partie immunologique de la néphropathie d'allogreffe. Sa néphrotoxicité, son impact sur les néoplasies de novo et les facteurs de risque cardiovasculaires doivent être limités et son profil de tolérance acceptable pour en améliorer l'observance.

En France, les traitements d'induction sont utilisés, soit de principe, soit en cas de reprise retardée de fonction du greffon, soit en cas de risque immunologique.

Les sérums polyclonaux sont plutôt employés en cas de risque immunologique élevé, les AC monoclonaux en cas de risque immunologique faible.

Le schéma d'immunosuppression d'entretien classique associe un inhibiteur de la calcineurine, un inhibiteur de l'IMPDH, et des stéroïdes. Les tendances actuelles sont une part croissante de l'utilisation du tacrolimus par rapport à la ciclosporine, de l'acide mycophénolique par rapport à l'azathioprine, et surtout l'élimination précoce, voire la non-introduction des stéroïdes.

En ce qui concerne le traitement de maintenance, l'enjeu actuel est de limiter l'usage des inhibiteurs de la calcineurine en les remplaçant quand cela est possible par un inhibiteur de la mTOR ou plus précocement par le LEA29Y pour prévenir la survenue de la néphropathie chronique d'allogreffe, véritable enjeu de la transplantation rénale moderne **(49)**.

## **Chapitre IV : Les troubles minéraux et osseux en post transplantation rénale**

### **1. Les troubles minéraux**

#### **1.1. Troubles du calcium**

- **Hypercalcémie**

L'hypercalcémie est fréquente après une greffe rénale et elle a été signalé chez 11 à 31% des transplantés rénaux au cours de la première année. Dans certaines études, la prévalence de l'hypercalcémie est notée chez plus de 50% des patients, en particulier dans le sous-groupe des patients qui avaient une hyperparathyroïdie modérée à sévère avant la greffe de rein. L'hypercalcémie sévère peut provoquer des lésions rénales aiguës d'allogreffe en raison de la contraction du volume et en réduisant la perfusion à l'allogreffe par vasoconstriction directe. En présence de haute valeur de PTH, phosphaturie et d'urine alcaline résultant de l'utilisation d'alcali par voie orale, il y a aussi un risque de la néphrocalcinose (50).

Les principaux moteurs de l'hypercalcémie sont la persistance d'hyperparathyroïdie, des taux élevés de vitamine D et Les stéroïdes qui font partie du traitement immunosuppresseur de maintenance. Une rare hypercalcémie aiguë sévère peut survenir immédiatement en post-greffe, nécessitant une parathyroïdectomie d'urgence. Ces patients prenaient souvent des fortes doses de cinacalcet avant la transplantation (51). L'arrêt brutal du cinacalcet post-transplantation couplé avec un niveau élevé de PTH et de vitamine D peuvent conduire à une hypercalcémie aiguë et sévère.

L'hypercalcémie est progressive, asymptomatique chez la majorité des patients et peut être géré par des médicaments. Chez les patients avec une hypercalcémie légère, il y a des recommandations d'un apport hydrique adéquat et il faut éviter les médicaments pouvant augmenter de façon indépendante les taux sériques de calcium, tels que les diurétiques thiazidiques et la supplémentation en calcium (52). Si l'hypercalcémie persiste, le cinacalcet peut être utilisé si le niveau de PTH est toujours élevé. Si le cinacalcet ne peut pas être poursuivi pour des raisons financières ou d'intolérance à la drogue, la parathyroïdectomie sous-totale doit être envisagée (53), de nombreux médecins préfèrent attendre au moins un an après la greffe de rein avant de procéder à la chirurgie, à condition qu'il n'y ait pas de dysfonctionnement de la greffe liée à l'hypercalcémie.

- **Hypocalcémie**

Une hypocalcémie est peu fréquente après une transplantation rénale. Les taux de calcium sérique peuvent diminuer initialement dans la première semaine après la transplantation, probablement secondaire à une chute de taux de PTH, l'arrêt du calcium exogène et de la

supplémentassions en vitamine D. Chez ces patients, l'hypocalcémie est généralement moins sévère.

Hypocalcémie sévère et la maladie de l'os adynamique peuvent être vues après une opération de parathyroïdectomie. La Cessation brusque de la vitamine D par voie parentérale et les suppléments de calcium par voie orale après la greffe peuvent entraîner de grave hypocalcémie. Enfin, une combinaison d'hyperphosphatémie et de hypocalcémie peuvent être notés immédiatement en période post-greffe chez les patients présentant un retard de la fonction du greffon (54).

### 1.2. Troubles FGF-23 et de phosphate

Avant la transplantation rénale, les Patients atteints d'IRC ont souvent un niveau élevé de FGF-23 résultat de la rétention de phosphate. Après une transplantation rénale réussie, lorsque la fonction rénale est normale, l'excrétion urinaire de phosphate est exagérée par la concentration relativement élevée de FGF-23 entraînant une diminution du taux sérique en phosphate chez certains patients. Malgré la réduction rapide du FGF-23 au cours des 3 premiers jours jusqu'à 3 mois après la transplantation, le niveau de FGF-23 est toujours supérieur à la normale, entraînant chez 90% des patients présentant une greffe fonctionnelle une hypophosphatémie. Le degré de l'hypophosphatémie est léger à modérée (1,5-2,3 mg / dL).

Après 3 mois, les niveaux de FGF-23 continuent à augmenter dans 60% et une hypophosphatémie peut encore être observée dans 30% des cas. Il n'y a pas de corrélation entre le phosphate et la PTH au début de cette période (55).

Le FGF-23 revient normal approximativement 1 an après la greffe. Néanmoins, malgré le retour du FGF-23 à la valeur initiale après 1 an, la phosphatémie reste nettement inférieure à celui des patients en IRC.

La présence d'un taux faible en phosphate sérique et élevé en calcium sérique permet de suggérer le rôle de la PTH et donc l'hyperparathyroïdie secondaire (56).

### 1.3. Troubles de la vitamine D

Les transplantés rénaux ont significativement un taux faible de 25(OH)Vitamine D (57). Cela peut être lié à l'évitement des rayons solaires et à l'utilisation de crèmes solaires pour réduire le risque de cancer de la peau après la greffe.

Après la transplantation, une faible concentration en 25 (OH) D peut être associé à un risque accru de mortalité et un déclin rapide de la fonction rénale à 3 mois après la greffe. Une carence en vit D peut être associé à un risque plus élevé de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire, et par conséquent une baisse DFG. Cependant, il existe des rapports contradictoires sur le lien entre une carence en vitamine D et le risque accru de rejet aigu, d'infection à cytomégalovirus et à virus BK. Au cours des dernières décennies, la vitamine D et ses effets extra squelettique acquis un intérêt considérable, en particulier son rôle dans le cancer, les maladies cardiovasculaires, le diabète et la mortalité. Une Carence sévère en vitamine D [25 (OH) D<10 ng / mL] peut être associé à un risque plus élevé de diabète en post-greffe (54).

### 1.4. Hyperparathyroïdie

Hyperparathyroïdie secondaire est stimulée par multiples facteurs, y compris l'hyperphosphatémie, l'hypocalcémie, les faibles taux de 1,25 (OH) Vitamine D et la résistance squelettique à la PTH qui entraîne une stimulation continue de la synthèse de la PTH et sa sécrétion. L'hyperplasie parathyroïdienne qui en résulte est initialement diffuse et polyclonale, et répond toujours au traitement à la vitamine D et Cinacalcet. Cependant, avec le temps il y a une régulation négative des récepteurs de la vitamine D et des récepteurs du calcium dans le tissu parathyroïdien et l'hyperplasie devient souvent monoclonale ou de nature nodulaire (58). Chez ces patients, la synthèse de la PTH et sa sécrétion deviennent autonomes avec une réponse minimale aux agents thérapeutiques.

Avec une transplantation réussie et un DFG élevé l'hyperplasie de parathyroïde diminue, Cela conduit souvent à un déclin progressif des concentrations de PTH.

Contrairement aux niveaux de FGF-23 qui déclin rapidement après la greffe, la chute de la PTH est moins importante. Il a été rapporté que 25 à > 80% des patients ont encore PTH trop élevée au-delà d'un an après la greffe.

La prise de Cinacalcet pré-transplantations et la durée de dialyse sont associées à une PTH élevée après greffe, tandis que l'utilisation de vitamine D avant la greffe semble être protecteur (54).

#### 1.4.1. L'hyperparathyroïdie tertiaire en post transplantation rénale

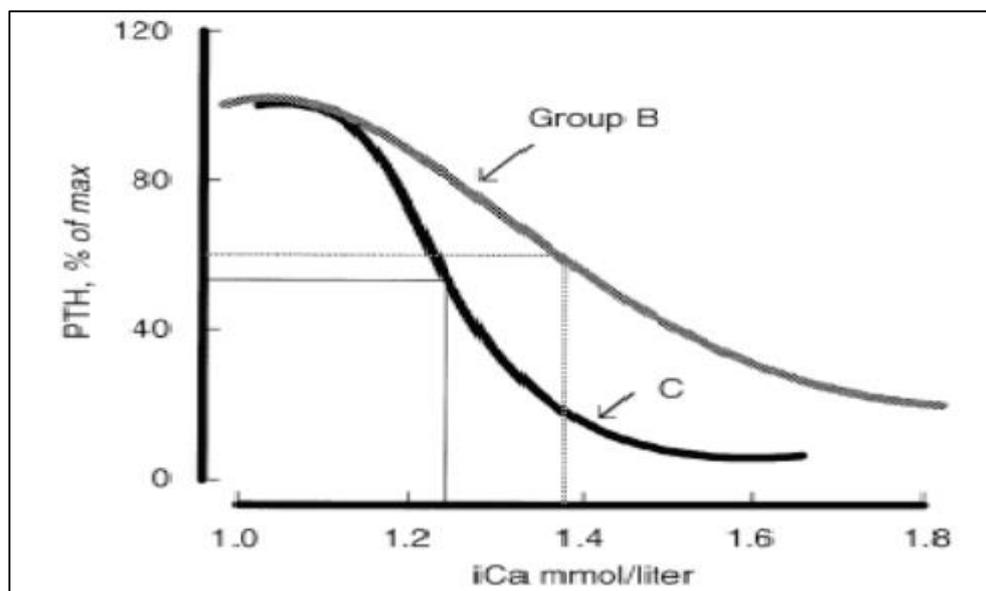
L'hyperparathyroïdie tertiaire (HTph) est généralement définie par une sécrétion excessive persistante de PTH suite à une transplantation rénale chez des patients atteints d'hyperparathyroïdie secondaire et chez les patients dialysés (59).

C'est une hyperparathyroïdie autonomisée qui s'accompagne d'une hypercalcémie qui peut être aggravée par la résorption des dépôts phosphocalciques sur les tissus mous après la transplantation et par un os adynamique. L'hypercalcémie est en général précoce et peut être sévère, parfois délétère pour le greffon. Le risque d'hypercalcémie est corrélé à l'ancienneté en dialyse et à la taille des parathyroïdes, qui reflète l'hyperplasie nodulaire. Elle peut aussi s'installer plus tard, favorisée par la restauration des stocks de vitamine D. L'hypercalcémie après la greffe a été identifiée comme un facteur de risque indépendant de perte du greffon rénal(60). Par ailleurs, l'hyperparathyroïdie autonomisée s'accompagne fréquemment d'une hypophosphatémie qui est parfois aggravée par les traitements immunosuppresseurs. En générale, cette hypophosphatémie est trop peu profonde pour entraîner des conséquences graves (anémie, rhabdomyolyse, insuffisance respiratoire) mais peut se compliquer d'une faiblesse musculaire parfois symptomatique et d'une ostéomalacie (33).

#### 1.4.2. La relation calcium-PTH après transplantation rénale

Après une diminution rapide de la PTH dans les premiers jours post transplantation, à 3 mois de la greffe son taux reste élevé chez 42 à 50 % des patients. Par la suite, même s'il n'est pas rare que l'hyperparathyroïdie disparaisse spontanément, chez environ 17 à 30 % des patients la PTH reste élevée à un an de la transplantation, puis l'hyperparathyroïdie ne régresse

généralement pas, elle persiste après 4-5 ans dans plus de 15 % des cas malgré une fonction rénale correcte .C'est la persistance de l'hyperparathyroïdie au-delà de la première année de transplantation qui définit formellement l'hyperparathyroïdie autonomisée (ou hyperparathyroïdie tertiaire). En effet, des tests d'hypercalcémie et d'hypocalcémie induite ont été réalisés à 3 mois de la transplantation, comparativement chez des patients ayant une hyperparathyroïdie post transplantation et des sujets contrôles dont la fonction parathyroïdienne était normale. Ils ont montré qu'en cas d'hyperparathyroïdie, la sigmoïde représentant la relation Ca/PTH était décalée vers le haut, ce qui témoignait de l'hyperplasie des glandes parathyroïdes, mais aussi décalée vers la droite, illustrant la diminution de la sensibilité du CaSR à l'hypercalcémie.



**Figure 13** : Modification de la relation Calcium\*PTH chez des patients transplantés rénaux ayant une hyperparathyroïdie autonomisée (**Groupe B**) comparant aux sujets contrôles sains (**Groupe C**) (61).

### 1.4.3. Les facteurs de risque d'hyperparathyroïdie persistante après transplantation rénale

Les facteurs de risque d'hyperparathyroïdie post transplantation rénale sont la durée du traitement de suppléance, l'âge du patient, la sévérité de l'hyperparathyroïdie préexistante à la transplantation, mais aussi la persistance d'éléments stimulants les cellules parathyroïdiennes comme une carence en vitamine D, une fonction rénale altérée ou une hyperphosphatémie. Certains auteurs ont également suggéré que la persistance de l'hypersécrétion de FGF-23 après la greffe puisse induire une hypophosphatémie et une hypocalcitrémiolémie et provoquer ou aggraver une hyperparathyroïdie (62).

### 1.4.4. Les causes favorisantes l'hyperparathyroïdies secondaire en post transplantation

La persistance de l'hyperparathyroïdie après une greffe, a fortiori chez un patient ayant récupéré une bonne fonction rénale, doit faire rechercher en premier lieu :

1-une insuffisance en vitamine D, L'insuffisance en vitamine D native, reflétée par le dosage de la concentration sérique de 25(OH) vitamine D, entraîne une stimulation de la sécrétion de PTH, par le biais d'une tendance à l'hypocalcémie mais aussi par le biais d'une diminution de la production locale de calcitriol au niveau des glandes parathyroïdes. Ainsi, chez un patient ayant une fonction rénale restaurée, la PTH pourra être stimulée par la carence en vitamine D malgré une calcémie normale basse ou strictement normale. Cela est d'autant plus vrai qu'un long passé d'hyperparathyroïdie modifie l'expression et la sensibilité des CaSR et des VDR au niveau des parathyroïdes. Si l'on considère que la limite inférieure souhaitable pour la concentration sérique de 25(OH) vitamine D est de 30 ng/ml, la grande majorité des patients dialysés souffrent d'insuffisance en vitamine D, puisque près de 90 % d'entre eux arrivent à la greffe avec des taux sous-optimaux.

Plusieurs facteurs concourent à la pérennisation ou à l'aggravation de l'insuffisance en vitamine D après une transplantation rénale : outre la diminution de l'exposition solaire recommandée aux patients transplantés, la persistance d'une sécrétion inadaptée de FGF23 et la prise de corticoïdes stimulent la 24-hydroxylase, enzyme qui catabolise la 25(OH) vitamine D. Ainsi, on notait, chez 75 % des patients d'une série de 419 patients transplantés rénaux en moyenne depuis 7 ans, une insuffisance en vitamine D (< 30 ng/ml) tandis que 27 % des patients avaient une carence franche (< 16 ng/ml)(63). À ce jour, seule 1 étude a permis de démontrer l'efficacité de fortes doses de vitamine D3 (Cholécalciférol) pour la correction de l'hyperparathyroïdie secondaire au cours de la première année suivant une greffe de rein.

2- La persistance de l'hyperparathyroïdie après la greffe peut également être liée à des apports calciques insuffisants, sachant que les apports recommandés en calcium sont de 1 g/j pour la population générale. Il est possible que les apports calciques nécessaires après la greffe soient plus importants, car les corticoïdes diminuent l'absorption intestinale du calcium.

3-la sécrétion de PTH peut être stimulée par une production insuffisante de calcitriol après la transplantation, malgré une restauration "correcte" du DFG (33).

### 1.4.5. Les complications de l'hyperparathyroïdie en post-transplantation rénale :(Les complications extra-osseuses)

- **Sur le plan rénal** : Compte tenu de l'augmentation de l'excrétion tubulaire fractionnelle de calcium et de l'abaissement du TmPi/DFG habituellement retrouvés dans l'hyperparathyroïdie autonomisée, la survenue de lithiases phosphocalciques et/ou de lésions de néphrocalcinose du greffon pourraient constituer des complications envisageables.
- **Sur le plan cardiovasculaire** :on peut observer des calcifications vasculaires, une hypertension artérielle ou encore une hypertrophie ventriculaire gauche qui peut se développer indépendamment du niveau de pression artérielle (59).

### 2. Les troubles osseux en post transplantation rénale

L'os est un organe endocrine à part entière, certes impliqué dans la locomotion et la régulation du métabolisme phosphocalcique, mais également dans l'hématopoïèse et la régulation de la glycémie via l'axe ostéocalcine/adiponectine. Le statut osseux dépend de nombreux facteurs plus ou moins modifiables, tels que le terrain génétique, le vieillissement, les contraintes mécaniques, les hormones sexuelles, l'inflammation, l'hypoxie ou la nutrition (64).

La survenue de complications osseuses et articulaires est fréquente après une transplantation rénale. Elles peuvent avoir de multiples causes, parmi lesquelles l'état osseux avant la transplantation et les complications iatrogènes des traitements utilisés(65). Elles ont des conséquences importantes, avec une lourde morbi-mortalité (66), en particulier à l'origine de douleurs et d'un handicap fonctionnel souvent importants, ce qui altère la qualité de vie des patients et amoindrit le bénéfice global de la transplantation (67)(68). Les complications ischémiques (nécroses épiphysaires et infarctus osseux) et l'ostéoporose sont les plus fréquentes. Elles sont étroitement liées à l'utilisation des dérivés cortisoniques dans les traitements immunosuppresseurs. Une carence en vitamine D a été associée à des cas sévères d'ostéomalacie chez les greffés.

Chez la plupart des patients transplantés rénaux en particulier ceux ayant connu une période prolongée d'insuffisance rénale chronique et de dialyse, la pathologie osseuse rencontrée après transplantation résulte des anomalies osseuses existant avant la greffe (69).

#### 2.1. L'ostéodystrophie rénale persistante après la greffe

La MRC altère le tissu osseux à trois niveaux, le remodelage (ou turnover), la minéralisation et la masse (ou volume). Ces trois paramètres doivent donc être évalués indépendamment et sont regroupés sous le terme d'ostéodystrophie rénale, comme défini par les recommandations K-DIGO dans la classification TMV et comme résumé dans le Tableau (64).

**Tableau 4 :** La classification Turnover Mineralization Volume (TMV) des différents types d'ostéodystrophie rénale en histomorphométrie (70)

Classification TMV	Formation	Minéralisation	Volume
Ostéomalacie	Basse	Anormale	Bas à normal
Os adynamique	Basse	Normale	Bas à normal
Atteinte osseuse de l'hyperparathyroïdie modérée	Moyenne	Normale	Normal à élevé
Ostéodystrophie rénale mixte	Élevée	Anormale	Normal
Ostéite fibreuse	Élevée	Normale	Élevé

Donc la perte osseuse quasi systématique faisant suite à la transplantation regroupant de façon variable :

### **2.1.1. Une ostéite fibreuse (OF)**

C'est classiquement l'atteinte osseuse la plus fréquente ; elle se caractérise par une accélération du turn-over osseux se traduisant par un taux de formation osseuse élevé, un important degré de fibrose médullaire et une hyperrésorption ostéoclastique. Elle est secondaire à des taux plasmatiques de PTH continuellement élevés à des taux qui dépassent 500 pg/mL qui, stimulent à la fois les cellules stromales desquelles sont issues les ostéoblastes, et les précurseurs ostéoclastiques d'origine monocytaire (71) .

- **Clinique**

- Des douleurs articulaires prédominant au niveau des genoux ;
- Des douleurs osseuses diffuses, un risque relatif de fractures osseuses ;
- Fragilité osseuse avec un risque relatif de fracture osseuse par insuffisance osseuse ;
- Renflement doigts en baguettes de tambour par ostéolyse des phalanges distales (28).



**Figure 14 : Gonflement des doigts en baguettes de tambour (72)**

### **2.1.2. Os adynamique**

A l'opposé de l'ostéite fibreuse, les lésions de bas turnover (ou os adynamique, défini par une formation effondrée sans trouble de la minéralisation et la plupart du temps une résorption normale ou basse) peuvent aussi s'observer chez les patients dialysés, mais elles sont dans ce cas le fait d'un traitement excessif par analogues de la vitamine D et sels calciques. L'os adynamique est aussi plus fréquent chez le diabétique, en dialyse péritonéale et sa fréquence s'accroît avec l'âge. Il est favorisé par la diminution de l'expression des récepteurs de la PTH dans le tissu osseux et la genèse de fragments C-terminaux de la PTH qui auraient un potentiel pouvoir freinateur sur le remodelage(64). une étude récente sur 20 patients a montré que la maladie osseuse adynamique était la pathologie prédominante avant la transplantation et peut persister 6 mois après la greffe (68).

### **2.1.3. L'ostéomalacie**

C'est une maladie osseuse dans laquelle il y a un défaut de minéralisation du tissu ostéoïde.

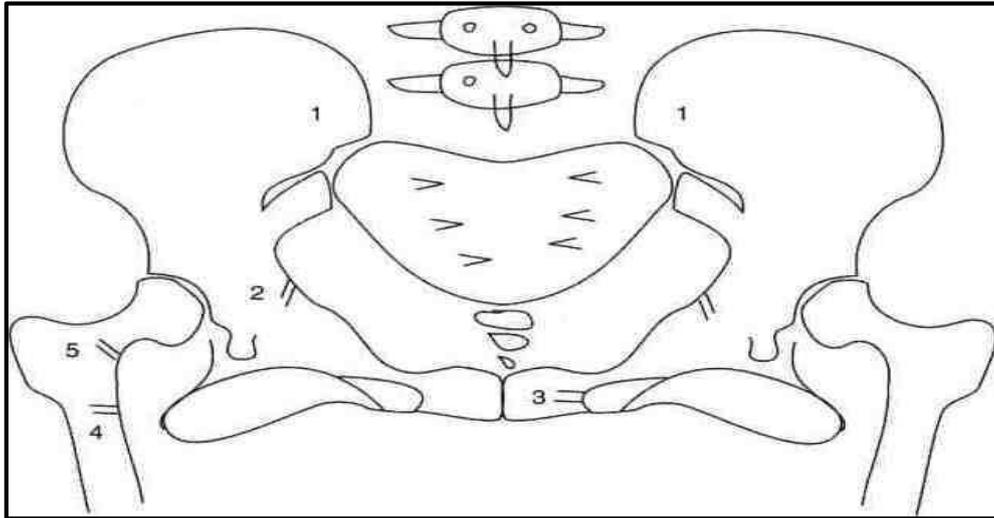
Celui-ci est en trop grande proportion par rapport au volume osseux global qui est respecté car les travées et les corticales ont une épaisseur normale.

Tout se passe comme si l'organisme réagissait à un défaut de minéralisation par un accroissement de synthèse du tissu ostéoïde, aboutissant à un tissu osseux ramolli. Cette absence de minéralisation est la conséquence, dans la majorité des cas, d'une carence en vitamine D. Elle est vitamino-sensible et curable par l'apport de vitamine D.

Elle se traduit :

- 1) Du point de vue clinique : par des douleurs et une impotence fonctionnelle qui sont les principaux signes.

- 2) Du point de vue radiologique : par une déminéralisation importante et les stries de Looser Milkman. Ces dernières (figure15) sont des fissures radio transparentes symétriques siégeant électivement au niveau du bassin et des fémurs (6).



**Figure 15 : Aspect radiographique de l'ostéomalacie du bassin (18)**

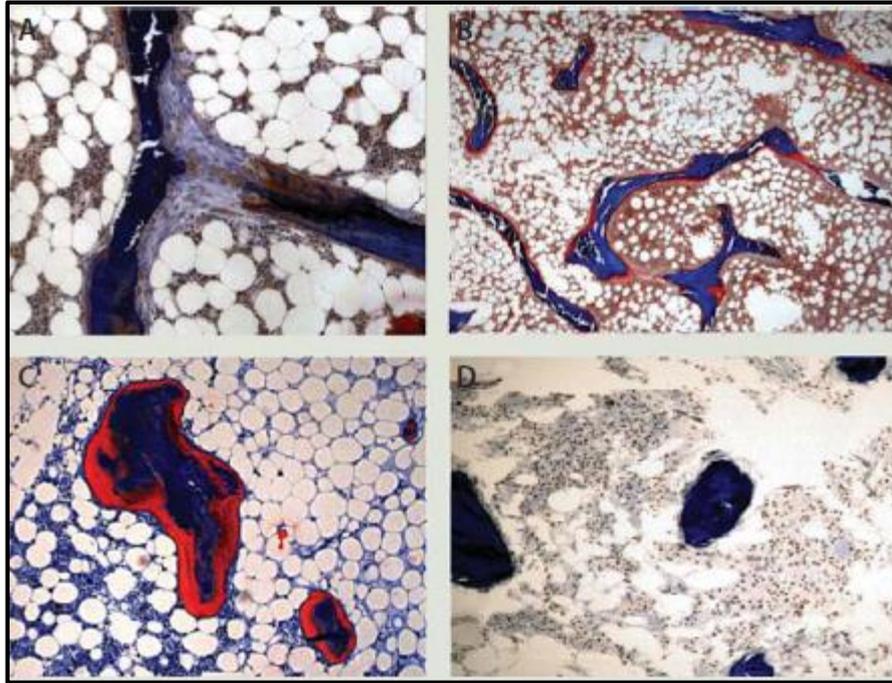
Exemples de fissures ou stries de Looser Milkman :

- (1) fissure iliaque postérieure ; (2) fissure ilio pubienne ; (3) fissure ischio-pubienne ;  
(4) fissure corticale fémorale ; (5) fissure au niveau du col fémoral

Les troubles de minéralisation représentés par l'ostéomalacie, c'est-à-dire une formation diminuée voire absente avec accumulation de tissu ostéoïde non minéralisé sont devenus rares grâce à la disparition de l'aluminium dans les bains de dialyse du fait de l'amélioration des techniques de traitement d'eau et à l'arrêt de l'utilisation des chélateurs en phosphore contenant de l'aluminium d'une part, et à la supplémentation en vitamine D, d'autre part.

#### **2.1.4. L'ostéopathie mixte : (combinaison de l'ostéomalacie et l'ostéite fibreuse)**

C'est un aspect histologique décrit par Sherrard et classé dans les ostéopathies à remodelage élevé. Elle est considérée comme une association d'ostéite fibreuse et d'ostéomalacie, alors même que le critère diagnostique spécifique de cette dernière entité (augmentation de l'épaisseur ostéoïde pour un certain taux ajusté d'apposition osseuse) n'est pas forcément respecté, Sherrard prenant uniquement l'augmentation du volume ostéoïde comme critère d'ostéomalacie. Néanmoins cet aspect se rencontre souvent en cas d'ostéite fibreuse parathyroïdienne initiale et survenue secondaire d'intoxication aluminique. Le taux de formation osseuse est habituellement élevé, et non bas comme en cas d'ostéomalacie pure (73).



A. Ostéite fibreuse : surface et volume ostéoïdes normaux, augmentation de la résorption ostéoclastique, fibrose endostéale (200 ×).  
B. Ostéodystrophie rénale mixte : défaut de minéralisation (ostéomalacie) et augmentation de la résorption ostéoclastique (hyperparathyroïdie secondaire), fibrose périrabéculaire (100 ×).  
C. Ostéomalacie : augmentation du volume ostéoïde, épaissement de la surface ostéoïde absence d'ostéoclastes, pas de fibrose endostéale (200 ×).  
D. Ostéopathie adynamique : diminution des paramètres de résorption et de formation osseuses, réduction du volume osseux, pas de matrice ostéoïde ni de fibrose endostéale (200 ×).

**Figure 16** : Images histologiques osseuses typiques des anomalies rencontrées dans l'osteodystrophie rénale (marquage Masson-Goldner) (74)

L'ostéodystrophie rénale retentit de façon majeure sur le métabolisme phosphocalcique et sur la régulation hormonale de ce dernier (PTH, vitamine D, FGF23), ainsi que sur les cellules osseuses et le remodelage osseux. (75).

## 2.2. Complications ischémiques osseuses (Les ostéonécroses et infarctus osseux)

Les ostéonécroses et infarctus osseux sont une complication classique des transplantations d'organes. Ils sont très directement liés à l'utilisation des dérivés cortisoniques, surtout à forte dose et la prévalence a été rapportée entre 3-40%. L'amélioration des régimes immunosuppresseurs au cours de la transplantation avec la réduction consécutive des doses de stéroïdes et de la prise en charge des épisodes de rejets a incontestablement permis une diminution importante de la prévalence de l'ischémie osseuse (de 15 % à moins de 2 % des patients) et de son retentissement sur l'intégrité des articulations adjacentes. Ce sont des arthropathies douloureuses et invalidantes, nécessitant autrefois un recours fréquent aux arthroplasties totales. Les hanches, les genoux et les épaules sont les sites les plus touchés. La prévention, le diagnostic précoce d'ostéonécrose est la clé car il n'y a pas de traitement éprouvé en particulier dans les stades avancés. Cela inclut la limitation de l'utilisation de stéroïdes et d'autres facteurs de risque, notamment la consommation d'alcool et le tabagisme (69).

