



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Évolution de la densité minérale osseuse chez les patients transplantés
rénaux.**

Présentée et soutenue publiquement le 30 Juin 2014 à 16h00
Au Pôle Recherche
Par Nicolas SEGAUD

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Bernard CORTET

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Christian NOEL

Monsieur le Professeur Marc HAZZAN

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Isabelle GEROT-LEGROUX

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

ANAES	Agence Nationale d'Évaluation de la Santé
CTX	Télopeptide C terminal du collagène de type I
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
DIM	Direction de l'Information Médicale
DMO	Densitométrie Osseuse
HDJ	Hôpital De Jour
KDIGO	Kidney Disease : Improving Global Outcomes
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
PAPC	Protocole d'Arrêt Précoce de la Corticothérapie
RFG	Retard de Fonctionnement du Greffon
TMO-MRC	Troubles Minéraux et Osseux de la Maladie Rénale Chronique

Table des matières

Résumé	1
Introduction	3
Revue de la littérature Introductive	5
I. Ostéoporose	5
A. Définitions	5
II. Insuffisance rénale chronique et greffe.....	7
A. Définition et prévalence.....	7
III. Statut osseux avant greffe	9
A. Définition des troubles minéraux et osseux	9
B. Physiopathologie du TMO-MRC chez le patient dialysé	10
1. Sur le plan biologique.....	10
2. Sur le plan osseux.....	12
C. Densité minérale osseuse chez le patient en insuffisance rénale	13
D. Risque fracturaire chez le patient en insuffisance rénale	13
E. Limites d'utilisation de la DEXA dans la MRC.....	15
IV. Facteurs influençant le statut osseux post greffe	15
V. Objectif de notre étude	17
Matériels et méthodes	18
I. Population étudiée	18
II. Méthodes	18
A. Concernant la greffe rénale.....	18
1. Traitement d'induction	18
2. Traitement d'entretien.....	19
a) Prednisone.....	19
b) MMF.....	19
c) Anticalcineurines.....	19
3. Traitement des rejets aigus	20
B. Évaluation des patients en néphrologie	20
C. Évaluation des patients en rhumatologie	20
1. Hospitalisation de jour	20
a) Évaluation clinique.....	20
b) Évaluation biologique.....	21
c) Évaluation densitométrique.....	22
d) Évaluation radiologique	22
e) Propositions thérapeutiques	22
2. Évaluation de suivi rhumatologique.....	23
D. Tests statistiques	23
Résultats	25
I. Analyse descriptive	25
A. Population source	25
B. Population analysée.....	25
1. Les données au moment de la greffe.....	25
2. Les données au moment de l'hospitalisation de jour de rhumatologie... ..	29
a) Au niveau clinique et anamnestique	29

i. Les antécédents et facteurs de risque ostéoporotique	29
ii. Les données fracturaires.....	29
iii. Le traitement immunosuppresseur et corticothérapie	30
b) Le bilan biologique.....	31
i. Fonction rénale	31
ii. Le bilan phosphocalcique.....	31
iii. Les marqueurs de remodelage osseux	32
iv. Le bilan hormonal.....	33
c) Le bilan radiologique.....	33
d) Le bilan densitométrique.....	33
e) Les propositions de traitement anti ostéoporotique.....	35
3. Les données au moment de la consultation de suivi rhumatologie et de néphrologie	35
a) Les données cliniques et anamnésiques durant la période de suivi..	35
b) Le suivi des traitements	36
i. Le traitement immunosuppresseur et corticothérapie.....	36
ii. Le traitement anti ostéoporotique.....	38
c) Le bilan biologique	38
i. La fonction rénale.....	38
ii. Bilan phosphocalcique	38
iii. Marqueurs de remodelage osseux.....	39
d) Le bilan densitométrique.....	40
e) Les propositions thérapeutiques.....	42
II. Analyse analytique de l'évolution densitométrique	42
A. A propos de la population étudiée.....	42
B. En fonction du traitement par bisphosphonates	43
1. Non traité / traité.....	43
2. Selon le type de bisphosphonates	43
C. En fonction du genre des patients	44
1. Chez les femmes.....	44
2. Chez les hommes.....	45
3. Chez les femmes ménopausées	46
D. En fonction de la corticothérapie.....	47
1. Protocole d'arrêt précoce de la corticothérapie à J7	47
i. Dans la population étudiée.....	47
ii. Chez les patients non traités par bisphosphonates.....	47
E. En fonction du statut de fracture vertébrale à l'hospitalisation de jour	48
F. Analyses spécifiques dans le groupe non traité par bisphosphonates	49
1. Analyse univariée	49
a) Les variables quantitatives	49
b) les variables qualitatives.....	53
2. Analyse multivariée	54
Discussion.....	55
I. Commentaires des résultats	55
A. Dans la population étudiée.....	55
B. Chez les patients non traités par bisphosphonate	56
1. La variation densitométrique	56
2. Les facteurs associés à la variation densitométrique.....	57
C. Schémas de corticothérapie et autres immunosuppresseurs	59
D. Le statut fracturaire	60
E. Le traitement par bisphosphonates et supplémentation par vitamine D ...	61

II. Intérêts et limites de l'étude	67
A. Intérêts	67
B. Limites et biais	67
III. Perspectives	68
Conclusion	69
Références bibliographiques	70
Annexes	78
Annexe 1 : Critères de la maladie rénale chronique selon l'ANAES et le KDOQI (A) et la modification du KDIGO	78
Annexe 2 : Données du registre REIN de 2012	79
Annexe 3 : Prévalence de l'insuffisance rénale terminale par pathologie rénale initiale en France (A) et par région (B)	80
Annexe 4 : Incidence de l'insuffisance rénale terminale par pathologie rénale initiale en France (A) et par région (B)	81
Annexe 5 : Difficultés d'interprétation des résultats de mesure de la densité minérale osseuse (DMO) par absorptiométrie à rayons X de double énergie (DEXA) chez l'insuffisant rénal	82
Annexe 6 : Relation entre la fonction rénale et la densité osseuse selon l'étude NHANES III	83
Annexe 7 : Articles rapportant l'évaluation de la densité minérale osseuse chez les patients greffés	84
Annexe 8 : Facteurs de risques associés aux fractures chez les patients présentant une MRC à un stade avancé	85
Annexe 9 : Association entre la densité osseuse du rachis lombaire (A), col fémoral (B), radius proximal (C), radius 1/3 distal (D) et radius ultradistal (E) et fractures chez patients dialysés	86
Annexe 10 : Revue de la littérature entre le PTH et le risque fracturaire selon le KDIGO	87
Annexe 11 : Incidence des fractures (A) et facteur de risque de fracture post transplantation (B) selon l'étude du registre USRDS	88
Annexe 12 : Mécanismes de perte osseuse liés aux glucocorticoïdes	90
Annexe 13 : classification semi-quantitative des tassements vertébraux selon Genant	91
Annexe 14 : Perte osseuse post transplantation selon une analyse par tomographie assistée par ordinateur selon une étude japonaise	92

RÉSUMÉ

Introduction : Les maladies rénales chroniques peuvent s'accompagner de trouble minéraux et osseux potentiellement à l'origine d'une fragilité osseuse et d'un risque fracturaire augmenté. L'objectif de l'étude était d'observer l'évolution densitométrique des patients greffés rénaux.

Méthodes : Cette étude longitudinale a analysé les patients ayant bénéficié d'une greffe rénale entre 2005 et 2011 suivi au CHRU de Lille. Les patients étaient inclus s'ils avaient eu une évaluation osseuse (densitométrie osseuse (DMO), radios du rachis et bilan biologique) et une DMO de contrôle. Le premier bilan était fait en moyenne à 9 mois de la greffe dans le service de rhumatologie puis le second 2 ans plus tard.

Résultat : 259 patients ont pu être analysés dont 96 femmes avec un âge moyen de $49,7 \pm 12,1$ ans lors de la greffe. La durée moyenne de dialyse était de $3,2 \pm 3,3$ ans. Pour 75 patients (29,0%) un protocole d'arrêt précoce des corticoïdes 7 jours après la greffe (PAPC) sans reprise a été permis. Un tassement vertébral au bilan radiographique d'HDJ était retrouvé pour 28 patients. Une ostéoporose et une ostéopénie à l'HDJ étaient retrouvées respectivement chez 101 et 125 patients. Un traitement antiostéoporotique par bisphosphonates a été initié pour 95 patients. Chez tous les patients, le gain densitométrique à la DMO de contrôle était significatif soit $3,9\% \pm 6,6$ au rachis lombaire, $2,6\% \pm 7,6$ au col fémoral et $3,0\% \pm 7,2$ à la hanche total ($p < 0,0001$). Entre les patients traités ou non par bisphosphonates, la différence de gain densitométrique était significative aux trois sites de mesures ($p = 0,012$) en faveur des patients traités. Il n'y avait pas de différence entre l'alendronate et le risedronate ($p = 0,457$). Le PAPC offrait un gain densitométrique plus important qu'une corticothérapie prolongée au niveau du rachis lombaire ($2,1\%$, $p = 0,019$) et de la hanche totale ($2,0\%$, $p = 0,044$). Chez les patients non traités par bisphosphonates, la régression multiple en pas à pas montrait une association négative entre le gain densitométrique et la durée de la corticothérapie, et positive pour les phosphatases

alcalines osseuses et l'absence de fracture. Aucune corrélation n'était retrouvée entre la variation de la DMO et la durée de dialyse ou la fonction rénale.

Conclusion : Les patients greffés rénaux présentent une fragilité osseuse. Le traitement par bisphosphonate et l'arrêt précoce de la corticothérapie permettent d'améliorer leur statut densitométrique dans les 3 premières années de la greffe.

INTRODUCTION

L'insuffisance rénale chronique révèle un statut osseux complexe. Les maladies rénales chroniques et leur traitement de suppléance par la dialyse et la greffe peuvent s'accompagner de complications comme la survenue de fractures soulignant ainsi un degré certain de fragilité osseuse. L'expression de ces complications est le témoin direct d'une homéostasie du métabolisme osseux régulée par de multiples paramètres dont le rein est un organe clé.

Cette fragilité osseuse reste difficilement palpable en l'absence de retentissement fracturaire. Pour autant la prévention de ces événements et le traitement des troubles minéraux osseux engendrés par l'insuffisance rénale restent un point déterminant de la prise en charge globale du patient en néphrologie. Les sociétés savantes de néphrologie, à travers leurs recommandations, soulignent ainsi l'impact sur la morbi mortalité des complications osseuses.

La définition de l'ostéoporose proposée par l'OMS, issue de la conférence de consensus de Copenhague de 1991(1), fait état « d'une maladie (diffuse) du squelette caractérisée par une faible masse osseuse et une détérioration de la micro-architecture du tissu osseux, responsables d'une fragilité osseuse accrue, donc d'une augmentation du risque de fracture ». Contrairement à la pensée profane, cette maladie généralisée du squelette n'est pas exclusive à la femme ménopausée. D'autres populations peuvent être touchées, enfants comme adultes de sexe masculin, à travers différentes maladies comme des troubles de l'absorption digestives (la maladie coeliaque, la maladie de Crohn, la mucoviscidose), ou par une atteinte propre de la matrice osseuse (ostéogenèse imparfaite) et également par des thérapeutiques responsables d'une perte osseuse (glucocorticoïdes, anti aromatasés, anti androgènes).

Actuellement, la fragilité osseuse dans ces pathologies est principalement appréciée par la densité minérale osseuse mesurée par absorptiométrie

biphotonique à rayon X. Cet examen, en connaissance de cause de ses limites, peut être également utilisé pour tenter d'appréhender le degré de fragilité osseuse causée par l'insuffisance rénale chronique, à la fois durant la période de dialyse mais également après la greffe.

Nous avons souhaité évaluer dans notre étude l'évolution du statut osseux et particulièrement densitométrique des patients ayant bénéficié d'une greffe rénale au CHRU de LILLE.

REVUE DE LA LITTÉRATURE INTRODUCTIVE

I. Ostéoporose

A. Définitions

L'ostéoporose est une affection généralisée du squelette caractérisée par une masse osseuse basse et une détérioration de la microarchitecture du tissu osseux conduisant à une fragilisation de l'os et à une susceptibilité accrue aux fractures (2).

On distingue l'ostéoporose primitive, la plus fréquente chez la femme, liée à l'âge et aux modifications hormonales de la ménopause, et les ostéoporoses secondaires (plus fréquentes chez l'homme) qui répondent à des étiologies endocriniennes (hypercorticisme, hypogonadisme, hyperthyroïdie), métaboliques (maladies digestives), toxiques (alcool et tabac) ou génétiques (maladie de Lobstein...).

L'importance de l'ostéoporose, sur le plan clinique comme sur le plan de la santé publique, est liée à la survenue de fractures. Les fractures les plus fréquentes et les plus classiquement rapportées à l'ostéoporose sont celles des vertèbres (« tassements »), du poignet (Pouteau-Colles) et de l'extrémité supérieure du fémur. Mais, au delà de 65 ans, la plupart des fractures ont une incidence augmentée chez les femmes qui ont une masse osseuse abaissée pour leur âge. On considère donc que pratiquement toutes les fractures qui surviennent chez les sujets âgés sont des fractures ostéoporotiques (3).

Au cours du temps, différentes approches diagnostiques de l'ostéoporose ont été proposées, mettant l'accent soit sur la mesure de la densité osseuse soit sur la survenue d'une fracture. L'avantage d'une définition basée sur la fracture est que celle-ci constitue un événement simple et précis, facile à diagnostiquer en clinique. Le désavantage de cette approche est que le diagnostic est retardé chez certains sujets qui sont clairement à haut risque de fracture. C'est la raison pour laquelle un groupe d'experts réunis sous l'égide de l'OMS en 1994 a proposé une définition de

l'ostéoporose fondée sur la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DEXA), mais prenant également en compte la présence de fractures.

Dans cette définition, on distingue 4 catégories diagnostiques :

- Normale : une valeur de DMO qui se situe au minimum à 1 écart-type en dessous de la valeur moyenne chez la femme adulte jeune (T-score > -1)
- Ostéopénie : une valeur de DMO comprise entre 1 et 2,5 écart-types en dessous de la valeur moyenne chez la femme adulte jeune (T-score entre -1 et $-2,5$)
- Ostéoporose : une valeur de DMO plus de 2,5 écart-types en dessous de la valeur moyenne chez la femme adulte jeune (T-score $\leq -2,5$)
- Ostéoporose dite sévère : une valeur de DMO plus de 2,5 écart-types en dessous de la valeur moyenne chez la femme adulte jeune (T-score $\leq -2,5$) en présence d'une ou de plusieurs fractures de fragilité

Classiquement presque tous les os peuvent être le siège d'une fracture ostéoporotique survenant pour un traumatisme à faible cinétique comme par exemple une chute de sa hauteur. A l'inverse les fractures des mains, des orteils, des trois premières vertèbres thoraciques, du rachis cervical et des os du crâne sont presque toujours d'origine traumatique ou pathologique (4).

L'actualisation française sur la prise en charge de l'ostéoporose post ménopausique de 2012 (4) reprend l'atteinte fracturaire pour en définir le groupe des fractures sévères (fracture extrémité supérieure du fémur, du fémur distale, de l'extrémité supérieure de l'humérus, des vertèbres du pelvis et du tibia proximal). Cette répartition fracturaire est motivée par le fait que les fractures appartenant aux fractures du groupe sévère entraînent une mortalité plus importante (5).

L'ostéoporose s'intègre par ailleurs dans une réalité économique. Une étude américaine rapporte ainsi que le coût globale de l'ostéoporose avoisinerait 18 milliards de dollars par an dont la moitié dans le traitement des fractures de l'extrémité supérieur du fémur et des hospitalisations des autres fractures (6).

II. Insuffisance rénale chronique et greffe

A. Définition et prévalence

Aujourd'hui il existe deux recommandations « récentes » relatives aux maladies rénales chroniques et à l'insuffisance rénale chronique : une recommandation française de l'agence nationale d'évaluation en santé (ANAES) de 2002 (7) et une recommandation américaine par la fondation KDOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) de 2002 (8) et revue en 2012 (9). A noter qu'en 2009, la fondation KDIGO (*Kidney Disease : Improving Global Outcome*) a modifié cette dernière classification en précisant le traitement (« T » si le patient est transplanté et « D » si le patient est dialysé) (10). (cf. *Annexe 1*)

Il existe des similitudes entre ces différentes recommandations pour définir la maladie rénale chronique comme la persistance pendant plus de 3 mois d'une atteinte rénale ou une diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) en dessous de 60 mL/min pour 1,73m² de surface corporelle, cela indépendamment de l'étiologie de la néphropathie sous jacente. Ainsi, on note que la maladie rénale peut être caractérisée par une atteinte rénale (kidney damage) consistant à des anomalies biologiques (protéinurie, microalbuminurie, leucocyturie et hématurie) et/ou histologiques et/ou morphologiques. Quant au DFG celui-ci est estimé par différentes formules au regard de la difficulté et la complexité des mesures (clairance de l'inuline, méthode isotopique...). A ce titre l'ANAES recommandait la formule de Cockcroft et Gault :

- $DFG\text{-CG mL/min} = [(140 - \text{âge}) \times \text{poids}/\text{créatininémie}] \times k$
Avec créatininémie en $\mu\text{mol/L}$, poids en kg, âge en années ; $k = 1,23$ pour l'homme, $1,04$ pour la femme).

Cependant la recommandation américaine préfère la formule simplifiée du MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) :

- $DFG\text{-MDRD mL/min}/1,73 \text{ m}^2 = 186,3 \times \text{créatininémie}^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \times (0,742 \text{ si femme}) \times (1,21 \text{ si africain})$
Avec créatininémie en mg/dL ($1 \text{ mg/dL} = 88,4 \mu\text{mol/L}$), âge en années.

Actuellement la formule MDRD simplifiée est jugée moins biaisée que celle de Cockcroft et Gault en raison notamment du poids trop important donné à l'âge pour cette dernière (11).

A l'instar de l'insuffisance cardiaque, une classification de sévérité de la maladie rénale chronique est proposée en fonction du DFG en 4 stades pour la recommandation ANAES et en 5 stades pour la recommandation KDOQI (7,8).

En France, un registre national est tenu depuis 2002 par le Réseau Épidémiologie et Information en Néphrologie (REIN). Un rapport annuel est publié par l'Agence de Biomédecine. Cela permet d'estimer et d'évaluer la prise en charge des patients insuffisants rénaux recevant un traitement de suppléance. Il enregistre ainsi de façon continue et exhaustive les patients dialysés et/ou ayant bénéficié d'une greffe rénale, à l'exclusion des cas d'insuffisance rénale aiguë.

Selon le dernier rapport de 2012 (12), on comptait 73491 personnes en traitement de suppléance dont 40983 en dialyse et 32508 porteuses d'un greffon fonctionnel soit une prévalence de 1127 par million d'habitants. On rapportait 10048 nouveaux cas pour l'année 2012 dont 9710 en dialyse et 338 greffes préemptives soit une incidence globale de 154 par million d'habitants. (cf. *Annexe 2*)

Selon le registre, il y a eu 3044 greffes rénales en 2012 dont 347 greffes préemptives (11%). La médiane d'attente était de 22,4 mois.

Parmi l'ensemble des patients prévalents, les néphropathies hypertensives ou vasculaires (24 %) ainsi que celles liées au diabète (21 %) représentaient 44 % des cas, les glomérulonéphrites 14 %. Chacune de ces maladies initiales équivalait environ 100 patients dialysés par million d'habitants. A noter qu'il existait une grande disparité des maladies causales selon la région. Ainsi les néphropathies diabétiques étaient par exemple 6 fois plus présentes dans notre région du Nord-Pas-de-Calais qu'en Alsace-Lorraine. (cf. *Annexe 3*)

Parmi l'ensemble des patients prévalents porteurs d'une greffe rénale, on constatait que l'hypertension artérielle ou le diabète ne représentent que 14% des patients. Les glomérulonéphrites primitives étaient en première place avec 24% des patients. (cf. *Annexe 4*)

III. Statut osseux avant greffe

A. Définition des troubles minéraux et osseux

Les patients présentant une insuffisance rénale chronique expriment une forme complexe de pathologie osseuse définie par le KDIGO sous le terme de troubles minéraux et osseux (TMO-MRC : troubles minéraux et osseux de la maladie rénale chronique, CKD-MBD : Chronic kidney disease-mineral and bone disorder) (13). Cette entité définit ainsi les troubles systémiques minéraux et osseux consécutifs de la maladie rénale chronique et se manifestant par une ou des caractéristiques suivantes :

- Dysmétabolisme du calcium, phosphate, PTH ou vitamine D
- Trouble du remodelage osseux, de la minéralisation ou du volume, de la croissance ou de la résistance osseuse
- Calcification vasculaire ou autre tissu mou

Ces troubles ont globalement deux finalités : la survenue de calcifications vasculaires et l'ostéodystrophie définit comme la description de l'atteinte osseuse associée à la maladie rénale chronique (13,14). Cela peut se concrétiser en fracture, douleur osseuse ou trouble de la croissance chez l'enfant. A noter que la recommandation KDIGO reconnaît que les complications des fractures de hanche ou de vertèbres sont à l'origine d'une augmentation de la morbidité. Presque l'ensemble des patients atteints d'une MRC stade 5D présente de façon systématique des anomalies du métabolisme osseux répondant ainsi à la définition de l'ostéodystrophie rénale.

A la fois l'ostéoporose idiopathique et l'ostéodystrophie peuvent conduire à un état de fragilité osseuse mais avec une base physiopathologique différente. Cet état de fragilité osseuse dans ces deux pathologies est dû à une combinaison variable entre baisse de la densité osseuse et atteinte qualitative. Les TMO-MRC peuvent ainsi conduire à un état osseux présentant une atteinte qualitative (défaut de minéralisation) mais avec une densité osseuse normale (cf. *Annexe 5*). Ainsi la mesure de la densitométrie osseuse ne permet pas de prédire le type d'ostéodystrophie. Seule la biopsie osseuse avec des mesures histomorphologiques reste le gold standard dans le cadre de l'ostéodystrophie rénale. Le KDIGO reconnaît

que dans le cadre des MRC de stade 1-3 la définition OMS de l'ostéoporose densitométrique reste valable. Par contre au delà du stade 3, il est préférable de parler de « TMO-MRC avec densité osseuse basse » (13).

B. Physiopathologie du TMO-MRC chez le patient dialysé

Le rein assure principalement trois fonctions : un rôle d'épuration des déchets, un rôle d'homéostasie de l'eau et des électrolytes et un rôle endocrine (rénine, l'érythropoïétine et l'alpha hydroxylation de la vitamine D). La perte progressive des unités fonctionnelles du rein à savoir les néphrons conduit à un état d'insuffisance rénale et donc à la perte de ces fonctions.

1. Sur le plan biologique

Le FGF23, la Parathormone et la vitamine D sont les trois hormones essentielles de l'ostéodystrophie rénale. La MRC aboutit à des altérations du métabolisme phosphocalcique orientant vers une négativation de la balance phosphocalcique

Le FGF 23 (pour Fibroblast Growth Factor 23) est une hormone synthétisée par les ostéoblastes mais principalement par les ostéocytes. Sa régulation et son mode d'action ne sont par encore entièrement connus. Le FGF23 est stimulé par l'augmentation de la phosphatémie, mais aussi par la vitamine D et probablement par la parathormone (PTH) mais ceci est controversé. Au cours de la MRC, la perte de la fonction du maintien de l'homéostasie des électrolyte conduit à une augmentation de la phosphatémie entraînant l'augmentation de FGF23 pour permettre un rétrocontrôle négatif. Le FGF23 aurait aussi une action inhibitrice sur la synthèse de PTH par les glandes parathyroïdes et diminue les concentrations sériques de calcitriol (inhibition de la 1-alpha hydroxylase et stimulation de la 25-hydroxyvitamine D-24-hydroxylase).

Du fait de la réduction de la masse néphronique, la synthèse du calcitriol est diminuée malgré un taux de PTH augmenté. L'accroissement de la concentration intracellulaire en phosphate diminue en réalité l'efficacité de la un-alpha hydroxylase

2. Sur le plan osseux

Des désordres du métabolisme phosphocalcique aboutissent des lésions du tissu osseux exprimées principalement par des troubles du turn over osseux, de la minéralisation et une perte osseuse.

Concernant le turn over osseux, celui-ci peut être accéléré en raison de l'hyperparathyroïdie secondaire qui active la formation ostéoblastique et la résorption ostéoclastique. Dans les formes sévères, cela peut s'associer à une fibrose médullaire pouvant conduire à une ostéite fibreuse. Cette complication peut se poursuivre en site extra osseux où l'accroissement de la quantité de minéraux circulants peut contribuer à remonter la calcémie et/ou peut donner lieux à des précipitations favorisant des calcifications vasculaires. A l'inverse devant un taux bas ou normale de PTH, le remodelage osseux de l'urémique a tendance à être bas orientant vers une ostéopathie adynamique, ce d'autant que la maladie osseuse urémique induit une diminution de l'expression des récepteurs à la PTH à l'origine d'une résistance osseuse à la PTH. Dans ces conditions, l'excès de calcium ne peut plus être tamponné par le squelette favorisant l'hypercalcémie et les calcifications vasculaires.

Concernant la minéralisation osseuse primaire, celle-ci est caractérisée par un front de minéralisation à l'origine d'un dépôt d'hydroxyapatite de calcium sur les fibres de collagène. Plusieurs éléments sont nécessaires à son homéostasie. L'ostéomalacie pure est la lésion la plus rarement rencontrée dans l'ostéodystrophie rénale notamment depuis l'arrêt des sels d'aluminium comme chélateur du phosphate dans les bains de dialyse.

Figure 2 : Ostéodystrophie rénale selon le statut osseux

Turnover Masse	Bone turnover rate	Primary bone mineralization	Osteoid tissue	Bone mass
Osteitis fibrosa	↑ or ↑↑	N or ↑	↑ or ↑↑↑↑	N or ↑ or ↓
Adynamic bone disease	↓	N	0 or ↓	N or ↑ or ↓
Osteomalacia	↓	↓↓	↑↑↑↑	N or ↑ or ↓
Mixed bone disease	↑ or ↑↑↑↑	↓ or ↓↓	↑↑↑↑	N or ↑ or ↓

D'après (16)

C. Densité minérale osseuse chez le patient en insuffisance rénale

Plusieurs études ont montré que le pourcentage de patients présentant une MRC ont une densité osseuse plus basse que ceux avec une fonction rénale normale, comme le souligne notamment l'étude NHANES III pour les patients présentant une MRC stade 3-4 (13,17) (cf. *Annexe 6*).

