

LES COMPLICATIONS OSSEUSES DE LA TRANSPLANTATION RÉNALE

par

M. COURBEBASSE*, F. MARTINEZ**, D. PRIE***,
R. SBERRO-SOUSSAN**, E. THERVET**** et Ph. ORCEL*****

PRÉAMBULE

Les connaissances concernant la biologie du tissu osseux et de son renouvellement ont connu une révolution dans les 10 à 15 dernières années. En ce qui concerne les patients atteints de maladie rénale chronique (MRC), on ne parle plus d'ostéodys-trophie d'origine rénale mais de désordres du métabolisme minéral et osseux liés à la MRC. Cette différence de dénomination a une grande importance : le singulier fait maintenant place au pluriel et la maladie localisée à un tissu (l'os) fait place à une maladie « systémique » où la biologie d'un compartiment de « métabolisme minéral » prend un rôle central. Le processus de calcification n'est pas une particularité de l'os. Au cours de la MRC, les processus de « calcification » peuvent affecter plusieurs tissus extra-osseux, système cardiovasculaire et parties molles en particulier. Ces calcifications sont à l'origine d'une littérature considérable puisque leur présence affecte la morbi-mortalité des patients atteints de MRC, que cette atteinte rénale soit moyennement sévère ou imposant le recours à un traitement substitutif.

La physiopathologie des atteintes osseuses de la maladie rénale chronique est d'une très grande complexité. Le degré de complexité croît encore quand toutes les

* Service de Néphrologie et de Dialyses, Hôpital Tenon, Paris.

** Service de Transplantation rénale Adultes et de Soins intensifs néphrologiques, Hôpital Necker, Paris.

*** Service d'Explorations fonctionnelles rénales, Hôpital Necker, Paris.

**** Service de Néphrologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris.

***** Service de Rhumatologie, Pôle Appareil locomoteur, Groupe hospitalier Lariboisière – Fernand-Widal – Saint-Louis, Paris.

anomalies consécutives au dernier stade de la MRC (dialyse) sont bouleversées par la restitution d'une fonction rénale acceptable ou normale, processus clinicobiologique qui est une des particularités des transplantations rénales réussies.

Pour citer un exemple, la transplantation rénale est pratiquement la seule et unique condition pourvoyeuse d'hyperparathyroïdie « tertiaire », c'est-à-dire capable de résister à la disparition de leur cause (en l'occurrence la dysfonction rénale), la plus grande partie des hyperparathyroïdies secondaires étant bien sur, en 2011, dues à la MRC. Dans cet assez long chapitre, c'est sur les aspects cliniques et thérapeutiques que l'accent sera porté. La présentation nous rappellera largement « l'état de l'art » des particularités biologiques du tissu osseux au cours de la MRC traitée par transplantation rénale.

INTRODUCTION

Les atteintes ostéo-articulaires sont parmi les plus fréquentes complications iatrogènes de la transplantation rénale et sont à l'origine de douleurs et d'un handicap souvent importants, altérant la qualité de vie des patients et amoindrissant le bénéfice global de la transplantation [1]. Les complications ischémiques (nécroses épiphysaires et infarctus osseux) et l'ostéoporose sont les plus fréquentes. Elles sont très liées à l'utilisation des dérivés cortisoniques dans les régimes immunosuppresseurs. Les nécroses épiphysaires une fois installées évoluent vers une arthropathie douloureuse et invalidante dont la prise en charge a considérablement bénéficié des progrès des arthroplasties. L'ostéoporose peut être prévenue et traitée, notamment par les suppléments en calcium et vitamine D et surtout l'utilisation des bisphosphonates [27]. La prise en charge de ces patients doit mettre en jeu, chaque fois que possible, une interaction étroite entre les équipes de transplantation, de physiologie rénale et les rhumatologues.

PERTE OSSEUSE ET FRACTURES : L'OSTÉOPOROSE POST-TRANSPLANTATION

Perte osseuse et risque de fracture

De nombreuses études confirment une perte osseuse rapide et précoce chez les patients greffés [23, 31]. Dans une revue récente des études ayant évalué la cinétique de la perte osseuse après transplantation rénale, Brandenburg et coll. [3] rapportent une perte osseuse lombaire très rapide après la transplantation, à une vitesse médiane de 13,2 % par an dans les 6 premiers mois. La perte osseuse ralentit ensuite (-6,5 % dans la première année) et disparaît à partir de la deuxième année (+0,1 % par an entre la 2^e et la 6^e année), pour évoluer vers une récupération osseuse partielle au-delà de la 7^e année (+1 % par an). La cinétique de perte osseuse est comparable, bien que d'amplitude un peu moindre pour la densité minérale osseuse (DMO) à la hanche (-6 à -9 % dans la 1^{re} année). Cette perte osseuse précoce n'est pas constante, mais touche 40 à 90 % des greffés rénaux.

