

DE L'ANÉMIE À L'OSTÉODYSTROPHIE QUAND REIN NE VA PLUS...

Madame Henley, 55 ans, souffre d'une néphropathie chronique évoluant depuis plusieurs années. Son médecin de famille l'a dirigée en néphrologie, car son débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) est maintenant inférieur à 30 ml/min/1,73 m². Quelques mois plus tard, elle présente une hypertension artérielle ainsi qu'un œdème des membres inférieurs.

Myriam Lessard

		VRAI	FAUX
1.	Lorsque la néphropathie chronique évolue, l'hypertension artérielle peut être une conséquence de la rétention hydrosodée, d'où l'importance des diurétiques.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Chez les patients atteints de néphropathie chronique attribuable au diabète, on trouve souvent une hyperkaliémie par acidose tubulaire distale.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	La correction de l'acidose métabolique n'est pas recommandée en pré-dialyse à cause du risque de surcharge volémique.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	L'anémie est une complication tardive de la néphropathie chronique. Elle survient lorsque le DFG est inférieur à 15 ml/min/1,73 m ² .	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	On trouve une altération du métabolisme phosphocalcique qui peut occasionner une plus grande fragilité osseuse chez les personnes atteintes de néphropathie chronique.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	La carence en vitamine D activée est une complication tardive de la néphropathie chronique.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	Les calcifications vasculaires sont fréquentes chez les patients atteints de néphropathie chronique terminale et contribuent à l'incidence accrue des maladies cardiovasculaires.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

La D^{re} Myriam Lessard exerce comme néphrologue et professeure adjointe de clinique à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal ainsi qu'à l'Hôtel-Dieu de Saint-Jérôme. Elle a effectué une formation complémentaire en métabolisme phosphocalcique.

TABLEAU I

BILAN INITIAL D'ANÉMIE EN PRÉSENCE DE NÉPHROPATHIE CHRONIQUE³

- ▶ Formule sanguine
- ▶ Réticulocytes
- ▶ Ferritine
- ▶ Fer et pourcentage de saturation de la transferrine
- ▶ Vitamine B₁₂
- ▶ Acide folique
- ▶ TSH
- ▶ Électrophorèse des protéines plasmatiques

1. LORSQUE LA NÉPHROPATHIE CHRONIQUE ÉVOLUE, L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE PEUT ÊTRE UNE CONSÉQUENCE DE LA RÉTENTION HYDROSODÉE, D'OÙ L'IMPORTANCE DES DIURÉTIQUES. VRAI.

En plus d'être une cause de détérioration de la fonction rénale, l'hypertension artérielle en est également une conséquence, principalement lorsque le DFG est inférieur à 15 ml/min/1,73 m². La surcharge liquidienne y contribue, surtout si le patient consomme trop de sel. De façon générale, le respect d'une restriction hydrosodée ainsi que l'emploi des diurétiques, habituellement de l'anse de Henle (comme le furosémide), constituent des moyens efficaces de réduire la surcharge volémique et de mieux maîtriser la pression. Une protéinurie élevée, en particulier lorsqu'elle est d'ordre néphrotique, peut évidemment être un facteur de survenue des œdèmes périphériques et nécessiter le recours aux diurétiques de l'anse plus précocement.

Six mois plus tard, Madame Henley doit rencontrer la nutritionniste sur la recommandation de son néphrologue. Ce dernier lui a mentionné qu'elle souffrait d'hyperkaliémie et lui a prescrit des comprimés de bicarbonate de sodium en raison des résultats de ses dernières analyses sanguines.

2. CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE NÉPHROPATHIE CHRONIQUE ATTRIBUABLE AU DIABÈTE, ON TROUVE SOUVENT UNE HYPERKALIÉMIE PAR ACIDOSE TUBULAIRE DISTALE. VRAI.