Concernant les patients dialysés, de nombreuses études montrent également une diminution de la densité osseuse sous réserve de la difficulté d'analyse des études entre elles notamment sur l'absence de consensus sur les données à rapporter (densité, Z-score ou T-score). A ce titre, le National Kidney Foundation avait proposé de se baser sur le Z-score (18). Dans l'analyse du KDIGO et dans une méta-analyse de 2010 (19), il est retrouvé une diminution de la densité osseuse par rapport à une population de référence de même genre et de même sexe. Cette diminution de la densité osseuse dans les cohortes étudiées est influencée par l'âge de la cohorte, le nombre d'hommes, la proportion de non caucasien, la durée moyenne de dialyse, un indice de masse corporel faible, le taux de PTH et les sites densitométriques osseux étudiés. (cf. *Annexe 7*)

Par ailleurs, Taal et al.(20) ont montré que la mortalité était augmentée de 3,3 et 4,3 chez les patients présentant un T-score respectivement entre -1 et -2,5 et < -2,5.

D. Risque fracturaire chez le patient en insuffisance rénale

Dans la littérature récente, l'analyse fracturaire chez les patients dialysés a été détaillée notamment à partir de l'analyse de 2 grands registres.

Selon l'étude de Alem et al. (21) basée sur le registre USRDS (United States Renal Disease System) soit 4952 patients avec un suivi moyen de 2,86 ans, l'incidence des fractures de hanche était de 7,45 et 13,63 pour 1000 patients années respectivement chez les hommes et les femmes soit un risque relatif comparé à la population générale ajustée selon l'âge de 4.44 (95% CI, 4.16 - 4.75) pour les hommes et 4.40 (95% CI, 4.17 - 4.64) pour les femmes. Les facteurs prédictifs étaient l'âge (>66ans), le sexe féminin, le type Caucasien, le IMC<23kg/m², un taux bas d'albumine, le

tabagisme actif et les atteintes vasculaires (22). A noter que le taux de PTH n'était pas prédictif selon cette étude. (cf. *Annexe 8*).

Dans l'analyse de Jadoul et al. (23), étude prospective européenne, 12792 patients étaient suivis pendant 2 ans. L'incidence de la fracture de hanche était de 8,9 pour 1000 patients années et l'incidence de toutes fractures confondues était de 25,6 pour 1000 patients années. Les facteurs de risques associés étaient l'âge (>55ans chez les hommes et >65 ans chez la femme), le sexe féminin, un taux d'albumine <40g/L, l'antécédent de fracture de hanche et l'antécédent de greffes rénales antérieures. Dans cette étude, l'IMC et le type caucasien sont non significatifs. Les atteintes vasculaires n'ont pas été testées.

Dans ces deux études, la densitométrie n'a pas été analysée. La méta-analyse de Jamal et al. (24) regroupe 6 études contrôlées soit 683 patients dialysés présentant une fracture et ayant bénéficié d'une DMO avec au minimum l'expression de la densité osseuse et le T-score. Dans cette étude, tous les patients fracturés avaient une densité osseuse plus basse que ceux non fracturés à tous les sites de DMO à l'exception du col fémoral. Les auteurs notent tout de même une forte hétérogénéité dans l'association densité osseuse et fracture à l'exception de l'analyse au radius proximal. (cf. *Annexe 9*). Atsumi et al. (25) dans une étude sur 137 japonais dialysés rapportent que le risque relatif de fracture vertébral était multiplié par 2 lorsque la densité au rachis vertébral était diminuée. Par contre pour Ersoy et al. (26) sur une analyse multicentrique avec un suivi moyen de 3,1 ans concernant 292 patients en dialyse péritonéale, la mesure de la densité osseuse du rachis ou du col fémoral par DEXA n'était pas associée au risque fracturaire.

Concernant le taux de PTH, Danese et al.(27) ont repris les bases de données de l'étude de Alem et Stehman-Breen. En augmentant la puissance de l'étude, ils ont mis en évidence qu'un taux de PTH inférieur à 150pg/mL augmente le risque fracturaire. Coco and Rush (28) sur une étude rétrospective de 10 ans avec 4039 patients-année, ont estimé que les patients présentant un taux de PTH<195pg/mL présentaient un risque 5,8 fois plus important de fracture de hanche. Danese souligne également que les modèles statistiques laissaient entrevoir un modèle en U dans la relation taux de PTH et fracture. Cela avait été également montré par Atsumi et al. (25) chez les hommes dialysés japonais. Son étude démontrait qu'un taux entre

5 et 61 pg/mL était associé à 5,4 et 1,6 fois plus de fractures du rachis que les patients présentant respectivement un taux de PTH de 62 à 202 et 203 à 1818 pg/mL. Cependant dans l'analyse du registre autrichien portant sur 1174 patients de Mitterbauer et al.(29), le taux de PTH n'apparaît pas comme statiquement significatif. (cf. *Annexe 10*)

E. Limites d'utilisation de la DEXA dans la MRC

L'utilisation de la densitométrie osseuse chez le patient atteint d'une insuffisance rénale chronique reste débattue. Selon le KDIGO, la densitométrie osseuse ne doit pas être un examen à réaliser de façon systématique chez les patients avec une MRC stade 3-5D puisque cet examen ne permet pas de prédire le type d'ostéodystrophie et n'est pas aussi performant que dans la population générale pour estimer le risque fracturaire (13). D'autre part la DEXA présente des limites rendant parfois difficile l'interprétation des résultats. En effet, la méthode repose sur une analyse en deux dimensions (surface de projection). Cela ne permet donc pas d'analyser l'impact des TMO sur l'os cortical ou trabéculaire de façon distincte. Or chez les patients dialysés, l'impact de l'hyperparathyroïdie est différent sur l'os cortical ou trabéculaire(30). Ainsi la littérature s'enrichie par l'étude d'autres techniques permettant une analyse quantitative telles que la tomographie par ordinateur (31,32). Enfin, la présence de calcification artérielle notamment aortique ou des calcifications des tissus mous pourraient modifier la ligne de base et donc rendre difficile l'interprétation de la densité minéral osseuse du rachis lombaire (33).

IV. Facteurs influençant le statut osseux post greffe

De la même façon qu'avant la greffe, la résistance osseuse dépend de deux éléments à savoir la masse osseuse et la qualité osseuse. Concernant l'analyse de la masse osseuse, le KDIGO recommande, pour les patients transplantés rénaux avec une estimation du DFG >30mL/min, une mesure de la DMO dans les 3 premiers mois suivant la greffe si ceux-ci poursuivent un traitement par corticoïde ou

s'ils présentent des facteurs de risque d'ostéoporose assimilable à la population générale (13). Ainsi le patient, nouvellement greffé, hérite d'un statut osseux issu de plusieurs années de TMO-MRC qu'il est nécessaire d'évaluer.

Comme le souligne le KDIGO, de nombreuses études montrent une diminution de la densité osseuse entre 6 à 12 mois après la greffe notamment en s'appuyant sur l'étude de Julian et al. (34) avec une perte au rachis lombaire respectivement de $6,8\% \pm 5,6$ et $8,8 \pm 7,0$ à 6 et 18 mois en évoquant l'impact probable de l'ostéoporose cortisonique.

De même concernant les fractures chez les patients transplantés rénaux, une grande étude s'est appuyée sur le registre américain USRDS (35). Nikkel et al. ont montré que sur les 68414 patients, ayant reçu une greffe entre 1988 et 1998, 22,5% présentaient une fracture dans les 5 ans post transplantation. Les facteurs de risques associés étaient le sexe féminin, l'âge >45 ans, recevoir un rein d'un donneur décédé, les mismatches antigéniques, la durée de dialyse, le diabète et un schéma thérapeutique d'induction agressif. Dans une autre étude sur le même registre (36) la corticothérapie, le diabète et les antécédents fracturaires sont également retrouvés. Dans ce registre la DMO et la PTH n'étaient pas mesurées (cf. *Annexe 11*).

De nombreuses études incriminent le rôle des traitements immunosuppresseurs et des corticoïdes utilisés chez les patients greffés à la fois dans la perte osseuse et le risque fracturaire.

Le rôle des glucocorticoïdes dans la pathogénie de la perte osseuse est bien connu (37). Ils sont responsables d'une perte osseuse multifactorielle à la fois sur la diminution de l'ostéoformation et également en favorisant la résorption osseuse. Les mécanismes de ces altérations sont multiples prédominant aux sites trabéculaires (cf. *Annexe 12*).

Chez le patient transplanté, la perte osseuse est favorisée par cette accélération du remodelage osseux (34). Une étude, qui a réalisé des biopsies osseuses à 22 et 160 jours après la transplantation, a montré une altération de l'ostéogénèse et un apoptose précoce des ostéoblastes probablement en relation avec la corticothérapie (38). Les mécanismes moléculaires en jeu sont liés à une diminution de l'expression de LRP5 et de Wnt et à une augmentation de l'expression de Dkk1.

Les inhibiteurs des anticalcineurines incluant la cyclosporine et le tacrolimus pourraient favoriser la perte osseuse. Des études à la fois chez le rat et in vitro sont en faveur d'une perte osseuse notamment sur l'os trabéculaire (39). Cependant chez l'homme, les résultats sont contradictoires. Mais au regard des études cliniques et histomorphométriques, il ne semble pas exister de corrélation concernant la perte osseuse (40–47).

V. Objectif de notre étude

Ainsi le patient greffé hérite d'un passé de MRC avec TMO. La littérature rapporte de nombreuses études sur la baisse de densité osseuse et le risque fracturaire chez les patients transplantés rénaux. Cette thèse a pour principal objectif de décrire l'évolution densitométrique des patients greffés rénaux à partir de l'étude d'une cohorte colligée au Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille et d'en dégager les facteurs influençant la masse osseuse de ces patients.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

I. Population étudiée

Notre population source était les patients ayant bénéficié une greffe rénale suivis dans le service de Néphrologie du CHR de Lille et qui avaient fait l'objet d'un bilan osseux après la greffe dans le service de rhumatologie. La liste des patients source a été déterminée par le Département de l'Information Médicale à partir du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information.

Les patients inclus étaient ceux qui avaient minimalement été suivis de façon régulière par le service de néphrologie du CHRU et qui avaient bénéficié soit d'une consultation de suivi rhumatologique couplée d'une DMO soit d'une DMO seule réalisée par le service de médecine nucléaire ou de rhumatologie du CHRU.

II. Méthodes

A. Concernant la greffe rénale

1. Traitement d'induction

Tous les patients ont reçu une induction par basiliximab (20mg à J1 et J4) ou daclizumab ou thymoglobuline (1,25 mg/kg/j pendant 4 jours). La thymoglobuline a été utilisée pour les receveurs de moins de 55 ans ainsi que pour les patients à risque immunologique (retransplantation, présence d'anticorps anti-HLA avant greffe).

2. Traitement d'entretien

Le traitement d'induction était l'association d'une corticothérapie, au Mycophénolate Mofétil (MMF) et à la ciclosporine ou au tacrolimus selon le schéma suivant :

a) Prednisone

Le protocole « basse dose », mis en place dans le service de néphrologie après 2002, correspond à un bolus par voie intraveineuse de 500 mg à J1, 250 mg à J2 puis un relais per os de 20 mg/jour et une décroissance progressive jusqu'à une dose d'entretien de 0.1 mg/kg/j.

Depuis 2006, la corticothérapie est arrêtée à J7 chez les patients à faible risque immunologique en l'absence de retard de fonctionnement du greffon (RFG). Chez les patients à faible risque immunologique ayant présenté un RFG la corticothérapie était maintenue jusque M3 puis un sevrage progressif était effectué entre M4 et M6. Pour les patients à risque immunologique ou ayant présenté un épisode de rejet aigu, la corticothérapie était poursuivie définitivement.

b) MMF

2 g/jour en 2 prises puis 1,5 g/jour en 2 prises, adapté en fonction de la tolérance clinique.

c) Anticalcineurines

- Ciclosporine : débuté à 8 mg/kg/j puis posologie adaptée selon les taux plasmatiques (T2)
- Tacrolimus : débuté entre 0,15 et 0,2 mg/kg/jour dès J0 pour les patients sous basiliximab et à J3 pour les patients sous thymoglobuline. Posologie adaptée pour obtenir un C_0 cible entre 10 et 15 µg/L pendant le premier mois de greffe puis 7 à 10 µg/l.

3. Traitement des rejets aigus

Les rejets aigus cellulaires ont été traités par bolus de méthylprednisolone à la dose de 1g/jour pendant 3 jours. En cas de corticorésistance un traitement par thymoglobuline pouvait être envisagé.

Les rejets humoraux ont été traités par bolus de méthylprednisolone à la dose de 500 mg/j pendant 3 jours associés aux Immunoglobulines intraveineuses et aux échanges plasmatiques. Un traitement complémentaire par rituximab pouvait être réalisé en cas de non réponse.

B. Évaluation des patients en néphrologie

Chaque patient a bénéficié d'un suivi régulier auprès des néphrologues du CHRU de Lille après la greffe rénale avec une évaluation clinique et biologique.

C. Évaluation des patients en rhumatologie

1. Hospitalisation de jour

Chaque patient a bénéficié d'une hospitalisation de jour à environ 9 mois de la greffe ce qui constituait leur première évaluation rhumatologique. A noter que les patients ayant déjà bénéficié d'un suivi rhumatologique antérieur, notamment durant la période de dialyse, ont tout de même été reçus pour cette évaluation.

a) Évaluation clinique

Chaque patient a répondu à un questionnaire ayant pour but notamment de rechercher :

- les facteurs de risque classiques d'ostéoporose : le sexe, l'âge, le poids, la taille, l'IMC, la présence d'une intoxication alcoolique et tabagique, les antécédents de traitement par corticoïdes pendant plus de 3 mois, le statut ménopausique et de la prise de traitement hormonal substitutif, les

antécédents de pathologie thyroïdienne, les apports calciques journaliers (selon l'auto-questionnaire de Fardolonne conseillé par le GRIO), le niveau d'activité selon l'EVOS (European Vertebral Osteoporosis Study Group) et les antécédents familiaux de fractures chez les parents du premier degré.

- Les antécédents de parathyroïdectomie ou de traitement par calcinét
- l'histoire de la maladie rénale : la pathologie initiale rénale, les antécédents de greffe antérieures, la date et durée de dialyse, la date de la greffe, les traitements immunosuppresseurs utilisés à l'issue de la greffe, les antécédents de rejet aigu ayant conduit à des bolus de corticoïdes.
- les principaux antécédents médicaux

b) Évaluation biologique

Un bilan biologique a été réalisé de façon systématique avec réalisation des examens suivants :

- Un bilan phosphocalcique : calcémie, calcémie ionisée, phosphatémie, calciurie des 24h et créatinurie des 24h
- Un dosage de la 25 hydroxy vitamine D, la 1-25 hydroxy vitamine D et la parathormone intacte
- Un bilan de la fonction rénale : créatinémie, urémie estimation du débit de filtration glomérulaire selon la formule MDRD simplifié.
- Un bilan hormonal évaluant
 - la composante gonadotrophique (testostéronémie total, oestradiolémie, LH et FSH),
 - la composante thyroïdienne (TSH ultrasensible)
 - et la composante somatotrope (IGF1 ou somatomédine C)
- Un dosage des marqueurs des remodelages osseux :
 - Marqueurs de la résorption osseuse : cross laps sérique, télépeptide
 - Marqueurs de la formation osseuse : ostéocalcine, phosphatases alcalines osseuses

Ces dosages ont été réalisés le matin à jeun.

c) Évaluation densitométrique

Une densitométrie osseuse a été réalisée chez tous les patients par Absorptiométrie Biphotonique à Rayons X au rachis lombaire, à la hanche totale et au col fémoral gauche. En absence de recherche systématique les analyses au radius n'ont pas été prises en compte.

Les mesures ont été réalisées soit sur un appareil de marque HOLOGIC 2000 (HOLOGIC Inc., Waltham, USA) du service de médecine nucléaire soit sur un appareil identique du service de rhumatologie.

d) Évaluation radiologique

Lors de l'hospitalisation de jour en rhumatologie, des radiographies du rachis dorsolombaire ont été réalisées à titre systématique pour mettre en évidence des tassements vertébraux. Les radiographies étaient interprétées soit par un rhumatologue soit par un radiologue. Les tassements vertébraux ont été classés selon la méthode semi-quantitative de Genant (48) (cf. *Annexe 13*). Si nécessaire, des examens complémentaires étaient réalisés de type IRM ou TDM du rachis notamment en cas de doute sur une fracture sur les clichés radiographiques standard ou si la sémiologie radiographique n'était pas en faveur d'une origine porotique.

e) Propositions thérapeutiques

Selon les résultats cliniques, biologiques, radiologiques et ostéodensitométriques, des propositions thérapeutiques à visée anti ostéoporotique (type bisphosphonate) et une supplémentation vitamino calcique, étaient formulées auprès des néphrologues. La décision finale était prise par le néphrologue en charge du patient lors de la consultation de suivi à 1 an.

2. Évaluation de suivi rhumatologique

Après le bilan réalisé en hospitalisation de jour, les patients ont bénéficié d'un suivi régulier en consultation. La fréquence des consultations était variable en fonction des différents problèmes individuels des patients. Cependant l'ensemble des patients devait suivre une réévaluation densitométrique à environ 2 ans de la première évaluation, soit la durée retenue pour apprécier une différence significative entre les deux examens.

En regard à cette consultation, les patients étaient interrogés sur :

- l'évolution de leur maladie rénale et de la greffe
- l'introduction des traitements à visée rhumatologique et leur tolérance
- d'éventuels épisodes fracturaires cliniques
- la taille et le poids

Au niveau biologique, le bilan était basé sur celui réalisé à la consultation de suivi annuel de néphrologie.

Au niveau densitométrique, le contrôle était réalisé soit sur l'appareil du service de médecine nucléaire soit sur celui du service de rhumatologie.

Concernant les patients qui n'avaient pas bénéficié d'une consultation de suivi mais d'une densitométrie de contrôle, les données cliniques et anamnésiques étaient colligés à partir de la consultation de suivi annuelle de néphrologie.

D. Tests statistiques

Les variables qualitatives sont présentées en nombre et pourcentage. Les variables quantitatives sont décrites en moyenne et écart-type.

La distribution normale des variables a été vérifiée par le test de Shapiro-Wilk.

En cas de distribution paramétrique, la comparaison des variables quantitatives a été effectuée par le test t de student. Une analyse de variance a été effectuée lorsque plus de deux variables quantitatives ont été comparées.

Les analyses en régression linéaire ont été réalisées d'abord en univariée. Puis l'analyse multivariée a été réalisée à partir des variables dont le seuil de significativité en univariée était de $p < 0,2$ selon la méthode du pas à pas.

Les statistiques ont été réalisées par le logiciel XLSTAT version 2014.3.01 (Addinsoft 1995-2014)

RÉSULTATS

I. Analyse descriptive

A. Population source

Notre population source fournie pour le DIM comportait 745 patients ayant bénéficié d'une greffe rénale et d'une hospitalisation de jour en rhumatologie. A partir de cette population, 366 patients avaient bénéficié d'une consultation dans le service de Rhumatologie ou une DMO au CHRU de Lille. Sur les 366 patients :

- 259 patients répondaient aux critères d'analyses
- 58 patients étaient en attente d'une DMO de contrôle et avaient eu une DMO ou une consultation de rhumatologie en pré greffe
- 49 patients n'étaient pas analysables dont :
 - 3 pour décès
 - 3 perdus de vue
 - 18 pour échec de greffe
 - 2 pour un suivi rhumatologique hors CHRU
 - 9 pour manque de données
 - 12 pour absence de suivi rhumatologique post greffe
 - 2 pour une greffe autre que rénale

B. Population analysée

1. Les données au moment de la greffe

Les 259 patients étaient répartis en 163 hommes et 96 femmes. Le premier patient du recueil a bénéficié de sa greffe en janvier 2005, le dernier en mars 2011.

Les pathologies rénales initiales étaient principalement représentées par la polykystose rénale et les glomérulonéphrites avec respectivement 58 et 72 patients (cf. *Figure 3*).

La durée moyenne de la dialyse était de 3,2 ans +/-3,3 dont les modalités étaient en faveur de l'hémodialyse pour 197 patients (76,1%) versus 29 en dialyse péritonéale (11,2%) et 3 en auto dialyse (1,2%) et 9 ayant bénéficié à la fois de la dialyse péritonéale et de l'hémodialyse (3,5%).

L'âge moyen des patients au moment de leur greffe était de 49,7 ans +/-12,1. L'âge moyen chez les hommes était de 49 ans +/- 12,5 et chez les femmes l'âge était de 50,8 ans +/- 11,6. La majorité des donneurs étaient en mort encéphalique (246 soit 95,0%).

On comptait 48 patients soit 11,68% qui avaient déjà bénéficié d'au moins une greffe rénale. Pour 39 patients, il s'agissait de leur 2^e greffe, pour 8 de leur 3^e et un patient recevait sa 4^e greffe.

Le schéma d'induction était à base de globine antithymocyte (ATG) chez 139 patients (47,6%), de basiliximab (SIMULECT) chez 102 patients (39,4%) et de daclizumab (ZEPANAX) chez 18 patients (3,9%).

Concernant le traitement immunosuppresseur choisi suite à la greffe, celui-ci reposait principalement par une association comprenant un inhibiteur de la calcineurine (tacrolimus ou ciclosporine) avec du mycophénolate mofétil (248 patients soit 95,8%). Le détail est rapporté dans le *Tableau 1*.

Concernant la corticothérapie, le choix d'une corticothérapie courte stoppée à J7 a été pris pour 105 patients. 154 patients étaient sortis d'hospitalisation avec une corticothérapie dont la posologie moyenne 11,1mg +/-10,7. Les principales raisons de la poursuite de la corticothérapie étaient un retard de fonctionnement du greffon pour 88 patients (57,1%) et un protocole low dose pour 28 patients (18,1%). Trois patients avaient toujours des corticoïdes en sortie d'hospitalisation pour motif de rejet de greffe.

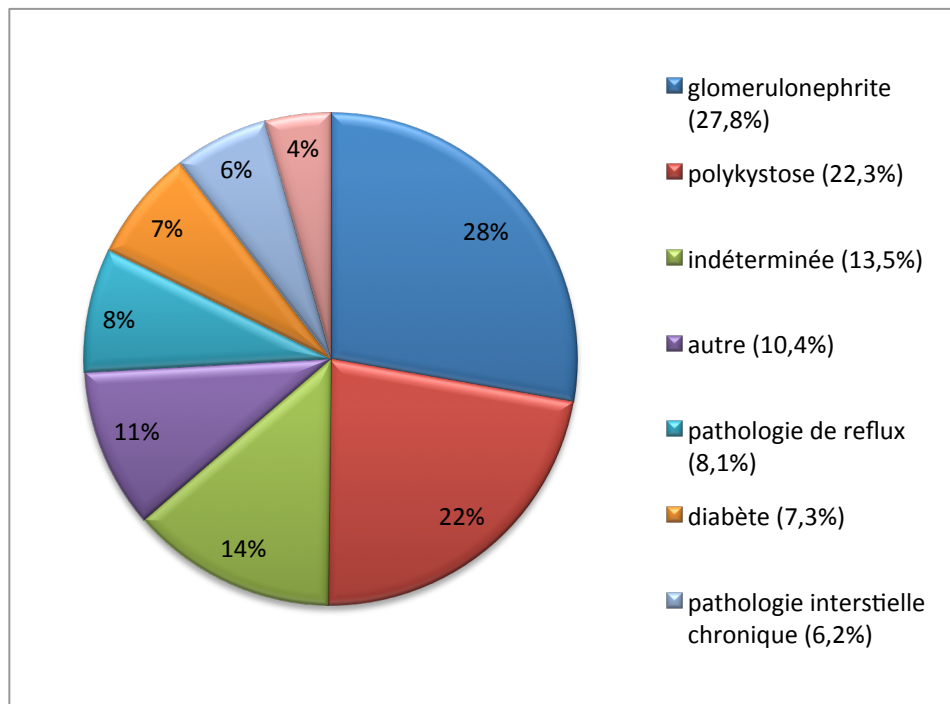


Figure 3 : Répartition des patients en fonction de la pathologie rénale initiale

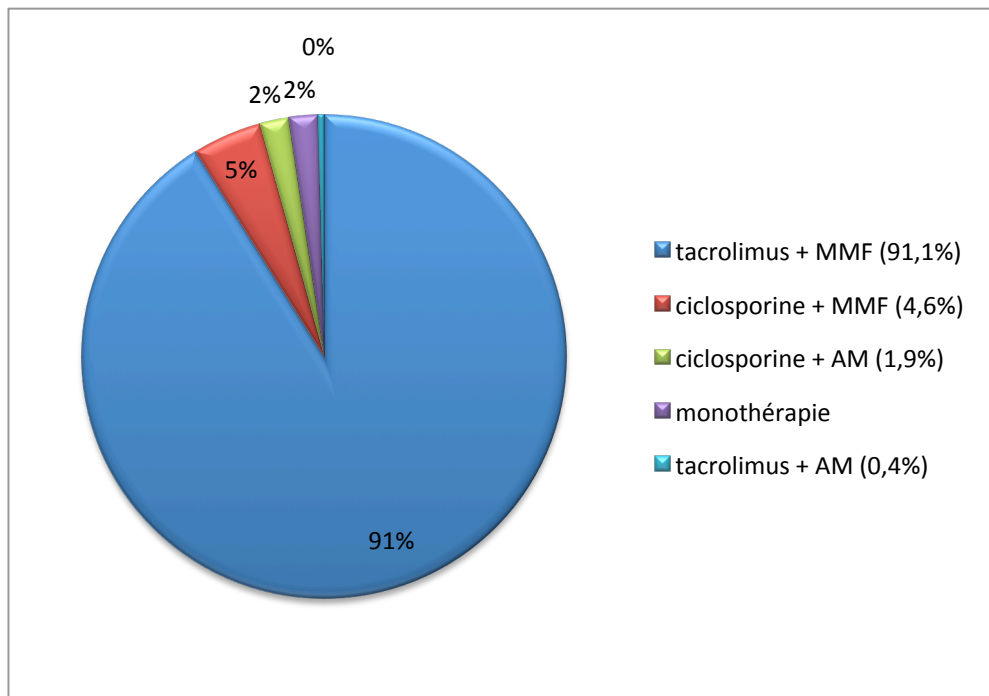


Figure 4 : Répartition des traitements immunosuppresseurs après la greffe

Tableau 1 : Caractéristiques des patients au moment de la greffe

n = 259	
Répartition homme/ femme	163 (62,9%) / 96 (37,1%)
Âge au moment de la greffe (années)	49,7 +/- 12,1
Nombre de greffe antérieure	0 : 211 (81,5%) 1 : 39 (15,1%) 2 : 8 (3,1%) 3 : 1 (0,4%)
Durée de la dialyse (années)	3,24 +/- 3,30
Nombre de patient sous Hémodialyse (HD)	197 (76,1%)
Nombre de patient sous Dialyse Péritonéale (DP)	29 (11,2%)
Nombre de greffe Préemptive	21 (8,1%)
Nombre de patient avec HD et DP	9 (3,5%)
Nombre de patient en auto dialyse	3 (1,2%)
Traitement d'induction	ATG : 139 (47,6%) Basiliximab : 102 (39,4%) Daclizumab : 18 (3,9%)
Traitement immunosuppresseur	Tacrolimus : 240 (92,7%) Ciclosporine : 18 (7,0%) Mycophénolate mofétil : 249 (96,1%) Acide mycophénolique : 5 (1,9%)
Association des traitements immunosuppresseurs	Tacrolimus+MMF : 236 (91,1%) Ciclosporine +MMF : 12 (4,6%) Tacrolimus ou Ciclosporine et AM : 6 (2,3%) Monothérapie : 5 (1,9%)
Corticothérapie avec arrêt précoce à J7	105 (40,5%)
Corticothérapie low dose	28 (18,2%)
Causes d'un autre schéma de corticothérapie	RFG : 88 (57,1%) Risque Immunologique : 11 (7,2%) Pathologie sous jacente : 7 (4,5%) Rejet : 3 (1,9%) Tolérance/efficacité IS : 5 (3,2%) Autre : 12 (7,8%)
Nombre de patients ayant bénéficié d'un parathyroïdectomie avant la greffe	36 (13,9%)

2. Les données au moment de l'hospitalisation de jour de rhumatologie

Cette première évaluation a été réalisée en moyenne à 8,8 +/- 1,9 mois de la greffe rénale.

a) Au niveau clinique et anamnestique

i. Les antécédents et facteurs de risque ostéoporotique

Sur notre population étudiée de 163 hommes et 96 femmes, le poids moyen était de 70,6 +/- 14,0 kg avec une taille moyenne de 169,2 +/- 10,0 cm soit un IMC moyen 24,6 +/- 4,1 kg/m².