La perte osseuse des greffés rénaux est associée à une augmentation de l'incidence et de la prévalence des fractures. Le risque est plus élevé chez les greffés que sous dialyse [2]. Le risque de fracture varie en fonction de la population : en comparaison au risque observé chez des sujets contrôles sains, l'incidence des fractures est multipliée par 5 chez les patients transplantés de sexe masculin, par 18 parmi

les femmes transplantées entre 25 et 44 ans et par 34 chez celles entre 45 et 64 ans [32]. La prévalence cumulée des fractures a été évaluée entre 19 et 44 %, les sites de fractures les plus fréquentes étant les vertèbres, les hanches, les chevilles et les pieds.

La relation entre fractures et diminution de la DMO est contestée, laissant supposer l'existence d'autres facteurs de risque. Caglar et coll. [4] rapportent que la prévalence des fractures est plus élevée si la DMO lombaire est basse (10 à 15 % de fractures si DMO lombaire $< 0,51 \text{ g/cm}^2$) que si elle est normale (3 % si DMO $> 0,83 \text{ g/cm}^2$). Cette constatation n'est pas confirmée par d'autres travaux.

Dans une étude transversale de 59 transplantés suivis à très long terme (de 5 à 20 ans, en moyenne 102 mois), les équipes des hôpitaux de la Pitié-Salpêtrière et de Lariboisière (Paris) avaient constaté une DMO basse chez 93 % d'entre eux et des fractures chez près de la moitié, avec des fractures multiples chez un quart des patients [11].

Données physiopathologiques

L'ostéoporose des transplantés est, pour une large part, une ostéoporose cortisonique. Les actions des dérivés cortisoniques sur le métabolisme phosphocalcique et sur les sécrétions hormonales, en particulier gonadiques, sont multiples [27]. Les corticoïdes affectent aussi la différenciation et le fonctionnement des cellules osseuses [27].

À doses pharmacologiques, les glucocorticoïdes inhibent l'absorption intestinale du calcium par un mécanisme direct et indirect (antagonisme de l'action de la vitamine D) et diminuent la réabsorption tubulaire du calcium. Les ostéocytes et les ostéoblastes sont les cibles cellulaires majeures des actions délétères osseuses des corticoïdes : diminution du nombre et de la fonction des ostéoblastes, augmentation de l'apoptose des ostéoblastes et des ostéocytes. Les corticoïdes s'opposent à la voie de signalisation Wnt/LRP5, axe majeur de régulation de la prolifération ostéoblastique. Les altérations de la résorption osseuse sont controversées et mal comprises.

Les dérivés cortisoniques sont toujours associés à d'autres médicaments dans les régimes immunosuppresseurs. Leur retentissement osseux est très variable. Les inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine A et tacrolimus) ont été rendus responsables d'une perte osseuse dans des modèles animaux et d'après quelques données cliniques éparses. La ciclosporine induit chez le rat un hyperremodelage et une perte osseuse accélérée [12], ce que nous avons contesté, observant une diminution de la résorption in vivo et in vitro [28]. Chez les transplantés, quelques données suggèrent que l'utilisation de la ciclosporine est associée à une baisse de la DMO fémorale. Le tacrolimus a un effet ostéopéniant comparable à la ciclosporine dans le modèle Epstein. Ces données expérimentales sont pour l'instant difficiles à réconcilier pour en tirer des conclusions cliniques pertinentes. Parmi les autres immunosuppresseurs utilisés en transplantation rénale, la rapamycine semble avoir un effet ostéopéniant moindre que les inhibiteurs de la calcineurine dans le modèle rat [12] et le mycophénolate mofétil semble dénué d'action osseuse délétère [10]. Il sera intéressant de préciser si les inhibiteurs de m-TOR, qui peuvent créer un environnement micro-inflammatoire et de « relative » hypoandrogénie, ont un effet ou non sur l'os, à court et à long terme.