En présence d'une néphropathie, la réduction du débit au niveau du tubule distal entraîne une diminution de l'excré-

tion urinaire de potassium, ce qui favorise l'hyperkaliémie. Une alimentation riche en potassium, une lyse cellulaire augmentée, la prise d'IECA ou d'ARA et d'AINS sont également des facteurs qui peuvent précipiter l'apparition d'une hyperkaliémie lors du déclin de la fonction rénale. Néanmoins, il est habituellement possible de maintenir un taux de potassium normal, même en cas de DFG abaissé, notamment grâce à une hausse de la sécrétion d'aldostérone. En agissant sur le tubule distal, l'aldostérone accroît l'excrétion urinaire de potassium. Toutefois, les patients souffrant d'une néphropathie diabétique présentent un état d'hypoaldostéronisme (ou acidose tubulaire distale) qui peut gêner ce mécanisme de compensation. C'est pour cette raison que l'on note souvent la survenue précoce d'une hyperkaliémie dans cette population¹.

La gestion du potassium passe par un apport moindre (diète) et par une plus grande excrétion urinaire (diurétiques). Lors d'une hyperkaliémie réfractaire, le polystyrène sodique (Kayexalate) permet d'augmenter l'excrétion digestive du potassium.

3. LA CORRECTION DE L'ACIDOSE MÉTABOLIQUE N'EST PAS RECOMMANDÉE EN PRÉDIALYSE À CAUSE DU RISQUE DE SURCHARGE VOLÉMIQUE. FAUX.

À mesure que la fonction rénale diminue, l'excrétion des ions H⁺ est altérée, ce qui engendre peu à peu une acidose métabolique. Cette situation peut, entre autres, contribuer à l'hyperkaliémie et à l'ostéodystrophie rénale par une hausse du remodelage osseux. Une correction de l'acidose à l'aide de substances basiques, comme des comprimés de bicarbonate de sodium, est recommandée pour les raisons mentionnées ci-dessus et parce que des études ont montré un ralentissement de l'évolution de la néphropathie chronique². Puisque la rétention sodée est moindre qu'avec l'administration de chlorure de sodium, la crainte d'une surcharge n'est habituellement pas justifiée. Un suivi clinique de la volémie est généralement suffisant.

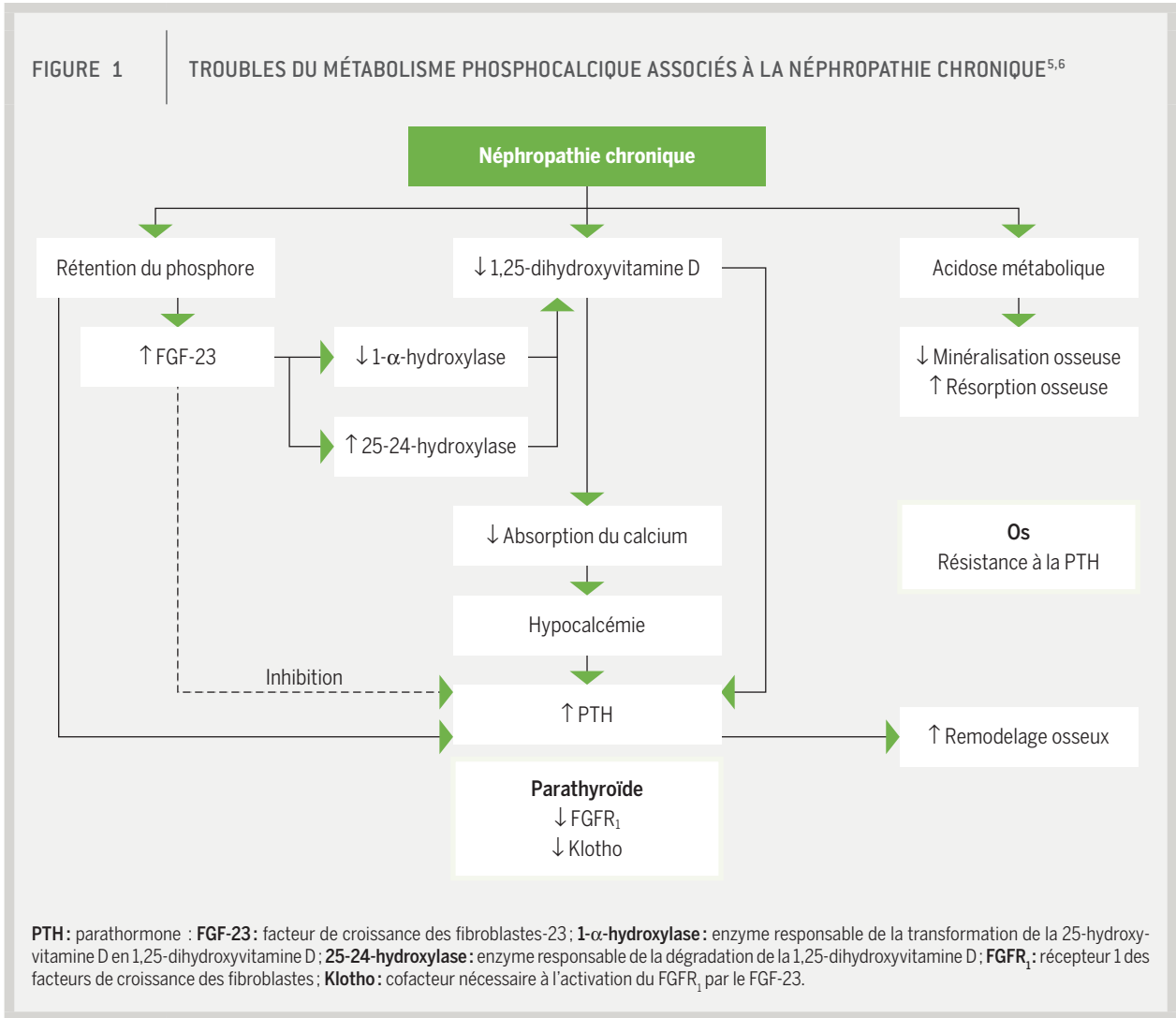
Madame Henley se rend à la clinique de protection rénale depuis presque un an en raison d'une détérioration graduelle de sa fonction rénale. Elle doit maintenant prendre des suppléments de fer et recevoir des injections d'un agent stimulant l'érythropoïèse afin de traiter son anémie. Elle s'interroge sur la cause de ce nouveau problème.