Chez les femmes, 52 (54,2%) présentaient une ménopause dont 10 ménopauses précoces (\leq 40 ans). L'âge moyen de la ménopause était de 46,3 +/- 6,1 ans. Seulement 4 patientes avaient bénéficié d'un traitement hormonal substitutif.

Concernant les intoxications, un tabagisme actif était retrouvé chez 22 patients (8,5%) avec une consommation moyenne de 22 +/- 15,1 paquets-année. Un tabagisme sevré était retrouvé chez 57 patients dont 18 sevrés depuis moins de 3 ans et 37 depuis plus de 3 ans. 8 patients avouaient une intoxication alcoolique en moyenne à 28,8 +/- 6,4 g/jour.

Treize patients (5,0%) présentaient une dysthyroïdie. Les apports calciques moyens, estimés par le questionnaire de Fardolonne, étaient de 779,3 +/- 326 mg/j. Le niveau moyen d'activité selon le questionnaire de l'EVOS était de 1,9 +/- 0,6.

Par ailleurs, 36 patients (13,9%) étaient suivis pour un diabète et 104 (40,3%) pour une hypertension artérielle.

Concernant l'hyperparathyroïdie, 26 patients rapportaient une parathyroïdectomie avant la greffe et 10 patients rapportaient un traitement par cinacalcet.

ii. Les données fracturaires

A l'interrogatoire, 18 patients (7,0%) rapportaient des antécédents de fractures survenues suites à des traumatismes à faible cinétique. Il s'agissait principalement

de fractures périphériques. On notait dans les fractures sévères, un patient avec une fracture du bassin, un avec une fracture de la jambe et un avec une fracture de l'extrémité supérieure du fémur. Une seule patiente avait bénéficié à ce titre d'un traitement par bisphosphonate avant sa greffe. On retrouvait 11 antécédents de fracture au niveau des apparentés du 1^{er} degré (4,2%), avec principalement des fractures de l'extrémité supérieure du fémur (63,6%)

iii. Le traitement immunosuppresseur et corticothérapie

Au moment de l'évaluation en hospitalisation de jour, 236 patients (91,1%) suivaient un traitement à base de tacrolimus et 17 (6,6%) un traitement à base ciclosporine. Les associations de traitements sont détaillées dans la *figure 5*.

Une corticothérapie était suivie par 158 patients (61,0%) avec une posologie journalière moyenne de 7,8+/-3,4 mg. Durant la période entre la greffe et l'hospitalisation de jour, 34 patients (13,1%) ont débuté une corticothérapie principalement en raison d'une intolérance au traitement immunosuppresseur pour 41%. Des bolus de solumédrol ont été réalisés chez 15 patients pour rejet (suspicion de rejet, rejet aigu ou borderline).

La durée d'imprégnation en corticoïde sur la période greffe-HDJ pour la population analysée était de 5,7+/- 4,3 mois.

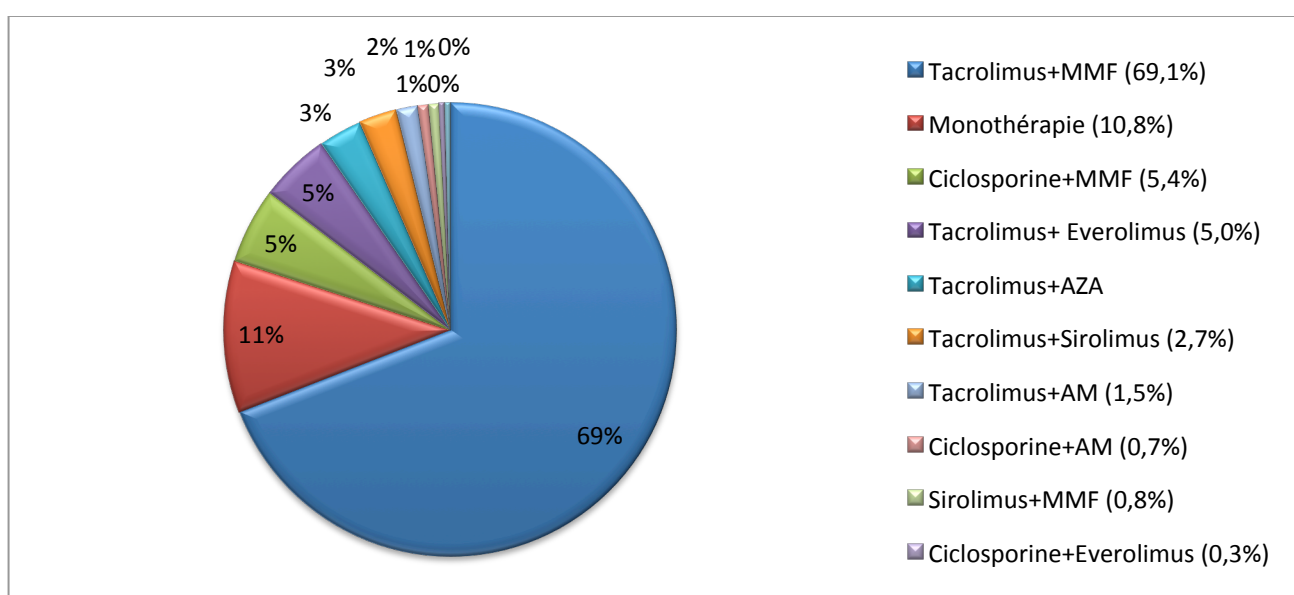


Figure 5 : Répartition des traitements immunosuppresseurs à l'Hospitalisation de jour de rhumatologie

b) Le bilan biologique***i. Fonction rénale***

La créatinémie moyenne était de 14,4mg/L +/- 4,2 avec une urémie à 0,6g/L +/- 0,2. Le débit de filtration glomérulaire estimé par la formule de MDRD simplifiée était de 54mL/min +/-15,9, la médiane était à 53,6mL/min. La répartition des patients en fonction de leur fonction rénale retrouvait 14 patients présentant un DFG<30 mL/min, 153 présentant un DFG entre 30 et 60mL /min et 91 avec un DFG>60mL/min.

ii. Le bilan phosphocalcique

Malgré une supplémentation active en vitamine D chez 88 patients (34,0%), il était constaté une insuffisance en 25 OH vitamine D avec une moyenne de 24,9 +/- 15,0 ng/mL (médiane 21 ng/mL) dont 25 patients (9,7%) étaient carencés (25 OH vitamine D < 10ng/mL). La calciurie moyenne des 24 heures était de 108,8 +/- 93,2 mg en regard d'une créatinurie moyenne des 24h à 1218,0 +/-533,0 mg. La PTH intacte était élevée avec une moyenne de 132,7 +/-119,1 pg/mL. La majorité des patients étaient en hyperparathyroïdie. En effet la répartition des patient selon le taux de PTH retrouvait une valeur du 1^{er} quartile à 68,3pg/mL. Une seule patiente avait un taux de PTH effondré à 3pg/mL ; elle présentait comme antécédent une parathyroïdectomie avant la greffe.

Tableau 2 : Bilan phosphocalcique lors de l'hospitalisation de jour

	Moyenne +/- écart type	médiane	minimum et maximum	Valeur Normale
Calcémie totale (mg/L)	95,6+/-7,3	95	35-113	85-105
Calcémie ionisée (mg/L)	52,4+/-4,1	52	37,2-81,9	47-52
Phosphatémie (mg/L)	42,2+/-3,4	43	34,6-47,6	22-40
Calciurie des 24h (mg)	108,8+/-93,2	81	4,2-834	>100 et < 4mg/kg
25 OH vitamine D (pg/mL)	24,9+/-15,0	21	6-93	Seuil carence <10 insuffisance <30
1-25 OH vitamine D (pg/mL)	51,3+/-24,6	48	8-167	20-50
Parathormone (pg/mL)	132+/-119	101	3-1139	12-65

iii. Les marqueurs de remodelage osseux

Concernant les marqueurs d'ostéorésorption, le télopeptide était augmenté pour plus de 75% de la population. Les CTX plasmatiques étaient augmentés chez 64% des femmes ménopausées et chez 84,8% des hommes et des femmes non ménopausées.

Concernant les marqueurs d'ostéoformation, l'ostéocalcine était augmentée chez 61,1% des patients et les PAO chez 42,8 %.

Tableau 3 : Bilan des marqueurs de remodelage osseux lors de l'hospitalisation de jour

	Moyenne +/- écart type	médiane	minimum et maximum	Valeur Normale
CTX sérique (pmol/L)				
Population générale	9415+/-5584	8540	630-24000	
Chez les femmes ménopausées	10219+/-5682	10166	1073-20300	300-5600
Chez les hommes et femmes non ménopausées	9218+/-5556	7495	630-24000	270-3250
Télopeptide (µg/L)	9,2+/-5,3	17,8	3,1-43	1,8-5
Ostéocalcine (ng/mL)	57,9+/-40,9	48,0	7-251	11-37
Phosphatase alcaline osseuse (µg/L)	22,4	17,8	2,9-136	<20,4

iv. Le bilan hormonal

Chez les hommes on constatait que 6 patients (5,5%) présentaient une hypotestostéronémie mais sans augmentation de la LH ou de la FSH en regard soit en faveur d'un hypogonadisme périphérique.

Concernant le bilan thyroïdien, 14 patients (5,7%) présentaient un état d'hyperthyroïdie et 10 patients (4,1%) une hypothyroïdie.

Concernant l'axe somatotrope, le taux d'IGF-1 moyen était de 177,1±71,1 ng/L (valeurs normales de 146 à 444).

c) Le bilan radiologique

Les radiographies standard du rachis lombaire ont permis de mettre en évidence 28 patients avec au moins une fracture vertébrale. Il s'agissait donc pour 27 patients (10,4%) de découverte incidente puisque un seul de ces patients rapportait à l'interrogatoire un antécédent de fracture vertébrale. Concernant le nombre de fracture, on dénombrait un total 54 fractures. Les radiographies d'un patient rapportaient une cascade fracturaire avec 5 tassements vertébraux.

d) Le bilan densitométrique

On retrouvait une ostéoporose densitométrique, définie par un T-score $\leq -2,5$ à au moins un site, chez 101 patients (39,0%) et une ostéopénie densitométrique, définie par un T-score entre -1 et -2,5, chez 125 patients (48,3%). Ainsi seuls 33 patients (12,7%) avaient une densitométrie osseuse normale. Aux 3 sites la densité osseuse la plus basse était au niveau du col fémoral.

Chez les 28 patients présentant une fracture vertébrale au bilan radiologique, 24 (85,7%) présentaient une ostéoporose densitométrique et 4 (14,3%) une ostéopénie.

Chez les 158 patients (61,0%) suivant une corticothérapie au moment de l'hospitalisation de jour, 56 (36,7%) patients présentaient une ostéoporose

densitométrique et 77 (48,7%) une ostéopénie densitométrique. 115 patients (72,8%) présentaient au moins un T-score $\leq -1,5$.

Chez les 52 femmes ménopausées, 15 patientes (28,8%) présentaient une ostéoporose densitométrique et 26 patientes (50,0%) une ostéopénie.

Tableau 4 : Bilan densitométrique lors de l'hospitalisation de jour

	Moyenne +/- écart type	médiane	minimum et maximum	Ostéoporose/Ostéopénie
DMO rachis lombaire (g/cm²)	0,960 +/- 0,162	0,940	0,528 – 1,463	n=45 / n= 109
T-score rachis lombaire (DS)	-1,2 +/- 1,5	-1,3	-4,8 – 3,2	
Z-score rachis lombaire (DS)	-0,6 +/- 1,4	-0,6	-4,4 – 4,0	
DMO col fémoral (g/cm²)	0,719 +/-0,1	0,702	0,430 – 1,245	n=92 / n= 106
T-score col fémoral (DS)	-1,9 +/- 1,2	-2,0	-5,0 – 1,7	
Z-score col fémoral (DS)	-0,9 +/- 1,04	-1,0	-3,3 – 2,7	
DMO hanche totale (g/cm²)	0,852 +/- 0,019	0,838	0,531 – 1,270	n=30 / n= 119
T-score hanche totale (DS)	-1,32 +/- 1,1	-1,4	-3,6 – 2,9	
Z-score hanche totale (DS)	-0,71 +/- 1,0	-0,8	-3,2 – 2,1	

Tableau 5 : Bilan densitométrique au col fémoral lors de l'hospitalisation de jour

	n	DMO (g/cm ²)	T-score (DS)	Z-score (DS)
Femmes	96	0,689 +/- 0,123	-1,4 +/-1,1	-0,6 +/-0,9
Femmes ménopausées	52	0,654 +/- 0,120	-1,7 +/- 1,0	-0,59 +/- 0,9
Hommes	163	0,737 +/- 0,129	-2,2 +/-1,3	-1,1 +/- 1,1
TV sur radio HDJ	28	0,647 +/-0,132	-2,7 +/- 1,1	-1,3 +/- 1,0
Corticothérapie à l'HDJ	158	0,727 +/- 0,129	-1,8 +/- 1,1	-0,8 +/- 1,0

e) Les propositions de traitement anti ostéoporotique

Au terme des examens de l'hospitalisation de jour, une indication à un traitement anti ostéoporotique pouvait être retenue pour 132 patients (51,0%). Un traitement a été proposé par les rhumatologues pour 122 patients, 10 patients présentant une contre indication en regard à leur fonction rénale. La proposition, faite par les rhumatologues de traiter ou non par un bisphosphonate, a été suivie par les néphrologues pour 231 patients (89,2%).

Concernant les 28 patients discordants, il y avait 27 propositions de traitement par bisphosphonates qui ont été refusées et 1 patient pour lequel il avait été proposé de ne pas traiter qui a bénéficié d'un traitement anti ostéoporotique sur une courte période (médecin prescripteur non identifié). Les raisons principales de discordance étaient la présence d'une hyperparathyroïdie ou la décroissance programmée des corticoïdes.

Le choix du traitement anti ostéoporotique s'est porté sur les bisphosphonates pour 94 patients en raison d'une fragilité osseuse : 65 patients ont bénéficié d'alendronate et 29 ont bénéficié de risédronate. A noter qu'un seul patient a bénéficié de pamidronate dans le cadre d'une maladie de Paget après discussion avec les néphrologues.

3. Les données au moment de la consultation de suivi rhumatologie et de néphrologie

a) Les données cliniques et anamnésiques durant la période de suivi

La consultation de suivi de rhumatologie a été effective pour 218 patients (84,2%). La durée moyenne entre la consultation de suivi et l'hospitalisation de jour était de 2,2+/-0,79 ans. La durée moyenne entre la DMO de contrôle et celle de l'hospitalisation de jour était de 2,3+/-0,9 ans, la durée moyenne depuis la greffe était de 3,1+/-0,93 ans.

L'âge moyen des patients était de 52,8+/-12,8 ans. Le poids et la taille moyenne étaient respectivement de 73,2+/-14,9 kg et 168,6cm+/-10,3 cm soit un IMC 25,7+/-4,5kg/m² ce qui était non significatif en comparaison aux mesures de l'hospitalisation de jour (p<0,0001).

Durant cette période, il a été colligé 3 fractures périphériques chez des patients différents.

b) Le suivi des traitements

i. Le traitement immunosuppresseur et corticothérapie

Au moment de l'évaluation lors de la consultation de suivi, 232 patients (89,6%) suivaient un traitement à base de tacrolimus et 16 (6,2%) un traitement à base de ciclosporine. Les associations de traitements sont détaillées dans la *figure 6*.

Une corticothérapie était suivie par 117 patients (45,1%) avec une posologie journalière moyenne de 7,5 mg +/-2,5. Durant la période entre la greffe et l'hospitalisation de jour, 5 patients (1,9%) ont débuté une corticothérapie principalement en raison d'une intolérance au traitement immunosuppresseur. Aucun bolus de solumédrol n'a été réalisé. La corticothérapie a pu être interrompue entre les deux suivis pour 47 patients (soit 29,7% des patients sous corticothérapie au moment de l'hospitalisation de jour) suite à un sevrage programmé.

75 patients (29,0% de la population étudiée) ont bénéficié d'un protocole d'arrêt précoce de la corticothérapie avec un arrêt définit de la corticothérapie à sept jour de la greffe.

La durée d'imprégnation moyenne en corticoïde sur la période HDJ-consultation pour la population étudiée était de 13,0 mois +/- 14,8 et sur la période greffe-consultation de 18,6 mois +/- 17,4. Pour les 184 patients ayant bénéficié d'une corticothérapie entre la greffe et la consultation, la durée moyenne d'exposition était de 26,2 mois +/- 15,0.

Les différents schémas de corticothérapie sont détaillés dans la *figure 7*.

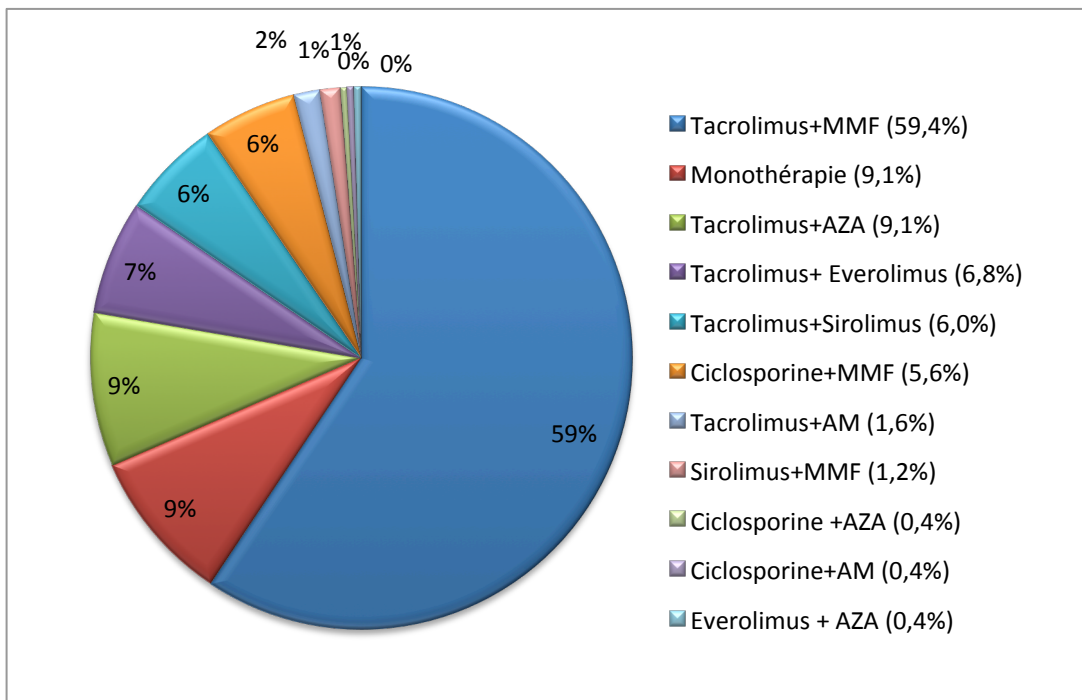


Figure 6 : Répartition des traitements immunosuppresseurs à la consultation de suivi

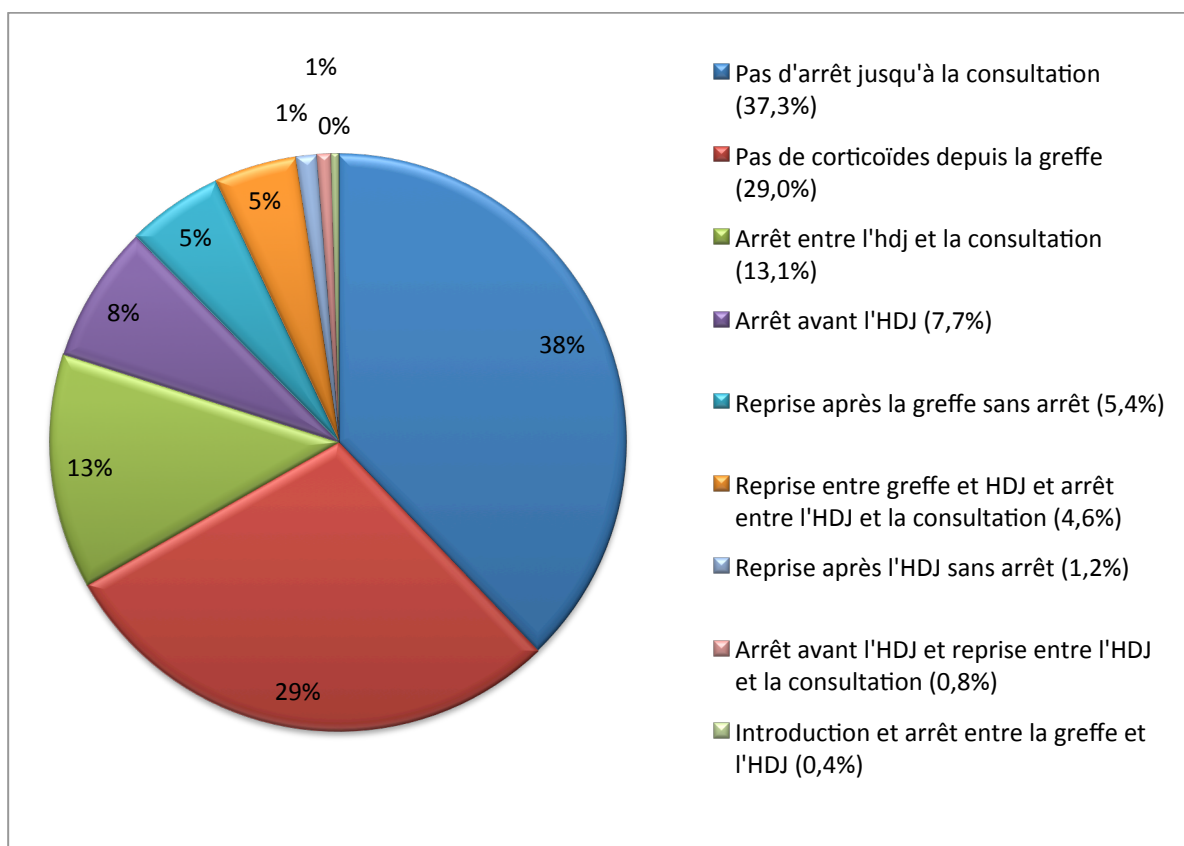


Figure 7 : Répartition des patients selon leur schéma de corticothérapie

ii. Le traitement anti ostéoporotique

Concernant la supplémentation vitamino calcique, 216 patients (83,4%) suivaient une supplémentation en vitamine D et 17 patients (6,6%) une supplémentation calcique.

Concernant le traitement par bisphosphonates, la durée moyenne chez les 95 patients traités était de 21,7 mois +/- 11,7. On constatait une bonne tolérance avec seulement trois changements de traitement pour intolérance digestive de l'alendronate vers le risédronate.

c) Le bilan biologique

i. La fonction rénale

La créatinémie moyenne était de 15,9 +/- 6,4 mg/L. L'urémie moyenne était de 0,63 +/- 0,3 g/L. L'estimation moyenne du débit de filtration glomérulaire par la formule MDRD simplifiée était de 81,9 +/- 33,4 mL/min.

ii. Bilan phosphocalcique

Malgré une supplémentation en vitamine D pour 83% des patients, 93 (35,9%) présentaient un taux de vitamine D <30 ng/mL dont 6 (6,4%) une carence (<10ng/mL) et 87 une insuffisance (entre 10 et 30ng/mL).