### 2.3. Perte osseuse et risque de fracture après la transplantation

La perte osseuse et le risque accru de fracture des greffés sont rapportés par plusieurs auteurs. Après la greffe, il persiste souvent une hyperparathyroïdie d'importance variable, Certains auteurs ont voulu y voir un facteur pathogénique de la perte osseuse après transplantation, constatant une corrélation entre le taux de PTH après transplantation et la perte osseuse précoce (76), mais d'autres n'observent pas cette relation (77) (78). De nombreuses études confirment une perte osseuse rapide et précoce chez les patients greffés(79) (80).des études ayant évalué la cinétique de la perte osseuse après transplantation rénale (77) rapportent que la perte osseuse lombaire est très rapide après la transplantation, allant à une vitesse médiane de 13,2 % par an dans les 6 premiers mois. La perte osseuse ralentit ensuite (- 6,5 % dans la première année) et disparaît à partir de la deuxième année (+ 0,1 % par an entre la deuxième et la sixième année), pour évoluer vers une récupération osseuse partielle au-delà de la septième année (+1 % par an).

La perte osseuse des greffés rénaux est associée à une augmentation de l'incidence et de la prévalence des fractures. Le risque de fractures est supérieur après transplantation rénale (0,032 fracture/patient/an) au risque rapporté en hémodialyse (0,012 fracture/ patient/ an) (81).Notons aussi que les fractures sont beaucoup plus fréquentes chez les transplantés rénaux diabétiques (5 à 10 % par an) que chez les transplantés non diabétiques (2 % par an).

En comparaison du risque observé chez des sujets contrôles sains, l'incidence des fractures est multipliée par 5 chez les patients transplantés de sexe masculin, par 18 chez les femmes transplantées entre 25 et 44 ans et par 34 chez les transplantées entre 45 et 64 ans.

La prévalence cumulée des fractures a été évaluée comme allant de 19 à 44 %, les sites de fractures les plus fréquentes étant les vertèbres, les hanches, les chevilles et les pieds. La relation entre les fractures et la diminution de la DMO est contestée, laissant supposer l'existence d'autres facteurs de risque.

### 2.4. Ostéoporoses

Comme dans la population générale, l'âge, la race, appartenance ethnique, poids, le diabète sucré, le tabac et la ménopause sont des facteurs qui augmentent le risque ostéoporotique. En plus avec le vieillissement, un déséquilibre dans le remodelage osseux résulte d'une activité en post transplantation, plusieurs autres facteurs dont la MRC résiduelle, Les glucocorticoïdes, l'hypomagnésémie et l'hypogonadisme jouent un rôle dans la perte osseuse accrue des ostéoclastes et une réduction de la production et de la différenciation des ostéoblastes(68).L'ostéoporose des transplantés est pour une large part, une ostéoporose cortisonique dans le traitement d'immunosuppression, les actions des dérivés cortisoniques sur le métabolisme phosphocalcique et sur les sécrétions hormonales en particulier gonadiques sont multiples.

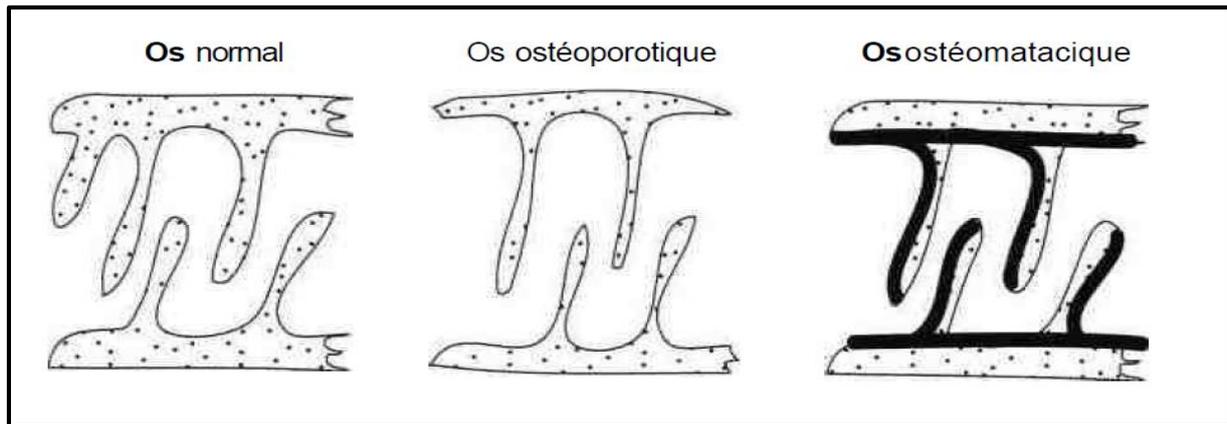


Figure 17 : Schéma d'une coupe histologique (18)

### 3. L'impact de la corticothérapie et l'autre traitement immunosuppresseurs

- 1) La corticothérapie a un rôle délétère majeur, en induisant une perte osseuse rapide et dose dépendante, ainsi qu'une augmentation du risque fracturaire. La diminution de la formation osseuse est l'élément le plus important de cette atteinte, avec une diminution du nombre de surfaces ostéoïdes et de l'épaisseur de l'os trabéculaire. Les glucocorticoïdes vont aussi favoriser l'adipogénèse aux dépens de l'ostéoblastogénèse, tout en déséquilibrant la voie RANK/RANK-L, en inhibant la synthèse de la matrice extracellulaire (et notamment le collagène de type 1) et enfin en stimulant l'apoptose de ces cellules, l'ensemble de ces effets entraînant ainsi une diminution de la formation osseuse (64). En plus Les corticoïdes affectent la différenciation et le fonctionnement des cellules osseuses (82). À doses pharmacologiques, ils inhibent l'absorption intestinale du calcium par un mécanisme direct et indirect (antagonisme de l'action de la vitamine D) et diminuent la réabsorption tubulaire du calcium. Les ostéocytes et les ostéoblastes sont les cibles cellulaires majeures des actions délétères osseuses des corticoïdes : diminution du nombre et de la fonction des ostéoblastes, augmentation de l'apoptose des ostéoblastes et des ostéocytes. Les corticoïdes s'opposent à la voie de signalisation Wnt/ LRP5, axe majeur de régulation de la prolifération ostéoblastique (83). Le taux de la perte osseuse est maximal au cours des 3 à 6 premiers mois d'utilisation des stéroïdes et les doses sont ajustées en fonction de la densité minérale osseuse (DMO)(68).

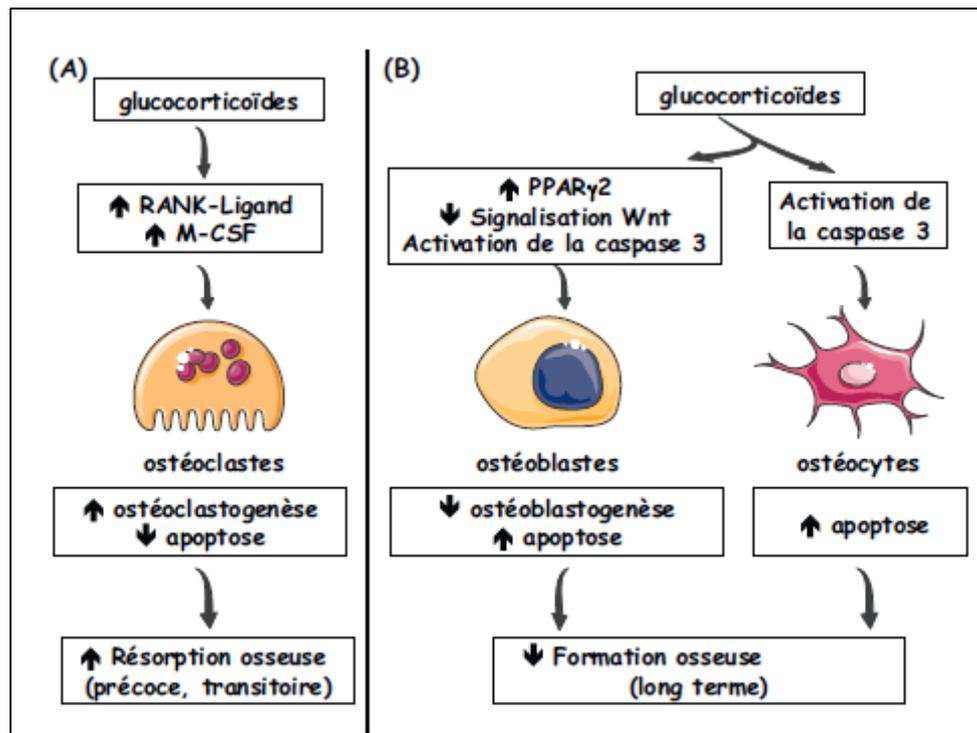


Figure 18 : Effets directs des glucocorticoïdes (GC) sur l'os (84)

- 2) Les inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine A et tacrolimus) ont été rendus responsables d'une perte osseuse dans des modèles animaux, d'après quelques données cliniques éparées. La ciclosporine induit chez le rat un hyper-remodelage et une perte osseuse accélérée. Quelques données relatives aux transplantés suggèrent que l'utilisation de la ciclosporine est associée à une baisse de la DMO fémorale (83) et il semble en effet que la ciclosporine et le tacrolimus puissent au moins modifier le transport rénale du calcium et inhiber le récepteur de la vitamine D, ou VDR. Le tacrolimus a un effet ostéopéniant comparable à celui de la ciclosporine dans le modèle décrit par l'équipe d'Epstein. Parmi les autres immunosuppresseurs utilisés en transplantation rénale, la rapamycine semble avoir un effet ostéopéniant moins important que celui des inhibiteurs de la calcineurine dans le modèle du rat, le mycophénolatemofétil semble dénué d'action osseuse délétère (83).

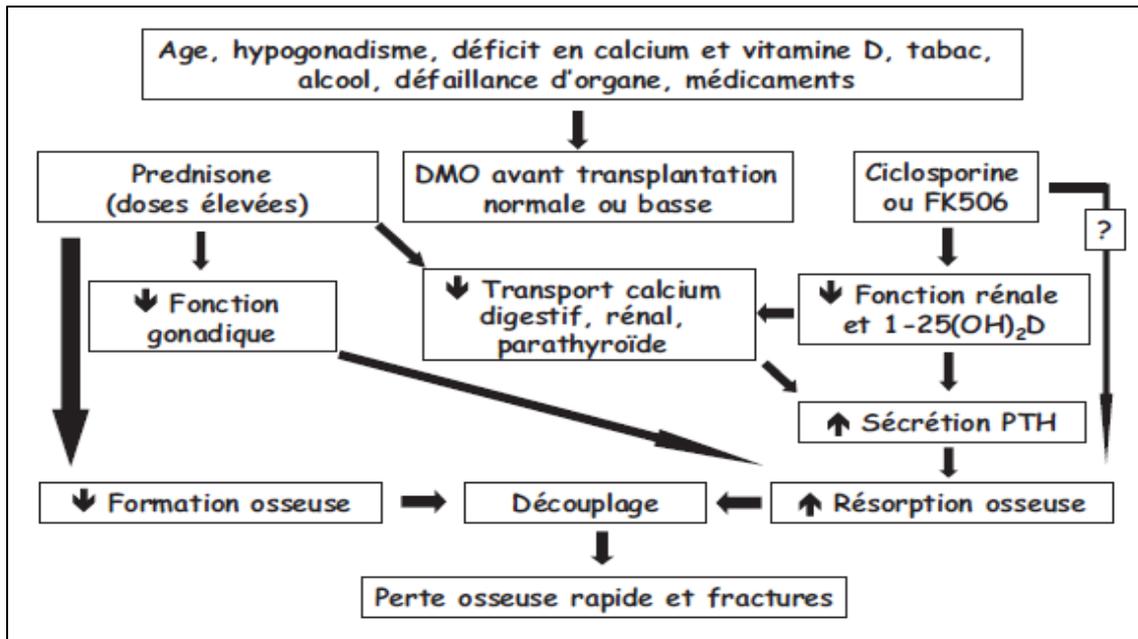


Figure 19 : Mécanismes de la perte osseuse après greffe : phase précoce (84)

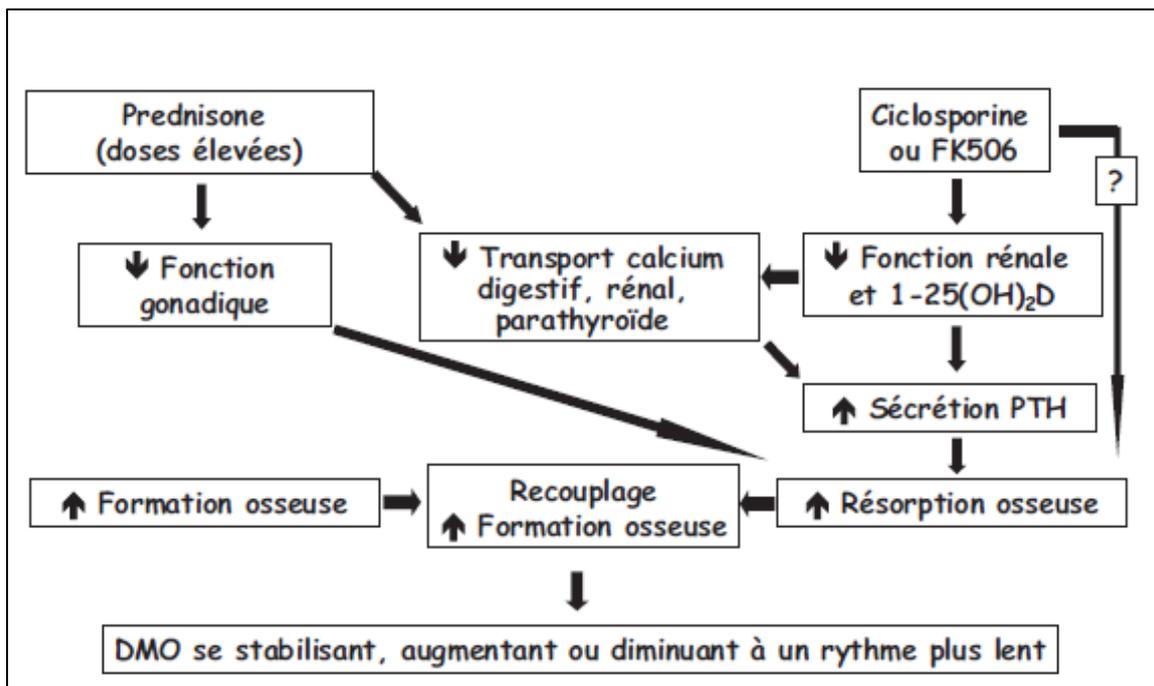


Figure 20 : Mécanismes de la perte osseuse après greffe dans la phase tardive (84)

#### 4. Les facteurs d'aggravation de la maladie osseuse

- La réduction de la mobilité et une diminution des sollicitations mécaniques directes pourraient aggraver le déficit d'ostéof ormation. Le rôle de la stimulation mécanique dans la prévention de l'apoptose des ostéocytes in vitro a également été suggéré récemment dans un modèle d'étirement de cultures d'ostéocytes.
- L'hypogonadisme est aussi un facteur aggravant notoire, notamment chez les femmes ménopausées. Chez les femmes non ménopausées et les hommes, les corticoïdes,

surtout lorsqu'ils sont administrés à fortes doses, peuvent induire un hypogonadisme par un mécanisme mixte : inhibition directe de la production d'hormones gonadiques et inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire de stimulation de cette synthèse. En revanche, un traitement estrogénique prévient l'apoptose des ostéoblastes induite par les glucocorticoïdes in vitro et in vivo **(83)**.

- Hypomagnésémie, éventuellement en stimulant la sécrétion de PTH, l'ostéoclastogenèse et en inhibant la prolifération des ostéoblastes, augmente le risque de fracture chez les patients **(85)**.
- Des inhibiteurs de la pompe à protons ont récemment été mis au point associé à des fractures de la hanche chez les greffés**(86)**.

## **Chapitre V : Évaluation et traitement des troubles phosphocalciques et osseux en post transplantation rénale**

### **1. Évaluation des troubles**

Les constatations épidémiologiques et cliniques concernant la perte osseuse et l'augmentation du risque de fracture justifient une évaluation de ce risque chez un patient qui va avoir ou vient d'avoir une transplantation rénale. La précocité et l'amplitude de la perte osseuse impliquent en effet une bonne réactivité du clinicien pour cette évaluation, afin d'ajuster au mieux la stratégie de prise en charge dès la greffe.

#### **1.1. Évaluation biochimique**

En ce qui concerne les paramètres biologiques, il est recommandé dans les KDIGO de surveiller au moins une fois par semaine la calcémie et la phosphatémie en période précoce après la transplantation rénale, et ce jusqu'à la stabilisation de ces paramètres. Par la suite, la fréquence de la surveillance de la calcémie, de la phosphatémie et de la PTH devra être identique à celle qui est recommandée pour les différents stades de la maladie rénale chronique (**tableau 05**).

Considérant la forte prévalence de l'hyperparathyroïdie et la carence en vitamine D en post greffe, le 25 (OH) D et Les niveaux de PTH sont couramment mesurés après la transplantation.

La mise à jour de la directive **KDIGO 2017** suggère que le niveau de 25 (OH) D peut être mesuré immédiatement après la greffe, et des tests répétés doivent être faite pour déterminer les valeurs basses et intervenir pour corriger la carence (**87**). la plupart des experts internationaux s'accordent pour définir des seuils minimaux de concentration sérique de 25-OH vitamine D supérieurs à ceux antérieurement admis, avec une limite à 20 ng/mL (50 nmol/L) pour définir le déficit en vitamine D et une limite à 30 ng/mL (75 nmol/L) pour définir l'insuffisance en vitamine D chez les adultes (**64**).

Les KDIGO recommande également de mesurer la PTH dans la période post-greffe immédiate et les contrôles ultérieurs reposent sur le taux de progression de la MRC.

Il est préconisé de doser de façon annuelle ou plus fréquemment en cas d'élévation de la concentration sérique de PTH, les phosphatases alcalines totales chez les patients transplantés dont la fonction rénale est inférieure à 30 ml/ mn/1,73 m<sup>2</sup>. Parmi les différents marqueurs du remodelage osseux, seules les phosphatases alcalines ne sont pas influencées par le niveau de filtration glomérulaire. Pour les patients transplantés rénaux dont la fonction rénale est normale ou subnormale, les autres marqueurs du remodelage osseux pourront être utilisés (**83**).les phosphatases alcalines osseuses élevées peuvent être le fait d'une ostéite fibreuse sévère, d'une ostéomalacie pure ou d'une ostéopathie mixte (**64**).

**Tableau 5 :** Paramètres du métabolisme phosphocalcique à surveiller après une transplantation rénale, et fréquence de surveillance conseillée. Ces recommandations sont inspirées des KDIGO (74)

Temps post-transplantation immédiat		Après période immédiate post-transplantation		
		MRC 1-3	MRC 4	MRC 5
Calcémie	Hebdomadaire	6 à 12 mois	3 à 6 mois	1 à 3 mois
Phosphatémie	Hebdomadaire	6 à 12 mois	3 à 6 mois	1 à 3 mois
PTH	J0	Selon niveau initial	6 à 12 mois	3 à 6 mois
Phosphatases alcalines	J0	Annuel		
25 OHD	J0	Mesure (fréquence selon anomalies et traitement)		
DMO	DFG > 30 ml/mn ou prise de corticostéroïdes ou autres facteurs de risque			
Biopsie os		À discuter en cas de bisphosphonate		

MRC: maladie rénale chronique.

## 1.2. Évaluation du risque fracturaire

### 1.2.1. La densitométrie osseuse

Réalisée le plus souvent par absorptiométrie à rayons X à double énergie (DEXA). La DMO n'est pas un outil pour le diagnostic de la variété d'ostéopathie, mais permet l'évaluation et le suivi du degré d'ostéopénie de façon plus précise que la radiographie standard et la biopsie osseuse (73).

Les KDIGO guidelines de 2009 recommandent de mesurer la DMO chez les patients transplantés rénaux ayant un DFG > 30 ml/mn/1,73 m<sup>2</sup> dans les 3 premiers mois après la greffe s'ils reçoivent des corticoïdes ou présentent des facteurs de risque d'ostéoporose, comme dans la population générale (88). De même, un examen densitométrique osseux dans les 6 mois suivant la transplantation est recommandé par la HAS en octobre 2009 (89). En revanche, chez les patients dont le DFG est inférieur à 30 ml/mn/1,73 m<sup>2</sup>, il est conseillé de ne pas réaliser d'ostéodensitométrie de façon systématique, car, dans cette situation, la DMO ne prédit pas le risque de fracture comme c'est le cas dans la population générale. De plus, la DMO ne permet pas de déterminer le type des anomalies osseuses liées à la maladie rénale chronique. Mais la mise à jour de KDIGO 2017 recommande le dépistage de la DMO chez tous les patients en stade G1T-G5T avec facteurs de risque d'ostéoporose (87) et la durée de dépistage peut aller jusqu'au 18 mois après la transplantation suite aux plusieurs études récentes qui prouvent l'efficacité de cet outil même dans les stades les plus avancés.

- Les limitations d'utilisations de cet outil comprennent :
  - 1) L'impossibilité de distinguer entre l'os cortical et l'os trabéculaire, qui sont différemment affectés dans l'hyperparathyroïdie secondaire ;
  - 2) Confusion signaux provenant d'une calcification vasculaire concomitante ;
  - 3) Observations que les fractures induites par les glucocorticoïdes se produisent à valeurs de DMO plus élevées que chez les patients présentant un syndrome non induit par glucocorticoïde l'ostéoporose (68).

Les résultats sont exprimés en T-score, ce qui représente l'expression en écart-type de la densité osseuse du patient par rapport à la moyenne chez les personnes au moment du pic de masse osseuse (appelé aussi capital osseux de fin de croissance). Un T-score inférieur à -2,5 correspond à l'ostéoporose densitométrique.

### **1.2.2. Fracture Risk Assessment Tool (FRAX)**

Pour aller plus loin, le Pr. Kanis et l'Organisation mondiale de la santé ont contribué au développement et à la diffusion d'un logiciel de calcul pour estimer le risque de fracture ostéoporotique majeure à dix ans (c'est-à-dire fracture vertébrale clinique, fracture de l'extrémité supérieure du fémur, de l'extrémité supérieure de l'humérus et/ou de l'extrémité inférieure du radius), basé sur les facteurs de risque cliniques (tels que notamment antécédents personnels et familiaux de fracture, tabagisme, corticothérapie, ostéoporose secondaire et région d'origine). Cependant, même si on peut imaginer qu'il pourrait aider à évaluer le risque fracturaire chez les patients transplantés, il n'a pas été formellement évalué dans cette population (64).

### **1.2.3. Biopsie osseuse**

Seule la biopsie osseuse (BO) permet de préciser avec certitude le diagnostic histologique de l'ostéopathie, elle n'est vraiment justifiée qu'en cas de manifestations symptomatiques de l'ostéopathie et d'une exposition antérieure à l'aluminium (90).

La biopsie osseuse est une procédure de diagnostic informative pour évaluer les anomalies osseuses chez les patients atteints de maladie rénale et les indications sont les suivantes : fractures inexplicables, douleurs osseuses persistantes, hypercalcémie inexplicable, doute sur une toxicité aluminique et avant toute instauration d'un traitement par bisphosphonates (64).

## **2. Le Traitement des troubles minéraux et osseux en post-greffe rénale**

### **2.1. La supplémentation en Phosphore**

La perte urinaire continue dans la période immédiate après la transplantation rénale nécessite une supplémentation en phosphate par des substituts oraux (comprimés et poudre de phosphate de sodium-potassium) lorsque le taux de phosphate sérique est <2 mg/dl dans le but de maintenir le taux sérique autour de 2 mg/dl. Il est recommandé de ne pas dépasser le taux

sérique normal car il y a un risque d'exacerbation de l'état d'hyperparathyroïdie et de néphrocalcinose surtout en cas d'utilisation simultanée de Cinacalcet et d'alcalin oral.

Chaque comprimé de 250 mg contient environ 8 mmol de phosphate, La Supplémentation en sel de phosphate neutre, en plus de corriger l'hypophosphatémie, il a été démontré une augmentation de la teneur en ATP et en phosphodiester du muscle sans affectant d'autres métabolismes minéraux et il a été démontré aussi l'amélioration de l'excrétion des acides rénaux.

En plus de la supplémentation pharmacologique, il y a des recommandations d'une teneur élevée en phosphore dans le régime alimentaire par la consommation de lait écrémé tous les jours et autres produits laitiers. 480 ml de lait écrémé contient 15 mmol de phosphate (54).

## **2.2. La supplémentation en calcium et en vitamine D**

La plupart des patients présentant une hypocalcémie légère puissent être pris en charge par des suppléments de calcium par voie orale, les patients souffrant d'une hypocalcémie grave doivent être traités par des doses de vitamine D sous forme de calcitriol ou le paricalcitol, ainsi que des perfusions parentérales et des fortes doses orales de calcium, Surtout quand les stéroïdes sont donnés, L'administration de vitamine D améliore l'absorption du calcium par l'IG. En absence d'essais randomisés, la dose et le choix de la vitamine D est assez variable selon les centres de transplantation, La plupart sont d'accord avec l'utilisation d'une dose adéquate de vitamine D pour corriger la déficience en vitamine D et maintenir un taux sérique de 25 (OH) D supérieur à 30 ng /mL. Les directives de KDIGO 2009 suggèrent qu'une carence en vitamine D devrait être corrigé comme recommandé pour la population générale(classé 2C)(91). Si le patient développe une hypercalcémie, la supplémentation en vitamine D doit être interrompue jusqu'à ce que le calcium sérique normalise. La supplémentation en vitamine D active a été utilisée avec succès dans le traitement d'hyperparathyroïdie secondaire en post transplantation dans beaucoup des cas de la même manière qu'il est utilisé chez les patients atteints de néphropathie chronique. En réalité ,paricalcitol, qu'il soit administré par voie intraveineuse ou orale, a été avéré plus efficace que le cinacalcet pour atteindre l'objectif d'un taux normal de PTH et réduire les marqueurs du remodelage osseux (92). L'utilisation de calcitriol et paricalcitol ont entraîné une amélioration de la DMO (93).

## **2.3. Le Cinacalcet**

L'alternative efficace et non invasive de la parathyroïdectomie est l'emploi de calcimimétiques de type II qui sont des activateurs allostériques du CaSR, dont ils modifient la conformation tertiaire, augmentant ainsi la sensibilité du CaSR au calcium. L'activation du CaSR parathyroïdien par le Cinacalcet, prototype des calcimimétiques de type II, entraîne une diminution transitoire de la sécrétion de PTH. Par ailleurs, le CaSR induit une augmentation de l'expression des VDR dans les glandes parathyroïdiennes, contribuant ainsi à "resensibiliser" les cellules parathyroïdiennes au rôle freinateur du calcitriol.

Dans les cas d'hyperparathyroïdie et hypercalcémie en post transplantation rénale, Le Cinacalcat réduit les taux de PTH et améliore donc le taux de calcium sérique (94) et de phosphate sérique (95). La régression de l'hyperplasie parathyroïdienne a été documentée (96). Certaines études ont montré une amélioration de la densité minérale et osseuse, en particulier au niveau de la hanche (97).

En fait, des cas de néphrocalcinose d'allogreffe (98) et une défaillance de la greffe a été rapportée. Malgré ce risque, des études démontrant que la fonction de l'allogreffe n'a pas changé par l'utilisation à long terme du Cinacalcat. Il peut y avoir une interaction médicamenteuse entre le Cinacalcat et Tacrolimus en cas d'administration au même temps, le Cinacalcat peut réduire la concentration de Tacrolimus donc il faut surveiller les concentrations de Tacrolimus lorsque le Cinacalcat est démarré. Le Cinacalcat ne semble pas interférer avec la pharmacocinétique de la cyclosporine ou Mycophénolate (99). Il est également important de noter que la Co administration d'inhibiteur puissant du CYP3A4 (par exemple, les inhibiteurs de Protéase, Itraconazole, Diltiazem, etc.) peuvent augmenter les taux sériques du Cinacalcat puisque le médicament est partiellement métabolisé par celui-ci. En outre, le Cinacalcat est également un puissant inhibiteur de la Voie CYP2D6. Lorsque le Cinacalcat est associé à d'autres inhibiteurs puissants de la voie du CYP2D6 tels que les antidépresseurs ISRS (Fluoxétine, Paroxétine), les doses doivent être ajustés pour éviter la toxicité. En post-greffe, le Cinacalcat est principalement utilisé pour la prise en charge de l'hypercalcémie sévère associée aux soins d'hyperparathyroïdie tertiaire. Puisque le Cinacalcat n'est pas approuvé par la FDA en post transplantation rénale, la plupart des programmes utilisent le médicament uniquement chez les patients avec une hypercalcémie réfractaire et grave (calcémie corrigée > 11 mg / dL). Il n'y a pas de directives claires pour l'utilisation de ce médicament (54).

### 2.4. Les agents anti-résorption : Bisphosphonates

Les bisphosphonates sont les médicaments anti-résorptifs les plus couramment utilisés dans la population générale. Il agit principalement sur l'os. C'est un inhibiteur de la résorption osseuse médiée par les ostéoclastes dont l'action sur l'os est basée sur leur forte affinité pour l'os minéralisé (VIDAL mise à jour 15 Janvier 2019). Cependant, en post transplantation rénale, les bisphosphonates ont largement démontré des améliorations de la DMO sans modification notable du risque fracturaire. Des études ont montré une amélioration dans la DMO de la colonne lombaire (100), fémorale (101), vertébrale, et non celle de la hanche (102). Avec un très faible niveau de preuve, le KDIGO recommande le traitement par les bisphosphonates au cours des 12 premiers mois de la greffe (101) après une biopsie osseuse. Après la première année de greffe, les preuves sont insuffisantes pour indiquer si le traitement par bisphosphonates doit être poursuivi. Les transplantés rénaux doivent être réévalués en fonction de leur dose de glucocorticoïdes et DXA.