4. L'ANÉMIE EST UNE COMPLICATION TARDIVE DE LA NÉPHROPATHIE CHRONIQUE. ELLE SURVIENT LORSQUE LE DFG EST INFÉRIEUR À 15 ml/min/1,73 m². FAUX.

L'anémie normochrome normocytaire est une complication fréquente de la néphropathie chronique et se produit lorsque le DFG est en deçà de 60 ml/min/1,73 m², bien qu'elle soit souvent plus discrète au-delà de 30 ml/min/1,73 m².

L'anémie normochrome normocytaire est une complication fréquente de la néphropathie chronique et survient lorsque le DFG est inférieur à 60 ml/min/1,73 m², bien qu'elle soit souvent plus discrète au-delà de 30 ml/min/1,73 m².

FIGURE 1 | TROUBLES DU MÉTABOLISME PHOSPHOCALCIQUE ASSOCIÉS À LA NÉPHROPATHIE CHRONIQUE^{5,6}



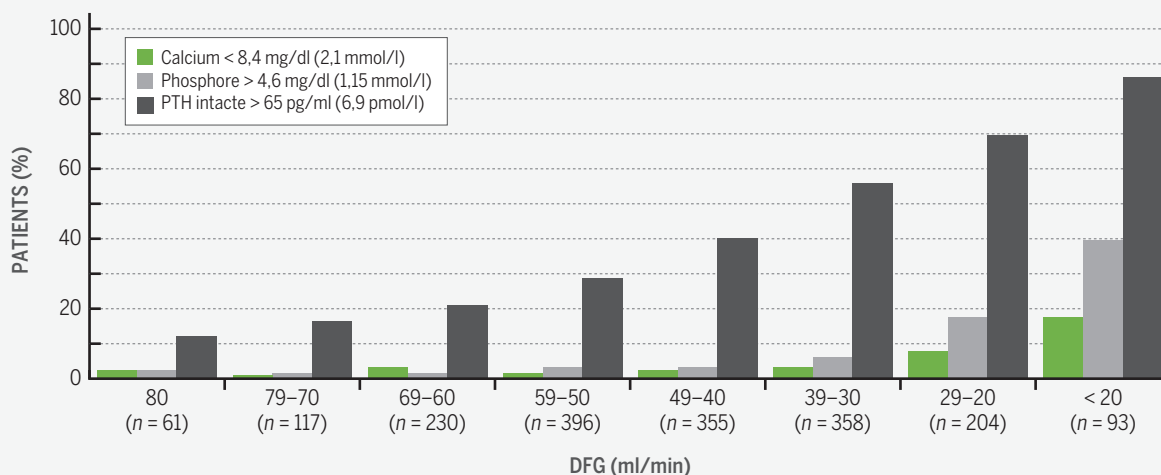
La sécrétion plus faible d'érythropoïétine par les reins, conséquence d'une réduction de la masse néphronique³, est le principal mécanisme physiopathologique. En outre, la survie limitée des globules rouges et le terrain inflammatoire parfois associé à la néphropathie chronique sont deux facteurs contributifs supplémentaires. Toutefois, avant de conclure à une anémie par baisse de la fonction rénale, il faut évidemment effectuer un bilan complet afin d'exclure les autres possibilités (tableau I³).