Le dosage de la PTH était élevé pour 197 patients (76%). Une seule patiente avait un taux inférieur à la normale comme lors du bilan d'hospitalisation de jour.

Tableau 6 : Bilan phosphocalcique lors de la consultation

	Moyenne +/- écart type	médiane	minimum et maximum	Valeur Normale
Calcémie totale (mg/L)	94,9 +/- 6,7	95	34 – 108	85-105
Calcémie corrigée (mg/L)	92,3 +/- 7,1	92,4	28,4 – 108,6	47-52
Phosphatémie (mg/L)	30,3 +/- 7,2	30	7 – 72	22-40
Calciurie des 24h (mg)	107,3 +/- 70,9	107	8,4 – 415	>100 et < 4mg/kg
25 OH vitamine D (pg/mL)	33,9 +/- 13,6	33,0	4,0 – 107,0	Seuil carence <10 insuffisance <30
Parathormone (pg/mL)	112,9 +/- 85,5	101	3,0 – 932,0	12-65

iii. Marqueurs de remodelage osseux

Les marqueurs du remodelage, l'ostéocalcine, le cross laps et la phosphatase alcaline osseuse ont pu être analysés chez 238 patients soit 92% de la population générale.

Concernant les marqueurs d'ostéorésorption, les CTX plasmatiques étaient augmentés chez 34 femmes ménopausées (69,4% des femmes ménopausées) et chez 59 des hommes et des femmes non ménopausées (31,2%). Un seul patient masculin présentait un taux de CTX à la limite inférieure à 265 pmol/L. Celui-ci ne recevait pas de traitement par bisphosphonate.

Concernant les marqueurs d'ostéoformation, l'ostéocalcine était augmentée chez 68 patients (28,6%) et diminuée chez 22 patients (9,2%). Les PAO étaient augmentées chez 22 patients (9,2 %).

Tableau 7 : Bilan des marqueurs de remodelage osseux lors de l'hospitalisation de jour

	Moyenne +/- écart type	médiane	minimum et maximum	Valeur Normale
CTX sérique (pmol/L)				
Population générale	5304,5 +/- 4453,6	4153,5	265,0 – 29079,0	
Chez les femmes ménopausées	5867,1 +/- 4196,0	4873	520 – 19000	300-5600
Chez les hommes et femmes non ménopausées	5158,6 +/- 4517,2	3944	265 - 29079	270-3250
Ostéocalcine (ng/mL)	35,5 +/- 34,8	48,0	5 – 326	11-37
Phosphatase alcaline osseuse (µg/L)	12,4 +/-6,3	10,6	7 – 45,7	<20,4

d) Le bilan densitométrique

On retrouvait une ostéoporose densitométrique, définie un T-score $\leq -2,5$ à au moins un site, chez 75 patients (29,0%) et une ostéopénie densitométrique, définie par un T-score entre -1 et -2,5, chez 107 patients (41,7%). Ainsi seuls 77 patients (29,7%) avaient une densitométrie osseuse normale. Aux 3 sites la densité osseuse la plus basse était au niveau du col fémoral.

Chez les 28 patients présentant une fracture vertébrale au bilan radiologique de l'hospitalisation de jour, 19 (67,9%) présentaient une ostéoporose densitométrique, 7 (25,0%) une ostéopénie et 2 (7,1%) une densité osseuse normale.

Chez les 158 patients suivant une corticothérapie au moment de l'hospitalisation de jour, 49 (31,0%) patients présentaient une ostéoporose densitométrique et 77 (48,7%) une ostéopénie densitométrique. 106 patients (67,1%) présentaient au moins un T-score $\leq -1,5$.

Chez les 75 patients n'ayant bénéficié que d'un protocole de corticothérapie pendant 7 jours, on dénombrait 29 patients (38,7%) présentant une ostéoporose densitométrique et 40 une ostéopénie densitométrique (53,3%) soit 6 avec une densité osseuse normale (8%).

Chez les 52 femmes ménopausées, 18 patientes (34,6%) présentaient une ostéoporose densitométrique et 22 patientes (42,3%) une ostéopénie.

Chez les 95 patients suivant un traitement par bisphosphonate, 55 présentaient une ostéoporose densitométrique (57,9%) et 36 une ostéopénie densitométrique (37,9%).

Chez les 164 patients ne recevant pas de traitement par bisphosphonate, 31 présentaient une ostéoporose densitométrique (18,9%), 83 une ostéopénie densitométrique (50,6%) et 50 (30,5%) un statut densitométrique normal. A noter que lors du bilan en HDJ, on notait dans ce groupe 42 patients (25,6%) avec une densité osseuse normale, 92 (56,1%) avec une ostéopénie densitométrique et 30 (18,3%) avec une ostéoporose densitométrique.

Tableau 8 : Bilan densitométrique lors de la consultation

	Moyenne +/- écart type	médiane	minimum et maximum	Ostéoporose/Ostéopénie
DMO rachis lombaire (g/cm²)	0,992 +/- 0,161	0,981	0,583 – 1,516	n=32 / n= 99
T-score rachis lombaire (DS)	-0,8 +/- 1,4	-1,0	-4,5 – 3,6	
Z-score rachis lombaire (DS)	-0,2 +/- 1,4	-0,3	-4,2 – 4,4	
DMO col fémoral (g/cm²)	0,737 +/- 0,126	0,720	0,442 – 1,183	n=71 / n= 120
T-score col fémoral (DS)	-1,7 +/- 1,1	-0,7	-3,1 – 2,9	
Z-score col fémoral (DS)	-0,6 +/- 1,0	-0,7	-0,9 – 1,3	
DMO hanche totale (g/cm²)	0,875 +/- 0,145	0,862	0,514 – 1,286	n=25 / n= 122
T-score hanche totale (DS)	-1,1 +/- 1,1	-1,1	-4,0 – 2,6	
Z-score hanche totale (DS)	-0,418 +/- 0,976	0,981	-4,5 – 3,6	

Tableau 9 : Bilan densitométrique au col fémoral lors de la consultation

	n	DMO (g/cm ²)	T-score (DS)	Z-score (DS)
Femmes	96	0,699 +/- 0,126	-1,3 +/- 1,1	-0,4 +/- 0,9
Femmes ménopausées	52	0,662 +/- 0,116	-1,7 +/- 1,0	-0,4 +/- 0,9
Hommes	163	0,760 +/- 0,121	-1,9 +/- 1,1	-0,7 +/- 1,0
TV sur radio HDJ	28	0,663 +/- 0,126	-5,5 +/- 1,0	-1,1 +/- 0,9
Corticothérapie à l'HDJ	158	0,737 +/- 0,122	-1,6 +/- 1,0	-0,6 +/- 1,0
Corticothérapie uniquement 7 jours	75	0,731 +/- 0,129	-1,9 +/- 1,2	-0,7 +/- 1,0
Bisphosphonate	95	0,664 +/- 0,095	-2,4 +/- 0,8	-1,2 +/- 0,7

e) Les propositions thérapeutiques

Chez les 95 patients sous traitement par bisphosphonate, il a été proposé d'arrêter le traitement pour 12 patients (12,6%) et de réaliser un changement de traitement pour 2 patients en raison d'absence d'amélioration densitométrique suffisante.

Il y avait 27 indications potentielles à l'introduction d'un traitement par bisphosphonate aboutissant à 21 propositions des rhumatologues, 6 étant écartées en raison de la fonction rénale. A ces propositions, 13 ont été retenues par les néphrologues, les autres ont été écartées en raison soit d'un arrêt prochain des corticoïdes, soit d'une hyperparathyroïdie ou non encore introduit compte tenu d'une fonction rénale jugée trop limite.

De façon générale, les propositions faites par les rhumatologues ont été suivies pour 247 patients (96,1%).

II. Analyse analytique de l'évolution densitométrique

A. A propos de la population étudiée

En regard des 259 patients de l'étude, on observait une augmentation de la densité osseuse aux 3 sites de façon significative (cf. *Tableau 10*).

Tableau 10 : Gain densitométrique par site dans la population étudiée

	Gain (g/cm ²)	Gain (%)	p
Au rachis lombaire	0,034 +/- 0,060	3,9 +/- 6,6	< 0,0001
Au col fémoral	0,016 +/- 0,055	2,6 +/- 7,6	< 0,0001
A la hanche totale	0,024 +/- 0,061	3,0 +/- 7,2	< 0,0001

B. En fonction du traitement par bisphosphonates

1. Non traité / traité

L'analyse comparative entre les 95 patients ayant bénéficié d'un traitement par bisphosphonates entre l'hospitalisation de jour et la consultation montrait un gain significatif au niveau des 3 sites.

Chez les 164 patients non traités, le gain était également significatif aux 3 sites.

Tableau 11 : Gain densitométrique en fonction du traitement par bisphosphonates

	Patients traités par BPP (n=95)			Patients non traités par BPP (n=164)		
	Gain (g/cm ²)	Gain (%)	p	Gain (g/cm ²)	Gain (%)	p
Au rachis lombaire	0,060 +/- 0,054	7,1 +/- 6,6	< 0,0001	0,019 +/- 0,058	2,1 +/- 5,8	< 0,0001
Au col fémoral	0,025 +/- 0,050	4,2 +/- 7,6	< 0,0001	0,011 +/- 0,057	1,7 +/- 7,5	0,005
A la hanche totale	0,036 +/- 0,057	4,8 +/- 7,4	< 0,0001	0,017 +/- 0,062	2,0 +/- 7,0	0,0003

L'analyse comparative de ces deux populations était en faveur d'une différence significative en faveur du groupe traité par bisphosphonate avec une différence de gain de 5,0% ($p < 0,0001$), de 2,5% ($p = 0,012$) et de 2,7% ($p = 0,004$) respectivement au rachis lombaire, au col fémoral et à la hanche totale.

2. Selon le type de bisphosphonates

Chez les 95 patients recevant un traitement par bisphosphonate, nous avons analysé cette population en opposant les 65 patients sous alendronate versus les 29 patients sous risédronate. Dans ces deux groupes, la répartition des variables suivait une loi normale au niveau des trois sites de mesures.

Dans le groupe alendronate, le gain était significatif sur les 3 sites. Dans le groupe risédronate, le gain était significatif pour la hanche totale et le rachis lombaire mais pas au niveau du col fémoral.

Tableau 12 : Gain densitométrique en fonction du type de bisphosphonates

	Alendronate			Risédronate		
	Gain (g/cm ²)	Gain (%)	p	Gain (g/cm ²)	Gain (%)	p
Au rachis lombaire	0,063 +/- 0,059	7,5 +/- 7,2	< 0,0001	0,045 +/- 0,044	5,6 +/- 5,5	< 0,0001
Au col fémoral	0,028 +/- 0,042	4,7 +/- 6,6	< 0,0001	0,020 +/- 0,064	3,4 +/- 9,4	0,059
A la hanche totale	0,041 +/- 0,053	5,4 +/- 7,0	< 0,0001	0,025 +/- 0,062	3,3 +/- 8,1	0,035

L'analyse comparative ne mettait pas en évidence de différence significative en faveur du groupe alendronate versus risédronate avec une différence de gain de 1,9% (p=0,212), de 1,3% (p =0,457) et de 2,0% (p= 0,218) respectivement au rachis lombaire, au col fémoral et à la hanche totale.

C. En fonction du genre des patients

1. Chez les femmes

Chez les 96 femmes de la population, le gain était significatif au rachis lombaire et à la hanche totale.

Tableau 13 : Gain densitométriques chez les femmes

	Gain (g/cm ²)	Gain (%)	p
Au rachis lombaire	0,015 +/- 0,059	2,1 +/- 6,5	0,001
Au col fémoral	0,008 +/- 0,055	1,5 +/- 7,8	0,06
A la hanche totale	0,013 +/- 0,058	1,9 +/- 7,3	0,01

L'analyse des variables du groupe des patientes traitées par bisphosphonate (n=28) suivait une loi Normale. L'analyse de ce groupe montrait un gain significatif entre les deux densitométries au niveau du rachis lombaire mais pas au niveau du col fémoral ou de la hanche.

Chez les femmes non traitées par bisphosphonate (n=68) le gain entre les deux densitométries n'était pas significatif pour les trois sites de mesures.

Tableau 14 : Gain densitométrique chez les femmes en fonction d'un traitement par bisphosphonates

	Femme traitée par BPP (n=28)			Femme non traitée par BPP (n=68)		
	Gain (g/cm ²)	Gain (%)	p	Gain (g/cm ²)	Gain (%)	p
Au rachis lombaire	0,042 +/- 0,038	5,6 +/- 5,1	< 0,0001	0,007 +/- 0,063	0,9 +/- 6,5	0,402
Au col fémoral	0,013 +/- 0,055	2,8 +/- 8,7	0,221	0,006 +/- 0,055	1,0 +/- 7,3	0,366
A la hanche totale	0,021 +/- 0,060	5,6 +/- 5,1	0,072	0,010 +/- 0,057	1,4 +/- 6,9	0,155

L'analyse entre les patientes traitées (n=28) versus non traitées (n=68) était en faveur d'une différence significative du gain au niveau du rachis lombaire de 4,9% (p=0,001). Par contre il n'existait pas de différence au niveau du col fémoral et de la hanche totale respectivement de 1,9% (p=0,286) et 1,9% (p=0,241).

2. Chez les hommes

Chez les 163 hommes, le gain densitométrique était significatif aux trois sites

Tableau 15 : Gain densitométriques chez les hommes

	Gain (g/cm ²)	Gain (%)	p
Au rachis lombaire	0,044 +/- 0,058	4,9 +/- 6,5	< 0,0001
Au col fémoral	0,021 +/- 0,054	3,3 +/- 7,4	< 0,0001
A la hanche totale	0,030 +/- 0,061	3,7 +/- 7,2	< 0,0001

L'analyse des patients masculins traités par bisphosphonate (n=67) était en faveur d'un gain significatif aux trois sites de mesure. De même l'analyse des patients masculins non traités par bisphosphonate (n=96) était en faveur d'un gain significatif au trois sites de mesure.

Tableau 16 : Gain densitométrique chez les hommes en fonction d'un traitement par bisphosphonates

	Hommes traités par BPP (n=67)			Hommes non traités par BPP (n=96)		
	Gain (g/cm ²)	Gain (%)	p	Gain (g/cm ²)	Gain (%)	p
Au rachis lombaire	0,068 +/- 0,058	7,8 +/- 7,0	< 0,0001	0,028 +/- 0,052	2,9 +/- 5,2	< 0,0001
Au col fémoral	0,031 +/- 0,047	4,8 +/- 7,0	< 0,0001	0,014 +/- 0,058	2,2 +/- 7,6	0,006
A la hanche totale	0,042 +/- 0,054	5,4 +/- 7,1	< 0,0001	0,022 +/- 0,065	2,5 +/- 7,1	0,001

L'analyse entre les patients traités (n=67) versus non traités (n=96) était en faveur d'une différence significative du gain au niveau du rachis lombaire de 4,6% ($p < 0,0001$), au niveau du col fémoral de 2,5% ($p = 0,034$) et au niveau de la hanche totale de 2,8% ($p = 0,012$).

L'analyse comparative du gain densitométrique entre hommes et femmes était en faveur des hommes avec une différence significative du gain au site du rachis lombaire à 2,5% ($p = 0,002$). Une tendance était retrouvée pour les sites du col fémoral et de la hanche totale avec respectivement un gain de 1,8% ($p = 0,71$) et 1,7% ($p = 0,068$).

La comparaison pour le rachis lombaire entre les hommes et les femmes non ménopausées (n=44) était également en faveur d'un gain significatif à 2,7% ($p = 0,018$).

3. Chez les femmes ménopausées

Chez les 52 femmes ménopausées, le gain densitométrique était significatif au rachis lombaire mais pas au col fémoral ou à la hanche totale.

Tableau 17 : Gain densitométriques chez les femmes ménopausées

	Gain (g/cm ²)	Gain (%)	p
Au rachis lombaire	0,019 +/- 0,049	2,6 +/- 6,0	0,003
Au col fémoral	0,003 +/- 0,050	1,0 +/- 7,9	0,394
A la hanche totale	0,011 +/- 0,055	1,7 +/- 7,3	0,111

L'analyse comparative du gain densitométrique entre les femmes non ménopausées et femmes ménopausées ne montrait pas de différence à la fois au niveau du rachis lombaire -0,1% ($p = 0,893$), du col fémoral -1,2% ($p = 0,464$) et de la hanche totale ($p = 0,628$)

D. En fonction de la corticothérapie

1. Protocole d'arrêt précoce de la corticothérapie à J7

i. Dans la population étudiée

Au total 75 patients ont bénéficié du protocole d'arrêt précoce de la corticothérapie (PAPC) à sept jours après la greffe sans reprise jusqu'à l'évaluation densitométrique de contrôle. Cela équivalait à l'absence d'imprégnation cortisonique. A la fois dans la population ayant suivi un protocole de corticothérapie basse dose avec arrêt à J7 et dans la population ayant suivi un autre protocole de corticothérapie, le gain densitométrique était significatif.

Tableau 18 : Gain densitométrique en fonction du protocole de corticothérapie

	PAPC à J7 (n=75)			Corticothérapie (n=184)		
	Gain (g/cm ²)	Gain (%)	p	Gain (g/cm ²)	Gain (%)	p
Au rachis lombaire	0,048 +/- 0,055	5,3 +/- 6,5	< 0,0001	0,029 +/- 0,061	3,3 +/- 6,5	0,0003
Au col fémoral	0,026 +/- 0,051	3,8 +/- 7,3	< 0,0001	0,012 +/- 0,056	2,2 +/- 7,7	< 0,0001
A la hanche totale	0,037 +/- 0,058	5,4 +/- 7,1	< 0,0001	0,029 +/- 0,061	2,5 +/- 7,2	< 0,0001

L'analyse comparative de ces deux groupes retrouvait une différence de gain significative en faveur du protocole avec arrêt précoce à J7 au niveau du rachis lombaire 2,1% (p=0,019) et de la hanche totale 2,0% (p=0,044). Cette différence n'était pas significative au col fémoral (1,7%, p=0,104).

ii. Chez les patients non traités par bisphosphonates

Chez les 164 patients non traités par bisphosphonates, 47 ont suivi un protocole d'arrêt précoce à J7 de la corticothérapie et 116 ont suivi un autre protocole de corticothérapie.

On constatait un gain significatif dans le groupe suivant un protocole précoce J7 aux trois sites de mesure. Par contre pour les patients suivant un autre protocole, le gain était uniquement significatif au rachis lombaire.

Tableau 19 : Gain densitométrique en fonction du protocole de corticothérapie chez les patients non traités par bisphosphonates

	Protocole arrêt précoce J7 (n=47)			Corticothérapie (n=116)		
	Gain (g/cm ²)	Gain (%)	p	Gain (g/cm ²)	Gain (%)	p
Au rachis lombaire	0,032 +/- 0,053	3,1 +/- 5,6	< 0,0001	0,014 +/- 0,059	1,4 +/- 5,9	0,006
Au col fémoral	0,022 +/- 0,054	3,2 +/- 7,3	< 0,0001	0,006 +/- 0,058	1,1 +/- 7,5	0,116
A la hanche totale	0,037 +/- 0,057	4,1 +/- 6,9	< 0,0001	0,009 +/- 0,062	1,1 +/- 6,9	0,084

L'analyse comparative entre ces deux groupes montrait une différence de gain en faveur des patients suivant un protocole avec arrêt précoce à J7 uniquement au niveau de la hanche totale à 3,1% (p=0,011). Cette différence n'était pas significative au niveau du col fémoral (2,1%, p=0,114) ni au rachis lombaire (1,8%, p=0,08).

E. En fonction du statut de fracture vertébrale à l'hospitalisation de jour

Le bilan radiographique fait en hospitalisation de jour retrouvait 28 patients avec au moins une fracture vertébrale. La répartition des variables de gain suivait une loi normale aux 3 sites. Dans ce groupe avec fracture, 21 patients bénéficiaient d'un traitement par bisphosphonates.

Dans ces deux groupes on constatait un gain densitométrique significatif.

Tableau 19 : Gain densitométrique en fonction du statut fracturaire

	Patients avec TV (n=28)			Patient sans TV (n=231)		
	Gain (g/cm ²)	Gain (%)	p	Gain (g/cm ²)	Gain (%)	p
Au rachis lombaire	0,071 +/- 0,064	8,7 +/- 7,9	< 0,0001	0,028 +/- 0,058	3,1 +/- 6,2	< 0,0001
Au col fémoral	0,016 +/- 0,064	3,0 +/- 9,0	< 0,0001	0,016 +/- 0,054	2,6 +/- 7,4	< 0,0001
A la hanche totale	0,033 +/- 0,059	4,6 +/- 6,8	0,001	0,022 +/- 0,060	2,8 +/- 7,2	< 0,0001

L'analyse comparative entre les deux groupes montrait une différence de gain significative en faveur du groupe avec fracture au niveau du rachis lombaire (5,6%, $p < 0,0001$). Cette différence n'était pas significative au niveau du col fémoral (0,4%, $p = 0,813$) ni à la hanche totale (1,8%, $p = 0,217$).

F. Analyses spécifiques dans le groupe non traité par bisphosphonates

Cette population était composée de 164 patients dont 137 pour lesquels l'indication à un traitement par bisphosphonates n'avait pas été retenue et 27 pour lesquels un traitement était indiqué mais n'a pas été mis en place.

1. Analyse univariée

a) Les variables quantitatives

Concernant la durée de la corticothérapie, la régression linéaire retrouvait une liaison négative significative avec la variation densitométrique au rachis lombaire ($p < 0,0001$), au col fémoral ($p = 0,005$) et à la hanche totale ($p = 0,001$).

Concernant les marqueurs de remodelage osseux, la régression linéaire mettait en évidence une liaison positive significative à propos des phosphatases alcalines osseuses au niveau du col fémoral et de la hanche totale (respectivement $p = 0,05$ et $0,049$). Par contre l'analyse ne retrouvait pas de liaison entre la variation densitométrique et les CTX plasmatiques, le télépeptide et l'ostéocalcine.

Concernant le débit de filtration glomérulaire estimé à l'HDJ, la régression linéaire ne retrouvait pas de liaison avec la variation densitométrique quelque soit le site de mesure.

Concernant l'hyperparathyroïdie, on retenait dans ce groupe 16 antécédents de parathyroïdectomie avant la greffe. A l'HDJ, le taux moyen était de $137,0 \pm 132,8$

pg/mL en regard à un taux de 25OH vitamine D à 23,2 +/- 13,7 ng/mL. Lors de la consultation, le taux moyen de PTH était de 119,6 +/- 98,6 ng/mL en regard à un taux moyen de 25 OH vitamine D à 31,7 +/- 12,7 ng/mL. La différence moyenne des taux de PTH était significative à -17,4 +/- 74,6 pg/mL ($p=0,005$). Par contre le taux de PTH à l'HDJ n'était pas corrélé à la variation densitométrique dans ce groupe non traité par bisphosphonates.

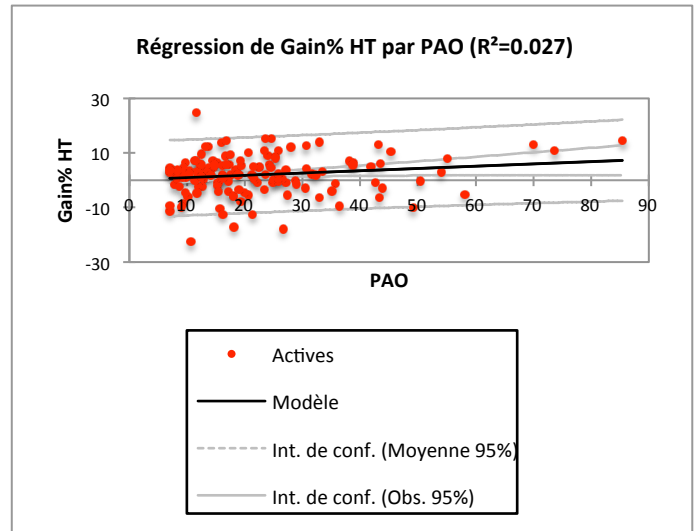
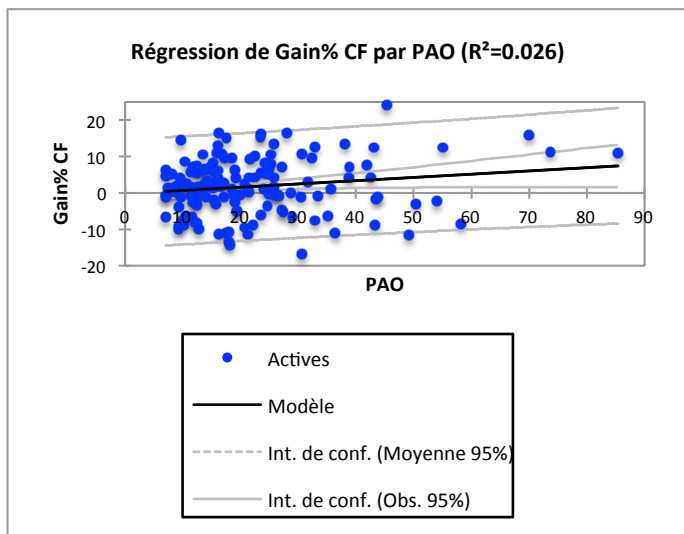
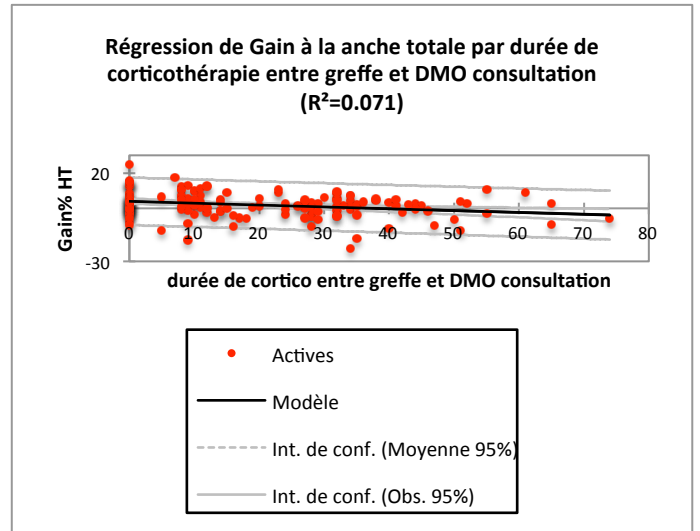
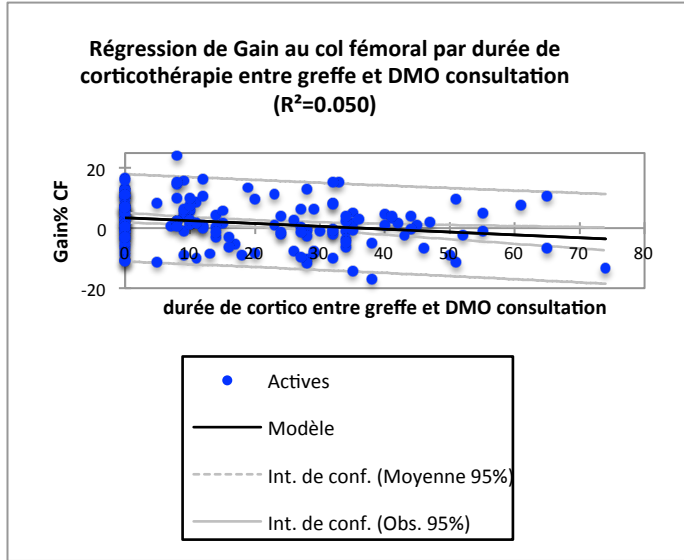
Les autres variables quantitatives sont détaillées dans le *tableau 20*. Les régressions de variables significatives sont illustrés à *la figure 8*.