Un médicament anti-résorption alternatif, **La téréparatide** analogue de la PTH, pourrait jouer un rôle dans la maladie d'os adynamique caractérisée par une résistance et carence en PTH. **Le dénosumab**, un inhibiteur de RANKL, présente aussi comme alternatif, en particulier chez les

patients présentant un faible DFG, les patients nécessitent une surveillance étroite de l'hypocalcémie (103).

## **2.5. Parathyroïdectomie**

La parathyroïdectomie reste le gold standard du traitement de l'hyperparathyroïdie autonomisée. Dans la pratique actuelle, la PTX est limitée aux transplantés rénaux avec des valeurs d'hormone parathyroïdienne et de calcium très élevées, maladie symptomatique (fractures, modifications de l'ECG, séquelles neurologiques, etc.) ou l'échec de traitements médicaux à long terme (104). Comparé au Cinacalcet, un pourcentage plus élevé de greffés qui ont subi une parathyroïdectomie subtotale avaient une normocalcémie, des taux de PTH normaux et une augmentation de la densité minérale du col du fémur à 1 an, les glandes plus grosses et plus nodulaires sont probablement monoclonales et ont donc une sécrétion persistante après la greffe. Le niveau optimal auquel PTX confère un avantage dans l'hyperparathyroïdie secondaire reste flou. Une étude rétrospective plus récente sur 913 patients a conclu que des niveaux supérieurs à 6 fois la normale étaient associés à un échec de la greffe, une PTX pré-greffe diminue le risque de cet échec d'allogreffe (105). Même si les taux élevés de PTH (> 500 pg / mL) et le taux de calcium sérique (> 9,5 mg / dL) sont des facteurs de risque, pour envisager une PTX après la greffe, il faut prévoir suffisamment de temps pour la régression spontanée de l'hyperplasie des glandes si la chirurgie est prévue en post-greffe. Les taux de PTH après transplantation semblent avoir une chute rapide dans les allogreffes fonctionnelles 3 à 6 mois après l'opération, puis suivent un déclin plus graduel à 1 an (104). Des données concernant l'effet de parathyroïdectomie sur la fonction d'allogreffe rénale est en conflit, avec certaines études suggérant une diminution de la fonction après l'intervention, tandis que d'autres n'ont trouvé aucune différence significative à long terme.

---

# Partie pratique

## **I- Matériels et méthodes**

### **I.1. Problématique**

En post transplantation rénale, l'hyperparathyroïdie est une pathologie fréquente. Elle se résout souvent d'elle-même durant la première année de greffe, mais peut persister des années et participer chez les patients greffés aux troubles de métabolisme minéraux et osseux et pourrait favoriser l'apparition des lésions de néphrocalcinose de greffon. Chez le patient transplanté rénal, cette problématique reste totale après la transplantation, avec un certain degré d'ostéodystrophie rénale sous-jacente préexistante et des protocoles d'immunosuppression encore souvent constitués en partie par une corticothérapie à forte dose.

À Tlemcen, aucune étude n'a ciblé les variations du bilan phosphocalcique et des taux plasmatiques de la parathormone et de vitamine D chez les greffés rénaux. C'est ce qui a motivé la réalisation de ce travail.

### **I.2. Objectifs de l'étude**

#### **I.2.1. Objectif principal**

L'objectif principal de notre travail est de décrire les troubles minéraux phospho-calciques et osseux chez les greffés rénaux du service de Néphrologie du CHU Tlemcen.

#### **I.2.2. Objectifs secondaires**

- Description des caractéristiques sociodémographiques, cliniques, et thérapeutiques des patients greffés inclus dans l'étude.
- Prévenir les conséquences métaboliques, osseuses et cardiovasculaires secondaires aux troubles minéraux phosphocalciques
- Contribuer à une meilleure prise en charge de ces troubles.

### **I.3. Type, lieu et calendrier de l'étude**

Notre étude est de type transversal descriptif observationnel, elle s'est déroulée au niveau du service de Néphrologie en collaboration avec le service de Biochimie et de médecine Nucléaire du Centre Hospitalo-universitaire Dr.Tidjani Damardji Tlemcen durant la période de septembre 2018 à Mai 2019.

### **I.4. Population étudiée**

Notre étude a porté sur 101 patients greffés entre 2007 et 2019 au niveau du service de Néphrologie du CHU de Tlemcen

Parmi ces 101 patients, 85 répondaient aux critères d'inclusion.

### I.4.1. Critères d'inclusion

Ont été inclus dans l'étude tous les patients greffés et suivis dans l'Unité de Greffe Rénale au niveau de service de Néphrologie-Hémodialyse du CHU-Tlemcen.

### I.4.2. Critères de non inclusion

Nous n'avons pas inclus dans notre étude :

- Les patients dont le DFG était inférieur à 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>.
- Les décédés.

### I.4.3. Les critères d'exclusion

- Greffé qui avait déjà une hyperparathyroïdie Primaire.

### I.5. Recueil de données

Le recueil des informations a été réalisé à l'aide d'une fiche de renseignement que nous avons élaborée et remplie (Annexe 01), précisant les aspects sociodémographiques, cliniques, biologiques, radiologiques et thérapeutiques de chaque patient.

- **Les données d'ordre sociodémographiques**

- Age
- Sexe
- Catégorie socioprofessionnelle
- Le lien de parenté avec le donneur
- Le lieu de résidence

- **Les données d'ordre cliniques et médicales**

- Antécédents personnels (Médicaux et chirurgicaux) ;
- Type et durée de dialyse ;
- Néphropathie en cause : Vasculaire, glomérulaire, interstitielle, indéterminée
- Le poids, la taille et IMC
- Les pathologies associées
- La présence de signes fonctionnels à type de douleurs osseuses, douleurs articulaires et fractures spontanées en post transplantation.

- **Données thérapeutiques**

- L'observance du traitement calcique en pré-greffe.
- TRT immunosuppresseurs (Anticalcineurine, Antimétabolite) et corticoïdes
- Notion de parathyroidectomie (PTX)

- **Données paracliniques**

➤ Pour chaque patient, les paramètres suivants ont été dosés :

- Calcémie, Phosphatémie, Créatininémie, Albuminémie
- PTH intacte
- 25-OH-Vitamine D (Faites chez 56 patients)
- Le débit de filtration glomérulaire a été estimé à partir de la créatinine plasmatique selon la formule MDRD (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (24).

➤ Le métabolisme osseux a été étudié par le dosage de marqueur de remodelage osseux :

- Marqueur d'ostéoformation : Phosphatases Alcalines totale (PAL)

- **Données radiographiques**

- Scintigraphie parathyroïdienne (faite chez un patient qui avait une PTH >2500 ng/ml).
- La mesure de la DMO par DXA (faite chez 13 patients qui avaient un délai de greffe moins de 18 mois) (54).

## I.6 Recueil des échantillons

### I.6.1 Les conditions du prélèvement

Les prélèvements sanguins ont été réalisés au niveau du service de Néphrologie sur des tubes secs transportés rapidement au service de Biochimie pour le dosage de PTH et au service médecine Nucléaire pour le dosage 25-OH-vitamine D et analysés dans un délai ne dépassant pas les 20 min.

Pour assurer la traçabilité de nos résultats, les tubes sont identifiés par le nom, le prénom du patient, la date de prélèvement et le paramètre à doser.

### I.6.2 Phase pré-analytique

Les tubes secs ont été centrifugés dans une centrifugeuse de type Human HuMax 14K® avec une vitesse de 4000 tours par minute pendant une durée de 5 minutes puis les plasmas ont été défibrinés, décantés séparément, à l'aide d'une micropipette, dans des godets réactionnels et placés dans l'automate pour la phase du dosage.(Figure 21)



**Figure 21** : Phase pré-analytique : la centrifugation des prélèvements recueillis dans la centrifugeuse HuMax 14K et leur décantation.

### I.6.3 méthodes de dosage

Avant de traiter les différents échantillons, l'automate doit être étalonné en utilisant les différents calibrateurs spécifiques pour chaque paramètre biochimique fournis dans les kits de tests. Ensuite des contrôles lyophilisés reconstitués par l'eau distillée, permettent de rendre des résultats sûrs et fiables, en toute confiance, c'est le contrôle de la qualité.

Le dosage quantitatif de la calcémie, la phosphorémie et la phosphatase alcaline totale ont été réalisés directement depuis le plasma sur un automate Thermo Scientific au niveau de laboratoire de service de néphrologie. (Figure 22)

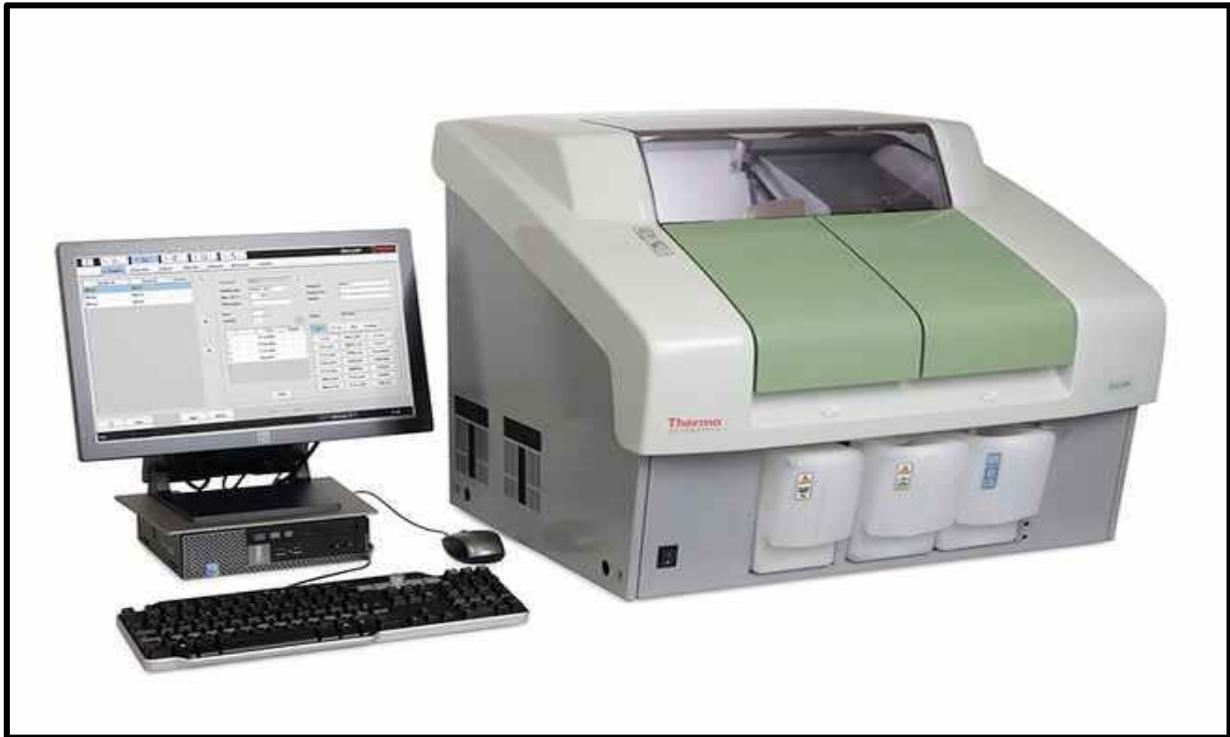


Figure 22 : Automate Thermo Scientific ®

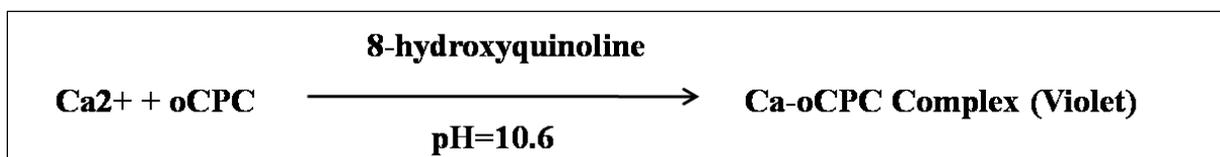
### I.6.3.1 Dosage de la calcémie

La méthode CA utilisée sur le système de chimie clinique Thermo Scientific® est un test de diagnostic in vitro conçu pour la détermination quantitative du calcium dans l'urine, le sérum et le plasma humains.

#### ▪ Principe de dosage

Cette procédure calcique est basée sur la réaction des ions calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) avec la Complexone O-Crésolphtaléine dans une solution alcaline pour former un complexe de couleur violette qui absorbe au maximum à 577 nm.

Le 8-hydroxyquinoléine est ajoutée pour éliminer les interférences du magnésium. Dans cette méthode, on mesure l'absorbance du complexe Ca-oCPC bichromatiquement à 570 nm.

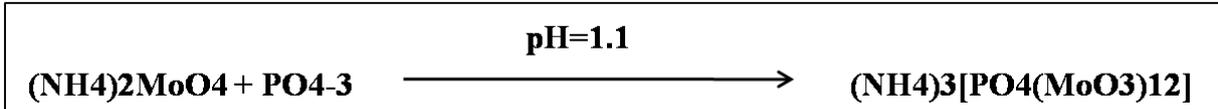


### I.6.3.2 Dosage de la phosphatémie

La méthode PHOS est un test de diagnostic in vitro pour la mesure quantitative du phosphore inorganique dans le sérum, le plasma et l'urine sur l'analyseur de chimie clinique Thermo Scientific®.

### ▪ Principe de dosage

Le phosphate inorganique réagit avec le molybdate d'ammonium en présence d'acide sulfurique pour former un complexe de phosphomolybdate mesuré à 340 nm et à blanc à 700 nm.



### I.6.3.3 Dosage de la PAL totale

La méthode ALPI est un test de diagnostic in vitro pour la mesure quantitative de la phosphatase alcaline dans le sérum et le plasma humain sur l'analyseur de chimie clinique Thermo Scientific®.

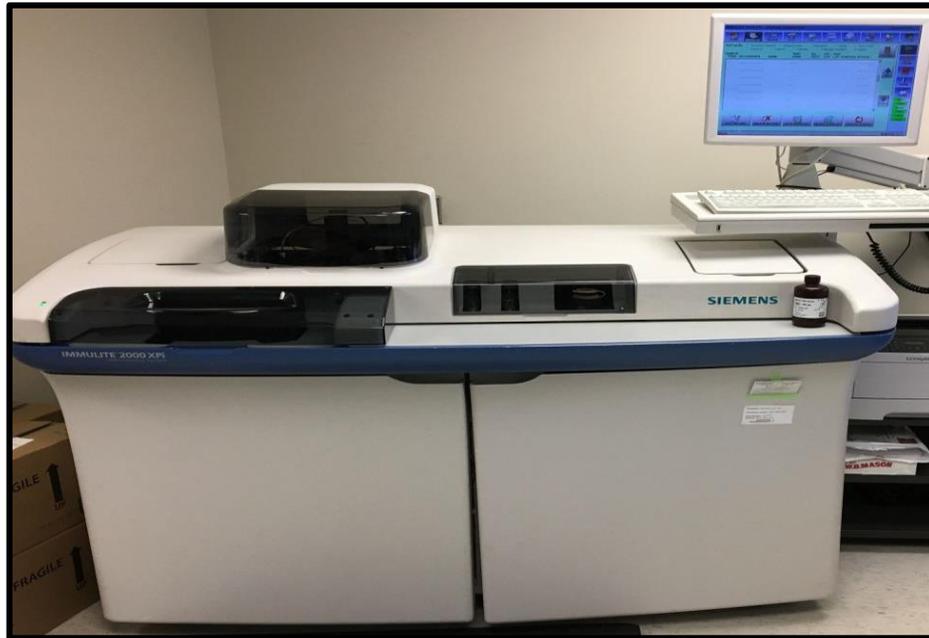
### ▪ Principe du dosage

Le substrat phosphate p-nitrophényl est hydrolysé par la Phosphatase Alcaline de l'échantillon, en présence d'ions Magnésium, pour former du p-nitrophénol de couleur jaune qui peut être lu à 405 nm. L'intensité de la couleur produite est proportionnelle à l'activité de la phosphatase alcaline présente dans l'échantillon.



### I.6.3.4 Dosage de la PTH intacte

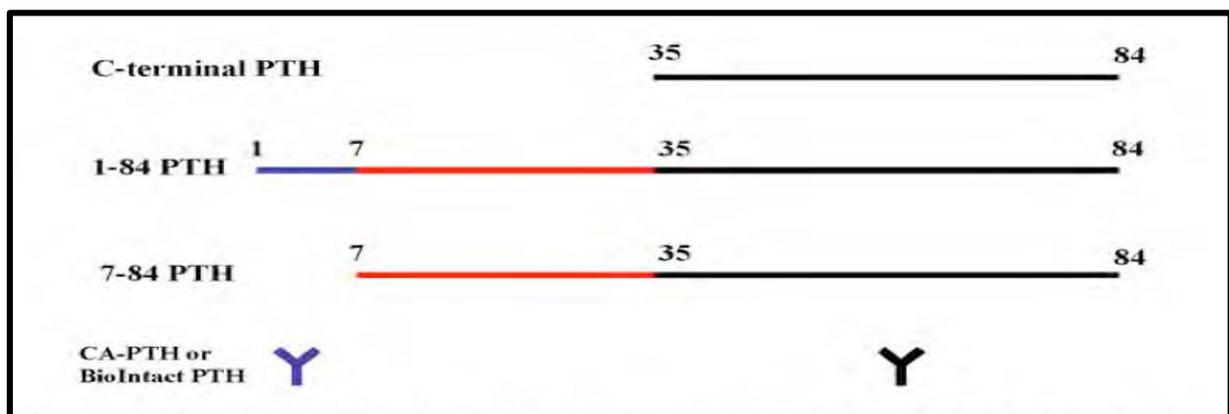
Il s'agit d'un dosage immunométrique, enzymatique, chimiluminescent sans compétition (ICLMA) en deux étapes solides pour la mesure quantitative in vitro de la parathormone dans le sérum et le plasma humain sur l'analyseur de chimie clinique Immulite 2000(Figure 23).



**Figure 23** : Automate Immulite 2000 ®

### ▪ Principe de dosage

La méthode utilise 2 anticorps purifiés, un anticorps de capture (fixe, couplé à des billes de polyester) dirigé contre la portion [44-84] de la PTH (région C-terminale) et un anticorps de révélation (marqué à la phosphatase alcaline) contre la portion [1-34] de la PTH (région N-terminale) (Figure 24).



**Figure 24** : Principe des dosages de la PTH dits de 3ème génération par immunométrie

### I.6.3.5 Dosage de la 25-OH-Vitamine D

Il s'agit d'un dosage radio-immunologique avec compétition (RIA) pour la mesure quantitative in vitro de la 25-hydroxyvitamine D3 et D2 dans le sérum.



Figure 25 : Automate PerkinElmer ®

### ▪ Principe de dosage

Une quantité fixe de 25-OH vitamine D marqué à l'iode125 (I125) est ajoutée à chacun des tubes .Elle entre en compétition avec le 25-OH vitamine D3 et D2 des échantillons, contrôles et calibrateurs vis-à-vis d'une quantité déterminée de sites d'un anticorps monoclonal spécifique fixé sur la paroi interne et inférieure des tubes en plastiques. Une courbe de calibration est tracée et les concentrations en 25OH vitamine D total sont déterminées par interpolation de la concentration sur la courbe de calibration (Figure26).

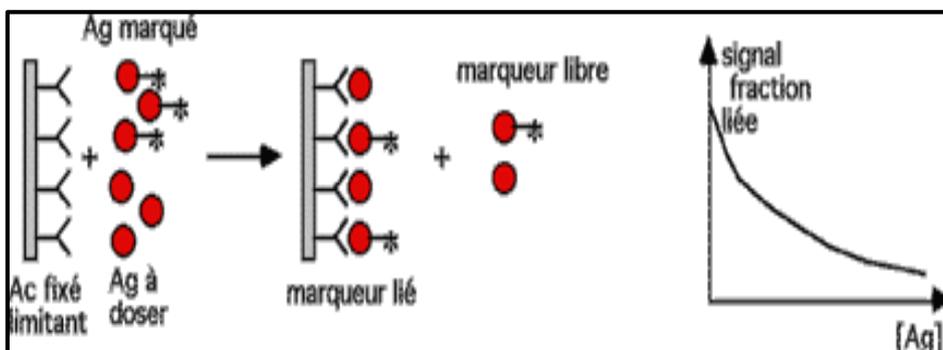


Figure 26 : Principe de dosage de la vitamine D total par RIA

**I.7. L'interprétation des données paracliniques :** est faite selon les recommandations KDIGO 2017 ; concernant les troubles minéraux et osseux chez les transplantés rénaux (87).

### • Données biologiques

- **Calcémie (mg/l) (facteur de conversion de mg/l en mmol /l \*0.025)**
  - Calcémie basse =< 84.
  - Calcémie normale 84-104.
  - Hypercalcémie > 104.

➤ **Phosphatémie (mg/l) (facteur de conversion de mg/l en mmol/l \*0.032)**

- Phosphorémie basse <25.
- Phosphorémie normale 25-45.
- Hyperphosphorémie >45.

➤ **Phosphatases alcalines (UI/l)**

- PAL basse <45.
- PAL normale 45-125.
- PAL élevée >125.

➤ **25 OH-Vitamine D : (ng/ml)**

- Statut Vit D normal 30-80 ng/ml
- Entre 10-30 ng/ml il s'agit d'une insuffisance en vitamine D
- Un taux de 25OH-Vitamine D inférieur à 10 ng/ml définit une carence en vitamine D

➤ **Parathormone : PTH (pg/ml)**

- PTH basse <12.
- PTH normale 12-65.
- PTH élevée >65.
- L'hyperparathyroïdie légère a été définie par un taux de PTH entre 65 -100 pg/ml, modérée entre 100-400 pg/ml ,sévère supérieure à 400 pg/ml

➤ **Créatinine : (mg/dl)**

- Normal : 0.7–1.3 mg/dl

➤ **Débit de filtration glomérulaire: calculé par l'équation de MDRD en ml/min/1.73m<sup>2</sup>**

- DFG < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> : fonction rénale sous optimale
- DFG >60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> : fonction rénale optimale

➤ **DMO** :(VIDAL mise à jour le 16 mars 2016)

T-score supérieur à - 1	Densité normale
T-score entre - 2,49 et -1	Ostéopénie
T-score inférieur ou égal à - 2,5	Ostéoporose
T-score inférieur ou égal à - 2,5 avec une ou plusieurs fractures	Ostéoporose sévère

### **I.8 Etude statistique**

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide de logiciel statistique package of social science (SPSS) version 21.

Les coefficients de corrélation de Spearman étaient utilisés pour exprimer des associations entre des paramètres continus. La signification statistique a été considérée avec une valeur de  $P < 0,05$ .

### **I.9 Aspect éthique**

Notre étude a été réalisée après consentement des patients

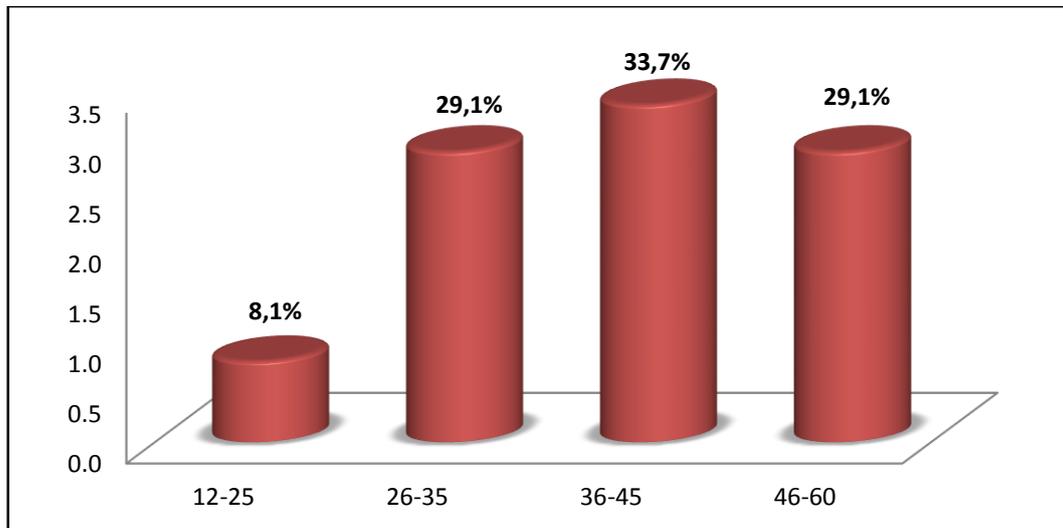
La confidentialité des résultats a été respectée.

## **II- Résultat**

### **II.1 Données Sociodémographiques**

Dans notre étude on a inclus 85 patients greffés au niveau de CHU Tlemcen entre 2007et 2019.

### II.1.1 Répartition de la population des greffés selon l'Age

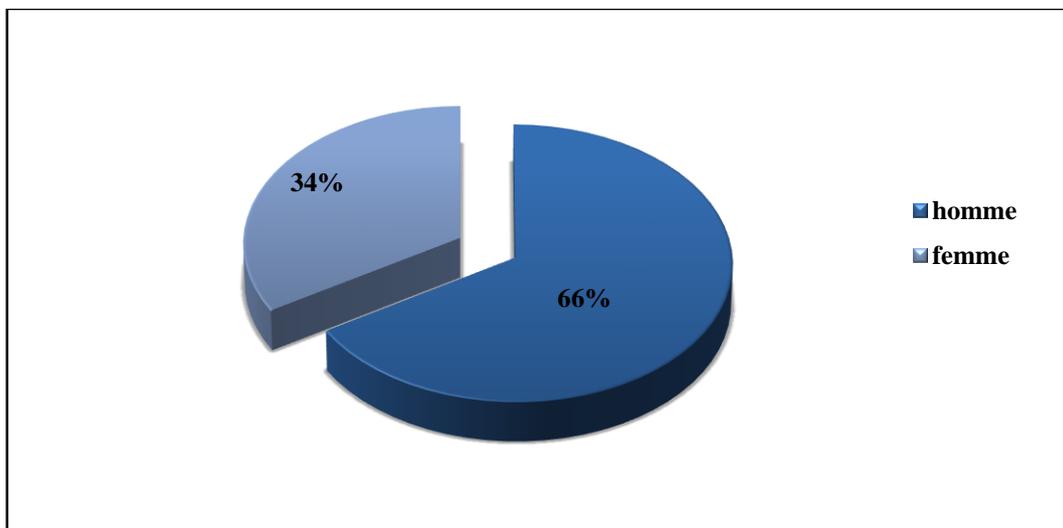


**Figure 27 :** Répartition de la population des greffés selon l'Age.

La tranche d'âge allant de 36 à 45 ans était la plus importante avec une fréquence de 33,7 %.

L'âge moyen de nos patients était de 34,67 ans avec des extrêmes entre 12 et 59 ans.

### II.1.2 Répartition de la population des greffés selon le sexe



**Figure 28 :** Répartition de la population des greffés selon le sexe.

On note une prédominance masculine, avec un sexe-ratio (homme/femme) de 1,94, soit 67 hommes et de 34 femmes.

### II.1.3. Répartition de la population des greffés selon le sexe et les tranches d'âge

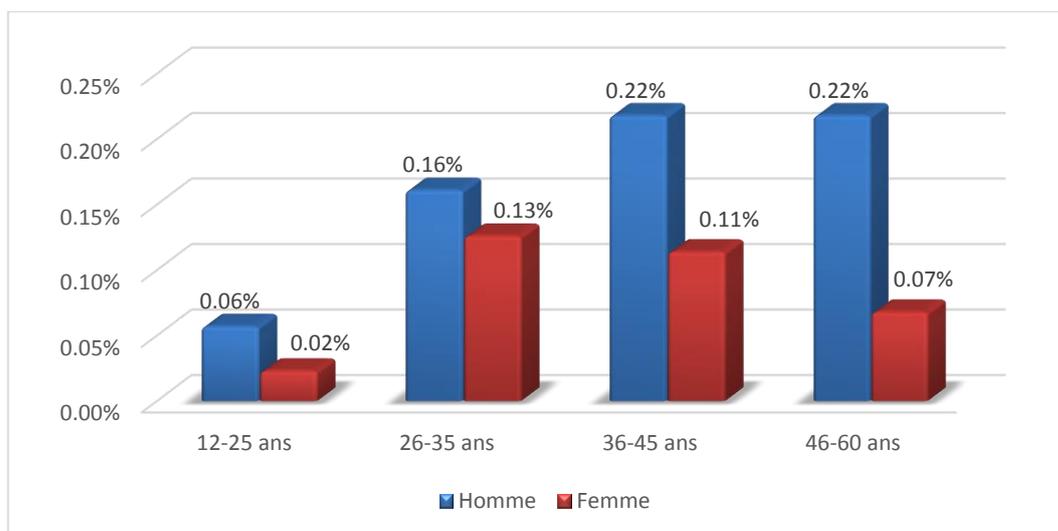


Figure 29 : Répartition de la population des greffés selon le sexe et la tranches d'âge.

La tranche d'âge de 36 à 46 ans était la plus représentée chez les hommes. Chez les femmes la tranche d'âge avec le pourcentage le plus élevé était comprise entre 26 et 35 ans.