Une fois les causes non rénales de l'anémie éliminées, il est important de s'assurer que les réserves de fer sont suffisantes avant de considérer l'ajout d'un agent stimulant l'érythropoïèse. En effet, la diminution de ces réserves ou de la disponibilité du fer sont les motifs les plus fréquents de résistance à ces agents. Les recommandations actuelles du *Kidney Disease Improving Global Outcomes*³ (KDIGO) visent un taux de saturation de la transferrine supérieur ou égal à 20% et un taux de ferritine de plus de 100 ng/ml chez les patients en pré-dialyse ou en dialyse péritonéale et

de plus de 200 ng/ml chez ceux en hémodialyse. Par rapport à celles de la population générale, les cibles pour la ferritine sont nettement plus élevées puisqu'on doit tenir compte du contexte inflammatoire associé à la néphropathie chronique. La supplémentation martiale peut se faire par voie orale lorsque la carence n'est pas trop marquée ou par voie intraveineuse pour une action plus rapide et plus efficace.

Si l'anémie persiste, la décision de prescrire un agent stimulant l'érythropoïèse doit être adaptée à chaque patient. Habituellement, le traitement commence lorsque le taux d'hémoglobine est inférieur à 100 g/l³. Il faut d'abord soumettre une demande à la RAMQ et attester que le DFGe se trouve sous 35 ml/min/1,73 m² afin d'obtenir le remboursement du médicament. Cette étape est toutefois différente pour les patients qui souscrivent une assurance privée. Les cibles d'hémoglobine se situent généralement entre 100 g/l et 115 g/l. Enfin, il faut faire preuve de prudence avec ces agents en cas de cancer ou d'antécédents d'accident vasculaire cérébral.

FIGURE 2

PRÉVALENCE DES ANOMALIES BIOCHIMIQUES PHOSPHOCALCIQUES EN FONCTION DU DFG⁵

La prévalence de l'hyperparathyroïdie, de l'hypocalcémie et de l'hyperphosphorémie augmente au fur et à mesure que le DFG diminue. L'hyperparathyroïdie survient à un stade plus précoce de la néphropathie chronique alors que l'hyperphosphorémie et la tendance à l'hypocalcémie apparaissent plus tardivement. Leur prévalence respective est donc beaucoup plus faible lorsque le DFG est supérieur à 30 ml/min/1,73 m².

Non traitée, l'anémie peut causer une hausse des maladies cardiaques, de la morbidité et de la mortalité, d'où l'importance de la corriger adéquatement. Elle constitue également un facteur de risque de survenue et d'évolution d'une hypertrophie ventriculaire gauche chez les patients atteints de néphropathie chronique. Par ailleurs, son traitement peut donner lieu à un accroissement de la qualité de vie, de l'énergie et de la tolérance à l'effort^{3,4}. Chez les patients plus jeunes, il est possible de viser une concentration un peu plus élevée. En revanche, des taux dépassant 130 g/l ne sont pas recommandés afin d'éviter toute complication thrombotique³.