Tableau 20: Régression linéaire des différentes variables quantitatives explicatives de la variation densitométrique par sites de mesures en analyse univariée

	Rachis lombaire		Col fémoral		Hanche totale	
	Coefficient de régression	p	Coefficient de régression	p	Coefficient de régression	p
Durée corticothérapie	-0,304	0,00001	-0,223	0,005	-0,266	0,001
PAO	0,100	0,228	0,163	0,050	0,163	0,049
DFG	0,146	0,066	0,125	0,117	0,069	0,388
Durée de la dialyse	-0,128	0,109	0,079	0,321	-0,055	0,493
IMC	0,098	0,222	-0,016	0,845	-0,031	0,701
Âge à la greffe	-0,068	0,396	-0,095	0,236	-0,056	0,484
25 OH vitamine D	-0,016	0,843	-0,021	0,600	0,007	0,932
1,25 OH vitamine D	0,025	0,770	0,127	0,130	0,131	0,120
PTH	-0,061	0,451	-0,119	0,140	-0,075	0,356
TSH	-0,028	0,735	-0,071	0,393	0,074	0,368
Calcémie	0,055	0,493	-0,055	0,496	-0,062	0,442
Phosphatémie	-0,155	0,053	-0,032	0,689	-0,065	0,420
CTX plasmiques	0,080	0,956	0,104	0,212	0,056	0,504
Ostéocalcine	0,038	0,649	-0,034	0,687	0,040	0,633
Télopeptide	0,123	0,139	0,030	0,715	0,057	0,495

Les différentes mesures présentées ont été réalisées au moment de l'hospitalisation de jour de rhumatologie.

Figure 8 : Nuage de points des régressions linéaires dont les variables explicatives étaient significatives



b) les variables qualitatives

Concernant la répartition des patients par genre, cela a été détaillé dans la partie II C. En revanche, on remarquait que l'analyse du gain densitométrique entre les 68 femmes et les 96 hommes était différent à la défaveur des femmes au niveau du rachis lombaire (-2,1 %, $p=0,021$). Cette différence était non significative au col fémoral (-1,3%, $p=0,273$) et à la hanche totale (-1,1%, $p=0,318$). A noter que 18 patientes (soit 26,4% des femmes non traitées par bisphosphonates) étaient ménopausées.

Concernant les traitements immunosuppresseurs, 13 patients ont bénéficié de la ciclosporine et 147 du tacrolimus. La répartition des variables des groupes traités ou non suivait une loi normale.

Concernant le tacrolimus, on constatait un gain significatif dans le groupe traité par tacrolimus et un gain non significatif dans le groupe non traité par tacrolimus. A noter que dans le groupe non traités par tacrolimus 4 patients (23,5%) suivaient un protocole d'arrêt précoce de la corticothérapie versus 62 patients (42,1%) dans le groupe tacrolimus. Par ailleurs, la différence de gain entre le groupe traité ou non traité par tacrolimus n'était pas significative quelque soit le site densitométrique (au rachis lombaire de 1,7% ($p=0,248$), au col fémoral de 2,4% ($p=0,204$) et à la hanche totale de 0,6% ($p=0,752$)).

Tableau 21 : Gain densitométrique en fonction du traitement par tacrolimus chez les patients non traités par bisphosphonates

	Patients traités par tacrolimus (n=147)			Patients non traités par tacrolimus (n=17)		
	Gain (g/cm ²)	Gain (%)	p	Gain (g/cm ²)	Gain (%)	p
Au rachis lombaire	0,022 +/- 0,057	2,1 +/- 5,8	< 0,0001	0,001 +/- 0,067	0,32 +/- 6,3	0,788
Au col fémoral	0,013 +/- 0,055	2,0 +/- 7,2	0,001	-0,012 +/- 0,071	-0,4 +/- 9,4	0,620
A la hanche totale	0,018 +/- 0,061	2,1 +/- 7,0	0,001	0,010 +/- 0,068	1,5 +/- 6,9	0,408

Concernant la ciclosporine on retrouvait un gain significatif dans le groupe non traité par ciclosporine et un gain non significatif dans le groupe traité. De même la différence de gain entre le groupe traité ou non traité par ciclosporine n'était pas significative quelque soit le site densitométrique (au rachis lombaire de 0,1% (p=0,949), au col fémoral de -0,1% (p=0.970) et à la hanche totale de 0,2% (p=0,925)).

Tableau 22 : Gain densitométrique en fonction du traitement par ciclosporine chez les patients non traités par bisphosphonates

	Patients traités par ciclosporine (n=13)			Patients non traités par ciclosporine (n=151)		
	Gain (g/cm ²)	Gain (%)	p	Gain (g/cm ²)	Gain (%)	p
Au rachis lombaire	0,018 +/- 0,058	2,1 +/- 5,9	0,253	0,020 +/- 0,058	2,1 +/- 5,8	<0,0001
Au col fémoral	0,003 +/- 0,076	1,0 +/- 9,6	0,713	0,011 +/- 0,055	1,7 +/- 7,3	0,005
A la hanche totale	0,018 +/- 0,058	2,2 +/- 7,6	0,340	0,017 +/- 0,061	2,0 +/- 7,0	0,001

Concernant le statut densitométrique initial, 40 patients présentaient un état densitométrique normal, 89 une ostéopénie et 29 une ostéoporose. L'analyse par ANOVA concernant le gain densitométrique était non significative au trois sites (au rachis lombaire F=0,60, p=0,550, au col fémoral F=1,51, p=0,225 et à la hanche totale F=1,97, p 0,143)

2. Analyse multivariée

Sur la base de l'analyse univariée, l'analyse multivariée a été menée selon la méthode du pas à pas. Cette analyse ne retient qu'un seul pas à savoir la durée de la corticothérapie en ce qui concerne le rachis lombaire (t=-4,85, p<0,0001) et la hanche totale (t=-3,42, p=0,001). En revanche concernant le col fémoral, le modèle retient 3 pas avec la durée de la corticothérapie (t=-2,37, p=0,019), le taux de PAO (t=2,056, p=0,042) et l'absence de fracture vertébrale (t=2,49, p=0,014).

La valeur de r^2 ajusté pour ces 3 modèles est respectivement de 0,095 et 0,067 et 0,089 pour le rachis lombaire, la hanche totale et le col fémoral.

DISCUSSION

I. Commentaires des résultats

Dans notre étude, nous souhaitons évaluer l'évolution du statut osseux et particulièrement densitométrique des patients ayant bénéficié d'une greffe rénale au CHRU de LILLE.

A. Dans la population étudiée

Nous avons montré en terme densitométrique que la majorité des patients présentaient une densité minérale osseuse plus basse que la population générale. En effet, à l'évaluation densitométrique réalisée lors de l'hospitalisation de jour de rhumatologie, 101 patients (39,0%) répondaient à la définition d'une ostéoporose densitométrique (T-score $\leq -2,5$) et 125 (48,3%) une ostéopénie densitométrique (T-score compris entre -2,5 et -1). L'analyse radiographique objectivait 28 patients avec une fracture vertébrale. Au terme de l'examen en hospitalisation de jour, 95 patients ont été traités par bisphosphonates suivant un accord conjoint entre rhumatologues et néphrologues.

Suite à la densitométrie de contrôle, réalisée à une durée moyenne de 2,3+/-0,9 ans, nous avons constaté une amélioration globale puisque respectivement 75 patients (29%) et 107 patients (41,7%) répondaient à la définition d'une ostéoporose densitométrique et d'une ostéopénie densitométrique. Cette constatation s'objectivait puisque le gain densitométrique était significatif aux 3 sites de mesures (cf. *Tableau 10*).

En regard du traitement par bisphosphonates, il était nécessaire de poursuivre les analyses en fonction des deux groupes traité/non traités. L'analyse des gains densitométriques révélait des gains positifs significatifs pour les deux groupes quelque soit le site de mesure (cf. *Tableau 11*). L'analyse comparative de ces deux bras était en faveur d'un gain plus important dans le groupe traité par bisphosphonates. Ce point est important puisqu'il souligne l'efficacité du traitement par bisphosphonates chez les patients traités. Cependant cette différence significative entre les 2 groupes est à pondérer du fait d'un statut densitométrique initial plus bas chez les patients amenés à recevoir un traitement par bisphosphonates.

B. Chez les patients non traités par bisphosphonate

1. La variation densitométrique

Il est intéressant de souligner qu'une amélioration était constatée à la fois en terme de gain densitométrique mais également selon leur répartition par leur statut densitométrique dans une population sans mis à part une éventuelle supplémentation en vitamine D.

Comme le souligne le KDIGO, de nombreuses études montrent une diminution de la densité osseuse entre 6 à 12 mois après la greffe notamment en s'appuyant sur l'étude de Julian et al. (34) avec une perte au rachis lombaire respectivement de $6,8\% \pm 5,6$ et $8,8 \pm 7,0$ à 6 et 18 mois en évoquant l'impact probable de l'ostéoporose cortisonique. D'autres études des années 1990-2000 ont confirmé cette perte de densité osseuse (49–51). Une étude canadienne de 2012 (52) portant sur 389 patients retrouvait à 1 an 6% de patients avec une densité osseuse $< -2,5$, et 29,5% de patients avec une densité comprise entre $-2,5$ et -1 . Plus récemment, une étude indienne prospective a montré une diminution de la densité osseuse vertébrale en utilisant la tomographie assistée par ordinateur à 3 mois (perte de 11,8%) et à 6 mois (16%) après la transplantation (53). Très récemment une étude japonaise par Nishioka et al. (54) a montré une diminution de la densité osseuse entre 4 mois et 8 mois après la greffe pour retrouver un niveau identique avant la greffe entre 12 et 24

mois. A noter que dans cette étude le protocole de corticothérapie était de 4mg de méthylprednisolone par jour pendant un mois. (cf. *Annexe 14*)

Ainsi ce gain densitométrique dans ce groupe semble cohérent avec les données de la littérature puisque notre analyse densitométrique a été réalisée en moyenne entre le 9^e mois et 2ans.

2. Les facteurs associés à la variation densitométrique

Dans notre analyse dans le groupe non traité par bisphosphonate, on remarquait qu'il existait une différence significative en fonction du genre. En effet, les femmes présentaient un gain densitométrique plus faible que les hommes en regard du rachis lombaire. Cela peut s'expliquer par l'âge et le statut ménopausique des patientes puisque 18 soit 26,4% étaient ménopausées. Or, il est démontré que la ménopause a une action directe négative sur le statut osseux notamment trabéculaire qui est la partie prépondérante de l'os des corps vertébraux au rachis lombaire.

Concernant la corticothérapie, l'analyse opposant le groupe de patients avec un arrêt précoce de la corticothérapie à 7 jours de la greffe sans reprise et le groupe avec un autre schéma de corticothérapie (cf. *Figure 7*) était en faveur du groupe PAPC. En effet, le gain densitométrique dans le groupe PAPC était significatif aux 3 sites alors qu'il n'était significatif qu'au rachis lombaire pour le groupe avec un autre protocole de corticothérapie (cf. *Tableau 19*). Par ailleurs l'analyse en régression linéaire simple et multiple retrouve à chaque fois la durée de corticothérapie comme un facteur négatif au gain densitométrique quelque soit le site de mesure. Nous tenions à préciser que le critère retenu pour cette analyse était la durée de la corticothérapie et non le dosage cumulé comme cela est souvent le cas dans la littérature. En effet le recueil de donnée ne permettait pas de définir avec exactitude le dosage cumulé. Par ailleurs les phosphatases alcalines osseuses ressortaient comme un facteur positif à la fois au col fémoral et à la hanche totale en analyse univariée mais n'étaient retenues qu'au niveau du col fémoral en analyse multivariée. Cela pourrait s'expliquer par la corrélation de ce facteur avec l'ostéof ormation. Cependant, il est à remarquer que définir le statut osseux par le seul fait des marqueurs reste complexe. En effet deux arguments sont à soulever. Premièrement, l'analyse dans cette étude montrait que la majorité des patients présentait tant à la fois des marqueurs

d'ostéoformation que de résorption augmentés au moment de l'hospitalisation de jour en rhumatologie. Deuxièmement, seul les PAO ressortaient de l'analyse statistique et aucun autre facteur.

Enfin, l'absence de fracture vertébrale était corrélée à un gain densitométrique. Cela est en accord avec les facteurs de risque d'ostéoporose connus dans la population générale.

La littérature rapporte de nombreuses études à propos des facteurs de risques associés à la perte osseuse chez les patients transplantés rénaux tels que la durée de dialyse avant la transplantation, la dose cumulative de glucocorticoïde, l'âge à la transplantation, le déficit en vitamine D ou encore une IMC < 23 kg/m² (34,49,51–55,55,56).

Sur une étude concernant 127 patients, Kaanan et al.(57) ont montré qu'un taux élevé de FGF 23 était associé à une diminution de la densité osseuse à 1 an au rachis lombaire et à la hanche totale tandis qu'un taux bas de PTH était associé à une diminution au rachis lombaire, au col fémoral et à la hanche total. A noter que dans cette étude, la dose cumulative de glucocorticoïde (moyenne de 2515mg soit 6,8mg/j) n'est pas corrélée à la diminution de la densité osseuse.

Ozel et al. (58) ont quant à eux montré, dans leur étude portant sur 44 patients, que le génotypage du gène codant pour le récepteur à la vitamine D pouvait être corrélé à la diminution de la densité osseuse.

Dans une étude prospective de 3 ans, Marcèn et al. (59) a montré que la perte osseuse était survenue dans 1/3 des cas notamment au cours de la 1^{ère} année. En revanche, dans cette étude avec un schéma d'épargne cortisonique, il n'a pas été retrouvé de facteur de risque notamment en ce qui concerne l'âge, le genre, le taux de PTH ou la dose cumulée de corticoïde.

Concernant la corrélation entre le taux de PTH et la densité minérale osseuse chez le patient transplanté, les données de la littérature restent contradictoires (60–65).

C. Schémas de corticothérapie et autres immunosuppresseurs

Comme détaillé ci-dessus, le schéma de type PAPC permettait un gain densitométrique plus important que les autres schémas de corticothérapie. Cela était démontré à la hanche totale pour les patients non traités par bisphosphonates et à la hanche totale et au rachis lombaire pour les patients traités par bisphosphonates. Par ailleurs l'analyse en régression linéaire retenait également ce facteur chez les patients non traités par bisphosphonates. Cela est en accord avec nos connaissances actuelles sur la pathogénie de la perte osseuse causée par les glucocorticoïdes (cf. *Annexe 12*).

Comme décrit ci dessus plusieurs études mettent en évidence la dose cumulée de corticoïde comme facteur de risque de perte osseuse chez le patient présentant une maladie rénale chronique. Par ailleurs Nikkel et al. (36) montre qu'un schéma d'immunosuppression avec arrêt un précoce des corticoïdes réduisait de 31% (RR 0,69 IC95% 0,59-0,81) l'incidence des fractures versus un schéma d'immunosuppression basé sur les corticoïdes. Cependant sur 5 ans, 61 patients doivent arrêter précocement les corticoïdes pour éviter 1 fracture et pour 14 patients suivant ce schéma il peut y avoir un épisode supplémentaire de rejet aigu en comparaison avec le schéma d'immunosuppression basé sur les corticoïdes. Dans une autre étude sur 84 patients avec un suivi moyen de 10 ans, Vautour et al ne retrouve pas de corrélation entre dose cumulée de corticoïde et fracture (66).

Concernant les traitements immunosuppresseurs de type anticalcineurine, notre étude ne retrouvait pas de lien significatif entre variation densitométrique et le traitement par ciclosporine ou tacrolimus puisque la différence de gain entre les groupes traités ou non traités était non significative. Cependant, nous observions dans le groupe de patients traités par tacrolimus un gain significatif qui n'était pas retrouvé dans le groupe non traité. Nous tenions à souligner que la proportion de patients suivant un protocole d'arrêt précoce de la corticothérapie n'était pas identique à la faveur du groupe traité par tacrolimus ce qui est expliqué par le fait que lorsque cette ligne d'immunosuppresseur est arrêtée, la corticothérapie était souvent soit reprise soit prolongée. Par ailleurs concernant le bras ciclosporine, le gain

densitométrique reste non significatif aux trois sites de mesure. Cette absence de significativité doit être à relativiser au regard du faible effectif (n=13).

Dans la littérature, les inhibiteurs des anticalcineurines incluant la cyclosporine et le tacrolimus pourraient favoriser la perte osseuse. Des études chez le rat et in vitro sont en faveur d'une perte osseuse notamment sur l'os trabéculaire (39). Cependant chez l'homme, les résultats sont contradictoires. Mais au regard des études cliniques et histomorphométriques, il ne semble pas exister de corrélation concernant la perte osseuse (40–47). Au contraire une association ciclosporine ou tacrolimus avec des posologies basses de corticoïdes sont en faveur d'une stabilité de la DMO à 2 ans de la greffe rénale (41,44). Par contre il ne semble pas exister de corrélation avec les fractures osseuses (35,65–70).

Concernant les autres immunosuppresseurs tels que le mycophénolate mofétil, l'azathioprine ou le sirolimus, ces derniers ne semblent pas être responsables d'une perte osseuse ni chez le rat (71,72) ni chez l'homme. Une seule étude ouverte randomisée de 2008 montre que le taux de NTX urinaire et d'ostéocalcine est plus bas dans le bras sirolimus versus ciclosporine mais sans contrôle densitométrique (73).

D. Le statut fracturaire

Dans notre étude, 18 patients rapportaient des antécédents de fractures survenues suite à un traumatisme de faible cinétique et 28 patients présentaient au moins une fracture vertébrale à la radiographie du rachis réalisée en hospitalisation de jour. Il était impossible de pouvoir dater ces épisodes fracturaires, mais en regard du caractère chronique de la pathologie rénale, cela pourrait laisser supposer un certain degré de fragilité osseuse dans notre population.

Comme décrit plus haut Nikkel et al. (35) montre sur une large étude américaine que 22,5% des transplantés rénaux présentaient une fracture dans les 5 ans suivant la greffe. Les facteurs de risques associés sont le sexe féminin, l'âge >45 ans, recevoir un rein d'un donneur décédé, les mismatches antigénique, la durée de dialyse, le diabète et un schéma thérapeutique d'induction agressif. Dans cette étude sur le registre USRDS, la DMO et la PTH n'étaient pas prises en considération.

Marcen et al. (70) sur une étude de suivi de 10 ans à propos de 40 patients dont 50% présentaient une ostéopénie densitométrique et 26,5% une ostéoporose densitométrique, on note 23 patients ayant présenté au moins une fracture. Il n'y a pas de lien entre fracture lombaire et DMO. On note une tendance entre fracture périphérique et DMO du rachis lombaire.

Roe et al.(74), dans une étude prospective sur 137 hommes, retrouve une incidence de fracture de 25 pour 100 patients-année. Pour les patients présentant une fracture, le Z-score est significativement plus bas à tous les sites. Par contre les fractures ne sont pas corrélées à l'âge, au diabète, à l'IMC, à la durée de dialyse, au taux de PTH ou aux marqueurs osseux.

Une étude française prospective de fin 2013 montre que l'hyperparathyroïdie est un facteur de risque indépendant de fracture notamment quand le taux de PTH est supérieur à 130 pg/mL 3 mois après la transplantation (RR 7,46 IC95% 2,18-25,51) (65). Cela conforte l'étude italienne pour laquelle un taux de PTH supérieur à 80 pg/mL est associé aux fracture vertébrales (64).

Dans notre étude, il a été colligé seulement 3 épisodes fracturaires lors de la période de surveillance entre l'hospitalisation de jour et la consultation de suivie. Ce taux est nettement en deçà de l'incidence déclarée dans la littérature. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées : un biais d'information, un biais de mesure puisqu'il nous est pas possible de dater les épisodes de tassements vertébraux et enfin un biais de sélection puisqu'une partie de notre population est traitée par bisphosphonates.

E. Le traitement par bisphosphonates et supplémentation par vitamine D

Dans notre étude nous avons montré que les patients traités par bisphosphonates présentaient un gain densitométrique significatif et plus important que celui des patients non traités par bisphosphonates. (cf. *Tableau 11*)

Les recommandations du KDIGO concernant le traitement de la perte osseuse dépendent du stade de la maladie rénale (13). En effet si la fonction rénale à 3 mois est supérieure à 30mL/min il est recommandé de réaliser une densitométrie osseuse. Dans les 12 premiers mois selon le statut densitométrique, la présence d'un traitement par glucocorticoïdes et les facteurs de risque de fracture, une supplémentation en vitamine D et/ou un traitement par bisphosphonates peut être introduit. A noter qu'une biopsie osseuse peut être envisagée avant l'introduction d'un traitement par bisphosphonates en regard de possible ostéopathie adynamique.

La principale étude référencée par le KDIGO est celle réalisée en 2003 par Coco et al. (75). Cette étude contrôlée randomisée a analysé 72 patients répartis en 2 groupes de traitement : pamidronate + vitamine D + calcium versus vitamine D + calcium. Le pamidronate était administré lors de la 1^{ère} évaluation après la greffe puis à 1, 2, 3 et 6 mois. L'évaluation densitométrique à 6 mois et à 12 mois a montré une nette différence densitométrique en faveur du groupe pamidronate puisque la DMO était maintenue dans le groupe traité alors que le groupe non traité enregistrait une baisse aux deux évaluations densitométriques. Cependant dans une analyse en sous groupe, 22 patients (11 par bras) avaient bénéficié de biopsies osseuses à baseline et à 6 mois. A baseline 50% des patients présentaient un turn over osseux diminué ; à 6 mois tous les patients traités par bisphosphonates avaient une ostéopathie adynamique alors que le groupe contrôle enregistrait que 50% de diminution du turn over osseux.

D'autres études contrôlées randomisées ont analysé le gain densitométrique lors de la première année après la greffe chez des patients traités par bisphosphonates. En général ces études confirment le gain significatif de la DMO sous bisphosphonates par rapport aux patients non traités (cf. *Tableau 23*).

Peu d'études ont analysé l'impact d'un traitement par bisphosphonates sur le risque fracturaire chez les patients transplanté rénaux (76,77). Ainsi le KDIGO ne retient pas dans ces recommandations d'impact positif des bisphosphonates sur le risque fracturaire en se basant sur les travaux de Conley et al. (76). Cependant une méta analyse de 2011, portant sur le risque fracturaire des patients transplantés d'organes solides, a regroupé 780 patients dont des greffé rénaux (78). Dans cette étude, le

traitement par bisphosphonates permet de diminuer sur un an le risque de tous types de fractures (RR=0,5, IC95% 0,29-0,83).

Concernant le traitement par vitamine D, nous avons constaté que presque 50% des patients de notre population présentaient un dosage de 25OH vitamine D < 20ng/ml et que 34% rapportaient bénéficier d'une supplémentation en vitamine D. Dans notre analyse le taux de 25OH vitamine D ne semble pas être corrélé à la variation densitométrique. Cependant il s'agit d'un taux mesuré à un moment fixe pour lequel il reste difficile de porter une conclusion compte tenu de la supplémentation prise par certains patients.

Dans la littérature, l'impact positif à la fois densitométrique et sur le risque fracturaire, d'un traitement par vitamine D dans l'ostéoporose corticoinduite a plusieurs fois été démontré notamment dans la dernière méta analyse de 2004 de Nijs et al. (79). Chez les patients greffés rénaux plusieurs études sont en faveur d'un gain densitométrique positif chez les patients suivant une supplémentation notamment au rachis lombaire (80,81).

Tableau 23 : Revue de la littérature études de la variation densitométrique en fonction du traitement par bisphosphonates

Nom de l'auteur	Année de publication	patients	Design de l'étude	significativité
Fan et al.(82)	2000	26 patients étudiés sur la 1 ^{ère} année post greffe	2 groupes <ul style="list-style-type: none"> • pamidronate (2inj) • placebo 	Pas de variation dans le groupe traité perte significative dans le groupe placebo
Grotz et al.(83)	2001	80 patients étudiés sur la 1 ^{ère} année post greffe	2groupes : <ul style="list-style-type: none"> • ibandronate (4 injections) • placebo 	Différence significative dans le groupe traité Pas de différence d'incidence de fracture
Jeffery et al.(84)	2003	117 patients étudiés sur la 1 ^{ère} année post greffe avec un T-score à baseline < -1DS	2 groupes : <ul style="list-style-type: none"> • alendronate +calcium • calcitriol + calcium 	Gain significatif des 2 groupes avec une tendance pour une supériorité pour alendronatate au rachis
Haas et al. (85)	2003	20 patients étudiés à 6mois de la greffe	2 groupes <ul style="list-style-type: none"> • Ac zolédronique • placebo 	Pas de variation dans le groupe traité perte significative dans le groupe placebo Pas d'ostéopathie adynamique sur 13 patients.