### II.1.4. Répartition de la population des greffés selon la wilaya de résidence

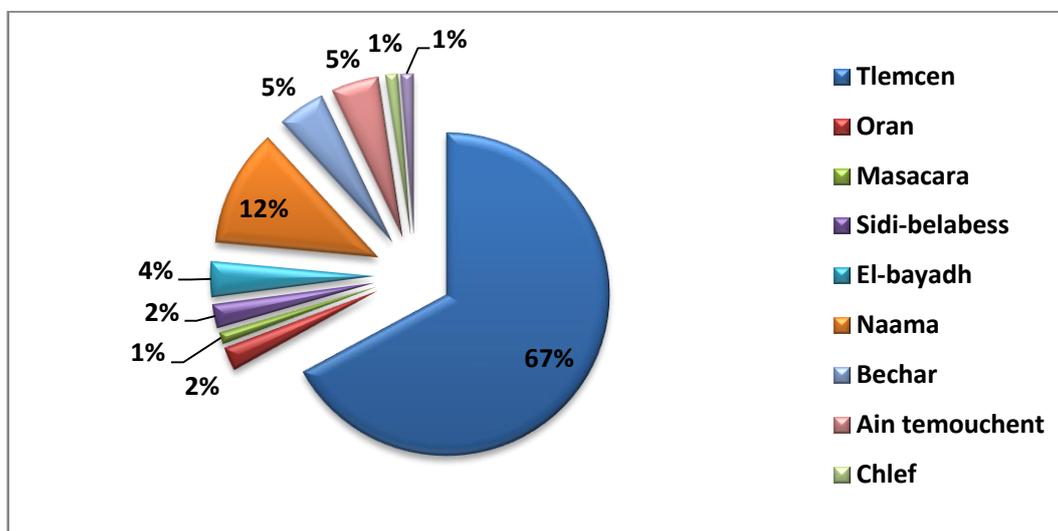
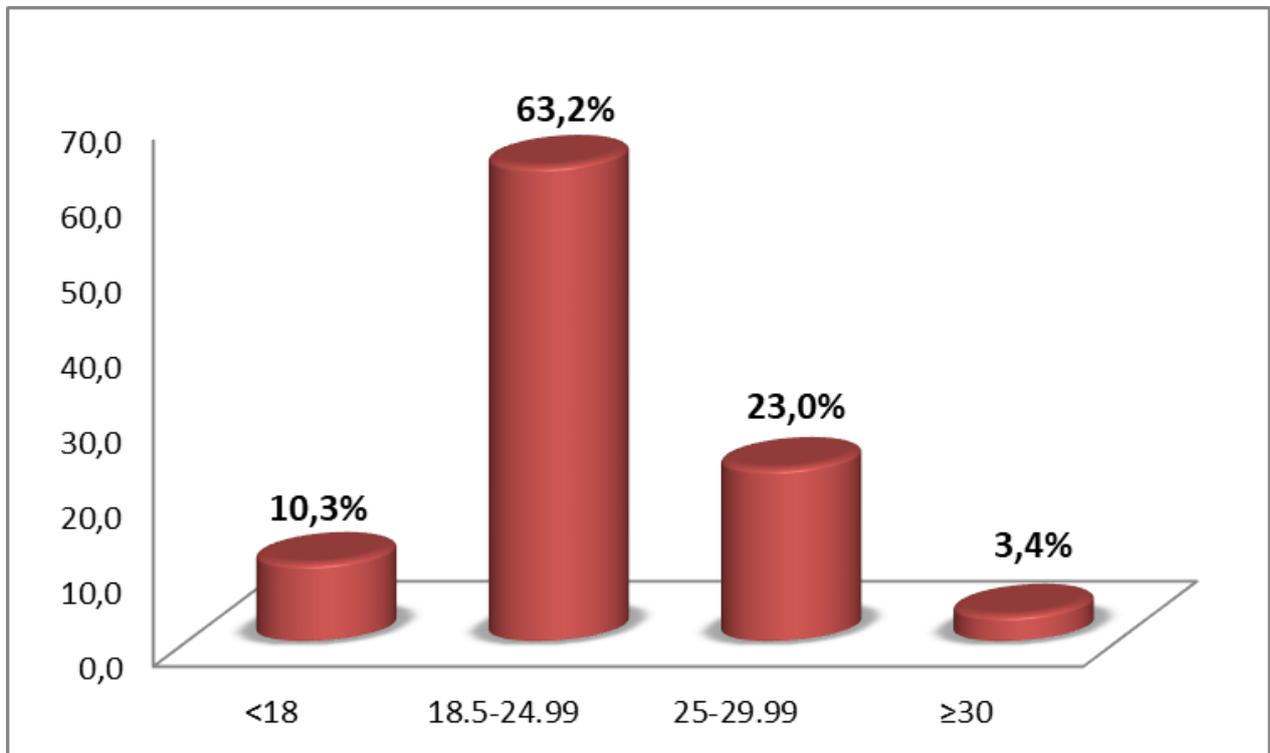


Figure 30 : Répartition des greffés selon la willaya de résidence

Plus de la moitié des greffés étaient originaire de la ville de Tlemcen et ses environs soit 67%, le reste proviennent des wilayas voisines de l'Ouest.

### II.1.5. Répartition des greffés selon l'indice de masse corporelle



**Figure 31 :** Répartition de la population des greffés selon l'indice de masse corporelle.

L'IMC moyen était de 23.24 kg/m avec un écart type de 3.46 et un étendu de [15.94-33.31]

L'indice de masse corporelle était :

- Normal chez 63,2% des patients
- En faveur d'une maigreur chez 10,3% des patients
- D'un surpoids chez 23%des patents
- D'une obésité chez 3,4 % des patients

### II.1.6. Répartition de la population des greffés selon la catégorie socioprofessionnelle

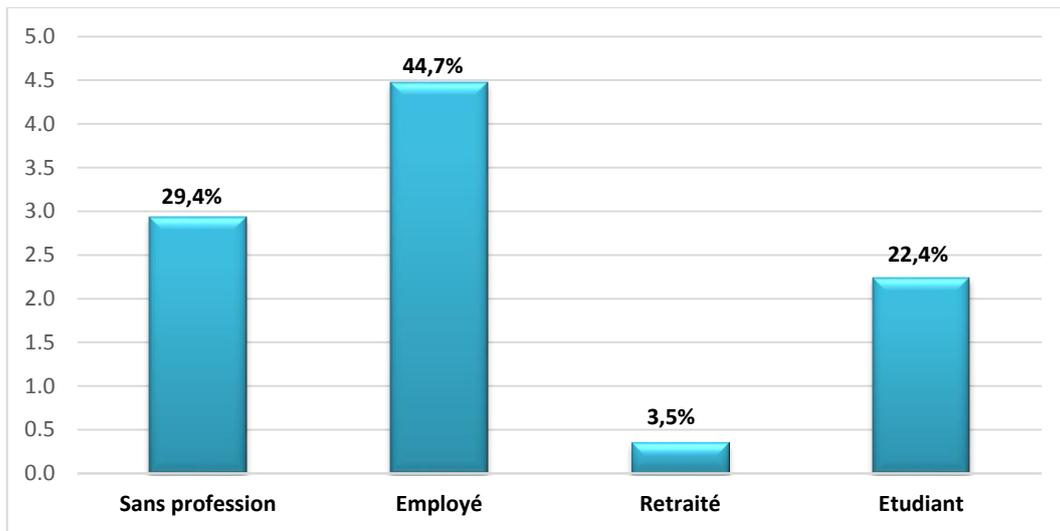


Figure 32 : Répartition des patients selon la catégorie socioprofessionnelle.

Presque la moitié des patients 44,7%(n=38) sont des employés, environ le 1/3 sont sans professions sachant que dans cette catégorie sont inclus : les femmes au foyer, les chômeurs. Les étudiants représentent 22,4% (n=19) de l'échantillon.

## II.2. Données médicales et cliniques

### II.2.1 Répartition des greffés selon le Type de dialyse avant la greffe

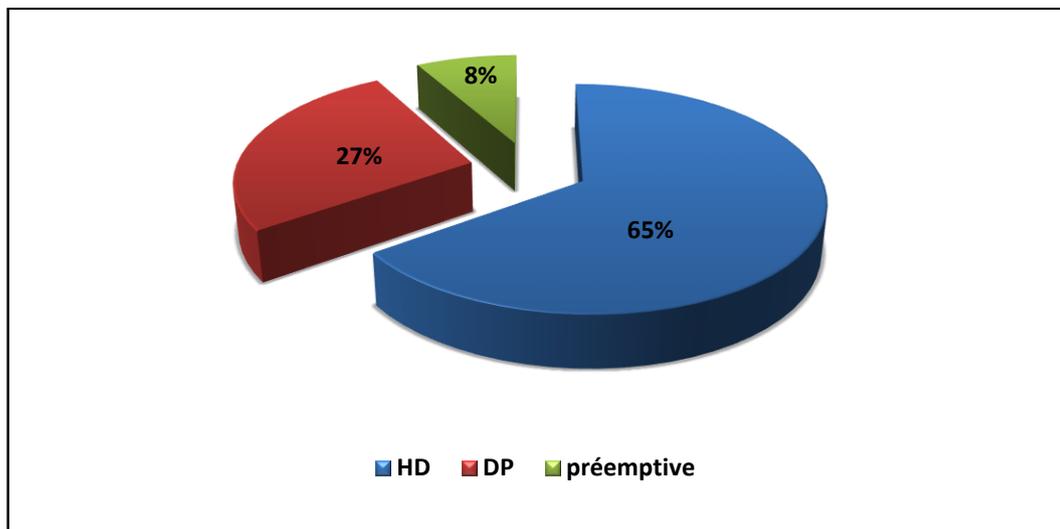
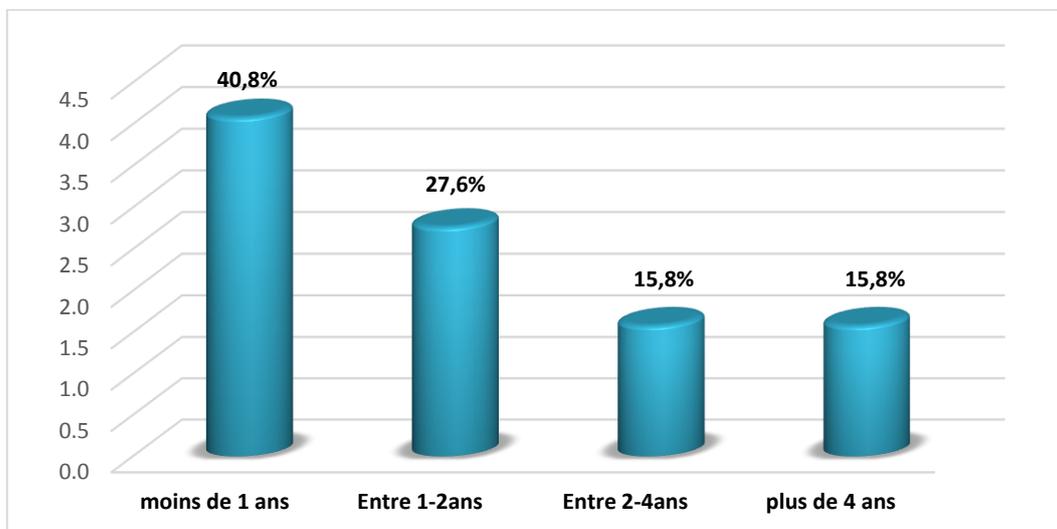


Figure 33 : Répartition des greffés selon le type de dialyse.

65 % des patients étaient sous hémodialyse, contre 25% sous dialyse péritonéale et 8% des patients étaient transplantés directement sans passé par la dialyse.

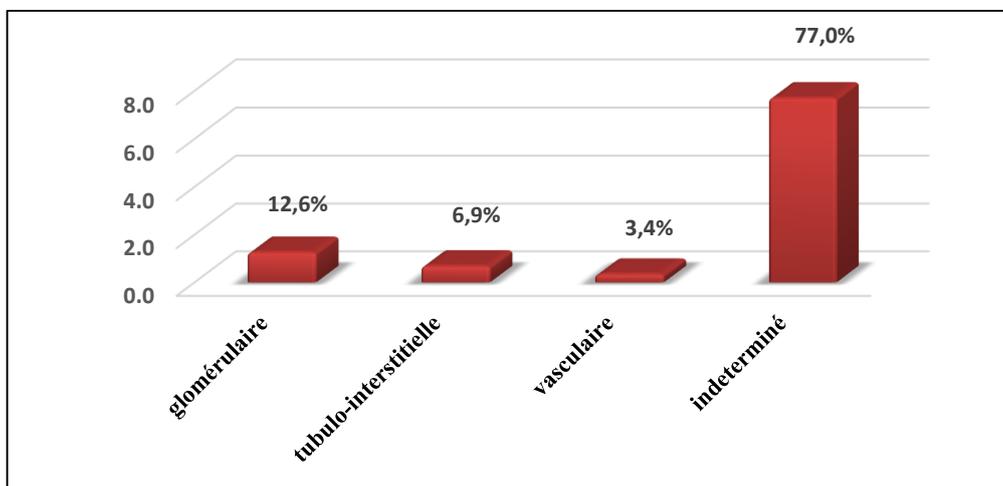
### II.2.2. Répartition des greffés selon la durée de dialyse avant la greffe



**Figure 34** : Répartition des greffés selon la durée de dialyse.

Dans notre série, 40,8% des patients avaient une durée de dialyse de moins d'un 1 an, contre 25,6% patients dont la durée était entre 1-2ans ; 15,8 % patients dont la durée était entre 2-4 ans et 15,8% avaient passé plus de 4 ans en dialyse.

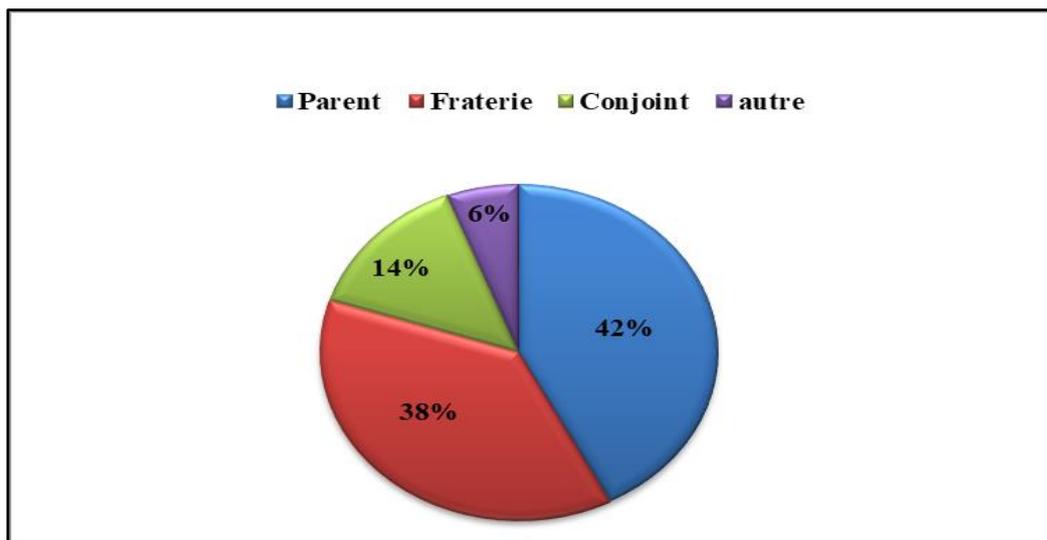
### II.2.3 Répartition des greffés selon la néphropathie en cause



**Figure 35** : Répartition des greffés selon la néphropathie en cause.

Les étiologies à l'origine de l'insuffisance rénale chronique terminale étaient réparties comme suit : une néphropathie indéterminée avec un taux de 77%, une néphropathie d'origine glomérulaire dans 12.6%, tubulo-interstitielle dans 6.9% et d'origine vasculaire dans 3.4 % des cas.

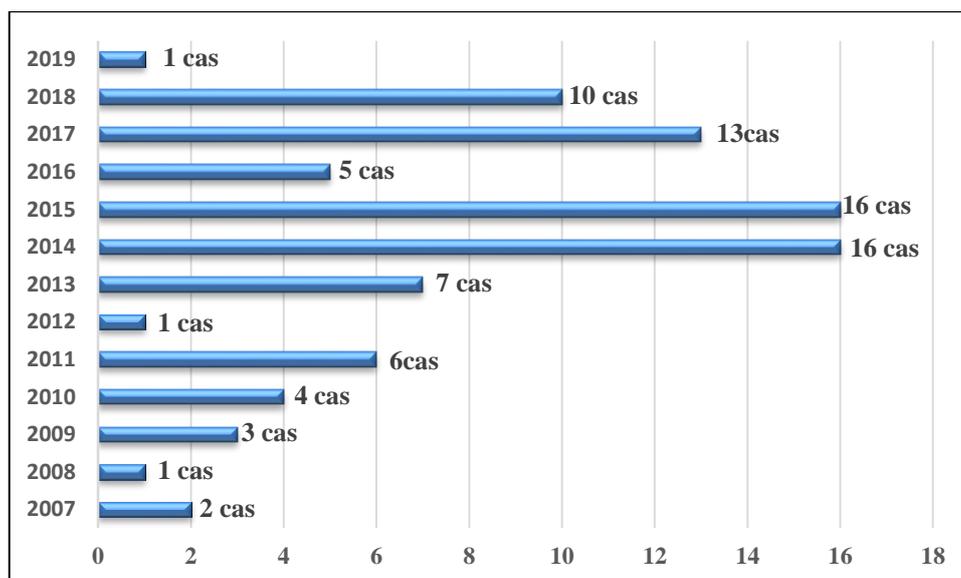
## II. 2.4 Répartition de la population des greffés selon le lien de parenté avec le donneur



**Figure 36 :** Répartition des greffés selon le lien de parenté avec le donneur

Dans la majorité des cas le donneur est l'un des parents ou provient de la fratrie.

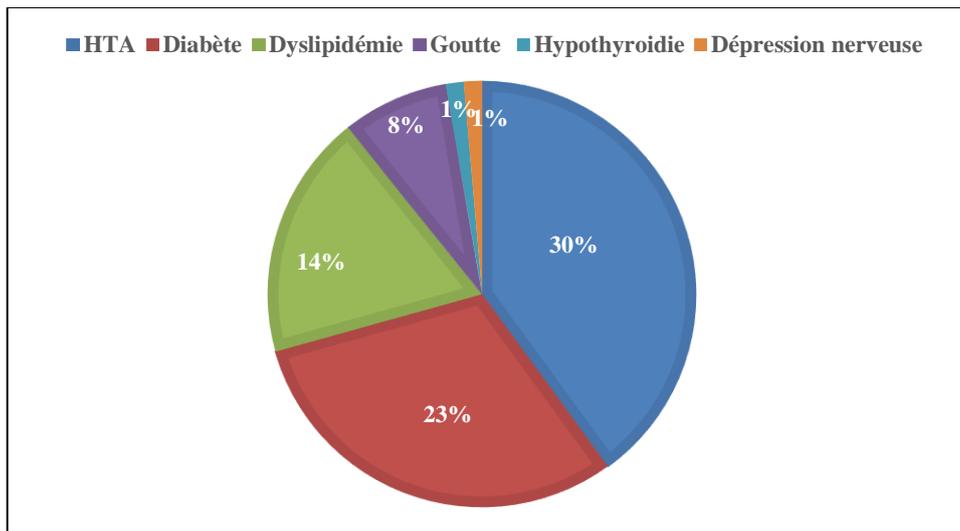
## II.2.5. Répartition des greffés selon La date de greffe



**Figure 37 :** Répartition des greffés selon la date de greffe rénale.

L'activité de la greffe s'était intensifiée en 2014 et 2015.

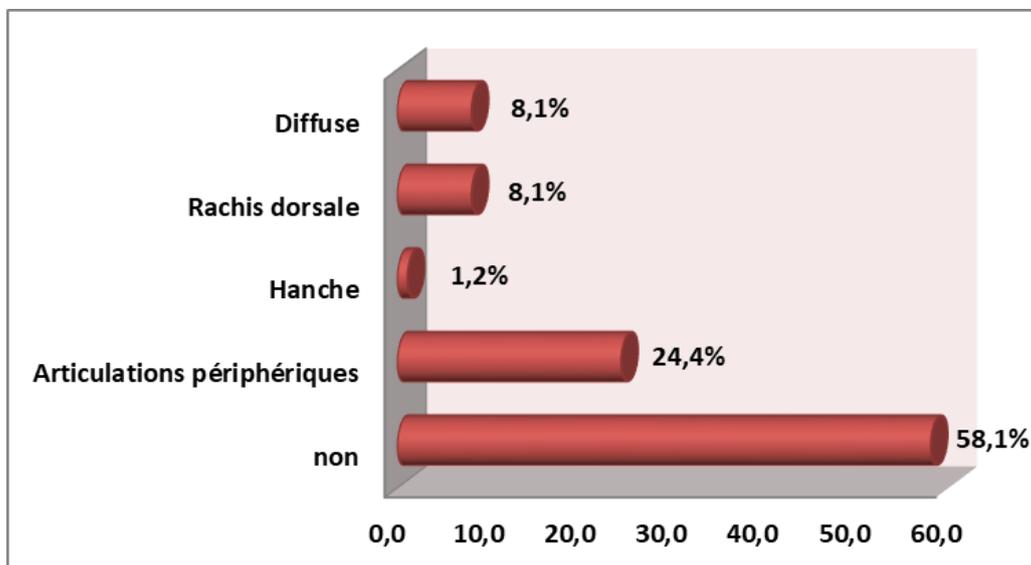
### II.2.6 Répartition des greffés selon les pathologies associées



**Figure 38** : Répartition des patients selon le type de pathologies associées

L'hypertension artérielle est la pathologie la plus fréquemment retrouvée chez nos patients, elle se voit chez 30% de l'ensemble des greffés. Le diabète sucré est présent chez 23% des patients et la dyslipidémie chez 14% d'entre eux.

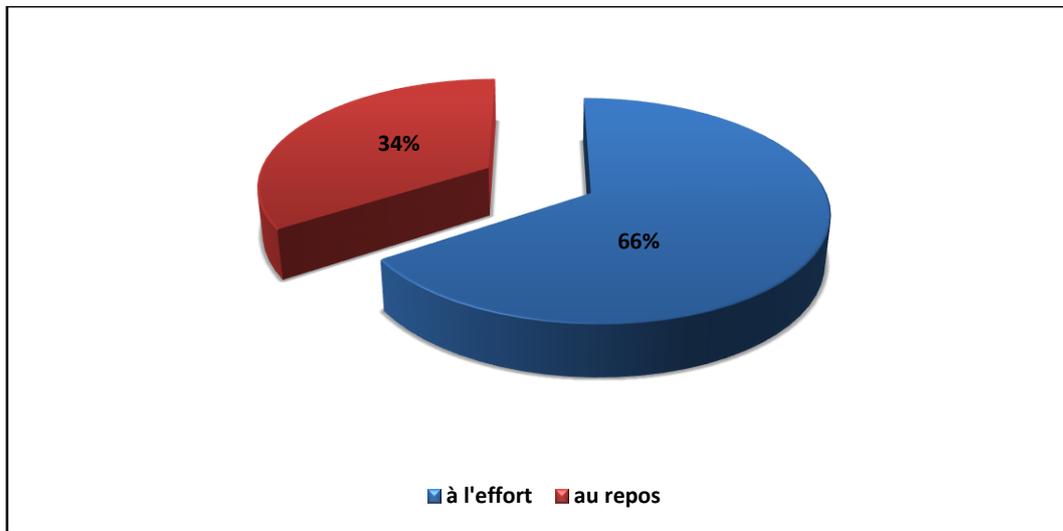
### II.2.7 Douleur osseuse en fonction de sa localisation chez les greffes



**Figure 39** : Répartition des greffés selon la localisation de la douleur osseuse

Dans notre série, 36 patients présentaient des douleurs osseuses qui étaient au niveau des articulations périphériques chez 21 greffés.

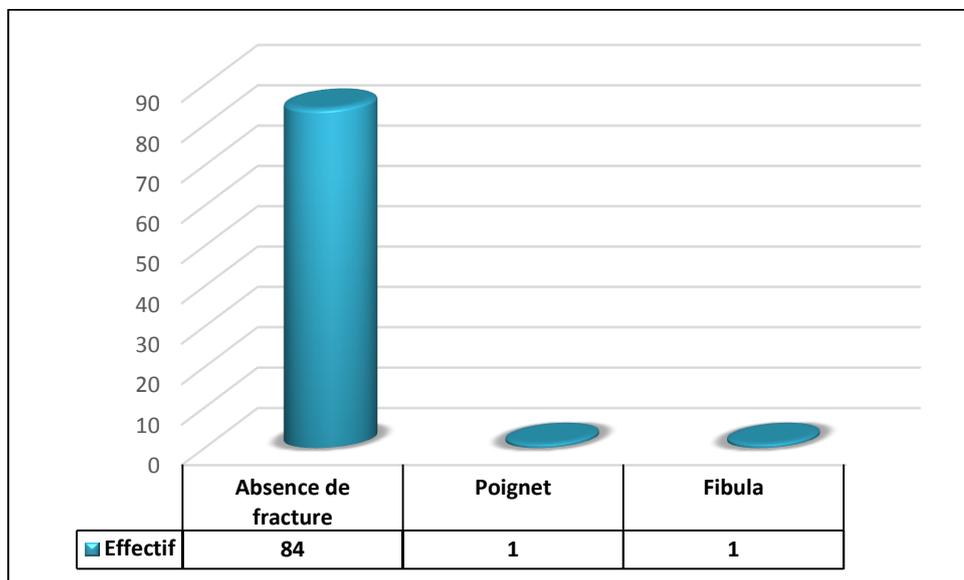
### II.2.8 Le déclenchement de la douleur osseuse



**Figure 40 :** Répartition des greffés selon le moment de la douleur osseuse

Chez 22 greffés qui avaient des douleurs, la survenue de crise douloureuse était provoquée par l'effort.

### II.2.9. Répartition des greffés selon la présence des fractures spontanées et leurs localisations

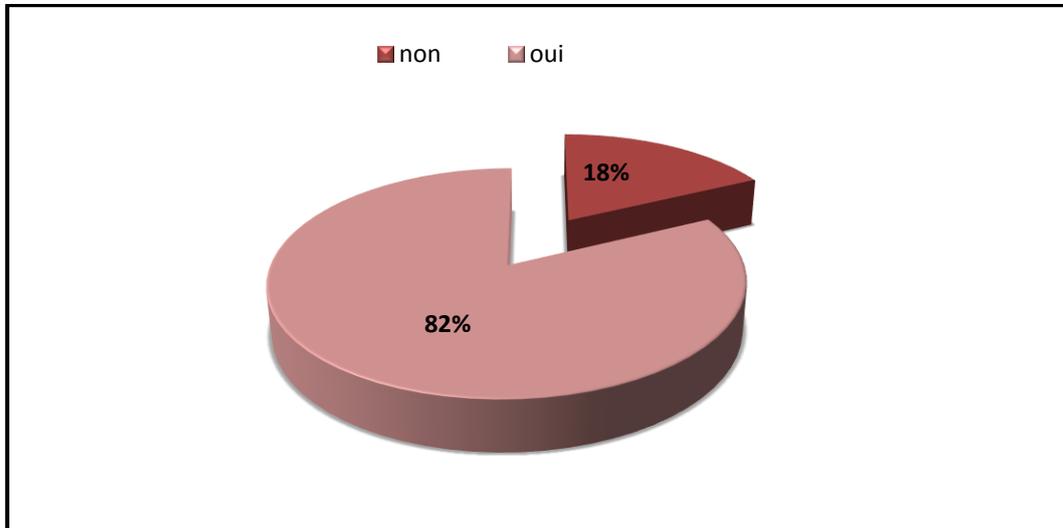


**Figure 41 :** Répartition des patients selon la présence des fractures.

Deux greffés de notre série avaient présenté des fractures. Le premier avait une fracture spontanée au niveau de fibula (péroné), le deuxième avait une fracture au niveau du poignet.

### II.3. Données thérapeutiques

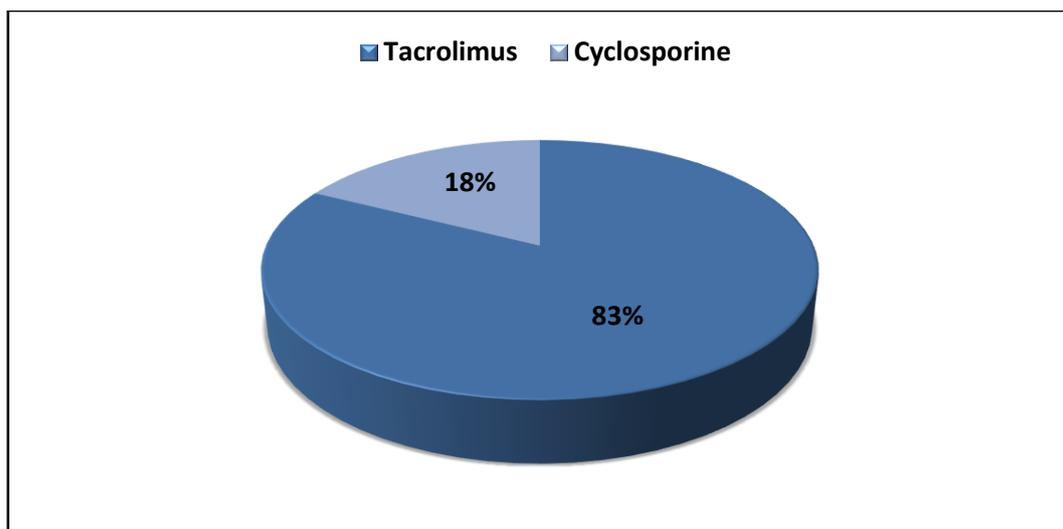
#### II.3.1 Répartition des greffés selon l'observance du traitement phosphocalcique avant la greffe



**Figure 42:** Répartition des patients selon l'observance du traitement phosphocalcique avant la greffe.

Presque tous les patients étaient sous traitement calcique en période de dialyse, Plus de deux tiers des patients respectaient leur dose journalière, 18% étaient non observant au traitement.

#### II.3.2. Répartition des greffés selon l'inhibiteur de calcineurine pris



**Figure 43 :** Répartition des patients selon l'inhibiteur de la Calcineurine pris.

83% des greffés, soit plus de deux tiers avaient un traitement par anti-calcineurine à base de tacrolimus.