D'autres facteurs peuvent avoir un rôle pathogénique sur la perte osseuse. La myopathie cortisonique, précoce et parfois importante, retient de façon néfaste sur l'os : la réduction de mobilité et une diminution des sollicitations mécaniques directes pourraient aggraver le déficit d'ostéof ormation. Le rôle de la stimulation mécanique dans la prévention de l'apoptose des ostéocytes in vitro a également été suggéré récemment

dans un modèle d'étirement de cultures d'ostéocytes. L'hypogonadisme est aussi un facteur aggravant notoire, notamment chez les femmes ménopausées. Chez les femmes non ménopausées et les hommes, les corticoïdes, surtout lorsqu'ils sont administrés à fortes doses, peuvent induire un hypogonadisme par un mécanisme mixte : inhibition directe de la production d'hormones gonadiques et inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire de stimulation de cette synthèse. Par contre, un traitement œstrogénique prévient l'apoptose des ostéoblastes induite par les glucocorticoïdes *in vitro* et *in vivo*.

Rappelons enfin la complexité supplémentaire que représente la maladie osseuse préexistante à la transplantation. Même si un nombre croissant de patients ont d'assez courtes durées de dialyse avant d'être greffés, l'ostéodystrophie rénale secondaire à la détérioration progressive de la fonction rénale retient de façon majeure sur le métabolisme phosphocalcique et sa régulation hormonale (PTH, vitamine D), ainsi que sur les cellules osseuses et le remodelage osseux. La perte osseuse et le risque accru de fracture de ces patients sont rapportés par plusieurs auteurs. Après la greffe, il persiste souvent une hyperparathyroïdie, d'importance variable. Certains auteurs ont voulu y voir un facteur pathogénique de la perte osseuse post-transplantation, constatant une corrélation entre le taux de PTH après transplantation et la perte osseuse précoce [19], mais d'autres n'observent pas cette relation [3, 6].

Évaluation du risque en pratique

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

Les *KDIGO guidelines* de 2009 recommandent de mesurer la DMO chez les patients transplantés rénaux ayant un débit de filtration glomérulaire supérieur à 30 ml/min/1,73 m² dans les trois premiers mois après la greffe s'ils reçoivent des corticoïdes ou présentent des facteurs de risque d'ostéoporose, comme dans la population générale [26]. De même, un examen densitométrique osseux est recommandé dans les 6 mois suivant la transplantation par le texte d'actualisation de la Liste des actes et prestations de l'ALD 28 « Suite de transplantation rénale de l'adulte », validée par la HAS en octobre 2009 [18]. En revanche, chez les patients dont le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 30 ml/min/1,73 m², il est conseillé de ne pas réaliser d'ostéodensitométrie de façon systématique car, dans cette situation, la DMO ne prédit pas le risque fracturaire, comme c'est le cas dans la population générale. De plus, la DMO ne permet pas de déterminer le type d'anomalie osseuse liée à la maladie rénale chronique.

En ce qui concerne les paramètres biologiques, il est recommandé dans les *KDIGO* de surveiller au moins une fois par semaine la calcémie et la phosphatémie en période précoce après la transplantation rénale, ceci jusqu'à stabilisation de ces paramètres. Par la suite, la fréquence de surveillance de la calcémie, de la phosphatémie et de la PTH devra être identique à celle recommandée pour les différents stades de la maladie rénale chronique. Enfin, il est recommandé de doser de façon annuelle – ou plus fréquente en cas d'élévation de la concentration sérique de PTH – les phosphatases alcalines totales chez les patients transplantés dont la fonction rénale est inférieure à 30 ml/min/1,73 m². Parmi les différents marqueurs du remodelage osseux, seules les phosphatases alcalines ne sont pas influencées par le niveau de filtration glomérulaire. En l'absence d'anomalie du bilan hépatique, il ne semble pas licite de surveiller les phosphatases alcalines

osseuses dont le dosage est plus spécifique mais aussi plus onéreux. Les phosphatases alcalines totales sont augmentées en cas d'hyperparathyroïdie mal contrôlée mais aussi d'ostéomalacie. Pour les patients transplantés rénaux dont la fonction rénale est normale ou subnormale, les autres marqueurs du remodelage osseux pourront être utilisés.

Approche thérapeutique de l'ostéoporose chez le transplanté rénal

Avant d'envisager toute approche pharmacologique chez ces patients fragiles et polymédicamentés, il est important de rappeler quelques conseils de bon sens : supprimer les facteurs de risque évitables (corriger une éventuelle dénutrition, normaliser les apports calciques, favoriser l'activité physique, arrêt du tabac et de l'alcool), réduire les apports sodés et la prescription de diurétiques de l'anse afin de limiter la perte rénale de calcium et discuter éventuellement un traitement hormonal substitutif chez les femmes ménopausées.