Fan et al.(86)	2003	17 des 26 patients de l'étude d 2000 évaluation DMO 4 ans après la greffe	2 groupes <ul style="list-style-type: none"> • pamidronate (2inj) • placebo 	Différence significative dans le groupe traité initialement
EL-Agroudy et al.(87)	2005	60 patients étudiés sur la 1 ^{ère} année post greffe	4 groupes : <ul style="list-style-type: none"> • Contrôle • Alfacalcidol • Alendronate • calcitonine 	Différence significative des 3 groupes de traitement vs le groupe contrôle.
Nowacka-Cieciura et al.(88)	2006	37 patients étudiés sur la 1 ^{ère} année post greffe	2 groupes : <ul style="list-style-type: none"> • bisphosphonate • contrôle 	Différence significative dans le groupe traité
Torregrosa et al.(77)	2007	84 patients étudiés sur la 1 ^{ère} année post greffe	2 groupes : <ul style="list-style-type: none"> • risedronate +vitamine D + calcium • vitamine D + calcium 	perte significative dans le groupe contrôle Gain significatif dans le groupe traité Pas de différence d'incidence de fracture

Conley et al.(76)	2008	554 patients avec 1 ^{ère} BMD à 1 an et 2 ^{ème} à 2,5ans	2 groupes : <ul style="list-style-type: none"> • bisphosphonates +vitamine D + calcium • vitamine D + calcium 	Différence significative dans le groupe traité Pas de différence d'incidence de fracture
Abediazar et al.(89)	2011	43 patients étudiés à 6mois de la greffe	2 groupes : <ul style="list-style-type: none"> • alendronate + vitamine D • vitamine D 	perte significative dans le groupe contrôle Gain significatif dans le groupe traité

II. Intérêts et limites de l'étude

A. Intérêts

Notre étude a étudié un grand nombre de patients dans le suivi de leur greffe. Avec 259 patients inclus, cette étude fait partie des plus importantes décrites actuellement dans la littérature. Par ailleurs la stratégie d'étude de type longitudinale a permis de recueillir de façon la plus exhaustive des informations importantes notamment concernant l'évolution néphrologique et rhumatologique comme la modification des traitements immunosuppresseurs, les traitements de supplémentation vitamino-calcique, le bilan biologique, le bilan radiologique et densitométrique...

Le patient dialysé ou greffé rénal, comme nous l'avons détaillé, est soumis à des complications du métabolisme phosphocalcique et osseux liées à son insuffisance rénale. Plusieurs études tentent de mieux appréhender ce concept de TMO-MRC. Il était important de faire un point sur l'expérience lilloise concernant l'évolution densitométrique depuis le travail de thèse du Dr WIBAUX de 2008 à propos du statu osseux au moment de l'HDJ.

A. Limites et biais

Plusieurs limites méthodologiques entravent l'interprétation de notre étude. La première est l'absence d'évaluation densitométrique au moment de la greffe. En effet l'absence de cette information initiale est malheureusement fortement délétère pour comprendre l'évolution densitométrique en post greffe. A priori plusieurs patients auraient une évaluation densitométrique en dehors du CHRU de Lille. Cependant, à la fois le recueil de cette information et son utilisation resteraient délicat.

L'autre principale limite, ou plus exactement considération, est que la population étudiée est divisée à la fois en patients traités et non traités par bisphosphonate.

Cela peut être à l'origine d'un biais de sélection puisque les patients traités sont susceptibles d'assurer un suivi clinique et thérapeutique plus important. D'autre part le traitement peut être à l'origine d'un biais de mesure ne permettant pas de mettre en évidence les facteurs de risques de perte osseuse ou de fracture à la fois dans le bras traité et non traité.

Enfin, le caractère rétrospectif de notre étude peut être à l'origine d'un biais d'information et des biais de classement par minimisation ou de mémorisation pouvant entraver un recueil exhaustif.

III. Perspectives

A partir de la base de donnée actuelle, des études complémentaires pourront être réalisées comme l'analyse des facteurs de risques de perte osseuse chez les patients traités ou non par bisphosphonates ou poursuivre l'analyse du suivi densitométrique à 4 ans.

Concernant les objectifs étudiés, la revue de la littérature tend à montrer un nombre croissant d'études à propos de la perte osseuse chez les patients dialysés et transplantés et des risques fracturaires. Cependant, il existe peu d'études à type de registre à grande échelle notamment française s'intéressant à ce sujet. A l'instar du registre REIN, un registre observationnel pourrait être mené dans le cadre du G4 Lille-Amien-Rouen-Caen avec une inclusion sur 2 ans et 2 ans de suivi permettant d'inclure environ entre 400 à 600 patients de façon prospective.

CONCLUSION

Cette étude longitudinale a analysé 259 patients greffés rénaux du CHRU de Lille. Nous avons mis en évidence chez 50% des patients un état de fragilité osseuse objectivé par une densité minérale osseuse mesurée par absorptiométrie biphotonique à rayon X réalisée en hospitalisation de jour de rhumatologie à 9 mois de la greffe en moyenne. Un traitement par bisphosphonates a été initié chez 95 patients.

L'évolution densitométrique, avec une durée moyenne entre les deux DMO de 2,3 ans, était en faveur d'une amélioration densitométrique à la fois chez les patients traités par bisphosphonates ou non. Cela souligne l'impact positif sur le tissu osseux du traitement par bisphosphonates chez ces patients à risque.

Par ailleurs, l'analyse du schéma de corticothérapie a mis en évidence que le gain densitométrique était plus important chez les patients ayant bénéficié d'un arrêt précoce sept jours après la greffe que ceux suivant un autre régime de corticothérapie.

D'autres études sont nécessaires pour valider cette expérience lilloise notamment en regard de l'absence d'information densitométrique au moment de la greffe. A l'instar du registre REIN, une étude prospective pourrait être menée dans le cadre du G4 Lille – Amiens – Rouen – Caen.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 1991 Feb;1(2):114–7.
2. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1994;843:1–129.
3. Seeley DG, Browner WS, Nevitt MC, Genant HK, Scott JC, Cummings SR. Which Fractures Are Associated with Low Appendicular Bone Mass in Elderly Women? *Ann Intern Med*. 1991 Dec 1;115(11):837–42.
4. Briot K, Cortet B, Thomas T, Audran M, Blain H, Breuil V, et al. 2012 update of French guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine*. 2012 May;79(3):304–13.
5. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA*. 2009 Feb 4;301(5):513–21.
6. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *The Lancet*. 2002 May 18;359(9319):1761–7.
7. ANAES. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte [Internet]. 2002. Available from: <http://www.has-sante.fr/>
8. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1–266.
9. Stevens PE, Levin A. Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2013 Jun 4;158(11):825–30.
10. Eckardt K-U, Berns JS, Rocco MV, Kasiske BL. Definition and Classification of CKD: The Debate Should Be About Patient Prognosis—A Position Statement From KDOQI and KDIGO. *Am J Kidney Dis*. 2009 Jun;53(6):915–20.
11. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault Equations for Estimating Renal Function. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Mar 1;16(3):763–73.

12. REIN Annual report 2012.pdf [Internet]. Société de néphrologie; 2012. Available from: www.soc-nephrologie.org
13. Eckardt K-U, Kasiske BL. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int.* 2009;76(S113):S1–S2.
14. Toussaint ND, Lau KK, Strauss BJ, Polkinghorne KR, Kerr PG. Associations between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Feb 1;23(2):586–93.
15. Way FM, Lessard M, Lafage-Proust M-H. Physiopathologie de l'ostéodystrophie rénale. *Rev Rhum.* 2012 Nov;79:A18–A21.
16. Mac Way F, Lessard M, Lafage-Proust M-H. Pathophysiology of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Joint Bone Spine.* 2012 Dec;79(6):544–9.
17. Klawansky S, Komaroff E, Cavanaugh PF Jr, Mitchell DY, Gordon MJ, Connelly JE, et al. Relationship between age, renal function and bone mineral density in the US population. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2003 Jul;14(7):570–6.
18. Cunningham J, Sprague SM, Cannata-Andia J, Coco M, Cohen-Solal M, Fitzpatrick L, et al. Osteoporosis in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2004 Mar;43(3):566–71.
19. Ambrus C, Marton A, Nemeth ZK, Mucsi I. Bone mineral density in patients on maintenance dialysis. *Int Urol Nephrol.* 2010 Sep 1;42(3):723–39.
20. Taal MW, Roe S, Masud T, Green D, Porter C, Cassidy MJ. Total hip bone mass predicts survival in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2003 Mar;63(3):1116–20.
21. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, Weiss NS, Beresford SA, Heckbert SR, et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2000 Jul;58(1):396–9.
22. Stehman-Breen CO, Sherrard DJ, Alem AM, Gillen DL, Heckbert SR, Wong CS, et al. Risk factors for hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2000 Nov;58(5):2200–5.
23. Jadoul M, Albert JM, Akiba T, Akizawa T, Arab L, Bragg-Gresham JL, et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int.* 2006 Aug 23;70(7):1358–66.
24. Jamal SA, Hayden JA, Beyene J. Low Bone Mineral Density and Fractures in Long-Term Hemodialysis Patients: A Meta-Analysis. *Am J Kidney Dis.* 2007 May;49(5):674–81.

25. Atsumi K, Kushida K, Yamazaki K, Shimizu S, Ohmura A, Inoue T. Risk factors for vertebral fractures in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis.* 1999 Feb;33(2):287–93.
26. Ersoy FF, Passadakis SP, Tam P, Memmos ED, Katopodis PK, Özener Ç, et al. Bone mineral density and its correlation with clinical and laboratory factors in chronic peritoneal dialysis patients. *J Bone Miner Metab.* 2006 Jan 1;24(1):79–86.
27. Danese MD, Kim J, Doan QV, Dylan M, Griffiths R, Chertow GM. PTH and the Risks for Hip, Vertebral, and Pelvic Fractures Among Patients on Dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2006 Jan;47(1):149–56.
28. Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2000 Dec;36(6):1115–21.
29. Mitterbauer C, Kramar R, Oberbauer R. Age and sex are sufficient for predicting fractures occurring within 1 year of hemodialysis treatment. *Bone.* 2007 Feb;40(2):516–21.
30. Duan Y, De Luca V, Seeman E. Parathyroid hormone deficiency and excess: similar effects on trabecular bone but differing effects on cortical bone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Feb;84(2):718–22.
31. Jamal SA, Gilbert J, Gordon C, Bauer DC. Cortical PQCT Measures Are Associated With Fractures in Dialysis Patients. *J Bone Miner Res.* 2006 Apr 1;21(4):543–8.
32. Torres A, Lorenzo V, Gonzalez-Posada JM. Comparison of histomorphometry and computerized tomography of the spine in quantitating trabecular bone in renal osteodystrophy. *Nephron.* 1986;44(4):282–7.
33. Toussaint ND, Lau KK, Strauss BJ, Polkinghorne KR, Kerr PG. Associations between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Feb 1;23(2):586–93.
34. Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, Dubovsky EV, Curtis JJ, Quarles LD. Rapid Loss of Vertebral Mineral Density after Renal Transplantation. *N Engl J Med.* 1991;325(8):544–50.
35. Nikkel LE, Hollenbeak CS, Fox EJ, Uemura T, Ghahramani N. Risk of Fractures After Renal Transplantation in the United States. [Miscellaneous Article]. *Transplant* June 27 2009. 2009;87(12):1846–51.
36. Nikkel LE, Mohan S, Zhang A, McMahon DJ, Boutroy S, Dube G, et al. Reduced Fracture Risk With Early Corticosteroid Withdrawal After Kidney Transplant. *Am J Transplant.* 2012 Mar 1;12(3):649–59.
37. Orcel P. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in 2005. *Joint Bone Spine.* 2005 Dec;72(6):461–5.

38. 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 May;63(5):1915–23.
39. Sun L, Peng Y, Zaidi N, Zhu L-L, Iqbal J, Yamoah K, et al. Evidence that calcineurin is required for the genesis of bone-resorbing osteoclasts. *Am J Physiol - Ren Physiol.* 2007 Jan 1;292(1):F285–F291.
40. Ugur A, Guvener N, Isklar I [latin dotless, Turan M, Erdal R, Haberal M. osteoporosis after renal transplantation : single center experience. *Transplant March 15 2001.* 2001;71(5):645–9.
41. Goffin E, Devogelaer J-P, Lalaoui A, Depresseux G, De Naeyer P, Squifflet J-P, et al. Tacrolimus and low-dose steroid immunosuppression preserves bone mass after renal transplantation. *Transpl Int.* 2002 Mar 1;15(2-3):73–80.
42. McIntyre HD, Menzies B, Rigby R, Perry-Keene DA, Hawley CM, Hardie IR. Long-term bone loss after renal transplantation: comparison of immunosuppressive regimens. *Clin Transplant.* 1995 Feb;9(1):20–4.
43. Westeel FP, Mazouz H, Oprisiu R, Fournier A. Bone remodeling effect of cyclosporine protects against steroid-induced osteopenia. *Kidney Int.* 2001 Jul;60(1):380–380.
44. Westeel FP, Mazouz H, Ezaitouni F, Hottelart C, Ivan C, Fardellone P, et al. Cyclosporine bone remodeling effect prevents steroid osteopenia after kidney transplantation. *Kidney Int.* 2000 Oct;58(4):1788–96.
45. Monier-Faugere M-C, Mawad H, Qi Q, Friedler RM, Malluche HH. High Prevalence of Low Bone Turnover and Occurrence of Osteomalacia after Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2000 Jun 1;11(6):1093–9.
46. Marcèn R, Caballero C, Pascual J, Teruel JL, Tenorio M, Oca??a J, et al. Lumbar Bone Mineral Density in Renal Transplant Patients on Neoral and Tacrolimus: A Four-Year Prospective Study: *Transplantation.* 2006 Mar;81(6):826–31.
47. Bozkaya G, Nart A, Uslu A, Önman T, Aykas A, Doğan M, et al. Impact of Calcineurin Inhibitors on Bone Metabolism in Primary Kidney Transplant Patients. *Transplant Proc.* 2008 Jan;40(1):151–5.
48. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res.* 1993 Sep 1;8(9):1137–48.
49. Grotz WH, Munding FA, Rasenack J, Speidel L, Olschewski M, Exner VM, et al. Bone loss after kidney transplantation: a longitudinal study in 115 graft recipients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 1995 Nov;10(11):2096–100.

50. Giannini S, D'Angelo A, Carraro G, Nobile M, Rigotti P, Bonfante L, et al. Alendronate Prevents Further Bone Loss in Renal Transplant Recipients. *J Bone Miner Res.* 2001 Nov 1;16(11):2111–7.
51. Horber F f., Casez J p., Steiger U, Czerniak A, Montandon A, Jaeger P. Changes in bone mass early after kidney transplantation. *J Bone Miner Res.* 1994 Jan 1;9(1):1–9.
52. Gupta AK, Huang M, Prasad GVR. Determinants of bone mineral density in stable kidney transplant recipients. *J Nephrol.* 2012;25(3):373–83.
53. Jha V, Govindarajan S, Khandelwal N, Sakhuja V. Bone mineral density in patients with end-stage renal disease and its evolution after kidney transplantation. *Indian J Nephrol.* 2011;21(2):85.
54. Nishioka S, Sofue T, Inui M, Nishijima Y, Moriwaki K, Hara T, et al. Mineral and Bone Disorder Is Temporary in Patients Treated With Early Rapid Corticosteroid Reduction After Kidney Transplantation: A Single-Center Experience. *Transplant Proc.* 2014 Mar;46(2):514–20.
55. Alshayeb HM, Josephson MA, Sprague SM. CKD–Mineral and Bone Disorder Management in Kidney Transplant Recipients. *Am J Kidney Dis.* 2013 Feb;61(2):310–25.
56. Unal A, Kocyigit I, Sipahioglu MH, Tokgoz B, Kavuncuoglu F, Oymak O, et al. Loss of Bone Mineral Density in Renal Transplantation Recipients. *Transplant Proc.* 2010 Nov;42(9):3550–3.
57. Kanaan N, Claes K, Devogelaer J-P, Vanderschueren D, Depresseux G, Goffin E, et al. Fibroblast Growth Factor-23 and Parathyroid Hormone Are Associated with Post-Transplant Bone Mineral Density Loss. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Oct 1;5(10):1887–92.
58. Ozel L, Ata P, Ozel MS, Toros AB, Kara M, Unal E, et al. Risk Factors for Osteoporosis After Renal Transplantation and Effect of Vitamin D Receptor Bsm I Polymorphism. *Transplant Proc.* 2011 Apr;43(3):858–62.
59. Marcén R, Caballero C, Galeano C, Pascual J, Ocaña J, Tenorio M, et al. Lumbar Bone Mineral Density After Kidney Transplantation: A Three-Year Prospective Study. *Transplant Proc.* 2005 Apr;37(3):1466–7.
60. Setterberg L, Sandberg J, Elinder C-G, Nordenström J. Bone demineralization after renal transplantation: contribution of secondary hyperparathyroidism manifested by hypercalcaemia. *Nephrol Dial Transplant.* 1996 Sep 1;11(9):1825–8.
61. Heaf J, Tvedegaard E, Kanstrup I-L, Fogh-Andersen N. Hyperparathyroidism and long-term bone loss after renal transplantation. *Clin Transplant.* 2003 Jun 1;17(3):268–74.

62. Heaf J, Tvedegaard E, Kanstrup I-L, Fogh-Andersen N. Bone loss after renal transplantation: role of hyperparathyroidism, acidosis, cyclosporine and systemic disease. *Clin Transplant*. 2000 Oct 1;14(5):457–63.
63. Akaberi S, Lindergård B, Simonsen O, Nyberg G. Impact of parathyroid hormone on bone density in long-term renal transplant patients with good graft function. *Transplantation*. 2006 Sep 27;82(6):749–52.
64. Giannini S, Sella S, Silva Netto F, Cattelan C, Dalle Carbonare L, Lazzarin R, et al. Persistent secondary hyperparathyroidism and vertebral fractures in kidney transplantation: Role of calcium-sensing receptor polymorphisms and vitamin D deficiency. *J Bone Miner Res*. 2010 Apr 1;25(4):841–8.
65. Perrin P, Caillard S, Javier RM, Braun L, Heibel F, Borni-Duval C, et al. Persistent Hyperparathyroidism Is a Major Risk Factor for Fractures in the Five Years After Kidney Transplantation. *Am J Transplant*. 2013 Oct 1;13(10):2653–63.
66. Vautour LM, Iii LJM, Clarke BL, Achenbach SJ, Oberg AL, McCarthy JT. Long-term fracture risk following renal transplantation: a population-based study. *Osteoporos Int*. 2004 Feb 1;15(2):160–7.
67. Patel S, Kwan JTC, McCloskey E, McGee G, Thomas G, Johnson D, et al. Prevalence and Causes of Low Bone Density and Fractures in Kidney Transplant Patients*. *J Bone Miner Res*. 2001 Oct 1;16(10):1863–70.
68. Braga Júnior JWR, Neves RMS, Pinheiro MM, Frisoli Júnior A, Castro CHM, Szejnfeld VL, et al. Prevalence of low trauma fractures in long-term kidney transplant patients with preserved renal function. *Braz J Med Biol Res*. 2006 Jan;39(1):137–47.
69. Opelz G, Döhler B. Association of mismatches for HLA-DR with incidence of posttransplant hip fracture in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2011 Jan 15;91(1):65–9.
70. Marcén R, Caballero C, Uriol O, Fernández A, Villafruela JJ, Pascual J, et al. Prevalence of Osteoporosis, Osteopenia, and Vertebral Fractures in Long-Term Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc*. 2007 Sep;39(7):2256–8.
71. Joffe I, Katz I, Sehgal S, Bex F, Kharode Y, Tamasi J, et al. Lack of change of cancellous bone volume with short-term use of the new immunosuppressant rapamycin in rats. *Calcif Tissue Int*. 1993 Jul;53(1):45–52.
72. Dissanayake IR, Goodman GR, Bowman AR, Ma Y, Pun S, Jee WS, et al. Mycophenolate mofetil: a promising new immunosuppressant that does not cause bone loss in the rat. *Transplantation*. 1998 Jan 27;65(2):275–8.
73. Campistol JM, Holt DW, Epstein S, Gioud-Paquet M, Rutault K, Burke JT, et al. Bone metabolism in renal transplant patients treated with cyclosporine or sirolimus. *Transpl Int*. 2005 Sep 1;18(9):1028–35.

74. Roe SD, Porter CJ, Godber IM, Hosking DJ, Cassidy MJ. Reduced bone mineral density in male renal transplant recipients: evidence for persisting hyperparathyroidism. *Osteoporos Int.* 2005 Feb 1;16(2):142–8.
75. Coco M, Glicklich D, Faugere MC, Burris L, Bogner 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 Oct 1;14(10):2669–76.
76. Conley E, Muth B, Samaniego M, Lotfi M, Voss B, Armbrust M, et al. Bisphosphonates and Bone Fractures in Long-term Kidney Transplant Recipients: Transplantation. 2008 Jul;86(2):231–7.
77. Torregrosa JV, Fuster D, Pedrosa S, Diekmann F, Campistol JM, Rubí S, et al. Weekly risedronate in kidney transplant patients with osteopenia. *Transpl Int.* 2007 Aug 1;20(8):708–11.
78. Stein EM, Ortiz D, Jin Z, McMahon DJ, Shane E. Prevention of Fractures after Solid Organ Transplantation: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Nov;96(11):3457–65.
79. Nijs RNJ de, Jacobs JWG, Algra A, Lems WF, Bijlsma JWJ. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D3 analogues: a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies. *Osteoporos Int.* 2004 Aug 1;15(8):589–602.
80. Sahin G, Yasar NS, Sirmagul B, Bal C, Yalcin AU. The Effect of Low-Dose Cholecalciferol and Calcium Treatment on Posttransplant Bone Loss in Renal Transplant Patients: A Prospective Study. *Ren Fail.* 2008 Jan 1;30(10):992–9.
81. Nikkel LE, Mohan S, Zhang A, McMahon DJ, Boutroy S, Dube G, et al. Reduced Fracture Risk With Early Corticosteroid Withdrawal After Kidney Transplant. *Am J Transplant.* 2012 Mar 1;12(3):649–59.
82. Fan SL-S, Almond MK, Ball E, Evans K, Cunningham J. Pamidronate therapy as prevention of bone loss following renal transplantation. *Kidney Int.* 2000 Feb;57(2):684–90.
83. Grotz W, Nagel C, Poeschel D, Cybulla M, Petersen K-G, Uhl M, et al. Effect of Ibandronate on Bone Loss and Renal Function after Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2001 Jul 1;12(7):1530–7.
84. Jeffery JR 1, Leslie WD, Karpinski ME, Nickerson PW, Rush DN. Prevalence and treatment of decreased bone density in renal transplant recipients: a randomized prospective trial of calcitriol versus alendronate. [Miscellaneous Article]. *Transplant* Novemb 27 2003. 2003;76(10):1498–502.
85. Haas M, Leko-Mohr Z, Roschger P, Kletzmayer J, Schwarz C, Mitterbauer C, et al. Zoledronic acid to prevent bone loss in the first 6 months after renal transplantation. *Kidney Int.* 2003 Mar;63(3):1130–6.

86. Fan SL-S, Kumar S, Cunningham J. Long-term effects on bone mineral density of pamidronate given at the time of renal transplantation. *Kidney Int.* 2003 Jun;63(6):2275–9.
87. El-Agroudy AE, El-Husseini AA, El-Sayed M, Mohsen T, Ghoneim MA. A prospective randomized study for prevention of postrenal transplantation bone loss. *Kidney Int.* 2005 May;67(5):2039–45.
88. Nowacka-Cieciura E, Cieciura T, Bączkowska T, Kozińska-Przybył O, Tronina O, Chudziński W, et al. Bisphosphonates Are Effective Prophylactic of Early Bone Loss After Renal Transplantation. *Transplant Proc.* 2006 Jan;38(1):165–7.
89. Abediazar S, Nakhjavani MR. Effect of Alendronate on Early Bone Loss of Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2011 Mar;43(2):565–7.
90. Stengel B, Couchoud C, Helmer C, Loos-Ayav C, Kessler M. [Epidemiology of chronic kidney disease in France]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 2007 Dec;36(12 Pt 2):1811–21.
91. Lafage-Proust M-H. Ostéodystrophie rénale. EMC - Appar Locomoteur. 2008 Jan;3(3):1–15.