### II.3.3. Répartition des patients selon l'antimétabolite pris

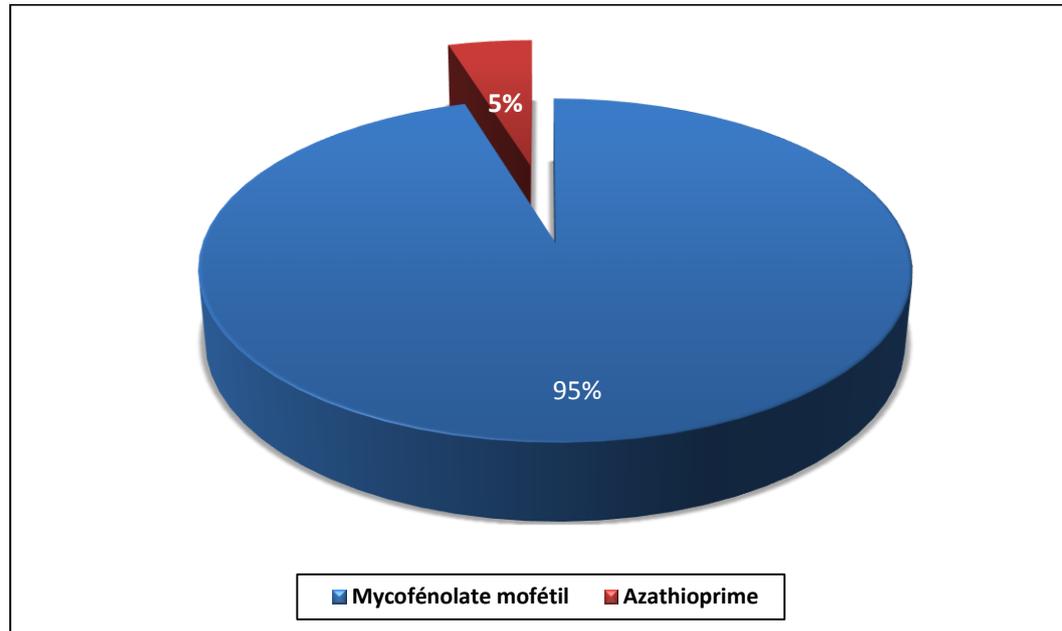


Figure 44 : Répartition des patients selon l'antimétabolite pris.

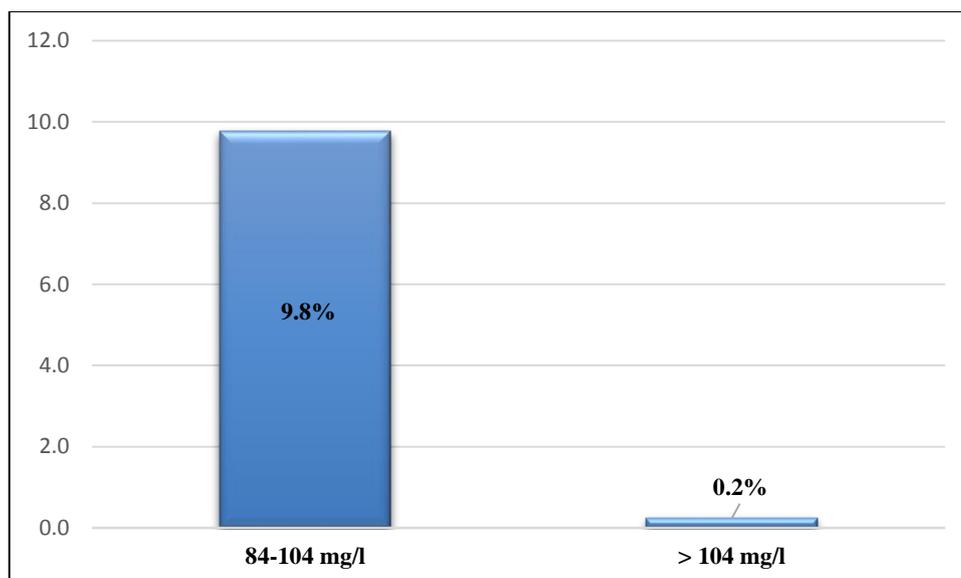
95% des patients prennent le Mycophénolate Mofétil comme antimétabolite. Le reste sont sous Azathioprine , il s'agit des femmes désireuses de grossesses.

### II.4. Données biologiques

Tableau 6 : Présentation des paramètres biologiques

	N	Min.	Max.	Moyenne	Ecart type
<b>Créatinine T (mmol/l)</b>	85	8.90	254.00	94.3264	45.51873
<b>DFG (ml/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>	85	30.96	228.10	78.5087	31.94595
<b>PTH pré-greffe (pg/ml)</b>	69	6.55	4,229.00	607.9564	678.4927
<b>PTH post-greffe (pg/ml)</b>	85	39.21	2,500.00	173.4201	294.8105
<b>Vitamine D (ng/ml)</b>	56	3.00	42.00	16.0483	08.22337
<b>Calcémie totale (mg /l)</b>	85	44.00	114.4	92.84	12.00
<b>PAL (UI/l)</b>	49	29.00	3,575.00	172.3073	499.8429
<b>Phosphatémie (mg/l)</b>	85	11.5625	112.5	40.2656	17.29

### II.4.1. Répartition des greffés selon la Calcémie

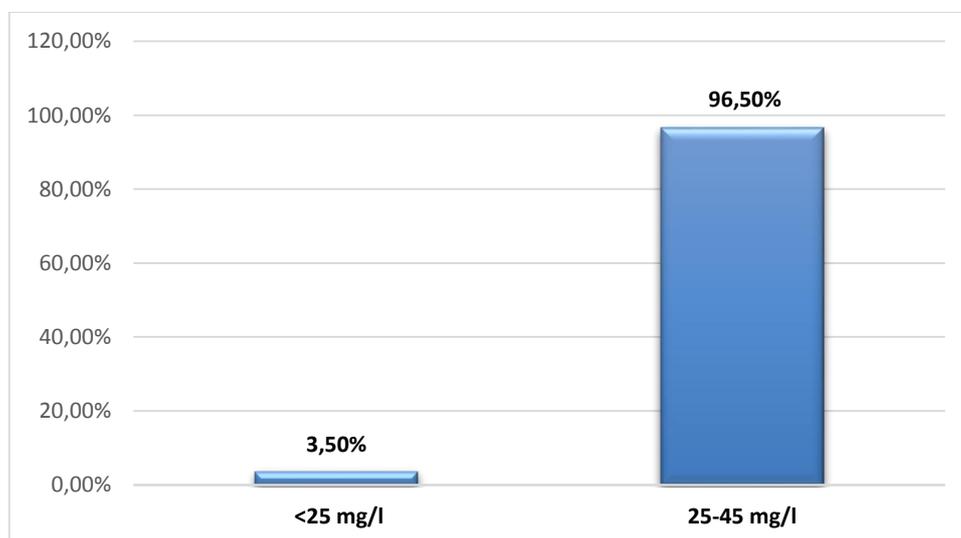


**Figure 45 :** Répartition des patients selon la calcémie.

La calcémie moyenne était de  $92 \pm 14,4$  mg/l.

Une calcémie normale ou normale haute était notée chez 83 greffés et une hypercalcémie chez seulement 2 greffés.

### II.4.2. Répartition des greffés selon la phosphatémie

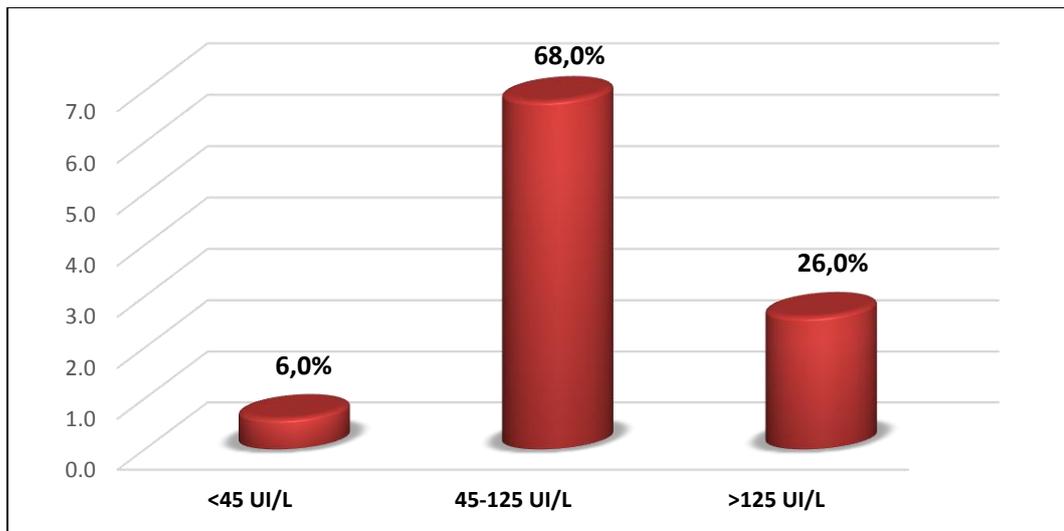


**Figure 46 :** Répartition des greffés selon la phosphatémie.

La phosphorémie moyenne était de  $40,31 \pm 17,18$  mg/l.

82 patients greffés avaient une phosphatémie normale, et seulement 3 greffés avaient une hypophosphatémie.

### II.4.3. Répartition des greffés selon la PAL

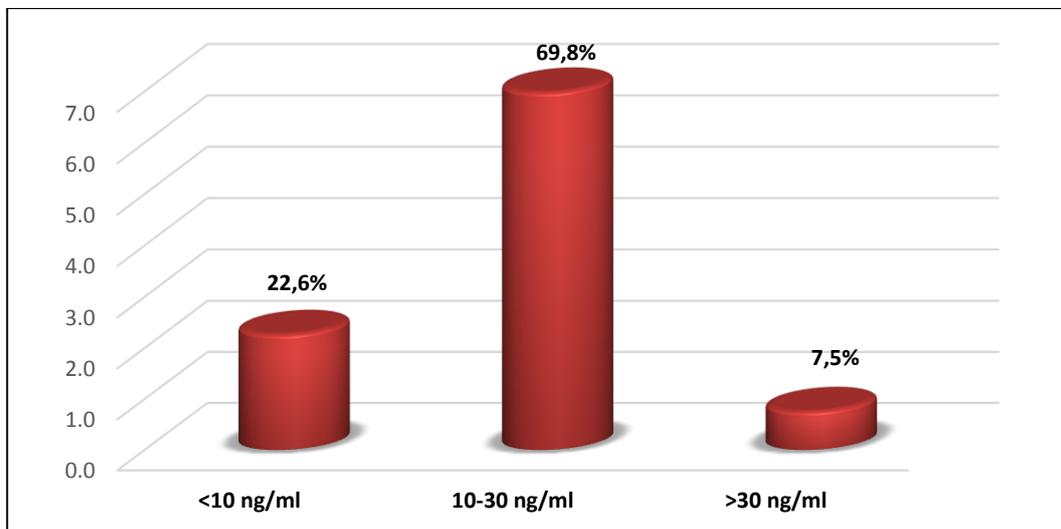


**Figure 47 :** Répartition des greffés selon la PAL.

Le taux sanguin moyen de la phosphatase alcaline totale était de  $170.74 \pm 494.84$  UI/l.

26 % des patients greffés avaient une concentration de la phosphatase alcaline totale supérieure aux limites normales, 68 % dans la fourchette des normes et 6 % inférieure aux valeurs limites.

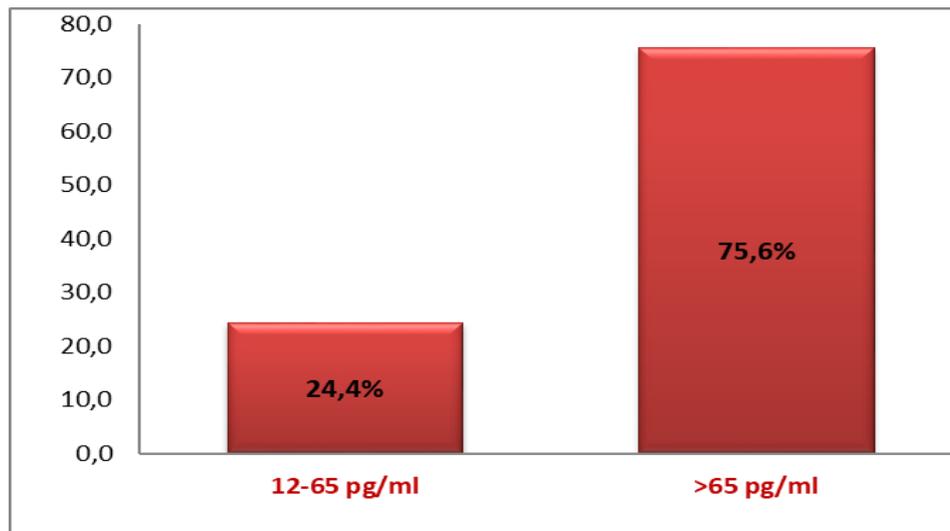
### II.4.4. Répartition des greffés selon les taux sanguins de vitamine D



**Figure 48 :** Répartition des patients selon les taux sanguins de vitamine D

69,8% des greffés avaient une insuffisance en vit D, 22,6% avaient une carence en vit D et seulement 7,5% avaient un taux normal.

#### II.4.5. Répartition des greffés selon les taux sanguins de la parathormone

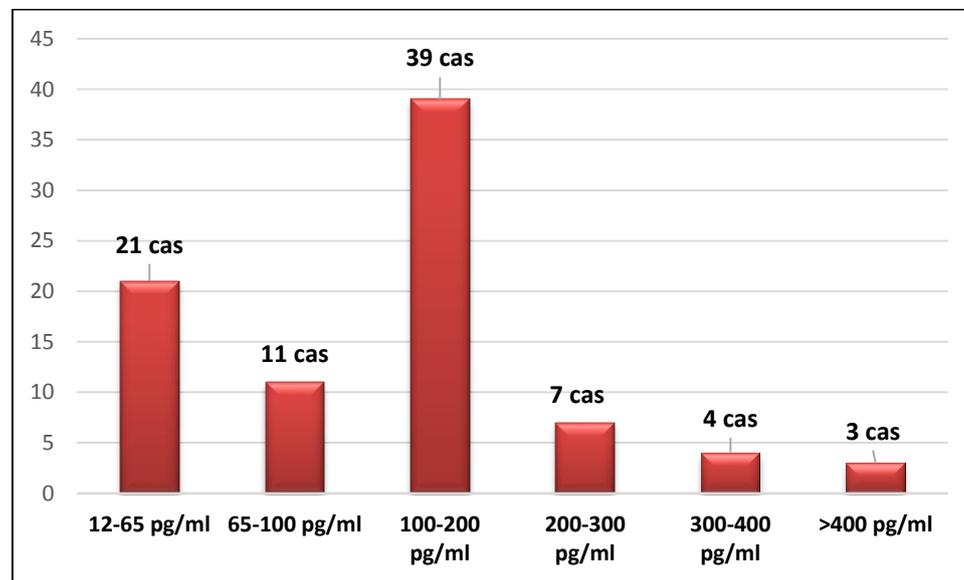


**Figure 49** : Répartition des patients selon les taux sanguins de la parathormone.

La valeur moyenne du taux sanguin de la parathormone chez les sujets greffés était de  $173,42 \pm 294,81$  pg/ml.

Sur 85 greffés, une PTH normale est retrouvée chez 22 greffés, alors qu'une PTH élevée (supérieur à 65pg/ml) était présente chez 63 patients (75%).

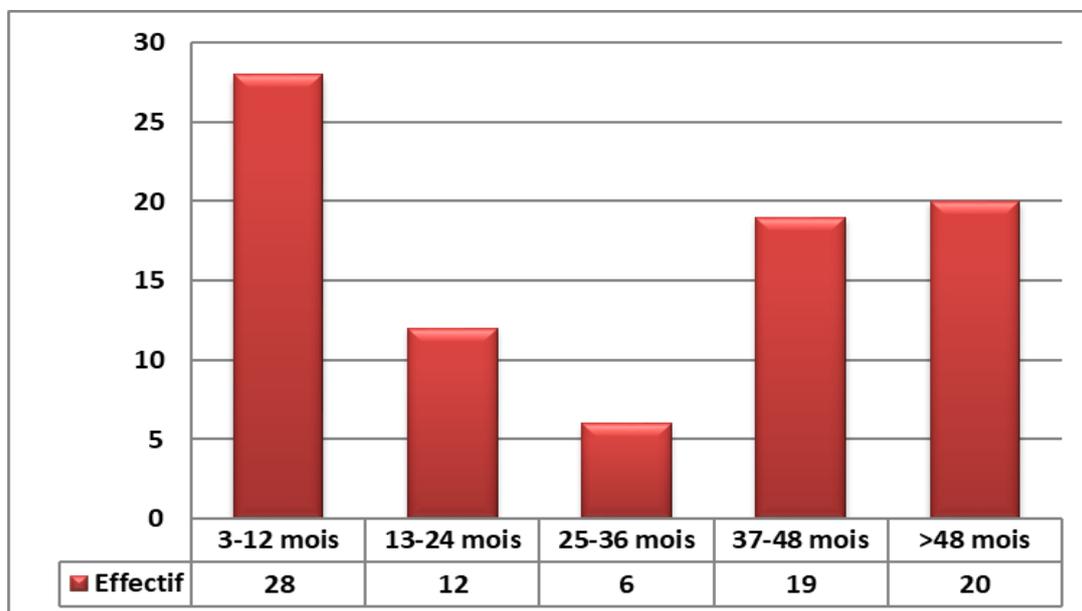
#### II.4.6. Classification de l'hyperparathyroïdie



**Figure 50** : Répartition des patients selon les valeurs de PTH.

Parmi les 64 greffés qui avaient une valeur de PTH supérieure aux normes de laboratoire, on note une hyperparathyroïdie modérée chez presque 50 greffés, soit une valeur de PTH entre 100 et 400 pg/ml, contre seulement 3 qui avaient une hyperparathyroïdie sévère soit la PTH supérieure à 400 pg/ml.

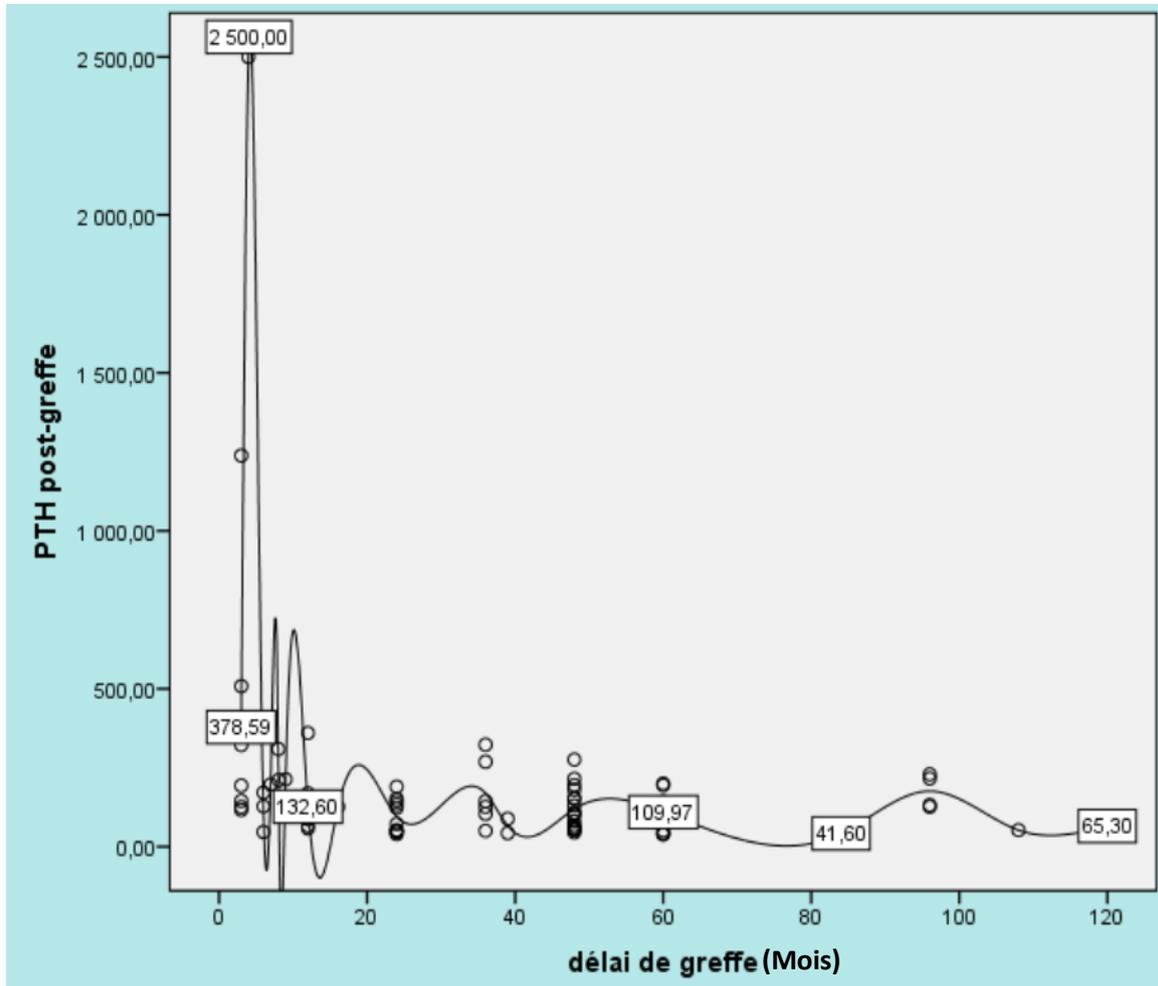
### II.4.7. Le Délai entre la date de greffe et le dosage de la PTH



**Figure 51** : Répartition des greffés selon le délai entre la date de greffe et le dosage de PTH.

Dans notre série, 20 patients avaient une durée plus de 4 ans entre la greffe et le dosage de la PTH, 19 entre 3 et 4 ans, 6 greffés entre 2 et 3 ans, 12 entre 1 et 2 ans, et 28 entre 3 et 12 mois.

#### II.4.8. Évolution des taux de PTH en post greffe



**Figure 52** : L'évolution des taux de PTH en post greffe

La répartition des taux sériques d'PTHi en post greffe a montré une distribution asymétrique, avec des valeurs élevées durant la première année avec un max de 2500 pg/ml, puis on note un déclin progressif au cours des années.

II.4.9. Distribution des valeurs de PTH avant et après la greffe

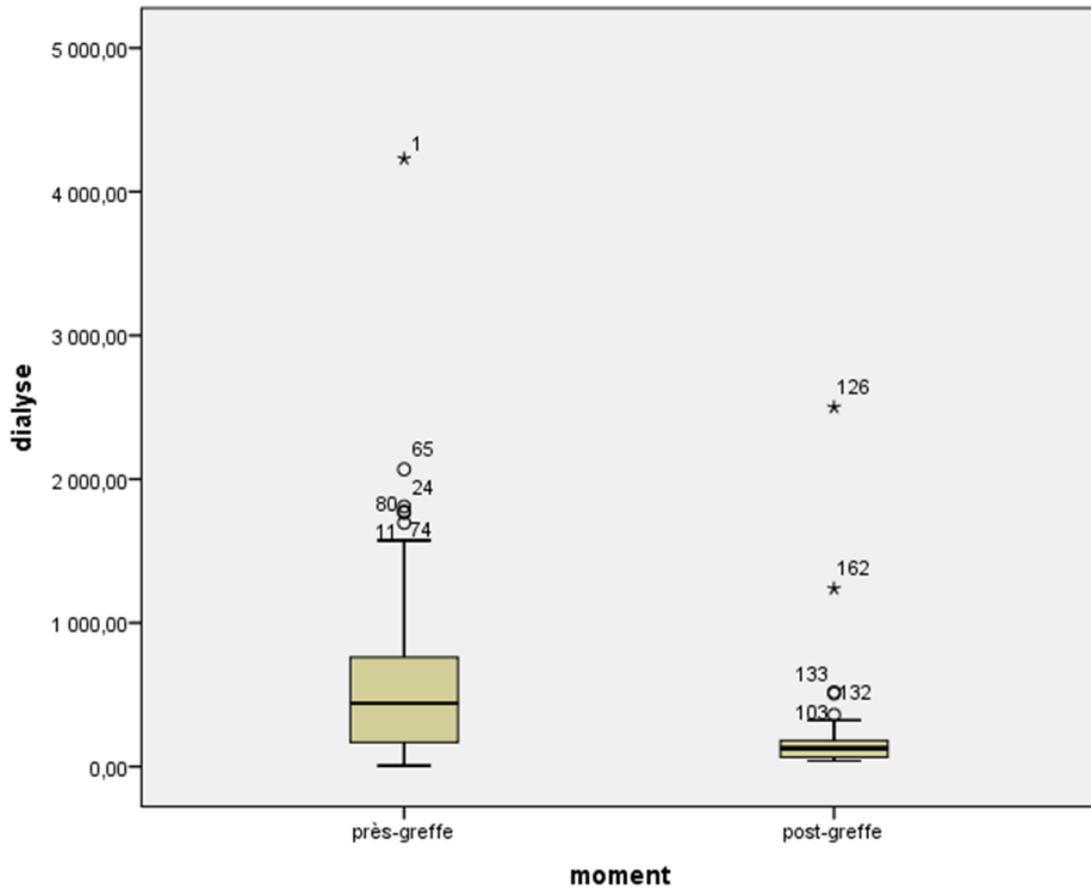
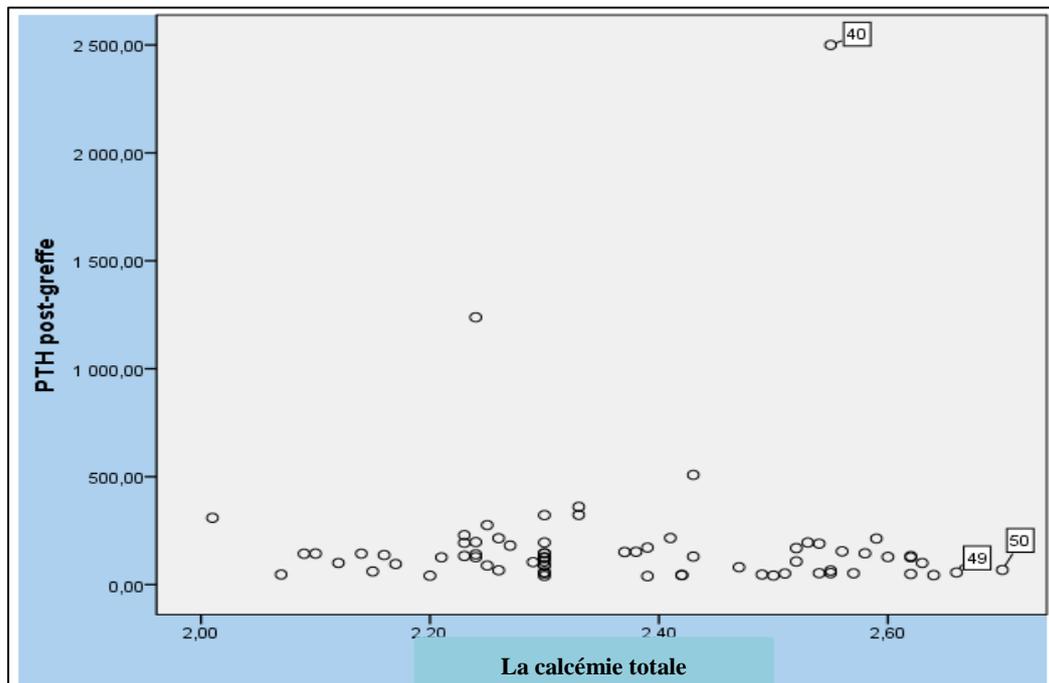


Figure 53 : Comparaison des valeurs de PTH avant et après la greffe

Les Taux sériques d'PTHi en pré-transplantation ont montré une dispersion asymétrique vers le coté supérieur avec une moyenne de 607,95 pg /ml et une grande variabilité des valeurs entre 6,55- 4229, tandis que les valeurs de PTH en post greffe sont peu variable avec une moyenne de 173,42 pg/ml et un étendu entre 39,21- 2500.

On note un déclin significatif dans les valeurs de la PTH entre les périodes pré et post greffe.

II.4.10. Répartition de la population selon les taux sanguins de la parathormone et de la calcémie

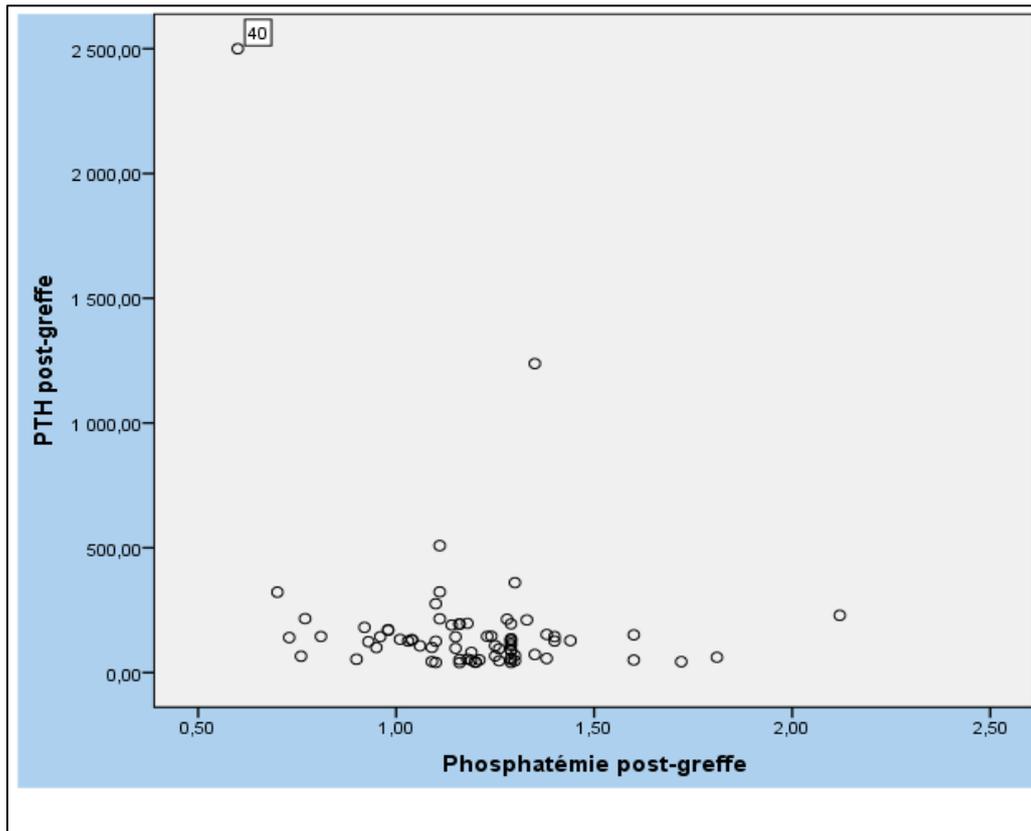


		PTH	
		PTH normal	PTH élevée
Calcémie	Calcémie basse	0	0
	Calcémie normale	21	62
	Calcémie élevée	0	2

**Figure 54 :** Les valeurs de PTH en fonction de la calcémie corrigée pour l'ensemble des greffés et tableau de contingence associés

Parmi les greffés, 21 avaient une calcémie et une PTH dans les normes, 2 avaient une calcémie et une PTH supérieures aux normes et 62 avaient une normo calcémie et une PTH élevée.