Madame Henley a commencé ses séances d'hémodialyse depuis presque huit mois. En revenant de l'une d'elles, elle a chuté accidentellement dans l'escalier et s'est fracturé la hanche. Elle se souvient que son néphrologue lui avait parlé d'un risque accru de fragilité osseuse et de l'importance de prendre des suppléments de calcium et de vitamine D.

5. ON TROUVE UNE ALTÉRATION DU MÉTABOLISME PHOSPHOCALCIQUE QUI PEUT OCCASIONNER UNE PLUS GRANDE FRAGILITÉ OSSEUSE CHEZ LES PERSONNES SOUFFRANT DE NÉPHROPATHIE CHRONIQUE. VRAI.

La néphropathie chronique entraîne une charge accrue en phosphore puisque l'élimination de cet élément par les reins diminue au fur et à mesure que la fonction rénale décline. Toutefois, les taux sériques sont souvent normaux lorsque le DFG est supérieur à 30 ml/min/1,73 m², car la sécrétion plus importante de parathormone (PTH) et de phosphatase alcaline (dont le facteur de croissance des fibroblastes-23 ou FGF-23) accentue la phosphaturie. Le FGF-23 est en fait la première hormone qui voit sa concentration augmenter, même en présence d'une néphropathie de stade 2. Par la suite, une carence en 1,25-dihydroxyvitamine D (calcitriol) peut survenir lorsque le DFG est inférieur à 40 ml/min/1,73 m² à cause d'une diminution de l'activité de la 1- α -hydroxylase rénale, enzyme responsable de l'activation de la vitamine D (par excès de FGF-23 et baisse de la masse néphronique). Cette carence ainsi que l'accumulation sérique du phosphore vont provoquer une hausse de la production de PTH par les parathyroïdes. Une hypocalcémie, parfois attribuable à la carence en vitamine D, stimule également la PTH. Les patients présenteront alors une hyperparathyroïdie secondaire évolutive (et à l'occasion tertiaire lorsque l'hyperplasie nodulaire parathyroïdienne devient autonome), facteur prédisposant à l'ostéodystrophie rénale⁵. Le résumé des troubles du métabolisme phosphocalcique liés à la néphropathie chronique se trouve dans

L'ostéodystrophie rénale regroupe un large spectre de maladies osseuses associées à la néphropathie chronique avancée ou terminale, dont les répercussions cliniques sont importantes. La prévalence des fractures osseuses augmente de façon considérable au fur et à mesure que la fonction rénale se détériore.

TABLEAU II

TROUBLES MINÉRAUX ET OSSEUX ATTRIBUABLES À LA NÉPHROPATHIE CHRONIQUE : CLASSIFICATION DU KDIGO^{6,7}

Définition

- ▶ Troubles généralisés du métabolisme minéral et osseux attribuables à la néphropathie chronique qui se manifestent par un ou plusieurs des éléments suivants :
 - anomalies du métabolisme du calcium, du phosphore, de la PTH ou de la vitamine D ;
 - anomalies du remodelage, de la minéralisation, du volume, de la croissance ou de la résistance des os ;
 - calcifications vasculaires ou des tissus mous.

Définition de l'ostéodystrophie rénale

- ▶ L'ostéodystrophie rénale est une altération de l'architecture osseuse chez les patients atteints de néphropathie chronique.
- ▶ Il s'agit de la mesure de la composante osseuse du trouble généralisé du métabolisme minéral et osseux attribuable à la néphropathie chronique que l'on peut quantifier par histomorphométrie sur biopsie osseuse.

la figure 1^{5,6}. La prévalence des problèmes métaboliques en fonction du DFG est décrite dans la figure 2⁶.