ANNEXES

Annexe 1 : Critères de la maladie rénale chronique selon l'ANAES et le KDOQI (A) et la modification du KDIGO

A

Classification en stades de la maladie rénale chronique selon les recommandations 2002 de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) et de la *National Kidney Foundation (K/DOQI)*

Classification selon l'Anaes			Classification selon les K/DOQI		
Stade	Description	DFG (mL/min/1,73 m ²)	Stade	Description	GFR (mL/min/1,73 m ²)
1	Maladie rénale chronique ^a avec DFG ≥ 60 mL/min/1,73 m ²	≥ 60	1	Kidney damage [†] with normal or ↑ GFR	≥ 90
2	IRC modérée	30-59	2	Kidney damage with mild or ↓ GFR	60-89
3	IRC sévère	15-29	3	Moderate ↓ GFR	30-59
4	IRC terminale	< 15 ou traitement de suppléance	4	Severe ↓ GFR	15-29
			5	Kidney failure	< 15 or dialyse

D'après (90)

B

Table 1. Classification of CKD as Defined by KDOQI and Modified and Endorsed by KDIGO

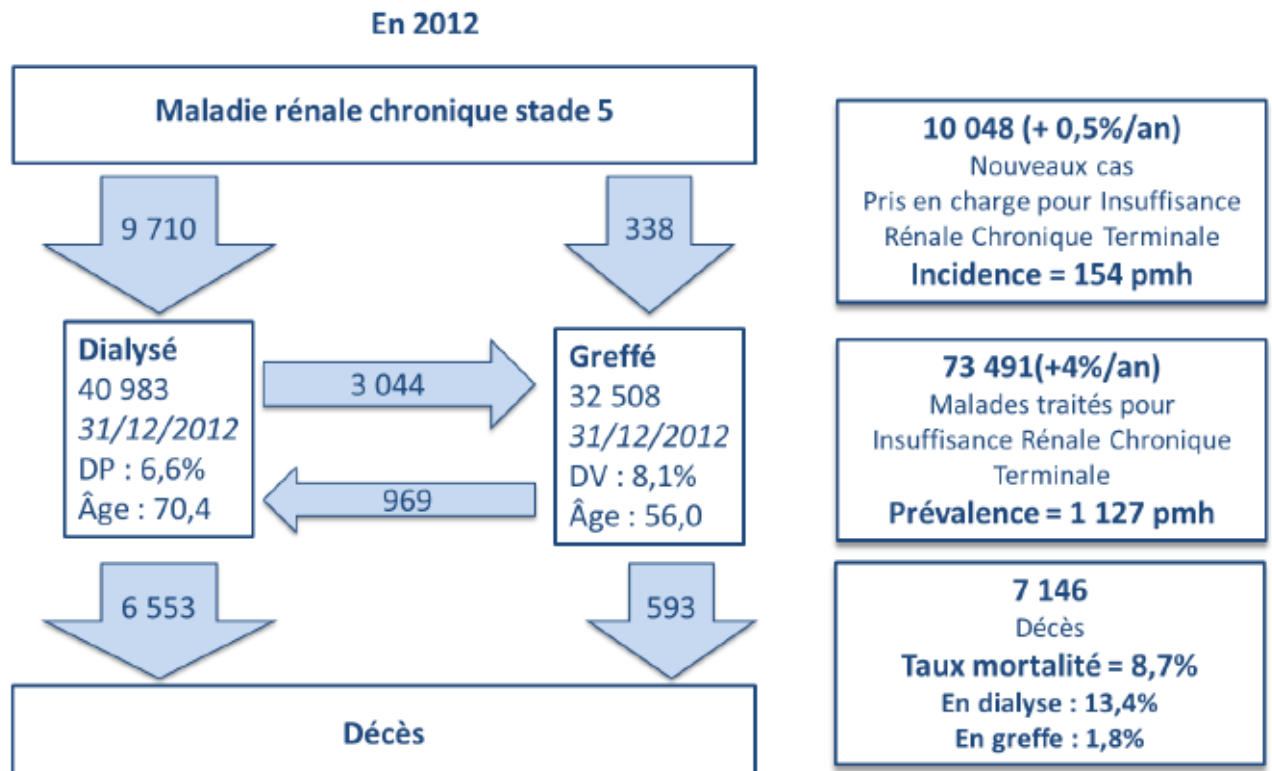
Stage	Description	Classification by Severity	Classification by Treatment
1	Kidney damage with normal or ↑ GFR	GFR ≥ 90	} T if kidney transplant recipient
2	Kidney damage with mild ↓ in GFR	GFR of 60-89	
3	Moderate ↓ in GFR	GFR of 30-59	
4	Severe ↓ in GFR	GFR of 15-29	
5	Kidney failure	GFR < 15 (or dialysis)	D if dialysis

Note: GFR is given in mL/min/1.73 m².

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate; KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes; KDOQI, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative.

D'après (10)

Annexe 2 : Données du registre REIN de 2012



D'après (12)

Annexe 3 : Prévalence de l'insuffisance rénale terminale par pathologie rénale initiale en France (A) et par région (B)

A

Tableau 3-14. Prévalence de l'insuffisance rénale terminale traitée par dialyse au 31/12/2012 par maladie rénale initiale pour l'ensemble des 26 régions (par million d'habitants)
Prevalence of dialysis on December 31, 2012, by primary diagnosis (counts, percentages, crude and standardized rates per million population)

	n	%	Taux brut	Taux standardisé	Intervalle de confiance à 95% du taux standardisé
Glomérulonéphrite primitive	5 828	14.2	89	89	[87- 92]
Pyélonéphrite	2 066	5.0	32	32	[30- 33]
Polykystose	2 635	6.4	40	40	[39- 42]
Néphropathie diabétique	8 737	21.3	134	134	[131- 137]
Hypertension	9 301	22.7	143	143	[140- 146]
Vasculaire	378	0.9	6	6	[5- 6]
Autre	6 619	16.2	102	102	[99- 104]
Inconnu	5 419	13.2	83	83	[81- 85]

D'après (12)

B

Tableau 3-15. Pourcentage de cas prévalents dialysés au 31/12/2012 par maladie rénale initiale et par région de résidence
Percentage of dialysis prevalent patients on December 31, 2012, by primary diagnosis (row percent), by region

Région	n	Glomérulo-néphrite	Pyélonéphrite	Polykystose	Néphropathie diabétique	Hypertension	Vasculaire	Autre	Inconnu
Alsace	1 276	15,0	4,3	5,6	30,3	12,8	0,7	20,7	10,5
Aquitaine	2 083	12,8	6,1	8,0	17,2	25,4	1,1	19,1	10,3
Auvergne	777	15,2	6,4	8,6	19,4	26,8	0,6	15,1	7,9
Basse Normandie	726	16,7	4,8	5,9	16,5	19,4	4,4	23,0	9,2
Bourgogne	921	16,8	6,7	7,5	20,8	21,5	1,2	15,0	10,4
Bretagne	1 462	17,6	7,1	9,6	9,4	20,5	2,9	17,3	15,5
Centre	1 614	11,9	4,4	4,8	22,2	20,0	0,2	16,4	20,0
Champagne-Ardenne	789	15,8	7,1	7,7	25,1	20,2	0,4	16,1	7,6
Corse	193	11,9	4,1	8,3	17,6	32,1	0,5	15,0	10,4
Franche-Comté	552	11,4	4,9	7,2	18,8	19,4	0,4	14,3	23,6
Guadeloupe	586	12,3	2,4	2,9	25,3	24,1	0,2	7,3	25,6
Guyane	178	6,7	2,8	1,7	22,5	46,6	0,6	14,6	4,5
Haute Normandie	1 140	14,1	4,9	4,8	25,3	21,8	0,3	16,5	12,3
Ile de France	6 986	13,4	3,6	5,5	22,8	24,3	0,2	17,6	12,6
La Réunion	1 378	13,4	2,5	4,1	36,6	16,5	0,5	9,5	16,8
Languedoc Roussillon	2 018	15,5	5,0	7,0	20,3	28,3	0,6	13,4	9,8
Limousin	414	16,9	6,3	8,5	20,8	23,7	0,7	14,5	8,7
Lorraine	1 532	10,6	6,0	5,8	17,2	14,9	0,5	17,7	27,3
Martinique	520	9,0	4,2	4,0	37,7	24,0	0,2	7,7	13,1
Midi-Pyrénées	1 699	12,7	4,8	7,3	18,8	26,5	0,9	16,9	12,1
Nord-Pas de Calais	3 203	15,8	7,8	6,6	24,4	15,9	2,9	14,7	11,9
Pays de Loire	1 704	17,4	6,0	7,1	14,1	22,2	0,9	20,0	12,3
Picardie	1 162	12,4	4,3	7,4	21,4	21,2	0,9	18,6	13,9
Poitou-Charentes	836	15,7	6,2	7,9	13,5	24,4	2,0	19,4	10,9
Provence-Alpes-Côte d'Azur	3 799	13,2	3,8	7,0	20,3	27,5	0,8	13,7	13,6
Rhône-Alpes	3 455	16,3	5,5	6,0	20,1	24,9	0,3	15,3	11,6
Total 26 régions	40 983	14,2	5,0	6,4	21,3	22,7	0,9	16,2	13,2

D'après (12)

Annexe 4 : Incidence de l'insuffisance rénale terminale par pathologie rénale initiale en France (A) et par région (B)

A

Tableau 3-22. Prévalence au 31/12/2012 de l'IRCT traitée par transplantation avec un greffon rénal fonctionnel, selon la maladie rénale initiale, pour l'ensemble des 26 régions (par million d'habitants)
Prevalence of dialysis on December 31, 2012, by primary diagnosis (counts, percentages, standardized rate per million population)

Maladie rénale initiale	n	%	Taux standardisé	Intervalle de confiance à 95% du taux standardisé
Glomérulonéphrite primitive	8 863	27,3	136	[133- 139]
Pyélonéphrite	2 646	8,1	41	[39- 42]
Polykystose	4 297	13,2	66	[64- 68]
Diabète	2 302	7,1	35	[34- 37]
Hypertension	2 097	6,5	32	[31- 34]
Vasculaire	196	0,6	3	[3- 3]
Autre	7 641	23,5	117	[115- 120]
Inconnu	4 466	13,7	69	[66- 71]

D'après (12)

B

Tableau 3-23. Pourcentage de cas prévalents greffés par maladie rénale initiale et selon la région
Percentage of prevalent ESRD patients with a functioning graft on December 31, 2012, by primary diagnosis (row percent), by region

Région	n	Glomérulo-néphrite primitive	Pyélonéphrite	Polykystose	Diabète	Hypertension	Vasculaire	Autre	Inconnu
Alsace	845	33,6	9,5	12,4	7,2	3,0	0,5	24,6	9,2
Aquitaine	1 664	24,8	8,8	13,7	5,5	5,3	1,1	31,4	9,4
Auvergne	579	34,4	7,8	13,5	8,3	9,2	1,0	14,9	11,2
Basse Normandie	730	29,6	12,7	15,3	4,7	3,8	0,5	26,2	7,1
Bourgogne	751	28,0	8,9	14,9	7,3	4,5	0,3	21,8	14,2
Bretagne	1 570	27,9	12,2	17,6	4,3	4,4	1,2	21,5	10,9
Centre	1 369	24,7	6,6	13,6	7,2	7,5	0,6	23,7	16,2
Champagne-Ardenne	590	29,2	9,8	17,5	4,9	4,1	0,2	24,6	9,8
Corse	116	28,4	8,8	15,5	9,5	9,5	0,0	9,5	19,0
Franche-Comté	612	24,8	7,2	11,3	5,2	3,8	0,5	32,0	15,2
Guadeloupe	222	16,2	0,9	2,7	11,3	14,4	0,0	14,0	40,5
Guyane	38	18,4	5,3	2,6	10,5	15,8	5,3	21,1	21,1
Haute Normandie	802	28,3	11,0	15,2	7,5	4,5	1,1	23,4	9,0
Ile de France	6 822	25,0	5,9	10,1	7,9	9,2	0,4	24,9	16,6
La Réunion	353	34,6	3,1	6,2	11,3	7,9	1,1	22,1	13,6
Languedoc Roussillon	1 343	26,7	7,6	14,7	7,6	6,6	0,1	27,6	9,1
Limousin	358	32,4	8,9	17,3	7,3	3,6	0,8	17,3	12,3
Lorraine	1 224	28,8	7,4	11,1	5,4	5,1	0,3	26,4	15,4
Martinique	174	25,9	2,9	4,6	5,7	11,5	1,1	24,1	24,1
Midi-Pyrénées	1 477	30,9	10,2	14,6	7,3	5,3	0,9	21,0	9,7
Nord-Pas de Calais	1 554	23,2	8,6	12,8	5,7	3,3	0,6	18,0	27,8
Pays de Loire	1 902	28,9	11,4	14,1	6,0	4,5	0,9	22,6	11,7
Picardie	821	27,9	8,4	15,2	7,8	5,1	0,9	26,1	8,6
Poitou-Charentes	903	25,5	9,6	17,9	5,8	4,9	1,1	23,6	11,6
Provence-Alpes-Côte d'Azur	2 326	26,9	7,2	14,3	7,8	8,7	0,5	16,9	17,7
Rhône-Alpes	3 363	29,5	7,8	13,8	8,7	6,6	0,2	24,2	9,2
Total 26 régions	32 508	27,3	8,1	13,2	7,1	6,5	0,6	23,5	13,7

D'après (12)

Annexe 5 : Difficultés d'interprétation des résultats de mesure de la densité minérale osseuse (DMO) par absorptiométrie à rayons X de double énergie (DEXA) chez l'insuffisant rénal.

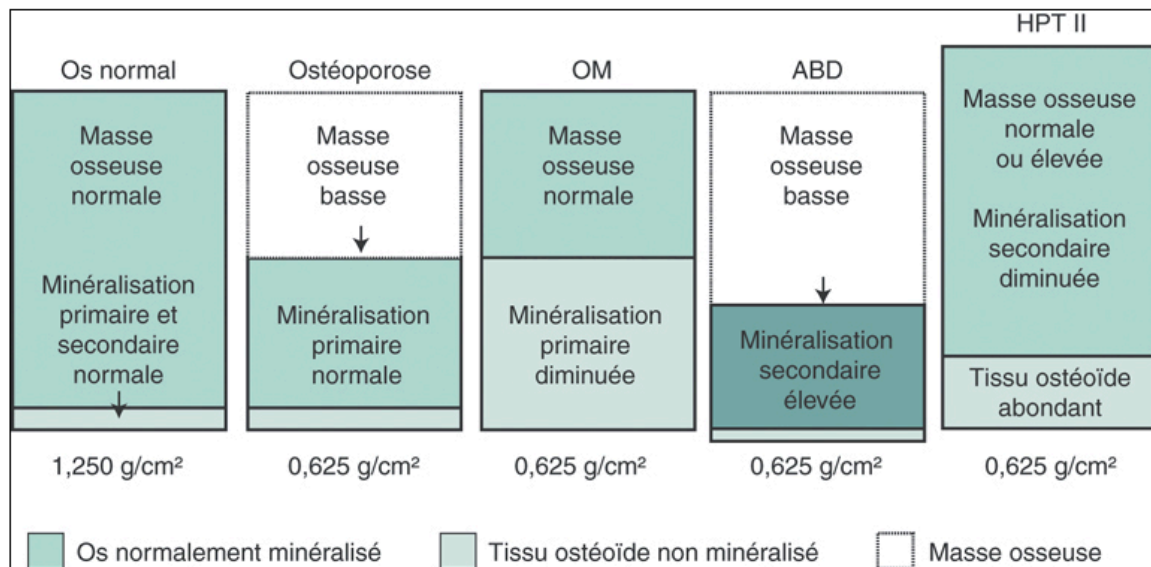
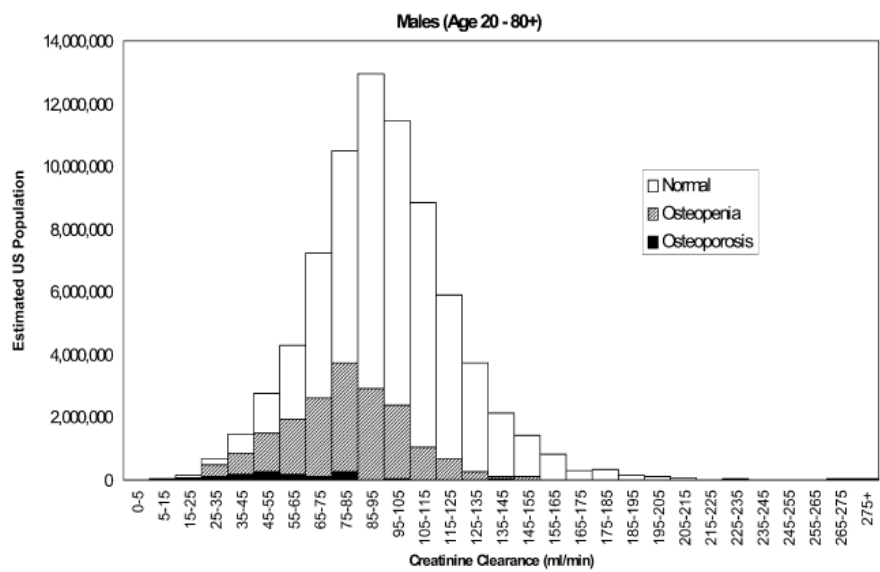
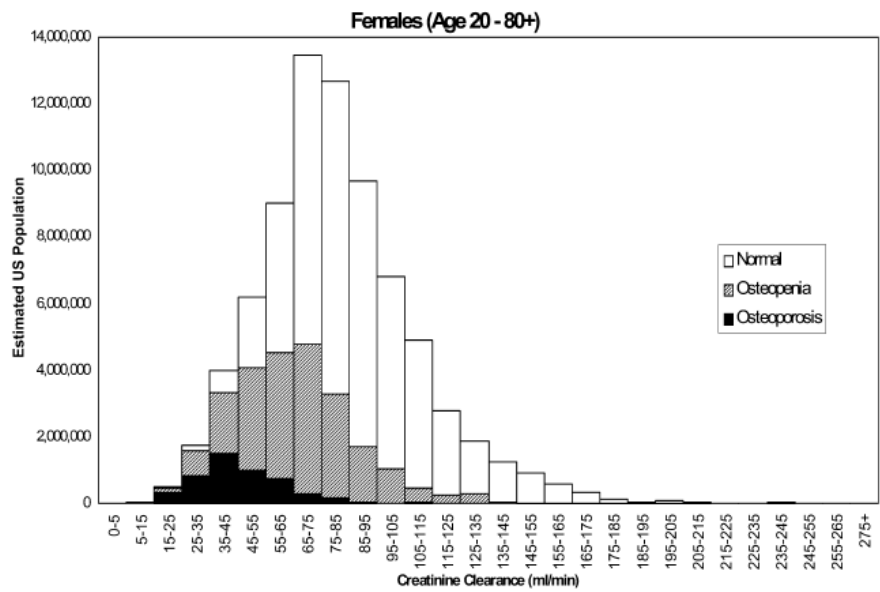


Figure 7 :

Difficultés d'interprétation des résultats de mesure de la densité minérale osseuse (DMO) par absorptiométrie à rayons X de double énergie (DEXA) chez l'insuffisant rénal. Les grands rectangles représentent la masse osseuse minéralisée et l'intensité de la teinte illustre le degré de minéralisation secondaire. Dans un os normal, à gauche, le chiffre de DMO est de 1,250 g/cm². Dans l'ostéoporose, c'est la quantité d'os minéralisé qui est diminuée (ici, de façon caricaturale : diminution de 50 % de la masse osseuse, ce qui correspond à un chiffre de DMO diminué de moitié par rapport à ce qui est mesuré sur un os normal, soit 0,625 g/cm²). Dans une ostéomalacie, sans modification de la masse osseuse, si le contingent ostéoïde représente 50 % de la masse osseuse, le résultat de DMO sera aussi de 0,625 g/cm². Dans l'ostéopathie adynamique associée à une perte osseuse, le niveau de remodelage est bas et la minéralisation secondaire peut être augmentée par rapport à ce que l'on trouve dans un os normal, on peut donc obtenir un résultat de DMO identique aux deux cas précédents. Dans des lésions d'hyperparathyroïdie secondaire, le remodelage osseux est élevé, le contingent ostéoïde est augmenté, la masse osseuse peut être augmentée, mais la minéralisation secondaire est, elle, diminuée ; mais, au final, on peut obtenir un chiffre de 0,625 g/cm². OM : ostéomalacie ; ABD : *adynamic bone disease* (ostéopathie adynamique) ; HPT II : hyperparathyroïdie secondaire.

D'après (91)

Annexe 6 : Relation entre la fonction rénale et la densité osseuse selon l'étude NHANES III



D'après (17)

Annexe 7 : Articles rapportant l'évaluation de la densité minérale osseuse chez les patients greffés

Table 1 Papers reporting about bone mineral density in patients on dialysis

Author	Modality	Method	n	Site	Mean Z-score ± SD	Risk factors of low bone density
Taal [24]	HD	DEXA	88	Lumbar	0.56 ± 2.22	Age, weight, PTH, gastric acid suppression, hgb, female gender, PO ₄
				Hip	-0.48 ± 1.21	
				Femoral neck	-0.4 ± 1.22	
Urena [32]	HD	DEXA	70	Total body	-0.62 ± 1.53	BMI, iPTH, BAP, HD vintage
				Lumbar spine	0.02 ± 2.13	BMI, iPTH, BAP, CIP, CAP, leptin
				Femoral neck	-0.42 ± 1.13	BMI, iPTH, BAP, CAP
				Radius	-2.75 ± 1.23	BMI, iPTH, BAP, CAP, time on dialysis
Russo[19]	HD	pQCT	39	Radius trabecular	"Normal"	Age
				Radius cortical	"Reduced"	Age, PTH
Dolgos [23]	HD/PD	DEXA	133	Total body	-0.52 ± 1.264	Age, TX, time on dialysis, female gender, iPTH, BMI, physical activity
				Lumbar spine	-0.462 ± 1.361	
				Femur	-0.744 ± 1.110	
Inaba [67]	HD	DEXA	114	Radius	*	
				Lumbar spine	*	
Jamal [17]	HD	DEXA	104	Lumbar spine	*	
				Hip	*	
Yamaguchi [25]	HD	DEXA	124	Lumbar spine	*	Female gender
				Radius	*	Female gender, time on dialysis, ALP, iPTH
Zayour [119]			28	Lumbar spine	*	Female gender, diabetes
				Hip	*	Time on dialysis
				Femoral neck	*	
				Trochanter	*	
Elder [30]	HD, PD, preHD	DEXA	242	Lumbar spine	0.18 ± 1.4	Time on dialysis iPTH, 25(OH)D3, time on dialysis
				Femoral neck	-0.34 ± 0.37	ALP, diabetes, PO ₄ , time on dialysis
				Distal radius	0.10 ± 1.78	25(OH)D3, iPTH, time on dialysis
Mucsi [47]	HD	DEXA	69	Lumbar spine	0.19 ± 0.22	PTH
				Femoral neck	-1.21 ± 0.15	
				Radius	-0.48 ± 0.26	
Pasadakis [89]	PD	DEXA	10	Lumbar spine	-1.491 ± 0.691	
				Femoral neck	-3.327 ± 0.727	
	HD	10	Lumbar spine	-1.665 ± 1.524		
			Femoral neck	-2.993 ± 1.527		
Author	Modality	Method	n	Site	Mean Z-score ± SD	Risk factors of low bone density
Ersoy [26]	PD	DEXA	292	Lumbar spine	-0.31 ± 1.68	Age, BMI, Kt/V, ALP; not PTH or 25(OH)D3
				Femoral neck	-0.66 ± 1.23	
Johnson [86]	PD	DEXA	45	Lumbar spine	0.89 ± 0.40 (female)	PTH, time on dialysis
					0.97 ± 0.52 (male)	
				Femoral neck	0.02 ± 0.29 (female)	
Negri [93]	PD	DEXA	65	Lumbar spine	*	PTH, time on dialysis
				Femoral neck	*	
				Total body	*	

ALP alkaline phosphatase, BAP bone alkaline phosphatase, BMI body mass index, CAP cyclase active/whole PTH, CIP cyclase inactive PTH, PO₄ serum phosphorous, SGA subjective global nutritional assessment, TX previous transplantation, 25(OH)D3 25(OH)-D₃ vitamin

* Z-score not available

D'après (19)

Annexe 8 : Facteurs de risques associés aux fractures chez les patients présentant une MRC à un stade avancé