II.4.11. Répartition de la population selon les taux sanguins de la parathormone et la phosphatémie

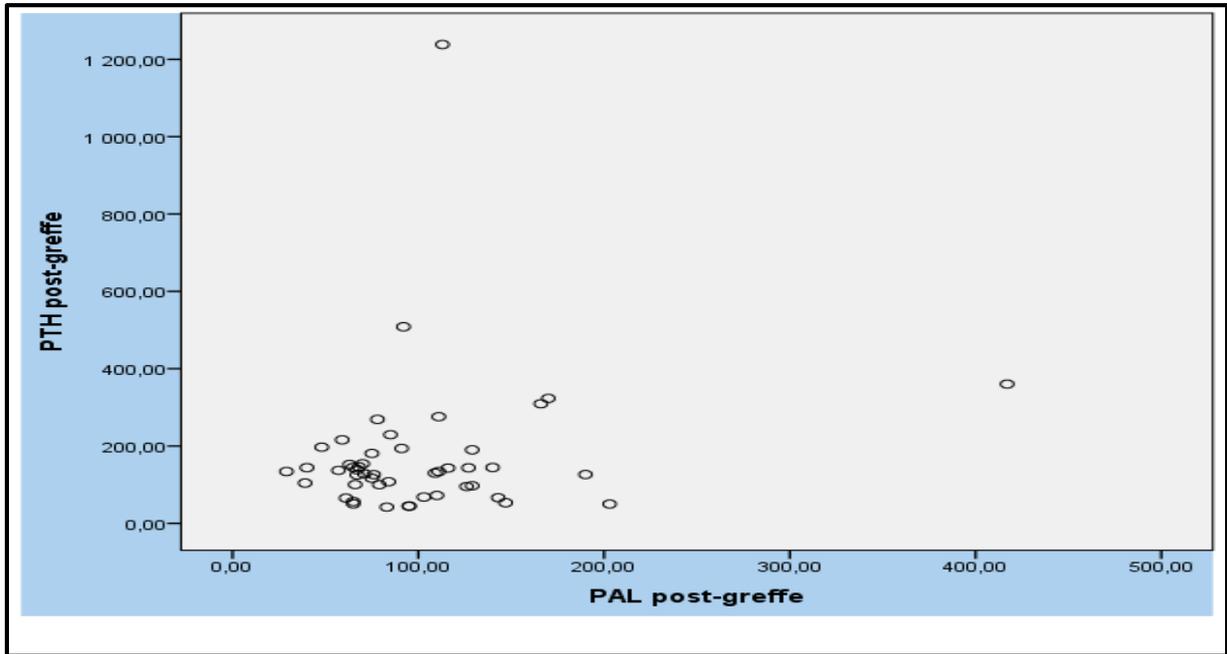


		PTH	
		PTH normal	PTH élevée
Phosphatémie	Phosphatémie basse	0	3
	Phosphatémie normale	21	61
	Phosphatémie élevée	0	0

**Figure 55 :** Les valeurs de PTH en fonction de la phosphatémie et tableau de contingence associés

Parmi les patients greffés seuls 3 présentaient une hypophosphatémie et une PTH élevée, et 61 avaient une phosphatémie normale et une PTH élevée.

II.4.12. Répartition de la population selon le taux sanguin de la parathormone et la PAL

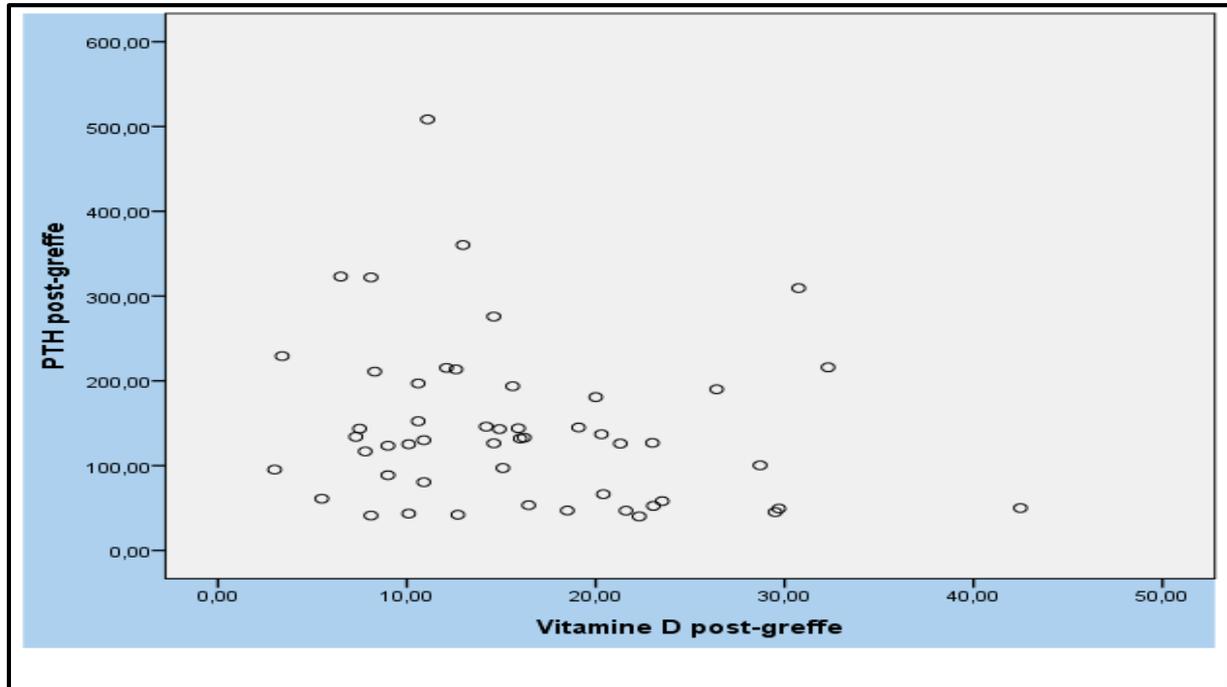


		PTH	
		PTH normal	PTH élevée
PAL	PAL basse	0	3
	PAL normale	5	28
	PAL élevée	2	11

**Figure 56 :** Les valeurs de PTH en fonction de la PAL totale et tableau de contingence associés

Parmi les patients greffés, 11 avaient une PAL et une PTH supérieures à la normale, 28 présentaient une valeur de PAL normale et une PTH élevée, et 5 avaient une PAL et une PTH dans les normes.

II.4.13. Répartition de la population selon le taux sanguin de la parathormone et la vitamine D



		PTH	
		PTH normal	PTH élevée
25-OH vitamine D	25-OH vitamine D en carence	2	10
	25-OH vitamine D insuffisant	10	30
	25-OH vitamine D normal	1	2

**Figure 57** : les valeurs de PTH en fonction de la vit D des greffés et tableau de contingence associés

Parmi les greffés seulement 01 avait une PTH et vit D dans les normes, 40 patients avaient un déficit en vit D avec PTH élevée vs 12 qui avaient un carence en vit D avec des taux de PTH normale.

**Tableau 7 :** L'évolution des paramètres du métabolisme phosphocalcique en post greffe

	Bilan à T <sub>0</sub>	3-12 mois	13-24 mois	25-36 mois	37-48 mois	>48 mois
<b>Effectif</b>	85	28	12	7	19	31
<b>PTH</b>	607.96 ± 678.49	291.12 <sup>a</sup> ± 488.06	98.4 <sup>b</sup> ± 51.89	169.51 ± 104.29	114.04 <sup>b</sup> ± 65.84	111.23 <sup>b</sup> ± 63.5
<b>Calcémie totale</b>	85.6 ± 14	89.6 <sup>a</sup> ± 13.2	90 ± 16.8	91.2 ± 11.6	96.8 ± 7.6	96.4 ± 9.2
<b>Phosphatémie</b>	91.25 ± 255.91	37.51 <sup>a</sup> ± 15.73	43.56 ± 21.47	37.51 ± 13.31	40.04 ± 20.57	36.60 ± 12.10
<b>PAL</b>	164.86 ± 152.60	320.7 <sup>a</sup> ± 842.86	121.57 ± 62.62	78.4 ± 53.84	92.5 ± 25.91	82.3 <sup>b</sup> ± 20.00
<b>Vitamine D</b>	/	18.77 ± 14.99	18.94 ± 11.90	12.33 ± 5.09	15.31 ± 8.27	15.06 ± 9.07
<b>DFG</b>	/	81.51 ± 36.85	70.82 ± 27.19	64.27 ± 21.26	78.87 ± 26.33	82.37 ± 36.00

NB : <sup>a</sup>P<0.05 vs Bilan T0 / \* <sup>b</sup>P<0.05 vs 0-12 Mois.

**Tableau 8 :** Les Corrélations significatives retrouvées dans notre étude

Corrélations	r	P	Signification
<b>PTH vs vit D</b>	0.290	0.041	S*
<b>PTH vs PAL</b>	0.843	0.000	S**
<b>PTH vs phosphatémie</b>	-0.234	0.030	S*
<b>PTH vs délai de greffe</b>	-0.222	0.040	S*
<b>Durée de dialyse vs calcémie corrigé</b>	0.371	0.002	S**
<b>DFG vs vit D</b>	0.399	0.004	S**
<b>Durée de dialyse vs vit D</b>	0.348	0.019	S*
<b>DMO vs vit D</b>	0.999	0.000	S**
<b>Délai de greffe vs PAL</b>	-.0333	0.020	S*
*la corrélation est significative au niveau 0,05 (bilatérale)			
**la corrélation est significative au niveau 0,01 (bilatérale)			

### II.5. Données radiologiques

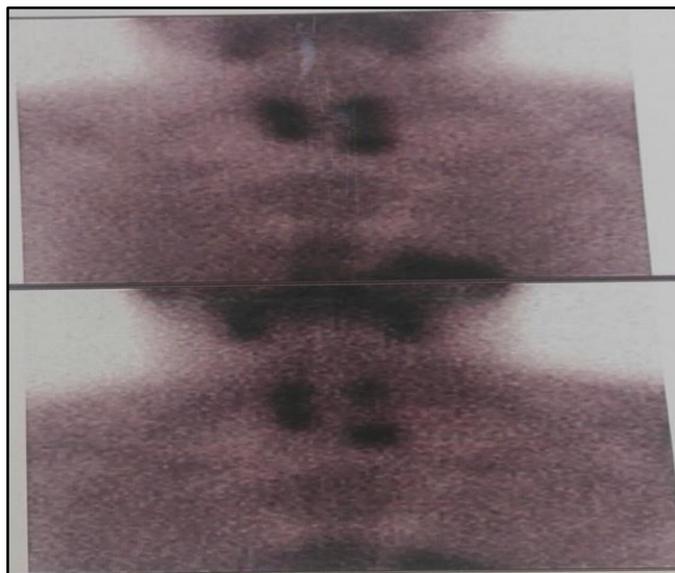
#### II.5.1. Radiographie standard



**Figure 58** : ostéonécrose de tête fémorale gauche chez un greffé de 41 ans traité par prothèse

#### II.5.2. Scintigraphie parathyroïdienne

La scintigraphie parathyroïdienne au  $^{99}\text{Tc}$ -MIBI (la sesta-MIBI marqué au technétium métastable) a été réalisée seulement chez 1 greffé qui avait une valeur de PTH supérieure à 2500pg/ml, elle a objectivé un aspect scintigraphique en faveur de glande parathyroïde pathologique (quatre glandes hyperplasiques).



**Figure 59** : Image scintigraphique des glandes parathyroïdiennes hyperplasiques.

II.5.3. Répartition des patients récemment greffés selon les résultats de DMO

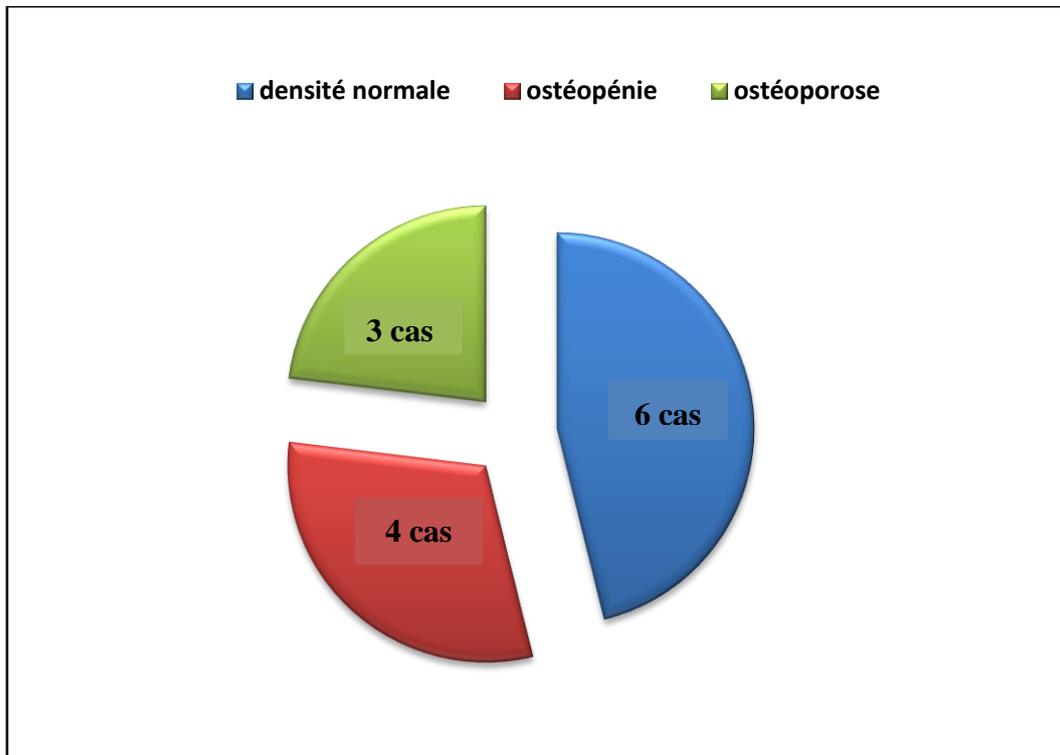
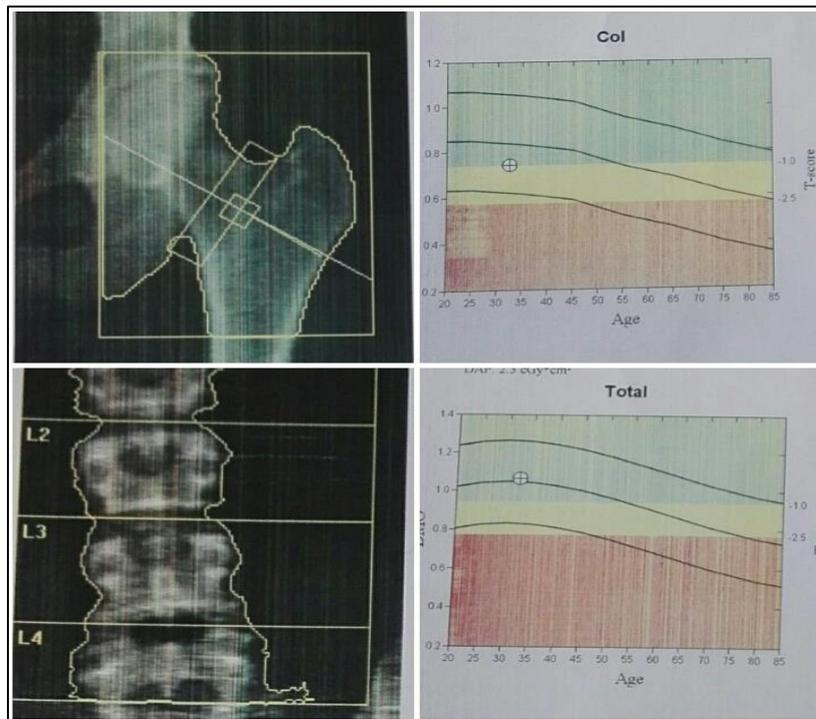


Figure 60 : Répartition des greffés selon les résultats de la DMO

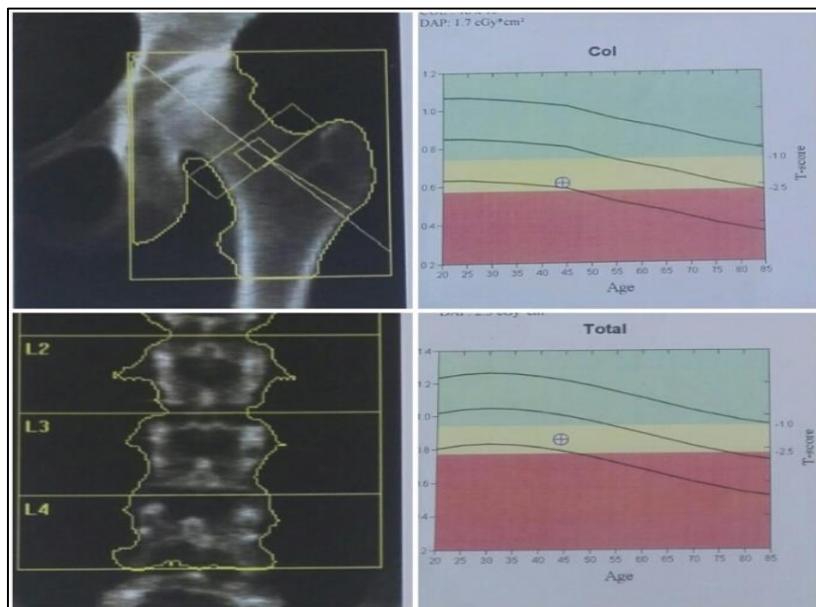
La DMO réalisé chez 13 patients greffés depuis moins de 18 mois, a montré la présence d’une ostéoporose chez 3 greffés, une ostéopénie chez 4 et une densité normale chez 6 greffés.

Tableau 9 : Répartition des greffés selon les résultats de la DMO en fonction de la localisation osseuse.

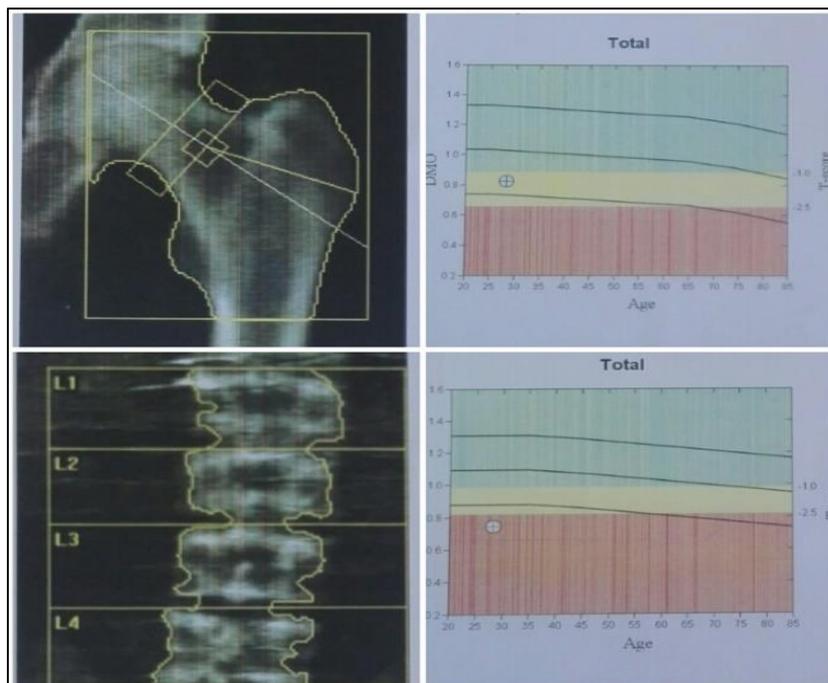
	Densité normale		Ostéopénie		Ostéoporose	
	Rachis lombaire	Fémur	Rachis lombaire	Fémur	Rachis lombaire	Fémur
Effectif(13)	5	6	4	5	3	1



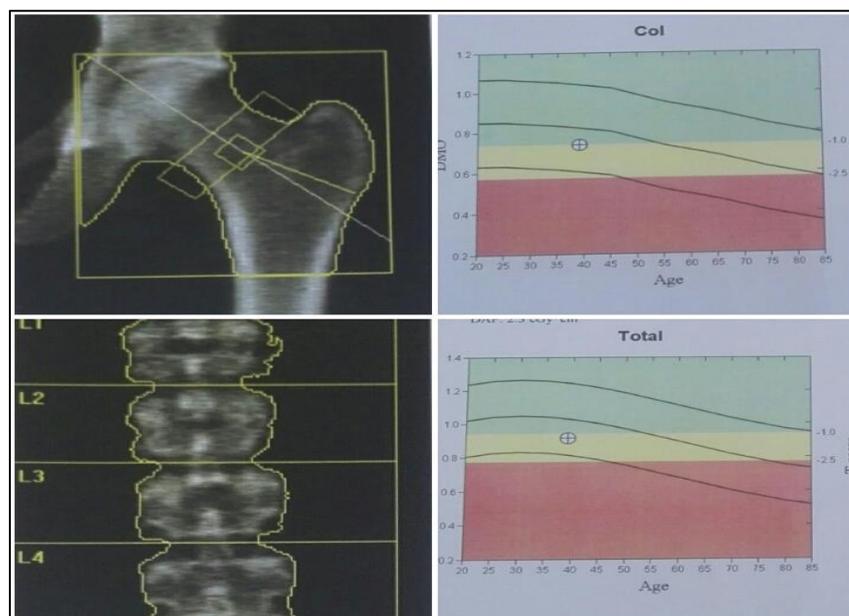
**Figure 61 :** Résultat de DXA normale, au niveau de rachis lombaire et au niveau de la hanche gauche selon la classification OMS.



**Figure 62 :** Résultat de DXA pathologique : ostéopénie au niveau de rachis lombaire et au niveau de la hanche gauche selon la classification OMS.



**Figure 63 :** Résultat de DXA pathologique : ostéoporose au niveau de rachis lombaire et une ostéopénie au niveau de la hanche gauche selon la classification OMS.



**Figure 64 :** Résultat de DXA pathologique : ostéopénie au niveau de rachis lombaire et normal au niveau de la hanche gauche selon la classification OMS.

II.5.4. Répartition des greffés selon les résultats de la DMO en fonction de l'Age

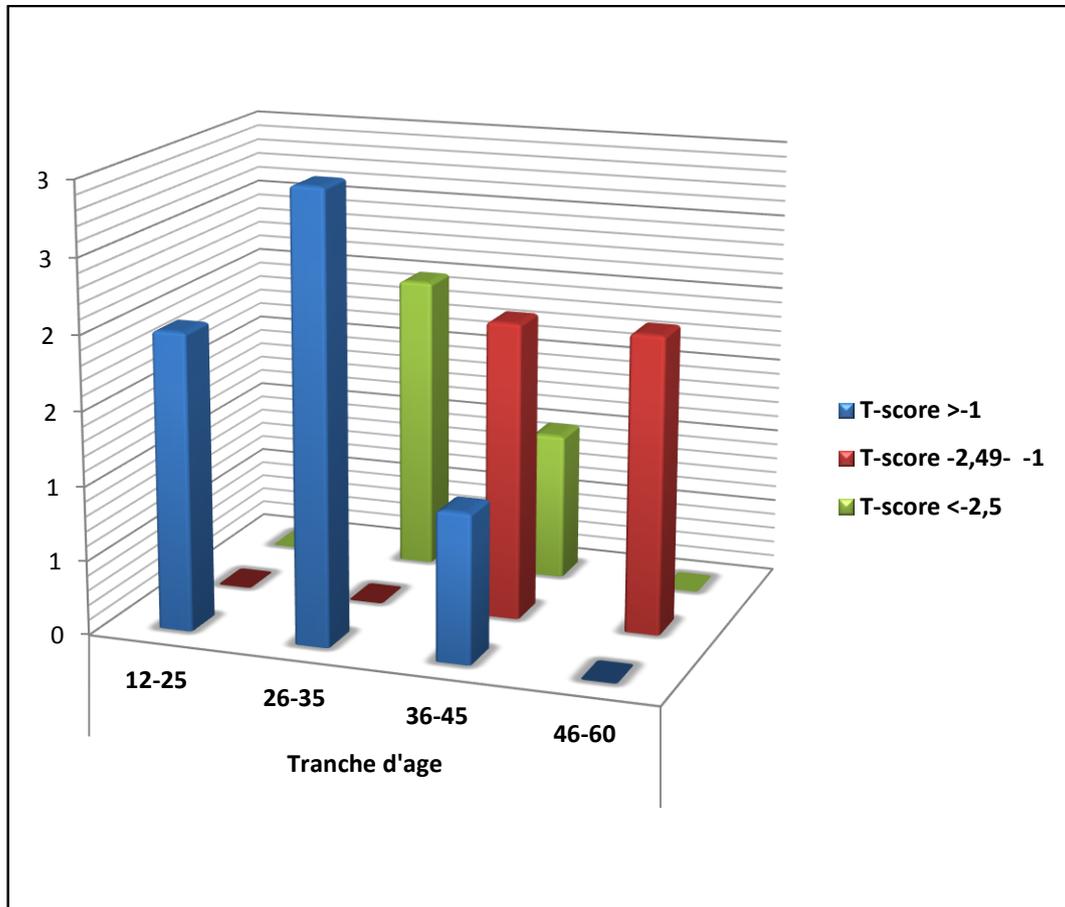
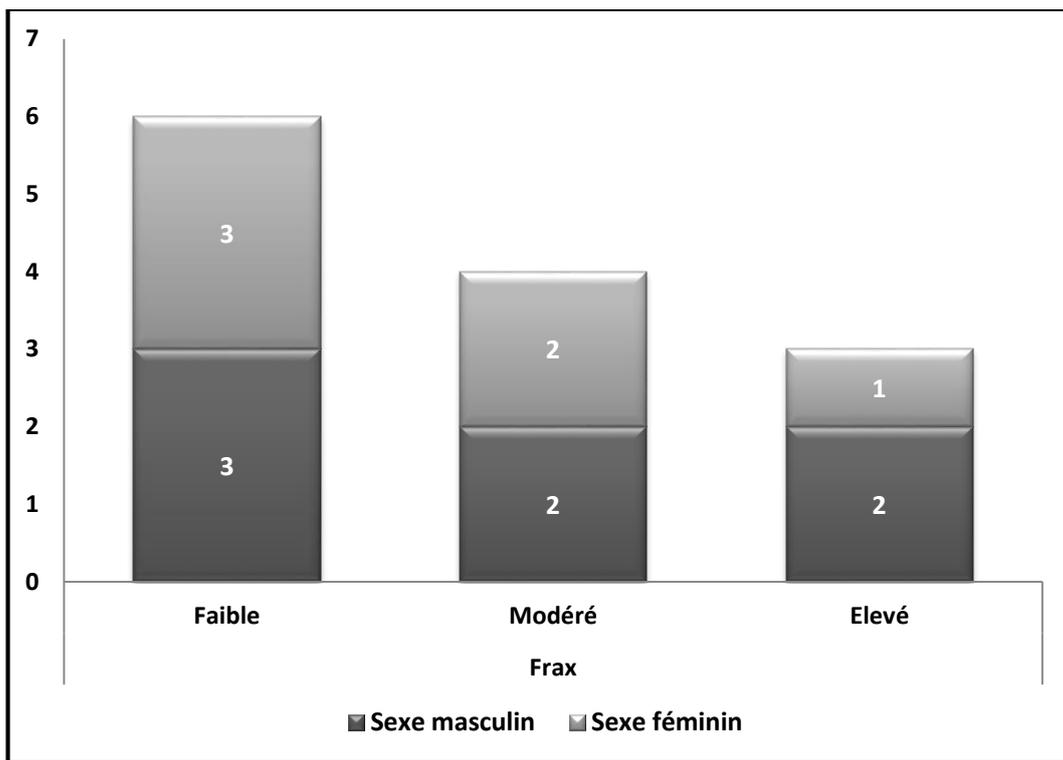


Figure 65 : Répartition des greffés selon les résultats de la DMO en fonction de l'Age

Les patients avec ostéopénie avaient un âge entre 36-60 ans (n=4), l'ostéoporose était présente chez 3 greffés qui avaient un âge entre 26-45 ans et les greffés qui présentaient une densité normale avaient tous un âge inférieurs à 45 ans.

### II.5.5. Répartition des greffés selon le FRAX en fonction de sexe



**Figure 66** : Répartition des greffés selon le FRAX en fonction du sexe

Le risque fracturaire à 10 ans selon l’outil FRAX était trouvé : élevé chez 3 greffés (deux hommes et une femme), modéré chez 4 (deux hommes et deux femmes) et faible chez 6 greffés (trois femmes et trois hommes).