L'ostéodystrophie rénale regroupe un large spectre de maladies osseuses associées à la néphropathie chronique avancée. L'ostéodystrophie fait maintenant partie du syndrome des troubles minéraux et osseux de la néphropathie chronique⁶ (CKD-MBD dans la littérature anglophone), qui englobe les anomalies biochimiques et vasculaires en plus des manifestations osseuses⁷ (tableau II^{6,7}). Ces anomalies touchent, à divers degrés, presque toutes les personnes souffrant de néphropathie chronique terminale ainsi que les greffés du rein. Les maladies osseuses les plus fréquentes sont les suivantes : ostéite fibreuse (hyperparathyroïdie secondaire grave), adynamie osseuse (suppression trop marquée de la PTH ou résistance osseuse à la PTH), ostéomalacie (défaut de minéralisation primaire) et ostéodystrophie mixte (anomalie du remodelage + défaut de minéralisation)^{5,6}. Les répercussions cliniques du syndrome des troubles minéraux et osseux de la néphropathie chronique sont importantes : la prévalence des fractures augmente de façon considérable au fur et à mesure que la fonction rénale se détériore. Le risque de fracture est nettement accentué en présence d'une néphropathie chronique de stade 5 et est lié à une mortalité plus élevée que dans la population atteinte d'ostéoporose sans néphropathie chronique. Ce risque est encore plus grand après une fracture de la hanche⁸.

Les données épidémiologiques montrent un lien entre une augmentation du taux de phosphore et une hausse

TABLEAU III

CIBLES RECOMMANDÉES POUR LES PARAMÈTRES BIOCHIMIQUES SELON LE STADE DE NÉPHROPATHIE CHRONIQUE⁶

Paramètre visé	Stade 3	Stade 4	Stade 5
Calcium	Normal	Normal	Normal
Phosphore	Normal	Normal	< 1,5 mmol/l
PTH intacte	Normale	Normale	2 – 9 fois la normale

des accidents cardiovasculaires ainsi que de la mortalité à plus long terme. Une alimentation à faible teneur en phosphore ainsi que la prise de chélateurs du phosphore représentent la pierre angulaire de la prévention et du traitement de l'ostéodystrophie rénale. Les chélateurs doivent être administrés tôt dans le suivi en pré-dialyse afin de maintenir la concentration de phosphore dans les limites acceptables⁶ et ainsi éviter la survenue à moyen terme des maladies osseuses.

6. LA CARENCE EN VITAMINE D ACTIVÉE EST UNE COMPLICATION TARDIVE DE LA NÉPHROPATHIE CHRONIQUE. FAUX.

En présence d'une élévation de la PTH, la vitamine D non activée doit être prescrite en premier lieu afin de freiner l'hyperparathyroïdie. L'ajout de vitamine D activée est ensuite envisagé pour une régulation optimale de la PTH dans les cas de néphropathie chronique avancée. Les cibles phosphocalciques selon le stade KDIGO de la néphropathie⁶ sont illustrées dans le tableau III⁶. À noter, toutefois, qu'il existe d'autres recommandations qui peuvent différer, comme celles de la *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)*⁹, principalement en ce qui a trait aux valeurs de PTH. Il est donc important d'interpréter ces données à la lumière du tableau clinique de chaque patient.

Madame Henley, maintenant dialysée depuis bientôt deux ans, est hospitalisée pour un infarctus du myocarde. Elle est surprise du diagnostic, d'autant plus qu'elle n'a jamais eu de maladie cardiaque auparavant.

7. LES CALCIFICATIONS VASCULAIRES SONT FRÉQUENTES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE NÉPHROPATHIE CHRONIQUE TERMINALE ET CONTRIBUENT À L'INCIDENCE ACCRUE DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES. VRAI.

Chez les personnes souffrant de néphropathie chronique terminale, les complications cardiovasculaires constituent la première cause de mortalité. La néphropathie est même un facteur de risque indépendant de développement des

POUR EN SAVOIR PLUS...

- Agence de la santé et des services sociaux du Bas-Saint-Laurent. *L'insuffisance rénale*. Mise à jour 2010. Site Internet : www.coeurpoumons.ca/fileadmin/documents/professionnels/outil/PDFs/GC-Insuffisance%20renale.pdf (Date de consultation : octobre 2013).