Il est également souhaitable d'utiliser la dose minimale de dérivés cortisoniques nécessaire pour maintenir une immunosuppression efficace. En effet, même à de faibles doses (inférieures à 5 mg/j), la corticothérapie est associée à une diminution de la DMO et à une augmentation du risque de fractures [33].

L'arrêt des corticoïdes, même tardif, après la transplantation rénale a montré un bénéfice sur le plan osseux. Ainsi, chez des patients transplantés rénaux depuis en moyenne 6,5 ans, Farmer et coll. ont rapporté une augmentation de la DMO et de l'ostéocalcine (marqueur de formation osseuse) un an après l'arrêt de la corticothérapie en comparaison avec un groupe contrôle de patients pour lesquels la corticothérapie a été poursuivie à faibles doses [34]. De plus, il a été mis en évidence que le volume osseux en post-transplantation rénale était inversement corrélé à la dose cumulée de corticoïdes reçue par les patients [35]. Une méta-analyse récente a montré que les protocoles d'immunosuppression sans corticoïdes ou avec arrêt secondaire des corticoïdes permettaient également une amélioration du profil des facteurs de risque cardiovasculaires (diminution de l'incidence de l'hypertension artérielle, du diabète cortico-induit et de l'hypercholestérolémie) mais impliquaient toutefois une augmentation du risque de rejets aigus sans effet mesurable sur la survie des patients ou des greffons [36].

L'approche pharmacologique amène à discuter la place des dérivés vitaminiques D et des bisphosphonates. La correction d'une insuffisance alimentaire en calcium est un complément nécessaire (mais non suffisant) de tout traitement de l'ostéoporose. Les apports calciques doivent être compris entre 1 et 1,2 gramme par jour. Il en est de même pour la correction d'une baisse du stock de vitamine D [dépisté par un dosage de 25(OH)D], qu'il est aussi nécessaire de corriger [8]. La plupart des experts recommandent de maintenir une concentration sérique de 25(OH)D au-dessus de 30 ng/ml [38]. Le cholécalférol (vitamine D₃) est maintenant le plus couramment utilisé, en administrations intermittentes. Au cours de la première année après la greffe rénale, nous avons montré qu'un traitement par 100 000 UI de cholécalférol tous les 15 jours pendant deux mois permettait de corriger l'insuffisance en vitamine D chez les patients transplantés rénaux sans induire d'hypercalcémie, d'hyperphosphatémie, d'hypercalciurie ni de dégradation du débit de filtration glomérulaire par rapport à un groupe contrôle de patients non traités. Le traitement de maintenance devrait être compris entre 100 000 UI tous les mois et 100 000 UI tous les deux mois selon les cas [39]. Le fait qu'il soit nécessaire d'utiliser de fortes doses de vitamine D₃ pour corriger l'insuffisance en vitamine D puis maintenir une concentration satisfaisante de 25(OH)D après la greffe rénale est probablement lié à la limitation de l'exposition

solaire recommandée aux patients transplantés et au catabolisme accru de la 25(OH)D sous l'effet des corticoïdes et de l'hypersécrétion persistante de FGF23 (*fibroblast growth factor 23*) décrite après la transplantation rénale. Par ailleurs, il est possible que l'administration de vitamine D₃ après la greffe rénale puisse avoir de nombreux effets extra-osseux bénéfiques que nous avons développés dans une revue publiée récemment [40]. Nous sommes en train de réaliser une étude prospective multicentrique randomisée en double aveugle afin d'évaluer les effets osseux (fractures, évolution de la DMO) et extra-osseux d'un traitement de deux ans par de fortes doses (100 000 UI/mois) versus de faibles doses (12 000 UI/mois) de vitamine D₃ en post-transplantation rénale (Etude VITALE, dans le cadre d'un PHRC obtenu en 2010, investigateur principal : Pr. Thervet ; responsable scientifique : Dr. Courbebasse).

L'utilisation des formes actives de la vitamine D 1 α -hydroxylées (alfacalcidol, calcitriol) est préconisée par certains auteurs, surtout dans les pays anglo-saxons, sur la foi de données intéressantes obtenues pour la plupart dans l'ostéoporose cortisonique, mais en dehors du contexte de la transplantation. Un essai contrôlé assez récent d'une équipe néerlandaise suggère que l'alfacalcidol associé au calcium ne permet pas de ralentir la perte osseuse constatée dans les 3 premiers mois, mais ralentit la poursuite de cette perte dans les 3 mois suivant la greffe rénale [9].