---

# Discussion

## Discussion

---

C'est une étude transversale descriptive réalisée dans le service de Néphrologie du CHU de Tlemcen pendant une période allant de septembre 2018 à mai 2019. L'échantillon comprend 85 patients, greffés et suivis au niveau du CHU.

L'âge moyen est de  $34,67 \pm 11,06$  ans avec des extrêmes d'âges allant de [12 à 59 ans].

Les patients de notre étude sont relativement plus jeunes que ceux de **Pieter Evenepoel**, du centre hospitalier Leuven en Belgique dont l'âge moyen était de  $48,9 \pm 13,3$  ans (109), et ceux de **THOMAS Stehlé**, à l'hôpital Saint-Louis à Paris où l'âge moyen était de  $48,5 \pm 12,1$  ans (110).

Une proportion importante d'homme (66 % contre 34 %) a été retrouvée dans notre série, ce qui est comparable avec l'étude d'Evenepoel où une prédominance masculine a aussi été retrouvée (57,95% Vs 42,04%). Par contre l'étude de **Thomas** a rapporté une proportion importante de femmes (45 % vs 37,7 %).

Dans notre étude 65 % des patients étaient sous hémodialyse, contre 25% sous dialyse péritonéale et 8% des patients ont bénéficiés d'une greffe préemptive. Dans l'étude de Evenepoel et al, 91.8% des patients étaient sous hémodialyse, 7,31 % sous dialyse péritonéale et 1,39 % greffés en préemptif (**109**).

Dans notre étude la majorité des étiologies à l'origine de l'insuffisance rénale chronique terminale étaient indéterminées (77% des cas). Dans l'étude d' Evenepoel ,l'IRC était de cause indéterminée chez seulement 19,74% (**109**).Ceci est lié au recours tardif des urémiques aux néphrologues chez nous et un meilleur dépistage de l'IRC dans les pays développés .

L'hypertension artérielle est la complication métabolique la plus fréquemment retrouvée chez nos patients (30% des cas). Le diabète sucré était présent chez 23% des patients et la dyslipidémie chez 14% d'entre eux. Ces complications sont principalement dues à la prise du traitement immunosuppresseur.

La majorité des greffés (83%) étaient sous triple association d'immunosuppresseurs incluant : tacrolimus, corticoïde et mycoférolate mofétil. Cette association apparaît bénéfique pour diminuer le risque de rejet.

On ce qui concerne le bilan biochimique, dans notre travail l'HPT définie par un taux de PTH supérieure à 65 pg/ml , était présente dans 75.6 % des cas, légère chez 11% , modérée chez 50 % et sévères chez 3% des greffés .Ces résultats sont comparable à ceux de l'étude de Evenepoel où l' HPT était légère dans 23% des cas, modérée dans 33% des cas et sévère dans 4.2% des cas (**109**) .

Les taux sériques d'PTHi de nos greffés ont baissé de façon progressive et significative après la transplantation par rapport à la période de dialyse, passant d'une moyenne de 607.96 pg/ml à une moyenne de 173.42 pg/ml. La plus grande baisse a été observée au cours de la première année passant d'une moyenne de 607.96pg/ml à une moyenne de 291.12 pg/ml soit un taux d'abaissement de 52,11%, cependant les taux de PTH sont restés supérieures aux normes de laboratoire chez 89.28% des greffés. Ce qui n'est pas comparable avec l'étude de **Evenepoel**

## Discussion

---

(en 2009) **(111)** qui a montré que 17 à 30 % des patients avaient un PTH élevée à un an de la transplantation, et l'hyperparathyroïdie a persisté après 4-5 ans malgré une fonction rénale correcte.

Cette persistance de l'hyperparathyroïdie peut s'expliquer par plusieurs facteurs : une malabsorption digestive du calcium secondaire à la prise de corticoïdes, une hyperplasie nodulaire des glandes parathyroïdes responsable d'une hyperparathyroïdie autonomisée **(112)**. En effet, dans notre étude une scintigraphie faite chez un greffé à 3 mois de la greffe ; qui avait un taux de PTH>2500pg/ml, a montré une hyperplasie des quatre glandes parathyroïdiennes.

La durée de l'insuffisance rénale et de la dialyse sont aussi des facteurs prédictifs de la persistance d'une hyperparathyroïdie après la greffe, cependant dans notre étude cette corrélation n'a pas été retrouvée.

La calcémie totale dans notre étude était normale ou normale haute dans 97,6% des cas, et élevée chez 02 patients, mais il faut noter que la calcémie totale est moins sensible que la calcémie ionisée pour dépister une hypercalcémie. En effet la balance entre la fraction libre et les fractions liées de la calcémie sont dépendantes essentiellement de la protidémie et du pH, qui sont-elles mêmes souvent anormales après la transplantation. Les formules de correction de la calcémie utilisant l'albuminémie sur-corrigent souvent la valeur de calcémie, et ne prennent pas en compte la réserve alcaline. Dans l'étude prospective de Evenpoel et al de 2010, portant sur 268 transplantés, la prévalence de l'hypercalcémie définie par une calcémie ionisée supérieure à 1,29 mM était de 57 et 45 % à 3 mois et à 12 mois, alors qu'en utilisant la calcémie totale près de 80 % des patients à M3 étaient considérés comme normocalcémiques **(113)**.

On a trouvé une augmentation significative des taux de calcium entre la périodes pré-greffe et la première année allant d'une moyenne de 2.14 mmol/l à une moyenne de 2,24 mmol/l ,ce qui est comparable aux résultats de l'étude d'Evenpoel (2004) qui a retrouvé une normalisation de la calcémie durant la première année post greffe **(109)**.La restauration de la calcémie en post greffe peut être due à la résorption de calcifications extra-squelettiques et à la récupération progressive de l'activité normale de la PTH après transplantation **(114)**.

Dans notre série, 82 patients greffés avaient une phosphatémie normale, et 3 greffés avaient une hypophosphatémie durant la première année. Cette hypophosphatémie après transplantation immédiate résulte principalement d'une diminution de la réabsorption tubulaire de phosphate .En effet, le rein greffé est sensible à l'action phosphaturique de la PTH .La persistance d'un taux élevé de FGF23, la thérapie par des stéroïdes et / ou des diurétiques sont aussi impliqués dans la pathogenèse de la phosphaturie exagérée suite à une transplantation rénale **(106)**. Dans l'étude d'Evenpoel 39.7 % des patients avaient une hypophosphatémie dans la première année, ce qui n'est pas comparable avec les résultats de notre étude ou seulement 3.5% des patients avaient une hypophosphatémie.

On a trouvé une baisse significative des taux de la phosphatémie entre la périodes pré-greffe et la première année allant d'une moyenne de 2.92 mmol/l à une moyenne de 1.24 mmol/l , ce qui concorde avec les résultats d'Evenpoel (2004) qui a retrouvé une normalisation de la phosphatémie durant la première année post greffe **(109)**.

## Discussion

---

Le diagnostic d'hyperparathyroïdie tertiaire en post-transplantation rénale est évident lorsque l'élévation de la PTH est associée à une hypercalcémie. Toutefois le trouble peut être fréquemment méconnu. C'est notamment le cas lors d'une hypercalcémie modérée à PTH inadaptée ou lorsque la PTH est modérément augmentée avec une calcémie normale haute. Dans notre travail, seuls 2 patients soit 2,3% avaient une HPT hypercalcémique (calcémie totale). Or dans l'étude de Thomas, une HPT hypercalcémique (calcémie ionisée) a été retrouvée chez 15% des patients durant la première année, cette différence est probablement liée au dosage de la calcémie qui plus sensible lorsqu'on dose la calcémie ionisée et non la totale

Les conséquences de cette sécrétion persistante de PTH et de l'inadéquation des taux sériques de calcium et de phosphate sont osseuses et extra-osseuses. L'atteinte osseuse se manifeste par des douleurs et une augmentation du risque fracturaire, éventuellement associée à une ostéomalacie. Parmi les différents marqueurs du remodelage osseux, les phosphatases alcalines totales sont augmentées en cas d'hyperparathyroïdie mal contrôlée **(115)** ; En effet une forte corrélation positive a été retrouvée dans notre étude entre la PAL et les taux de PTH ( $P=0.000$  et  $r=0.843$ ) **(115)** **(111)**.

Dans notre série, la phosphatase alcaline sérique a augmenté de manière significative durant la première année passant d'une moyenne de 164.86 UI/l à une moyenne de 320.7 UI/l puis un abaissement progressif et significatif a été noté à partir de 48 mois passant à une moyenne de 82.3 UI/l. Ces résultats sont comparables avec ceux de l'étude d'Evenpoel (2004) **(109)**. On peut expliquer l'augmentation de la PAL dans la première année post-greffe par l'instauration d'un traitement immunosuppresseur à forte dose qui a un impact direct sur le remodelage osseux induisant une perte osseuse, par conséquent une élévation des taux de la phosphatase alcaline **(116)**.

Concernant les taux de la 25-OH vitamine D, 22,6% des greffés avaient un déficit en vit D, 69,8% des greffés avaient une insuffisance, et seulement 7,5% avaient un taux normal. Ces résultats sont comparables avec ceux de l'étude de **Timalsina et al. (2018)** qui a trouvé que 18,8% des greffés avaient un déficit, 53,8% avaient une insuffisance et 27% avaient des taux normaux en 25-OH vitamine D **(117)**. Plusieurs facteurs concourent à la pérennisation ou à l'aggravation de l'insuffisance en vitamine D après une transplantation rénale parmi lesquels: la diminution de l'exposition solaire recommandée aux patients transplantés, la persistance d'une sécrétion inadaptée de FGF23 et la prise de corticoïdes qui stimulent la 24-hydroxylase; enzyme qui catabolise la 25(OH) vitamine D **(117)**.

Parmi les greffés, 40 avaient une carence en vit D avec PTH élevée, Vs 12 qui avaient une carence en vit D avec des taux de PTH dans les normes. En effet, la sécrétion de PTH peut être stimulée par une production insuffisante de calcitriol après la transplantation malgré une restauration correcte du DFG. Un déficit en 25-OH vit D et la diminution de l'expression des récepteurs sensibles de vitamine D ont été impliqués dans la pathogenèse de l'hyperparathyroïdie persistante après la transplantation rénale **(112)**. En effet une corrélation négative a été retrouvée dans notre étude entre la PTH et la VIT D ( $P=0.031$  et  $r=-0.299$ ).

## Discussion

---

Dans notre série, 36 patients qui étaient au niveau des articulations dans 24,5 % des cas et la survenue de crise douloureuse provoquée par l'effort étaient trouvés chez 22 greffés. Alors que deux greffés de notre série avaient présenté.

Les données de la littérature ont montré que la survenue de complications osseuses et articulaires était fréquente après une transplantation rénale. Elles peuvent avoir de multiples causes, parmi lesquelles l'état osseux avant la transplantation et les complications iatrogènes des traitements utilisés (115). En effet, dans notre série, 02 patients ont présenté des fractures spontanées et un patient, une ostéonécrose des deux têtes fémorales

Dans notre étude, 42,3% des patients qui étaient sous anticalcineurine, présentaient des douleurs osseuses. En effet, un syndrome douloureux des épiphyses des membres inférieurs a été rapporté chez les transplantés rénaux traités par inhibiteurs de la calcineurine, dont la physiopathologie reste obscure (118), le tableau clinique comporte des douleurs au niveau des genoux, des chevilles, des pieds, des épaules et des poignets, souvent bilatérales, survenant précocement (6 premiers mois) après la greffe (115).

La DMO réalisée chez nos patients récemment greffés, de 3 mois jusqu'au 18 mois (n=13) a montré la présence d'une perte osseuse au niveau de rachis lombaire de type ostéoporose dans 23% des cas (3 greffés sur 13) et d'ostéopénie dans 30 % des cas (4/13). Au niveau de fémur une ostéoporose notée dans 7% des cas et ostéopénie dans 38 % (5/13) des cas. La densité était normale chez 6 greffés. Le risque fracturaire était élevé chez 3 greffés, modéré chez 4 et faible chez 6 greffés. Nous avons trouvé une forte corrélation positive entre la DMO de rachis lombaire et la vitamine D ( $P=0.000$  et  $r=0.999$ ). En effet plusieurs facteurs peuvent expliquer les fractures et la diminution de la DMO, parmi lesquels : l'âge avancé, la carence en calcium alimentaire, la sédentarité, l'usage excessif de tabac et d'alcool et une carence en vitamine D (115).

Ces résultats sont comparables avec celles de l'étude de **G. Alis** et al en 2017 dans le centre de transplantation, Université Acibadem, à Istanbul en Turquie ; qui avait rapporté, une ostéoporose au niveau lombaire chez 22% des patients soit 24 patients /109 et fémorale chez 15.5% soit 17/109 et une ostéopénie lombaire chez 45.8% soit 50/109 et fémorale chez 52.2% soit 57/109) et la présence d'une corrélation positive entre T score lombaires et le 25 OH vit D (119).

Plusieurs études, ont évalué la cinétique de la perte osseuse après transplantation rénale. **V.M. Brandenburg** et al. ont rapporté que la perte osseuse lombaire était très rapide après la transplantation dans les 6 premiers mois. Ce qui concorde avec les résultats trouvés dans notre étude où 54% (soit 7/13) des patients récemment greffés avaient une déminéralisation au niveau lombaire.

Cette perte osseuse précoce n'est pas constante, mais touche 40 à 90 % des greffés rénaux. La perte osseuse des greffés rénaux est associée à une augmentation de la prévalence des fractures. Le risque de fractures est supérieur après transplantation rénale (0,032 fracture/patient/an) par rapport au risque rapporté en hémodialyse (0,012 fracture/ patient/ an). En effet dans notre étude 53,8% de nos patients présentaient un risque fracturaire modéré à élevé.

## Discussion

---

Tous nos patients ont reçu en péri et post greffe immédiat, de fortes doses de corticoïdes. L'immobilisation inhérente à la période post- greffe immédiate, ainsi que les doses élevées de corticoïdes aggravent les lésions osseuses préexistantes. Les corticostéroïdes, en plus de diminuer l'absorption digestive de calcium, diminuent le recrutement ostéoblastique, favorisent l'apoptose des ostéoblastes et des ostéocytes matures, et inhibent la synthèse de collagène de type 1. Ils augmentent également la résorption osseuse en stimulant l'activité ostéoclastique contribuant à l'aggravation ou à l'apparition d'une MOATR.

**M. Caglar et al.** rapportent que la prévalence des fractures est plus élevée si la DMO lombaire est basse (10 à 15 % de fractures en cas de DMO lombaire  $< 0,51 \text{ g/c m}^2$ ) que si elle est normale (3 % en cas de DMO lombaire  $> 0,83 \text{ g/c m}^2$ ) (115). Ce qui est comparable avec nos résultats ou les patients qui avaient un T score inférieure à -2.5 présentaient tous un risque fracturaire élevé.

La perte osseuse et le risque accru de fracture ont aussi été rapportés par plusieurs auteurs car après la greffe, il persiste souvent une hyperparathyroïdie d'importance variable. Certains auteurs ont voulu y voir un facteur pathogénique de la perte osseuse après transplantation, constatant une corrélation entre le taux de PTH après transplantation et la perte osseuse précoce. C'est le cas de l'étude de **G. Allis et al** qui ont rapporté une corrélation négative importante entre PTH et les T score de fémur et de la colonne lombaire ( $P= 0.013$  et  $P= 0.033$  respectivement) (119). Cependant d'autres auteurs n'ont pas observé cette relation (120) (121).

Dans notre étude, aussi, aucune corrélation n'a été retrouvée entre DMO et PTH et cela peut être justifié par le nombre limité des patients qui avaient bénéficié de DMO.

- **Les limites de l'étude :**

- L'évaluation de l'activité physique des patients greffés malgré son implication primordiale dans le métabolisme minéral et osseux.
- La quantification des apports alimentaires en phosphore et en calcium chez les greffés.
- Dosage de marqueurs biochimiques du remodelage osseux tels que les marqueurs d'ostéorésorption (CTX1 et Déoxy) et les marqueurs d'ostéoformation (Ostéocalcine et PALO).
- Dosage du FGF-23.
- L'évaluation de l'atteinte osseuse chez les anciens greffés, dont le délai post greffe était supérieur à 18 mois par manque d'évaluation de la DMO.
- Le dosage de la calciurie et phosphaturie sur les urines des 24h

---

# Conclusion

La réalisation le plus précocement possible d'une transplantation rénale, est considérée comme le moyen le plus efficace pour corriger l'ensemble des perturbations du métabolisme phosphocalcique chez les insuffisants rénaux chronique, cependant les résultats de notre étude sur les troubles minéraux et osseux en post-greffe rejoignent, celles rapportées dans d'autres séries, confirmant que la transplantation rénale n'est pas nécessairement le "traitement idéal" pour corriger ces troubles.

Au terme de notre travail , qui a porté sur 85 patients greffés et suivaient au niveau de service de Néphrologie du CHU Tlemcen, on a noté une prévalence élevée de l'hyperparathyroïdie dans cette population malgré l'absence d'altération du DFG ,

Actuellement, l'atteinte osseuse et phosphocalcique du patient transplanté ne peut plus être ignorée, car elles peuvent engendrer des complications osseuses tels que les douleurs ,les fractures spontanés ,l'ostéopénie et l'ostéoporose qui mettent en jeu le pronostic fonctionnel et des calcifications extra squelettiques qui mettent en jeu le pronostic vital de ces patients

Nous avons retrouvé une forte corrélation entre la carence en Vitamine D et les taux élevés de PTH d'où l'intérêt de dépister et de corriger le déficit en vitamine D et de privilégier les protocoles d'immunosuppression épargneurs de corticoïdes .

Chez les patients à risque osseux particulier, par exemple ceux avec une DMO pathologique, ceux aux antécédents de fractures ou ceux recevant de fortes doses de corticoïdes, une surveillance précoce et régulière du bilan phosphocalcique et osseux est recommandé.

Il serait souhaitable de créer une collaboration entre Néphrologues, Rhumatologue et Pharmaciens biochimistes pour une meilleure prise en charge de ces troubles

### Bibliographie :

1. **Coulibaly G., Kabore G.E. et al.** *Medecine et Santé Tropicales* 2013 ; 23 : 193-196.
2. **P. Pillot, F. Kleinclauss.** *Progrès en urologie* (2009) 19, 254—259.
3. **Courbebaisse M, Souberbielle JC, Thervet É.** Effets osseux et extra-osseux potentiels de la vitamine D après transplantation rénale. 2011;8.
4. **Brown EM, MacLeod RJ. Brown EM, MacLeod RJ.** Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signalling. *Physiol Rev* 2001;81:239–97. 2001;
5. **Courbebaisse M, Souberbielle J-C.** Équilibre phosphocalcique : régulation et explorations. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2011 2011/04/01;/7(2):118-38.
6. **Pierre Valdiguié, Marie-Laure Solera, France de la Farge, Michel Lagente, Jacques de Graeve, Thierry Levade et al.** *Biochimie clinique*, 2<sup>em</sup> édition .N° d’Imprimeur : 51134 - Dépôt légal : novembre 2000.
7. **Docteur Guillaume JEAN.** *Troubles du métabolisme minéral dans la Maladie Rénale Chronique*; Centre NephroCare Tassin-Charcot. 1974;
8. **Peacock M.** Calcium metabolism in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5 Suppl 1:S23-30.
9. **Riccardi D, Brown EM.** Physiology and pathophysiology of the calcium-sensing receptor in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010;298:F485-99.
10. **Courbebaisse M, Souberbielle J-C.** Équilibre phosphocalcique : régulation et explorations. *Néphrologie Thérapeutique* [Internet]. avr 2011 [cité 26 sept 2018];7(2):118-38. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1769725510002567>
11. **Prie D, Urena Torres P, Friedlander G.** Latest findings in phosphate homeostasis. *Kidney Int* 2009;75:882-9.
12. **Marie Courbebaisse, Jean-Claude Souberbielle.** équilibre phosphocalcique : régulation et explorations. In *Service de néphrologie et dialyses, hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France*; 2011. p. 21.
13. **Marion Vallet , Ivan Tack.** *Physiologie du calcium et des phosphates, Revue du rhumatisme monographies* 79 (2012) 203–209.
14. **Lienhardt A, Bai M, Lagarde JP, Rigaud M, Zhang Z, Jiang Y, et al.** Activating mutations of the calcium-sensing receptor: management of hypocalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5313–23.
15. **Vallet M, Tack I.** *Physiologie du calcium et des phosphates. Rev Rhum Monogr* [Internet]. sept 2012 [cité 26 sept 2018];79(4):203-9. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S187862271200063X>

## Bibliographie

---

16. **TOPPETS V, PASTORET V, DE BEHR V, ANTOINE N, DESSY C. GABRIEL A.**Morphologie, croissance et remaniement du tissu osseux.2004, 148, 1-13.
17. **PJ Marie.**Physiologie du tissu osseux, *Immunoanal Biol Spc* (1992) 36, 17-24.
18. **Marie-Laure Solera, Michel Lagente, Jacques de Graeve, Thierry Levade.** *Biochimie clinique*. 2000. 356 p.
19. **Cianciolo G, Galassi A, Capelli I, Angelini ML, La Manna G, Cozzolino M.** Vitamin D in Kidney Transplant Recipients: Mechanisms and Therapy. *Am J Nephrol* [Internet]. 2016 [cité 13 nov 2018];43(6):397-407. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/446863>
20. **TOPPETS V.PASTORET V.2, DE BEHR V.3, ANTOINE N.1, DESSY C.1, GABRIEL A.2**Vinciane TOPPETS Morphologie, croissance et remaniement du tissu osseux..14/07/2003.
21. **Seargeant LE, Stinson RA. Seargeant LE, Stinson RA.** Evidence that three structural genes code or human alkaline phosphatase. *Nature* 1979 ; 281 : 152-4. 1979;
22. Medisupport. Débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) par la formule CKD-EPI.de Medisupport, le Réseau Suisse de Laboratoires Régionaux n 8 [www.medisupport.ch](http://www.medisupport.ch) janvier 2014. 2014;(8):2.
23. **Bourquin V, Martin P.** Insuffisance rénale chronique: prise en charge. *Forum Méd Suisse – Swiss Med Forum* [Internet]. 6 sept 2006 [cité 18 nov 2018];6(36). Disponible sur: <https://doi.emh.ch/fms.2006.05948>
24. **Paul Jungers, Nguyen Khoa, Man, Dominique Joly, , Christophe Legendre.** L'insuffisance rénale chronique : prévention et traitement [Internet]. 2011 [cité 18 nov 2018].
25. **DR Brigitte Lantz. REIN ECHOS N 12 ; LA REVUE SEMESTRIELLE GRATUITE DE LA LIGUE REIN ET SANTÉ.** mars 2012-septembre 2012 ; Paris .disponible sur le site :[www.fondation-du-rein.org](http://www.fondation-du-rein.org). Disponible sur: [www.fondation-du-rein.org](http://www.fondation-du-rein.org)
26. **Schmitt F.** Pathologie rénale, in in *Biochimie, hématologie*, vol. 2, 4. Reuil-Malmaison: Wolters Kluwer; 2007. p. 544-571.
27. **Dominique Joly.** *KB néphrologie*. Paris; 2009. 362 p.
28. **M.H. LAFAGE-PROUSTINSERM U1059,** Université de Lyon, CHU, SAINTETIENNE , *réalités en rhumatologie # 48*\_Octobre 2012.
29. **MIRAMS M, ROBINSON BG, MASON RS et al.** Bone as a source of FGF23 : regulation by phosphate ? *Bone*, 2004 ; 35 : 1 192-1 199.
30. **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.

## Bibliographie

---

31. **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.
32. **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.
33. **Courbebaisse M, Souberbielle JC, Thervet É.** Effets osseux et extra-osseux potentiels de la vitamine D après transplantation rénale. 2011;8.
34. **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.
35. **SOUBERBIELLE JC, BOUTTEN A, CARLIER MC et al.** Intermethod variability in PTH measurement : implication for the care of CKD patients. *Kidney Int*, 2006 ; 70 : 345-350.
36. **C. CORMIER** Service de Rhumatologie, Hôpital Cochin, PARIS. réalités en rhumatologie # 48\_Octobre 2012.
37. **Kamel S, Druke T, Massy Z.** Troubles minéraux et osseux de la maladie rénale chronique (TMO-MRC). *Rev Francoph Lab* [Internet]. sept 2013 [cité 26 sept 2018];2013(455):29-43. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1773035X13721774>
38. **R. Oprisiu, C. Hottelart, S. Ghitsu, S. Said, P. F. Westeel, Ph. Morinière, N. El Esper,, A. Pruna et A. Fournier.** *Néphrologie* Vol. 21 n° 5 2000, pp. 229-237 229.
39. **Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al.** The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:877–84. In.
40. Chapitre complet. Insuffisance rénale chronique et maladies rénales chroniques - [nephrologie manuel n°7].disponible sur site :<http://www.cuen.fr> [Internet]. [cité 27 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.cuen.fr/umvf/spip.php?article19>
41. **Dr Cécile Couchoud1, Mathilde Lassalle, Dr Christian Jacquelinet.** Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie ; RAPPORT ANNUEL Agence de la biomédecine.2016.
42. **Taous CHEURFA, Nouara KAÏD TLILANE.** L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE TERMINALE EN ALGERIE: ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES ET ECONOIQUES;les cahiers du cread N°112 .2011.
43. **P. Pillot, F. Kleinclauss.** *Progrès en urologie* (2009) 19, 254—259.
44. **Nathalie BOEHLER (Ide), Régine DEMIZIEUX (Ide), Céline MEIDINGER (Ide), Marie-Paule HESCHUNG (diététicienne) et Dominique SCHMITT (CS).** le guide de

- transplantation renale ;les Hopitaux universitaires de Stasbourg,mise a jour novembre 2015. nov 2015;
45. **Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM, et al.** Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients : An European survey. *Am J Transplant* 2003;3:835-45.
  46. **Sophie de Seigneux,, Karine Hadaya.** *Revue Médicale Suisse* ;,disponible sur le site :<https://www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-147/Prise-en-charge-medicale-des-patients-greffes-renaux-au-dela-de-la-premiere-annee-post-transplantation> [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 27 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-147/Prise-en-charge-medicale-des-patients-greffes-renaux-au-dela-de-la-premiere-annee-post-transplantation>
  47. **Legendre C, Zuber J, Anglicheau D, Le Quintrec M, Martinez F, Mamzer-Bruneel MF, et al.** Immunosuppression en transplantation rénale. *Ann Urol* 2007;41:276—84.
  48. **D. ABRAMOWICZ, K.M. WISSING et N. BROEDERS.** FLAMMARION MÉDECINE-SCIENCES — ACTUALITÉS NÉPHROLOGIQUES 2000 ([www.medecine-flammarion.com](http://www.medecine-flammarion.com)).
  49. **L. Balssaa, H. Bittard, F. Kleinclaussa.** Immunosuppression en transplantation rénale, *Progrès en urologie* (2011) 21, 250—253.
  50. **Amin T, Coates PT, Barbara J, Hakendorf P, Karim N.** Prevalence of hypercalcaemia in a renal transplant population: a single centre study. *Int J Nephrol.* (2016) 2016:7126290. doi: 10.1155/2016/7126290.
  51. **Barros X, Fuster D, Paschoalin R, Oppenheimer F, Rubello D, Perlaza P, et al.** Changes in bone mineral metabolism parameters, including FGF23, after discontinuing cinacalcet at kidney transplantation. *Endocrine* (2015) 49:267–73. doi: 10.1007/s12020-014-0400-1.
  52. **Lou I, Schneider DF, Levenson G, Foley D, Sippel R, Chen H.** Parathyroidectomy is underused in patients with tertiary hyperparathyroidism after renal.
  53. **Dewberry LK, Weber C, Sharma J.** Near total parathyroidectomy is effective therapy for tertiary hyperparathyroidism. *Am Surg.* (2014) 80:646–51.
  54. **Vangala C, Pan J, Cotton RT, Ramanathan V.** Mineral and Bone Disorders After Kidney Transplantation. *Front Med* [Internet]. 2018 [cité 12 nov 2018];5:211-211. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/http://europepmc.org/articles/PMC6079303/>
  55. **Taweasedt PT, Disthabanchong S.** Mineral and bone disorder after kidney transplantation. *World J Transplant.* 24 déc 2015;5(4):231-42.
  56. **Sirilak S, Chatsrisak K, Ingsathit A, Kantachuvesiri S, Sumethkul V, Stitchenrakul W, Radinahamed P, Disthabanchong S.** Renal phosphate loss in long-term kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 323-331 [PMID: 22134626 DOI: 10.2215/CJN.06380611].