maladies cardiovasculaires¹⁰ (voir l'article de la D^{re} Annie-Claire Nadeau-Fredette intitulé : « La néphropathie chronique : comment y mettre un frein », dans ce numéro). La prévalence très élevée des maladies cardiovasculaires s'explique en partie par la survenue de calcifications coronariennes et vasculaires généralisées. Le calcium y contribue certainement en raison de sa prédisposition à se déposer dans les vaisseaux et du fait qu'il ne peut être excrété normalement lorsque la fonction rénale est altérée. On trouve d'ailleurs des dépôts calciques dans l'intima et la media des artères, qui sont responsables d'une rigidité vasculaire accrue. Évidemment, la présence de maladies concomitantes, l'âge avancé, le nombre cumulatif d'années passées en dialyse, la dose de dialyse et la prise excessive de calcium ou de vitamine D représentent autant de facteurs de risque de dépôts vasculaires¹¹. Par ailleurs, l'équilibre calcique en lien avec le type d'ostéodystrophie rénale joue également un rôle important. Il est primordial de tenir compte de ces paramètres lorsqu'on vise l'atteinte des cibles pour l'équilibre phosphocalcique.

Dans la population souffrant de néphropathie chronique terminale, la prévalence de facteurs de risque de maladie cardiovasculaire dits classiques (hypertension artérielle associée ou non à une hypertrophie du ventricule gauche, diabète, dyslipidémie, état inflammatoire, style de vie sédentaire et âge avancé) est élevée. Ces multiples facteurs doivent aussi être considérés dans l'évaluation de ces patients¹⁰.

Les nombreuses restrictions alimentaires et l'énorme quantité de pilules prescrites sont parfois « difficiles à avaler » pour les patients en dialyse, et Madame Henley ne fait pas exception. Cependant, elle comprend l'importance d'un bon suivi médical et la nécessité de respecter vos recommandations pour prévenir ou retarder les complications malheureusement trop fréquentes quand « rein ne va plus ». //

La maladie cardiovasculaire est la première cause de mortalité liée à la néphropathie chronique. Sa prévalence marquée s'explique en bonne partie par la survenue de calcifications coronariennes et vasculaires généralisées.

SUMMARY

From Anemia to Osteodystrophy: When the Kidneys Fail. Chronic kidney disease (CKD) is associated with multiple complications that arise as the glomerular filtration rate (GFR) declines. Volume overload and electrolyte imbalances such as hyperkalemia and metabolic acidosis must be treated early. Anemia appears when the GFR is less than 60 ml/min/1.73m². Non-kidney-related causes of anemia must first be eliminated. Iron supplements and erythropoiesis-stimulating agents are part of the treatment. Phosphocalcium metabolism abnormalities lead to renal osteodystrophy and to an increased incidence of fractures. Accelerated atherosclerosis and cardiovascular disease associated with advanced CKD account for most of the deaths in the affected population. It is therefore important to adopt appropriate monitoring strategies to prevent or delay the multiple complications of CKD.

Date de réception : le 25 juillet 2013

Date d'acceptation : le 20 septembre 2013

La D^{re} Myriam Lessard n'a déclaré aucun intérêt conflictuel.

BIBLIOGRAPHIE

1. Karet FE. Mechanisms in hyperkalemic renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20 (2) : 251-4.
2. De Brito-Ashurst I, Varaganam M, Raftery MJ et coll. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20 (9) : 2075-84.
3. National Kidney Foundation. KDIGO Clinical Practice Guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2012; 2 (4) : 283-7.
4. Gandra SR, Finkelstein FO, Bennett AV et coll. Impact of erythropoiesis-stimulating agents on energy and physical function in nondialysis CKD patients with anemia: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2010; 55 (3) : 519-34.
5. Mac Way F, Lessard M, Lafage-Proust MH. Pathophysiology of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Joint Bone Spine* 2012; 79 (6) : 544-9.
6. KDIGO CKD-MBD Work group. Clinical Practice Guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder [CKD-MBD]. *Kidney Int Suppl* 2009; 76 [suppl. 113] : S1-S130.
7. Moe S, Drueke T, Cunningham J et coll. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69 (11) : 1945-53.
8. Nitsch D, Mylne A, Roderick PJ et coll. Chronic kidney disease and hip fracture-related mortality in older people in the UK. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (5) : 1539-44.
9. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (4 suppl. 3) : S1-S201.
10. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC et coll. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. A statement from the American Heart Association councils of kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. *Circulation* 2003; 108 (17) : 2154-69.
11. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD et coll. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342 (20) : 1478-83.