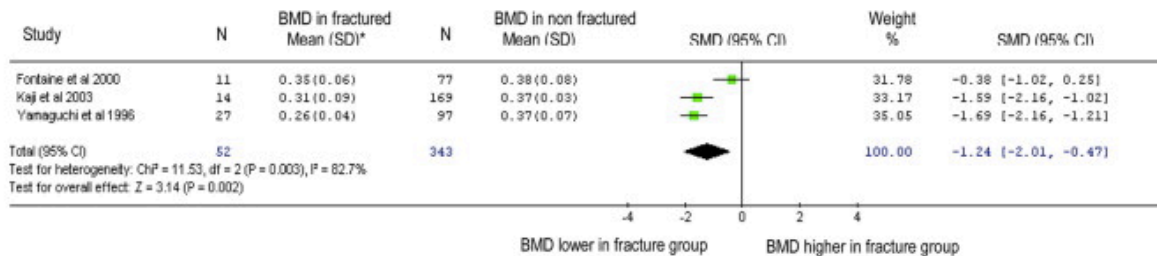
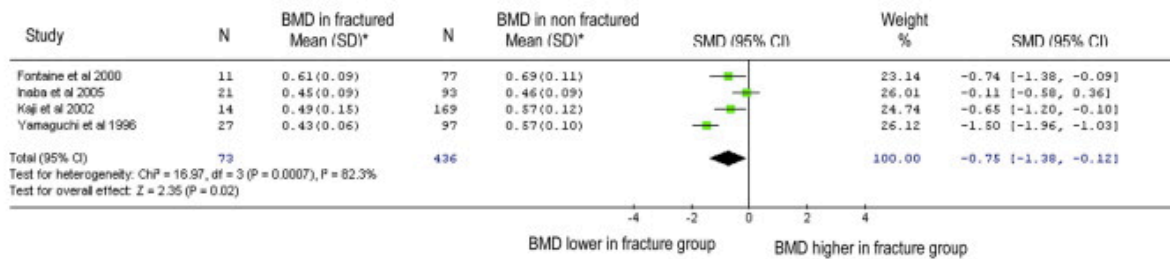
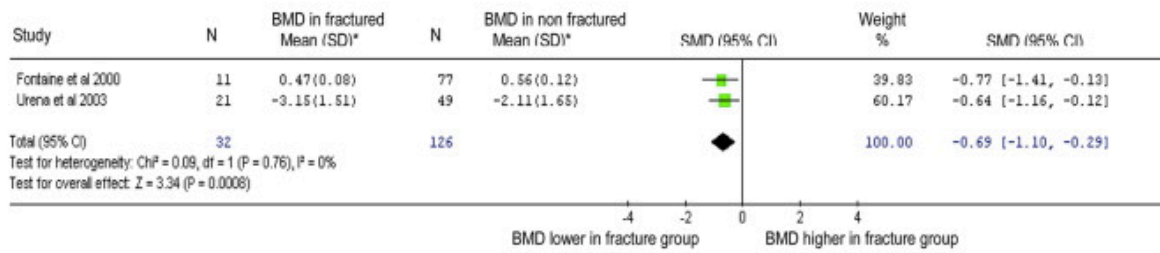
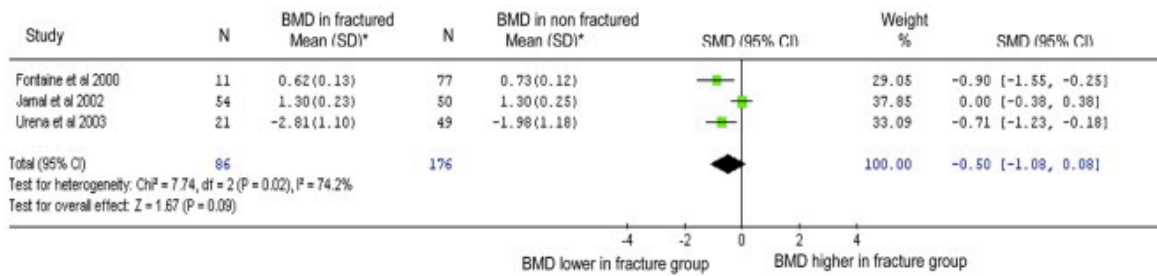
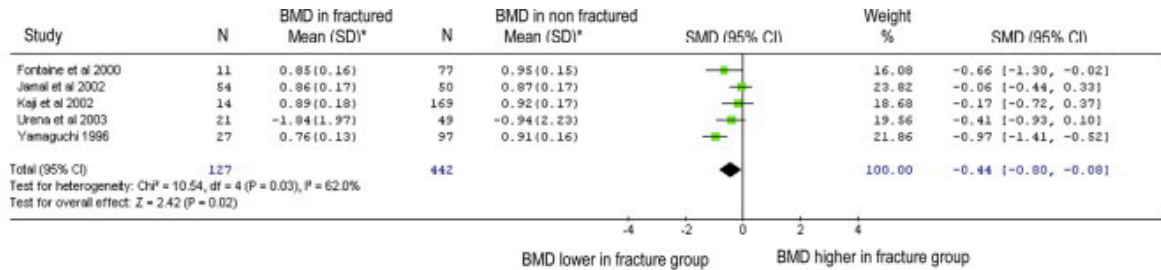
Covariate	Person-years	Fractures	Incidence rate ^b	Unadjusted		Adjusted ^a	
				Relative risk (95% CI)	P value	Relative risk (95% CI) ^a	P value
Age (per decade)				1.57(1.35,1.83)	<0.001	1.51(1.29,1.76)	<0.001
Less than 50	4869	16	3.29	Referent			
51 to 65	4536	21	4.63	1.33(0.70, 2.56)	0.386	1.14(0.59, 2.20)	0.701
66 to 80	4200	46	10.95	2.98(1.68, 5.27)	<0.001	2.44(1.37, 4.34)	0.002
Greater than 80	536	20	37.31	9.30(4.80,17.99)	<0.001	7.52(3.86,14.63)	<0.001
Gender <i>female vs. male</i>	6766	70	10.35	2.29(1.52,3.47)	<0.001	2.19(1.44,3.33)	<0.001
Race					0.003		0.007
Caucasian	6656	66	9.92	Referent			
Black	6029	27	4.48	0.47(0.30,0.74)	0.001	0.54(0.34,0.84)	0.007
Other	1229	9	7.32	0.78(0.39,1.56)	0.478	0.90(0.45,1.81)	0.769
Modality					0.471		0.956
Hemodialysis	12014	95	7.91	Referent			
Peritoneal dialysis	288	1	3.47	0.45(0.06,3.19)	0.427	0.52(0.07,3.78)	0.522
Transplant	1351	4	2.96	0.54(0.20,1.49)	0.234	1.01(0.35,2.88)	0.987
BMI <i>kg/m²</i> (continuous)				0.89(0.86,0.93)	<0.001	0.90(0.86, 0.94)	<0.001
23 and above	8171	36	4.41	Referent			
Less than 23	5612	67	11.94	2.65(1.77,3.98)	<0.001	2.54(1.68,3.83)	<0.001
Peripheral vascular disease	2830	39	13.78	2.17(1.45,3.24)	<0.001	1.85(1.23,2.77)	0.003
Diabetes <i>yes vs. no</i>	4760	35	7.35	0.97(0.64,1.46)	0.873	0.89(0.59,1.36)	0.597
Smoking status					0.122		<0.001
Former vs. never	3525	16	4.54	0.59(0.34,1.03)	0.063	0.70(0.40,1.24)	0.220
Current vs. never	2029	16	7.89	1.03(0.59,1.80)	0.911	1.87(1.04,3.35)	0.035
Coronary artery disease <i>yes vs. no</i>	4537	44	9.70	1.43(0.96,2.12)	0.077	0.96(0.64,1.45)	0.854
Cerebrovascular disease <i>yes vs. no</i>	1645	20	12.16	1.66(1.02,2.71)	0.042	1.37(0.83,2.24)	0.218
Unable to transfer independently	1203	16	13.30	1.75(1.02,2.99)	0.040	1.31(0.76,2.26)	0.325
Unable to ambulate independently	1353	18	13.30	1.84(1.10,3.06)	0.019	1.43(0.85,2.41)	0.174
PTH <i>pg/mL</i> (continuous; quadratic)					0.551		0.520
100 to 300	2846	18	6.32	Referent			
Less than 100	4008	34	8.48	1.34(0.76,2.37)	0.319	1.17(0.66,2.08)	0.590
Greater than 300	2969	17	5.73	0.92(0.47,1.78)	0.804	1.16(0.60,2.26)	0.660
Calcium <i>mg/dL</i>				0.98(0.83,1.16)	0.827	0.93(0.78,1.10)	0.394
Albumin <i>mg/dL</i>				0.60(0.40,0.91)	0.016	0.73(0.47,1.13)	0.161
Aluminum <i>µg/L</i>				1.00(1.00,1.01)	0.229	1.00(1.00,1.01)	0.212
Phosphorous <i>mg/dL</i>				0.95(0.86,1.05)	0.308	1.02(0.92,1.13)	0.719
Bicarbonate <i>mEq/L</i>				1.03(0.98,1.08)	0.309	1.01(0.96,1.06)	0.676
Hematocrit %				0.98(0.94,1.03)	0.445	0.96(0.92,1.01)	0.124

^a Adjusted for age, gender, race

^b per 1000 patient-years

D'après (22)

Annexe 9 : Association entre la densité osseuse du rachis lombaire (A), col fémoral (B), radius proximal (C), radius 1/3 distal (D) et radius ultradistal (E) et fractures chez patients dialysés.



D'après (24)

Annexe 10 : Revue de la littérature entre le PTH et le risque fracturaire selon le KDIGO

Table 16 | Relationship between fractures and PTH in patients with CKD-MBD

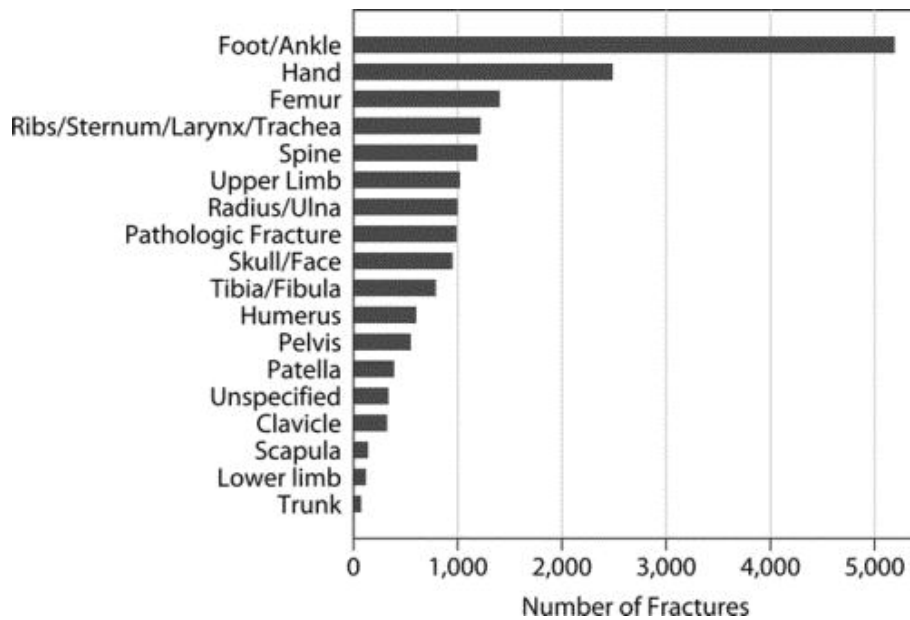
Author, year	N	Relationship between fractures and PTH
Coco (2000) ⁹⁰	1272	High risk with low PTH
Stehman-Breen (2003) ²⁰⁴	4952	No relation
Block (2004) ²⁰⁵	40,538	Weak direct association, $P=0.035$
Danese (2006) ⁸⁹	9007	Higher risk with low or high PTH
Jadoul (2006) ²⁰⁶	12,782	RR=1.7 if PTH > 900
Mitterbauer (2007) ²⁰⁷	1774	No relation

CKD-MBD, chronic kidney disease-mineral and bone disorder; PTH, parathyroid hormone; RR, relative risk.

D'après (13)

Annexe 11 : Incidence des fractures (A) et facteur de risque de fracture post transplantation (B) selon l'étude du registre USRDS

A



D'après (35)

B

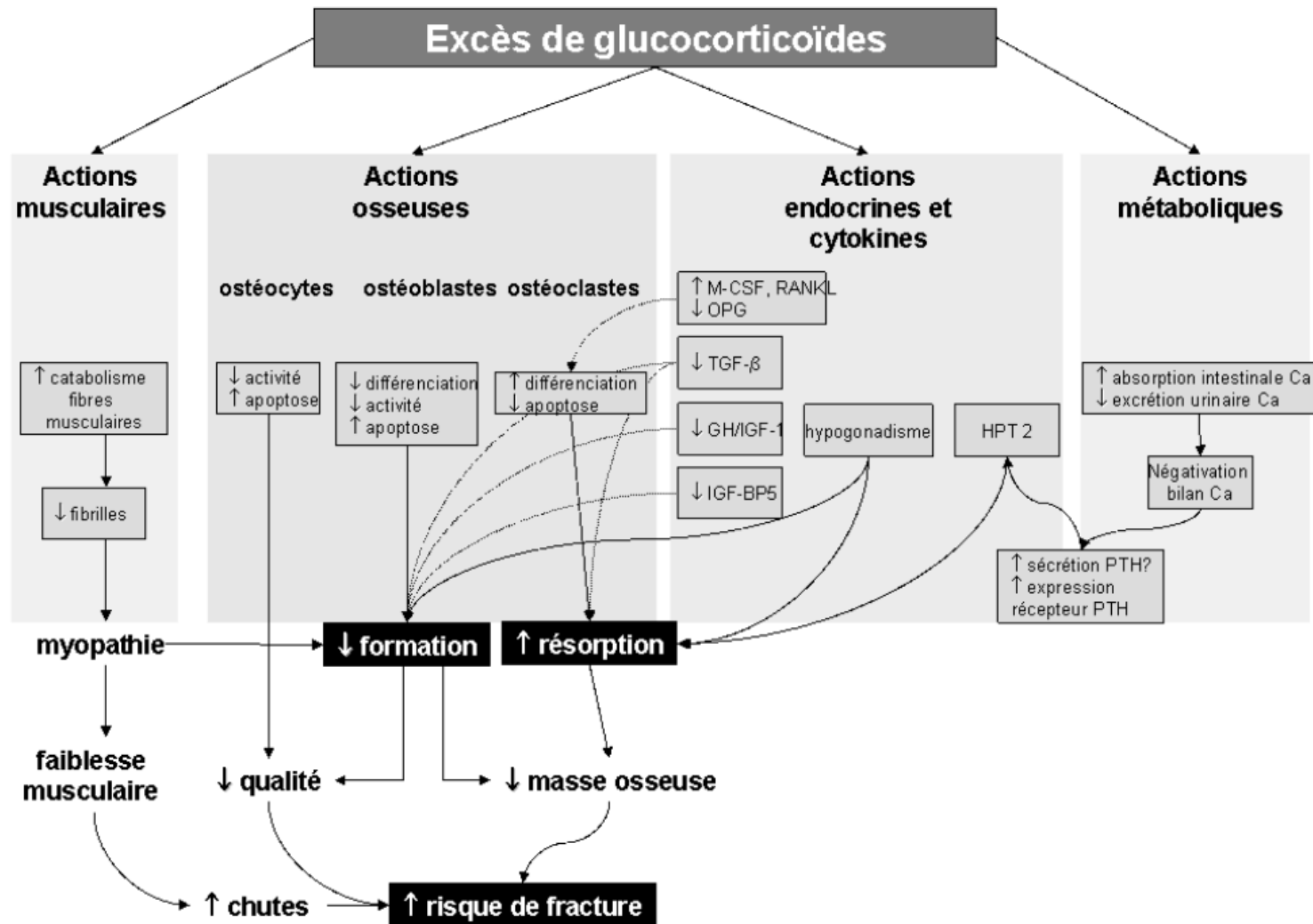
TABLE 2. Multivariate survival analysis of time to first fracture

	Hazard ratio	95% Confidence interval		P
		Lower	Upper	
Gender				
Male	Reference			
Female	1.36	1.32	1.40	<0.0001
Age				
<45 yr	Reference			
45–65 yr	1.14	1.10	1.18	<0.000
>65 yr	1.69	1.58	1.81	<0.000
Race				
White	Reference			
Black	0.81	0.78	0.85	<0.0001
Other	0.54	0.48	0.61	<0.0001
BMI				
Underweight	1.06	0.98	1.14	0.141
Normal	Reference			
Overweight	0.97	0.93	1.00	0.086
Obese	1.04	1.00	1.09	0.070
Cold ischemia time (hr)				
0–6	Reference			
6–12	0.99	0.90	1.09	0.833
12–24	1.01	0.93	1.10	0.781
>24	1.00	0.92	1.09	0.950
HLA mismatches				
0	Reference			
1–2	1.09	1.01	1.18	0.029
3–4	1.10	1.02	1.17	0.010
5–6	1.07	1.00	1.15	0.056
Donor type				
Living	Reference			
Deceased	1.30	1.19	1.42	<0.0001
Primary disease indicating Tx				
Diabetes	Reference			
Hypertension	0.56	0.53	0.59	<0.0001
Glomerulonephritis	0.53	0.51	0.56	<0.0001
Other	0.52	0.50	0.54	<0.0001
Acute rejection				
No episodes	Reference			
1 or more episodes	1.04	1.00	1.08	0.036
Dialysis				
No pretransplant dialysis	Reference			
Pretransplant dialysis	1.08	1.04	1.13	<0.0001
Diabetes				
No diabetes	Reference			
Diabetes (not ESRD)	1.41	1.25	1.59	<0.0001
Induction therapy				
No induction	Reference			
Ab or non-Ab alone	1.03	0.99	1.07	0.097
Dual induction	1.14	1.08	1.20	<0.0001

BMI, body mass index; HLA, human leukocyte antigen; Tx, transplantation; ESRD, end-stage renal disease; Ab, antibody.

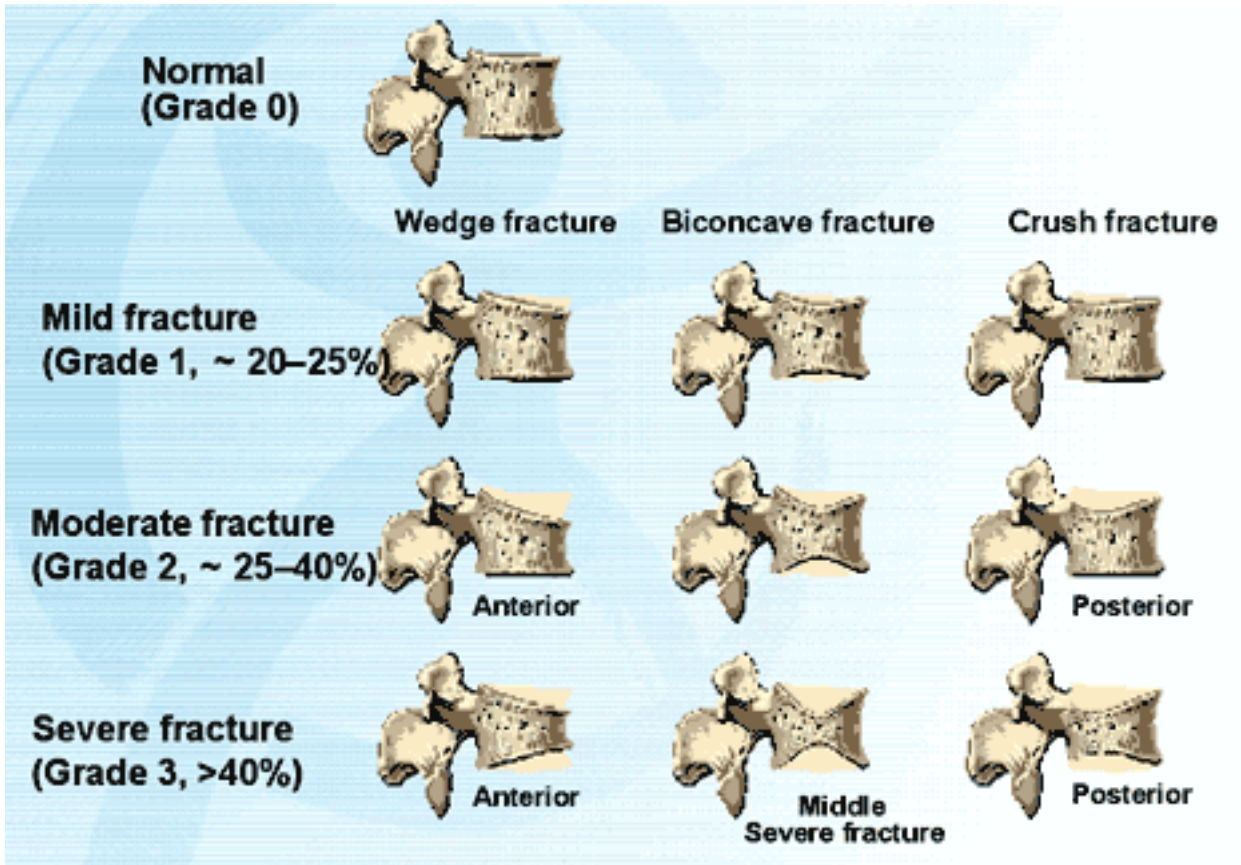
D'après (35)

Annexe 12 : Mécanismes de perte osseuse liés aux glucocorticoïdes



(37)

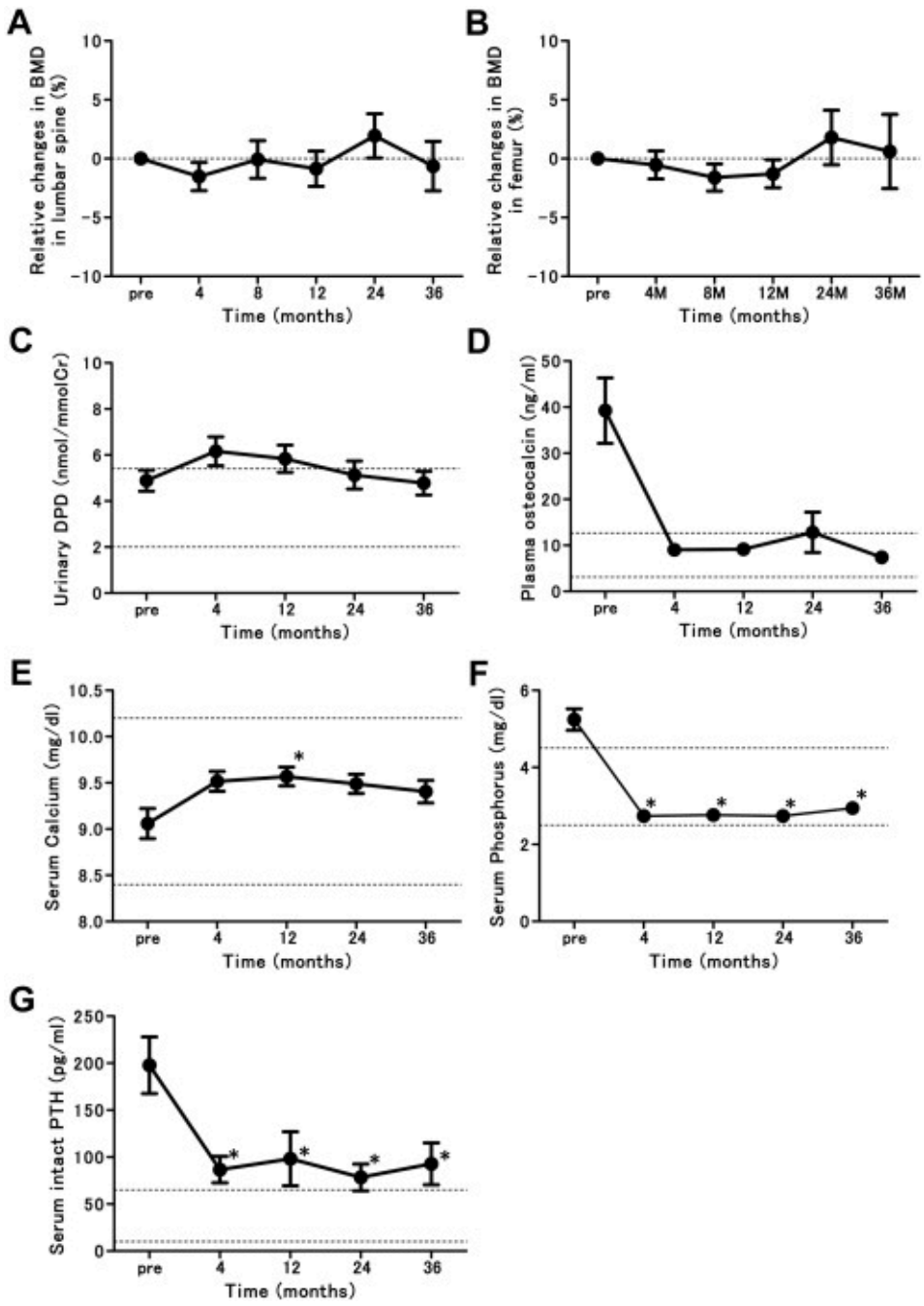
Annexe 13 : classification semi-quantitative des tassements vertébraux selon Genant



D'après (48)

Annexes

Annexe 14 : Perte osseuse post transplantation selon une analyse par tomographie assistée par ordinateur selon une étude japonaise



(54)

AUTEUR : Nom : SEGAUD	Prénom : Nicolas
Date de Soutenance : 30 Juin 2014	
Titre de la Thèse : Évolution densitométrique chez les patients greffés rénaux.	
Thèse - Médecine - Lille 2014 (2015, 2016...etc)	
Cadre de classement : <i>Rhumatologie</i>	
DES + spécialité : <i>Rhumatologie</i>	
Mots-clés : Densitométrie osseuse, greffe rénale, trouble du métabolisme osseux	
Résumé :	
<p>Introduction : Les maladies rénales chroniques peuvent s'accompagner de trouble minéraux et osseux potentiellement à l'origine d'une fragilité osseuse et d'un risque fracturaire augmenté. L'objectif de l'étude était d'observer l'évolution densitométrique à 2 ans des patients greffés rénaux.</p> <p>Méthodes : Cette étude longitudinale a analysé les patients ayant bénéficié d'une greffe rénale entre 2005 et 2011 suivi au CHRU de Lille. Les patients étaient inclus s'ils avaient eu une évaluation osseuse (avec densitométrie osseuse (DMO), radios du rachis et bilan biologique) et une DMO de contrôle. Le premier bilan était fait en moyenne à 9 mois de la greffe dans le service de rhumatologie puis le second 2 ans plus tard.</p> <p>Résultat : 259 patients ont pu être analysés dont 96 femmes avec un âge moyen de $49,7 \pm 12,1$ ans lors de la greffe. La durée moyenne de dialyse était de $3,2 \pm 3,3$ ans. Pour 75 patients (29,0%) un protocole d'arrêt précoce des corticoïdes 7 jours après la greffe (PAPC) sans reprise a été permis. Un tassement vertébral au bilan radiographique d'HDJ était retrouvé pour 28 patients. Une ostéoporose et une ostéopénie à l'HDJ étaient retrouvées respectivement chez 101 et 125 patients. Un traitement antiostéoporotique par bisphosphonates a été initié pour 95 patients. Chez tous les patients, le gain densitométrique à la DMO de contrôle était significatif soit $3,9\% \pm 6,6$ au rachis lombaire, $2,6\% \pm 7,6$ au col fémoral et $3,0\% \pm 7,2$ à la hanche total ($p < 0,0001$). Entre les patients traités ou non par bisphosphonates, la différence de gain densitométrique était significative aux trois sites de mesures ($p = 0,012$) en faveur des patients traités. Il n'y avait pas de différence entre l'alendronate et le risedronate ($p = 0,457$). Le PAPC offrait un gain densitométrique plus important qu'une corticothérapie prolongée au niveau du rachis lombaire ($2,1\%$, $p = 0,019$) et de la hanche totale ($2,0\%$, $p = 0,044$). Chez les patients non traités par bisphosphonates, la régression multiple en pas à pas montrait une association négative entre le gain densitométrique et la durée de la corticothérapie, et positive pour les phosphatases alcalines osseuses et l'absence de fracture. Aucune corrélation n'était retrouvée entre la variation de la DMO et la durée de dialyse ou la fonction rénale.</p> <p>Conclusion : Les patients greffés rénaux présentent une fragilité osseuse. Le traitement par bisphosphonate et l'arrêt précoce de la corticothérapie permettent d'améliorer leur statut densitométrique dans les 3 premières années de la greffe.</p>	
Composition du Jury :	
Président : Professeur Bernard CORTET	
Assesseurs : Professeur Christian NOEL, Professeur Marc HAZZAN et le Dr Isabelle LEGROUX	