57. **Rizvi SM, Veierod MB, Thorsby PM, Helsing P.** Vitamin D in Norwegian renal transplant recipients: a longitudinal study with repeated measurements in winter and summer. *Eur J Dermatol.* (2015) 25:234–9. doi: 10.1684/ejd.2015.2524.
58. **Tokumoto M, Tsuruya K, Fukuda K, Kanai H, Kuroki S, Hirakata H.** Reduced p21, p27 and vitamin D receptor in the nodular hyperplasia in patients with advanced secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* (2002) 62:1196–207. doi: 10.1111/j.1523-1755.2002.kid585.x.
59. **Gawrychowski J, Mucha R, Paliga M, Koziol H, Bula G.** Assessment of operative treatment of patients with tertiary hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Endokrynol Pol [Internet].* 12 oct 2015 [cité 13 nov 2018];66(5):422-7. Disponible sur: [https://journals.viamedica.pl/endokrynologia\\_polska/article/view/39734](https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/view/39734)
60. **Egbuna OI, Taylor JG, Bushinsky DA, Zand MS.** Elevated calcium phosphate product after renal transplantation is a risk factor for graft failure. *Clin Transplant* 2007;21(4):558-66.
61. **Thomas Stehlé - 2012 - Hyperparathyroïdie post transplantation rénale d.pdf.**
62. **Boudville NC, Hodzman AB.** Renal function and 25-hydroxyvitamin D concentrations predict parathyroid hormone levels in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2621-4.
63. **Boudville NC, Hodzman AB.** Renal function and 25-hydroxyvitamin D concentrations predict parathyroid hormone levels in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(9):2621-4.
64. **Bacchetta J, Lafage-Proust M-H, Chapurlat R.** Métabolisme phosphocalcique et osseux chez le patient transplanté rénal. *Néphrologie Thérapeutique.* déc 2013;9(7):461-70.
65. **Sirilak S, Chatsrisak K, Ingsathit A, Kantachuvesiri S, Sumethkul V, Stitchantrakul W, et al.** Renal phosphate loss in long-term kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7: 323e31.
66. **Taweeseedt PT, Disthabanchong S.** Mineral and bone disorder after kidney transplantation. *World J Transplant* 2015;5(4):231e42.
67. **Ayoub G, Bardin T.** Complications ostéoarticulaires des transplantations d'organe. EMC, Appareil locomoteur. Paris : Elsevier Masson SAS, 2007:14-277-A-10.
68. **Chandan Vangala, Jenny Pan, Ronald T, Cotton and Venkat Ramanathan.** Mineral and Bone Disorders After Kidney Transplantation. 10.3389/fmed.2018.00211.
69. **Orcel P, Therivet É, Courbebaisse M.** Complications osseuses et articulaires de la transplantation rénale. 2011;8.
70. **Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al.** Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69:1945–53.

71. **R. Oprisiu, C. Hottelart, S. Ghitsu, S. Said, P. F. Westeel, Ph. Morinière, N. El Esper, A. Pruna et A. Fournier** Service de néphrologie-médecine interne, CHU d'Amiens Vol. 21 n° 5 2000, pp. 229-237.
72. **M.H. LAFAGE-PROUSTINSERM** U1059, Université de Lyon, CHU, SAINTETIENNE , réalités en rhumatologie # 48\_Octobre 2012.
73. **R. Oprisiu, C. Hottelart, S. Ghitsu, S. Said, P. F. Westeel, Ph. Morinière, N. El Esper,, A. Pruna et A. Fournier.** Néphrologie Vol. 21 n° 5 2000, pp. 229-237 229.
74. **M. COURBEBAISSÉ, F. MARTINEZ, D. PRIÉ, R. SBERRO-SOUSSAN, E. THERVET, Ph. ORCEL.** LES COMPLICATIONS OSSEUSES DE LA TRANSPLANTATION RÉNALE. In 2011. p. 10.
75. **Rojas E, Carlini RG, Clesca P, Arminio A, Suniaga O, De Elguezabal K, et al.** The pathogenesis of osteodystrophy after renal transplantation as detected by early alterations in bone remodeling. *Kidney Int* 2003;63:1915-23.
76. **Heaf J, Tvedegaard E, Kanstrup IL, Fogh-Andersen N.** Hyperparathyroidism and long-term bone loss after renal transplantation. *Clin Transplant* 2003;17:268-74.
77. **Brandenburg VM, Westenfeld R, Ketteler M.** The fate of bone after renal transplantation. *J Nephrol* 2004;17:190-204.
78. **Casez JP, Lippuner K, Horber FF, Montandon A, Jaeger P.** Changes in bone mineral density over 18 months following kidney transplantation: the respective roles of prednisone and parathyroid hormone. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1318-26.
79. **Mitterbauer C, Oberbauer R.** Bone disease after kidney transplantation. *Transpl Int* 2008;21:615-24.
80. **Torres A, Lorenzo V, Salido E.** Calcium metabolism and skeletal problems after transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:551-8.
81. **Ball AM, Gillen DL, Sherrard D et al.** Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients. *JAMA* 2002;288:3014-8.
82. **Orcel P. Ostéoporose cortisonique.** In : de Vernejoul MC, Marie P. *Traité des maladies métaboliques osseuses de l'adulte.* Paris, Médecine-Sciences Flammarion 2008, p. 220-8.
83. **Orcel P, Thervet É, Courbebaisse M.** Complications osseuses et articulaires de la transplantation rénale. 2011;8.
84. **Rousière M.** Os et transplantation. *Rev Rhum Monogr* [Internet]. avr 2011 [cité 28 avr 2019];78(2):107-13. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S187862271100018X>
85. **Sakaguchi Y, Hamano T, Wada A, Hoshino J, Masakane I.** Magnesium and risk of hip fracture among patients undergoing hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* (2018) 29:991–9. doi: 10.1681/ASN.2017080849.

86. **Lenihan CR, Sukumaran Nair S, Vangala C, Ramanathan V, Montez- Rath ME, Winkelmayr WC.** Proton pump inhibitor use and risk of hip fracture in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis.* (2017) 69:595–601. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.09.019.
87. **Isakova T, Nickolas TL, Denburg M, Yarlagadda S, Weiner DE, Gutierrez OM, et al.** KDOQI US commentary on the 2017 KDIGO clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis.* (2017) 70:737–51. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.07.019.
88. **Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group.** KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009;(113):S1-130.
89. **Haute Autorité de santé.** Liste des actes et prestations, affection de longue durée : Suite de transplantation rénale de l'adulte, actualisation octobre 2009, [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-09/ald\\_28\\_lap\\_suite\\_transplantation\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-09/ald_28_lap_suite_transplantation_web.pdf).
90. **R. Oprisiu, C. Hottelart, S. Ghitsu et al .**Ostéodystrophie rénale ; diagnostic invasif et non invasif des variétés histopathologiques.Service de néphrologie-médecine interne, CHU d'Amiens.Néphrologie Vol. 21 n° 5 2000, pp. 229-237.
91. **Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD-MBDWG.** KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* (2009) 113:S1–130. doi: 10.1038/ki.2009.188.
92. **Cozzolino M, Ketteler M, Martin KJ, Sharma A, Goldsmith D, Khan S.** Paricalcitol- or cinacalcet-centred therapy affects markers of bone mineral disease in patients with secondary hyperparathyroidism receiving haemodialysis: results of the IMPACT-SHPT study. *Nephrol Dialysis Transplant.* (2014) 29:899–905. doi: 10.1093/ndt/gfu011.
93. **Oblak M, Mlinsek G, Kandus A, Buturovic-Ponikvar J, Arnol M.** Effects of paricalcitol on biomarkers of inflammation and fibrosis in kidney transplant recipients: results of a randomized controlled trial. *Clin Nephrol.* (2017) 88:119–25. doi: 10.5414/CNP88FX26.
94. **Serra AL, Schwarz AA, Wick FH, Marti HP, Wuthrich RP.** Successful treatment of hypercalcemia with cinacalcet in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant.* (2005) 20:1315–9. doi: 10.1093/ndt/gfh925.
95. **Torregrosa JV, Morales E, Diaz JM, Crespo J, Bravo J, Gomez G, et al.** Cinacalcet for hypercalcaemic secondary hyperparathyroidism after renal transplantation: a multicentre, retrospective, 3-year study. *Nephrology* (2014) 19:84–93. doi: 10.1111/nep.12186.
96. **Terawaki H, Nakano H, Takeguchi F, Hasegawa T, Nakayama M, Okazaki M, et al.** Regression of parathyroid gland swelling by treatment with cinacalcet. *Nephrol Dial Transplant.* (2009) 24:690–1. doi: 10.1093/ndt/gfn579.

97. **Cho ME, Duan Z, Chamberlain CE, Reynolds JC, Ring MS, Mannon RB.** Cinacalcet improves bone density in post-kidney transplant hyperparathyroidism. *Transplant Proc.* (2010) 42:3554–8. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.06.027.
98. **Peng LW, Logan JL, James SH, Scott KM, Lien YH.** Cinacalcet-associated graft dysfunction and nephrocalcinosis in a kidney transplant recipient. *Am J Med.* (2007) 120:e7–9. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.09.041.
99. **Falck P, Vethe NT, Asberg A, Midtvedt K, Bergan S, Reubsæet JL, et al.** Cinacalcet's effect on the pharmacokinetics of tacrolimus, cyclosporine and mycophenolate in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* (2008) 23:1048–53. doi: 10.1093/ndt/gfm632.
100. **Kan SL, Ning GZ, Chen LX, Zhou Y, Sun JC, Feng SQ.** Efficacy and safety of bisphosphonates for low bone mineral density after kidney transplantation: a meta-analysis. *Medicine* (2016) 95:e2679. doi: 10.1097/MD.0000000000002679.
101. **Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group.** KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* (2009) 9(Suppl. 3):S1–155. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x.
102. **Coco M, Glicklich D, Faugere MC, Burris L, Bognar I, Durkin P, et al.** Prevention of bone loss in renal transplant recipients: a prospective, randomized trial of intravenous pamidronate. *J Am Soc Nephrol.* (2003) 14:2669–76. doi: 10.1097/01.ASN.0000087092.53894.80.
103. **Bonani M, Frey D, Brockmann J, Fehr T, Mueller TF, Saleh L, et al.** Effect of twice-yearly denosumab on prevention of bone mineral density loss in de novo kidney transplant recipients: a randomized controlled trial. *Am J Transplant.* (2016) 16:1882–91. doi: 10.1111/ajt.13692.
104. **Lorenz K, Bartsch DK, Sancho JJ, Guigard S, Triponez F.** Surgical management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease– a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons. *Langenbecks Arch Surg.* (2015) 400:907–27. doi: 10.1007/s00423-015-1344-5.
105. **Callender GG, Malinowski J, Javid M, Zhang Y, Huang H, Quinn CE, et al.** Parathyroidectomy prior to kidney transplant decreases graft failure. *Surgery* (2017) 161:44–50. doi: 10.1016/j.surg.2016.10.003.
106. **Brahamia B,** (2006). «Evaluation des coûts de la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique et du la greffe de rein dans l'Est algérien : étude de cas de l'E.H.S. Daksi-Constantine», rapport final de projet de recherche. Université Mentouri- Constantine.
107. **Vangala C, Pan J, Cotton RT, Ramanathan V.** Mineral and Bone Disorders After Kidney Transplantation. *Front Med [Internet].* 2018;5:211-211. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/http://europepmc.org/articles/PMC6079303/>.
108. **Isakova T, Nickolas TL, Denburg M, Yarlagadda S, Weiner DE, Gutierrez OM, et al.** KDOQI US commentary on the 2017 KDIGO clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and

- bone disorder (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis.* (2017) 70:737–51. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.07.019.
109. **P. Evenepoel et al.** Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* (2004) 19: 1281–1287 .
110. **Thomas Stehlé.** Hyperparathyroïdie post transplantation rénale: déterminants et conséquences sur la fonction du greffon et le métabolisme osseux. *Médecine humaine et pathologie.* dumas01472823.2012.
111. **Evenepoel P, Van Den Bergh B, Naesens M, De Jonge H, Bammens B, Claes K, et al.** Calcium metabolism in the early posttransplantation period. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:665-72.
112. **J. Guitard, M. Courbebaisse et al.** Effets osseux et extra-osseux de l'hyperparathyroïdie persistante après transplantation rénale et prise en charge; *Le Courrier de la Transplantation* - Vol. XI - n° 3 - juillet-août-septembre 2011.
113. **Evenepoel P, Bammens B, Claes K, Kuypers D, Meijers BK, Vanrenterghem Y.** Measuring total blood calcium displays a low sensitivity for the diagnosis of hypercalcemia in incident renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2085-92.
114. **Chandan Vangala, Jenny Pan, Ronald T, Cotton and Venkat Ramanathan.** Mineral and Bone Disorders After Kidney Transplantation. 10.3389/fmed.2018.00211.
115. **Orcel P, Thervet É, Courbebaisse M.** Complications osseuses et articulaires de la transplantation rénale. 2011;8.
116. **M. COURBEBAISSÉ\*, F. MARTINE, D. PRIE, R. SBERRO-SOUSSAN, E. THERVET et Ph. ORCEL.** Les complications osseuses de la transplantation rénale *MÉDECINE SCIENCES PUBLICATIONS/LAVOISIER – ACTUALITÉS NÉPHROLOGIQUES* 2011 (www.medecine.lavoisier.fr). In.
117. **Timalsina et al.** BMC Nephrology Status of vitamin D and parameters of calcium homeostasis in renal transplant recipients in Nepal: a cross sectional study 19:290(2018) <https://doi.org/10.1186/s12882-018-1088-x>.
118. **Franco M, Blaimont A, Albano L, Bendini C, Cassuto E, Jaeger P.** Tacrolimus pain syndrome in renal transplant patients: report of two cases. *Joint Bone Spine* 2004;71:157-9.
119. **G. Alis, M. Alisb, T. Erturka, A.H. Karayagiza, I. Berbera, and U. Cakira.** Evaluation of Bone Disease in Kidney Transplant Recipients. 2017.0041-1345/17.
120. **Casez JP, Lippuner K, Horber FF, Montandon A, Jaeger P.** Changes in bone mineral density over 18 months following kidney transplantation: the respective roles of prednisone and parathyroid hormone. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1318-26.
121. **Brandenburg VM, Westenfeld R, Ketteler M.** The fate of bone after renal transplantation. *J Nephrol* 2004;17:190-204.



---

# Annexes

Annexe 01 : La fiche de renseignement




**Troubles minéral-osseux en post transplantation rénale**

*Questionnaire :*

*-1/-données sociodémographique :*

-Nom : ..... Prénom : ..... Age : .....

-Sexe : Masculin  Féminin

Poids : ..... Taille : ..... IMC : .....

-N de téléphone : .....

- Catégorie socioprofessionnelle :

Retrait  employé  sans profession  Etudiant

*-2/-données cliniques et médicales :*

-Type de dialyse avant greffe : \* HD  \* DP

-Durée de dialyse : .....

-Fistule avant la greffe :  -Commentaire : .....

-Date de la greffe : ...../...../.....

-ATCD personnels de maladies : HTA  Diabète  ATCD chirurgicaux  autres

-Pathologies associées : Diabète  dyslipidémie  HTA  autres

-Néphropathie en cause : -Glomérulaire  - Tubulo-interstitielle

-Vasculaire  - Indéterminé

-Fracture spontanée : 

Oui	Non
-----	-----

 si oui : pré greffe  en post greffe

Localisation : .....

-Présence de douleur articulaire : 

Oui	Non
-----	-----

 si -oui : à l'effort  Au repos

-Localisation : .....

*-3/-domnées biologiques :*

A/-au moment de greffe :

Paramètres	Calcémie	Calciurie	Phosphatémie	PTH	VITD	PAL	Créatinine	albumine

B/-post-greffe : (suivant les recommandations KDIGO) :

Déla	3mois	6mois	12 mois	24 mois	36mois	48mois	4 ans	5 ans		
Créatinine										
DFG										
PTH										
Vitamine D										
Calcémie										
Phosphorémie										
PAL										
DMO										
Albumine										

\*Stade de l'insuffisance rénale : .....

-3/-données thérapeutiques et régime alimentaire :

-L'observance de traitement phosphocalcique avant greffe :  Oui  Non

-Corticoïdes : ..... Quel dosage ? .....

-Met sous traitement de vitamine D :  Oui  Non si oui : Date de début : ...../...../.....

-Supplémentation hormonale :  Oui  Non

-Traitement immunosuppresseur :

1- Anti calcineurine :

\*Tacrolimus  \*Ciclosporine

2- Anti- métabolite :

\*MycophénolateMofétil  \*Azathioprine

-Autres traitement : .....

-Notion de parathyroidectomie :  Oui  Non

-4/-Régime alimentaire : (fromage et produit laitier, sardines, les fruits frais...)

	Pauvre	Modéré	Riche
Lait frais			
Fromage et produits laitiers			
Les fruits frais			

Données radiologiques :

1-Examen cardiaque :

	ECG	Echographie cardiaque (calcification)
Avant greffe		
Post greffe		

2-Echo doppler :

Normale

Pathologique

3-Scintigraphie parathyroïdienne :

Normale

Pathologique

4 DMO : (classification selon OMS)

Densité normal

Ostéopénie

Ostéoporose

5- FRAX :

Risque élevé

Risque moyen

Risque faible

**Annexe 02 : Caractéristiques principales des agents immunosuppresseurs.**

AGENT	MÉCANISME D'ACTION	EFFETS SECONDAIRES
ATG	Fixe de nombreux antigènes sur les cellules lymphoïdes ; déplétion des lymphocytes circulants	Syndrome de relargage des cytokines ; leucopénie, thrombopénie
OKT3	Fixe le CD3 présent sur les lymphocytes T ; déplétion des lymphocytes circulants	Syndrome de relargage des cytokines ; effet procoagulant ; sensibilisation possible avec perte d'efficacité
Daclizumab	Lie la chaîne $\alpha$ du récepteur à l'interleukine-2 ; bloque la prolifération induite par l'IL-2	Non rapportés
Basiliximab	Lie la chaîne $\alpha$ du récepteur à l'interleukine-2 ; bloque la prolifération induite par l'IL-2	Non rapportés
Cyclosporine	Lie la cyclophyline ; inhibe la calcineurine ; inhibe la transcription des gènes des cytokines	Néphrotoxicité ; hypertension ; hypercholestérolémie ; hypertrichose ; hypertrophie gingivale
Tacrolimus	Lie le FKBP-12 ; inhibe la calcineurine ; inhibe la transcription des gènes des cytokines	Néphrotoxicité ; neurotoxicité ; alopecie ; diabète
Azathioprine	Inhibe la synthèse des purines et la prolifération lymphocytaire	Leucopénie
Mycophénolate mofétil	Inhibe la synthèse des purines et la prolifération lymphocytaire	Diarrhée ; leucopénie
Sirolimus	Lie le FKBP-12 ; inhibe la réponse proliférative aux cytokines et aux facteurs de croissance	Hyperlipémie ; thrombocytopenie ; arthralgies

Annexe 03 : Notice de l'Acide alendronique (POROSIMAX<sup>R</sup>)

**POROSIMAX<sup>®</sup>**  
Acide alendronique 70mg

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'information à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

**IDENTIFICATION DU MÉDICAMENT :**

**Forme et présentation :**

Boîte de 04 comprimés

**Composition :**

**Principe actif :**

Acide alendronique ..... 70 mg.  
Sous forme d'alendronate sodique ..... 91,37 mg.

**Excipients :**

Silice colloïde anhydre, amidon de maïs, cellulose microcristalline, talc purifié, stéarate de magnésium, croscarmellose sodique ..... q.s.p 1 comprimé.

**Classe pharmaco thérapeutique :**

Antiostéoclastique.

**INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :**

POROSIMAX est indiqué dans les cas suivants:

- Traitement et prévention de l'ostéoporose postménopausique.
- Dans le traitement de l'ostéoporose, POROSIMAX accroît la masse osseuse et prévient les fractures, notamment à la hanche et à la colonne vertébrale (fractures - tassements).
- Traitement de l'ostéoporose chez l'homme, dans le but de réduire la fréquence des fractures.

**CONTRE-INDICATIONS :**

- Hypersensibilité à cette substance,
- Maladies de l'œsophage et autres facteurs qui retardent le transit œsophagien tels que sténose et achalasie,
- Incapacité de se mettre en position verticale ou de se tenir assis en position verticale pendant au moins 30 minutes,
- Hypocalcémie.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :**

POROSIMAX doit être prescrit avec prudence chez les patients ayant une affection gastro-intestinale haute évolutive, telle que: dysphagie, maladie œsophagienne, gastrite, duodénite; affection gastro-intestinale majeure, telle que: ulcère gastro-duodénal ou saignement gastro-intestinal en évolution ou une intervention chirurgicale du tube digestif supérieur.

Les patients doivent être avertis que s'ils oublient une dose de POROSIMAX, ils doivent la prendre le lendemain matin du jour où ils s'en aperçoivent.

Ne pas prendre 2 comprimés le même jour mais revenir à la prise hebdomadaire du comprimé en se basant sur le jour choisi initialement.

Ne pas administrer en cas d'insuffisance rénale.

Assurer un apport adéquat en calcium et en vitamine D chez les patients recevant des corticoïdes.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

**ET AUTRES INTERACTIONS :**

Il est probable que les aliments et les boissons (y compris l'eau minérale), les médicaments contenant du calcium, les

antiacides ainsi que d'autres médicaments interfèrent avec l'absorption d'alendronate. Par conséquent, les patients doivent attendre au moins 30 minutes après la prise de POROSIMAX et avant de prendre tout autre médicament par voie orale.

**GROSSESSE ET ALLAITEMENT :**

L'emploi de l'alendronate ne doit pas être envisagé pendant la grossesse, ainsi que chez la femme qui allaite.

EN CAS DE DOUTE, IL EST INDISPENSABLE DE DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MÉDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.

**EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES OU À UTILISER DES MACHINES :**

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

**POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :**

Voie orale.

La posologie recommandée est de 1 comprimé à 70 mg une fois par semaine accompagné d'un grand verre d'eau au moins 30 mn avant la prise d'aliments ou de boissons le matin.

Ne pas se coucher pendant au moins 30 minutes après la prise (permet de réduire l'irritation de la muqueuse gastrique).

**SURDOSAGE :**

En cas de surdosage accidentel, arrêtez le traitement et consultez rapidement un médecin.

**EFFETS INDÉSIRABLES :**

**Fréquents:**

**Gastro-intestinaux :** douleurs abdominales, dyspepsie, constipation, diarrhées, flatulences, ulcères œsophagiens, dysphagie, ballonnement abdominal, régurgitations,  
**Musculo-squelettiques :** douleurs ostéo-articulaires ou musculaires.

**Neurologiques :** céphalées.

**Peu fréquents :**

**Généraux :** rash, érythème, prurit, Gastro-intestinaux: nausées, vomissements, gastrite, œsophagite, érosion œsophagiennes, méléna.

**CONDITIONS DE CONSERVATION :**

Ne pas dépasser la date limite d'utilisation figurant sur le conditionnement extérieur.

A conserver à une température ne dépassant pas 25° C.

**Liste I**

**DATE DE LA REVISION DE LA NOTICE :** Février 2014

**FABRICANT/DETENTEUR DE LA D.E. :**

Les laboratoires FRATER-RAZES forme sèche.  
51, Rue Lazergui Kaddour, Saoula - Ager.

**N° D.E. :** 289/21G050/07/14

Annexe 04 : Les corrélations trouvées dans notre étude

Corrélations

		PTH post-greffe	DuréeDeDialyse	DFG	Calcémie corrigé post-greffe	Vitamine D post-greffe	Phosphatémie post-greffe	PAL post-greffe
PTH post-greffe	Corrélation de Pearson	1	,159	,144	,016	,290*	-,124	,883**
	Sig. (bilatérale)		,168	,185	,881	,041	,256	,000
	N	86	77	86	86	50	86	49
DuréeDeDialyse	Corrélation de Pearson	,159	1	-,046	,344**	,068	-,134	,262
	Sig. (bilatérale)	,168		,692	,002	,664	,246	,090
	N	77	77	77	77	43	77	43
DFG	Corrélation de Pearson	,144	-,046	1	-,159	,399**	,106	,182
	Sig. (bilatérale)	,185	,692		,143	,004	,331	,210
	N	86	77	86	86	50	86	49
Calcémie corrigé post-greffe	Corrélation de Pearson	,016	,344**	-,159	1	-,044	,025	,078
	Sig. (bilatérale)	,881	,002	,143		,762	,817	,594
	N	86	77	86	86	50	86	49
Vitamine D post-greffe	Corrélation de Pearson	,290*	,068	,399**	-,044	1	,116	,034
	Sig. (bilatérale)	,041	,664	,004	,762		,421	,860
	N	50	43	50	50	50	50	30
Phosphatémie post-greffe	Corrélation de Pearson	-,124	-,134	,106	,025	,116	1	-,115
	Sig. (bilatérale)	,256	,246	,331	,817	,421		,431
	N	86	77	86	86	50	86	49
PAL post-greffe	Corrélation de Pearson	,883**	,262	,182	,078	,034	-,115	1
	Sig. (bilatérale)	,000	,090	,210	,594	,860	,431	
	N	49	43	49	49	30	49	49

\*. La corrélation est significative au niveau 0.05 (bilatéral).

\*\*.. La corrélation est significative au niveau 0.01 (bilatéral).

## Résumé :

En post transplantation rénale, l'hyperparathyroïdie est une pathologie fréquente. Elle se résout Souvent d'elle-même durant la première année de greffe, mais peut persister des années, pouvant engendrer des complications osseuses cardiovasculaires et rénales.

**Objectif :** L'objectif principal de notre travail est de décrire les troubles minéraux et osseux chez les greffés rénaux du service de Néphrologie du CHU Tlemcen.

**Matériels et méthodes :** Il s'agit d'une étude transversale descriptive de septembre 2018 jusqu'au Mai 2019, portant sur 85 patients greffés du rein et suivis au service de Néphrologie du CHU Tlemcen. Les paramètres phosphocalciques et osseux ont été évalués. La PTHi a été dosée par méthode immun-enzymatique, et la vitamine D par radioimmunométrie. Une DMO faite chez 13 patients.

**Résultats :** Prédominance masculine (66%). L'hyperparathyroïdie a été observée dans 75,6% des cas, légère 11 patients, modérée chez 50 et sévère chez 03 patients. Une hypercalcémie a été notée dans 2,4% des cas et une hypophosphatémie dans 3,5% des cas. Presque la totalité des greffés présentaient un déficit ou une insuffisance en 25-OH vitamine D (22,6% et 69,8% respectivement). Une forte corrélation a été retrouvée entre la carence en vitamine D et l'hyperparathyroïdie. Les douleurs osseuses étaient présentées chez 41,8 % des cas et seulement deux cas avaient des fractures spontanées. Une réduction de la DMO était observée chez le patient récemment greffés soit 3 cas d'ostéoporose et 4 d'ostéopénie.

**Conclusion :** L'Hyperparathyroïdie et les pertes osseuses associés aux transplantations rénales sont des complications fréquentes, constituant un véritable problème de santé. Elles posent également un problème thérapeutique majeur chez des patients déjà poly-médicamentés. Il est donc nécessaire de dépister, de prévenir et de traiter précocement ces troubles chez ces receveurs de greffe afin de leur offrir une meilleure qualité de vie après la transplantation.

**Mots clés :** la transplantation rénale, hyperparathyroïdie, DMO, troubles de métabolisme minéraux et osseux.

**Abstract:** In post kidney transplantation, hyperparathyroidism is a common pathology. It often resolves itself during the first year of transplantation, but can persist for years and participate in patients with mineral and bone metabolism disorders.

**Objective:** To make a general analysis on the mineral and bone disorders by studying the variations of the biological balances and the bone parameters in order to contribute to a better management of these disorders.

**Materials and methods:** This is a cross-sectional descriptive observational study, performed in the Nephrology-Hemodialysis Department of the University Hospital Center. Tidjani Damardji Tlemcen from September 2018 to May 2019, involving 86 transplant patients.

**Results:** In our study, the mean age was 34 years with a male predominance (66%). Disturbances in phosphocalcic metabolism were marked by hyperparathyroidism observed in 75.6% of cases, hypercalcemia only in 2.4% of cases and hypophosphatemia in 3.5% of cases. Almost all grafted patients had a deficit or insufficient 25-OH vitamin D (22.6% and 69.8% respectively). Consuming bone damage, joint pain was present in 41.8% of cases and only two cases had spontaneous fractures. A reduction in BMD was observed in the recently transplanted patient, namely 3 cases of osteoporosis and 4 of osteopenia.

**Conclusion:** Hyperparathyroidism and bone loss associated with kidney transplantation are common complications, constituting a real health problem. They also pose a major therapeutic problem in patients who are already polymedicated. It is therefore necessary to detect, prevent and treat these disorders early in these transplant recipients in order to offer them a better quality of life after transplantation.

**Key words:** renal transplantation, hyperparathyroidism, BMD, mineral and bone metabolism disorders.

**ملخص:** فرط نشاط الغدة الدرقية يعتبر من المضاعفات الصحية الشائعة بعد عملية زرع الكلى، غالبًا ما يتحسن نشاطها خلال السنة الأولى من عملية الزرع، ولكنه قد يستمر لسنوات ويكون سببًا في الاضطرابات الأيضية للمعادن والعظام.

**الهدف:** إجراء وصف عام للاضطرابات المعدنية والعظمية من خلال دراسة تغيرات نتائج التحاليل البيولوجية ومعالم العظام من أجل المساهمة في تحسين إدارة هذه الاضطرابات.

**المواد والطرق:** هذه دراسة وصفية مستعرضة، أجريت في قسم أمراض الكلى في المركز الاستشفائي الجامعي د.تيجاني دمرجي بتلمسان من سبتمبر 2018 إلى مايو 2019، التي ضمت 85 مريضًا مزروعًا الكلى.

**النتائج:** في دراستنا، كان متوسط العمر 34 عامًا مع غلبة الذكور (66%). من الناحية البيولوجية، تميزت هذه الاضطرابات بفرط نشاط جارات الدرقية في 75,6% من الحالات، فرط كالسيوم الدم فقط في 2,4% من الحالات ونقص فوسفات الدم عند 3,5% من الحالات، وكان جميع مرضى المطعمة تقريبًا يعانون من نقص حاد أو ضعف في فيتامين (د) (22,6% و 69,8% على التوالي). بالنسبة لتلف العظام، 41,8% من المرضى يعانون من ألم المفاصل ولم تظهر سوى حالتان من الكسور العفوية ولوحظ انخفاض في كثافة المعادن لدى المرضى حديثي الزرع، أي 07 حالات من هشاشة العظام.

**الخاتمة:** فرط نشاط جارات الغدة الدرقية وفقدان العظام المرتبطة بزراعة الكلى من المضاعفات الشائعة، التي تعد مشكلة صحية حقيقية. كما أنها تشكل مشكلة علاجية كبيرة لدى المرضى الذين يعانون بالفعل من تعدد الوسائط، لذلك من الضروري اكتشاف هذه الاضطرابات ومنعها وعلاجها في وقت مبكر لدى هؤلاء الذين يتلقون عمليات زرع الكلى من أجل منحهم نوعية حياة أفضل بعد الزرع.