La véritable question concerne donc la place et les indications des bisphosphonates. Ce sont les seuls médicaments qui ont une AMM en France pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose cortisonique, indication rappelée dans la fiche ALD 28 « Suite de transplantation rénale de l'adulte » de la HAS [18]. En prévention de la perte osseuse précoce, les bisphosphonates sont efficaces, comme l'a confirmé une méta-analyse récente de 5 essais contrôlés [24]. Pour le traitement plus tardif d'une ostéoporose constatée plusieurs mois, voire plusieurs années après la transplantation, seul l'alendronate a été évalué, dans 2 essais prospectifs partiellement contrôlés. Dans les 2 études, l'alendronate (10 mg/jour) permet d'observer un gain significatif de densité osseuse par comparaison au groupe qui n'a pas reçu ce traitement.

En l'absence de recommandation spécifique pour la prise en charge de l'ostéoporose chez les patients transplantés, on peut extrapoler un certain nombre de conseils issus des recommandations pour le traitement de l'ostéoporose cortisonique. L'évaluation du risque de fracture doit être faite au plus tôt : recherche des facteurs de risque et mesure de la densité osseuse avant ou dans les 3 mois suivant la transplantation. Les femmes ménopausées et les patients ayant déjà des antécédents de fracture, ceux qui sont traités par corticoïdes à fortes doses ou en association avec un inhibiteur de la calcineurine et les diabétiques présentent un risque fracturaire particulièrement important. La constatation d'une DMO abaissée – avec un T score inférieur à -1,5 – doit également alerter le clinicien. Les autres facteurs de risques sont communs à toute forme d'ostéoporose : antécédents familiaux, faible indice de masse corporelle, insuffisance nutritionnelle (calcium, vitamine D...), insuffisance gonadique, faible activité physique, excès de consommation de tabac ou d'alcool. Par ailleurs, la présence d'une éventuelle hypercalciurie (> 0,1 mmol/kg/j) doit être recherchée et corrigée si besoin. En présence de ces facteurs et si la densité osseuse est abaissée, on peut proposer un traitement par bisphosphonates. Le choix peut porter soit sur un dérivé à prise orale hebdomadaire (alendronate, risédronate), soit sur une forme injectable intraveineuse (ibandronate en injection IV lente tous les 3 mois ou acide zolédronique en perfusion de 20 minutes tous les ans). L'utilisation d'une forme injectable à la phase précoce chez les sujets à risque pourrait freiner la perte osseuse très précoce, mais l'intérêt à long terme d'une telle stratégie n'a jamais été bien évalué.

Il reste de nombreuses questions en suspens : l'effet de ces traitements sur la prévention des fractures, jamais démontré, la tolérance osseuse et rénale à long terme, la place de la densitométrie et des marqueurs du remodelage osseux dans la décision et le suivi, la durée optimale du traitement... Il est aussi important de considérer quelques aspects spécifiques chez ces patients, liés à l'atteinte rénale (fréquente altération persistante de la fonction rénale, variable en fonction des régimes d'immunosuppression) et à l'atteinte complexe du remodelage osseux du fait de l'ostéodystrophie préexistante. Les bisphosphonates ne doivent pas être utilisés si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min. Selon les *European Best Practice Guidelines*, leur utilisation est possible si la clairance de la créatinine est stable et supérieure à 50-60 ml/min. La surveillance d'un traitement par bisphosphonate chez un transplanté rénal doit être rigoureuse : des rejets ont été décrits, très rares [17]. Des cas de hyalinose segmentaire et focale collapsante ont été décrits après administration de pamidronate et d'alendronate, et des cas de nécrose tubulaire aiguë ont été imputés au zoledronate [37].

Après bisphosphonates intraveineux, une augmentation du taux de PTH est fréquente, mais ne doit pas inquiéter à condition que la calcémie ne soit pas abaissée et le stock vitamérique D suffisant. Après bisphosphonates intraveineux, une augmentation du taux de PTH est fréquente, mais ne doit pas inquiéter à condition que la calcémie ne soit pas abaissée et le stock vitamérique D suffisant. Il est aussi important de considérer l'impact des bisphosphonates sur le remodelage osseux. Ces puissants agents anti-ostéoclastiques diminuent le remodelage alors que ce dernier est déjà diminué sur 23 à 75 % des biopsies de patients transplantés, jusqu'à 10 ans après la greffe. L'entretien prolongé d'une baisse du remodelage et d'un os adynamique pourrait avoir des conséquences sur la résistance et augmenter alors paradoxalement le risque de fracture. Il est aussi prudent de se méfier des formes actives de la vitamine D chez les patients ayant une fonction rénale dégradée : des doses trop fortes peuvent induire une néphrocalcinose iatrogène due à une hypercalciurie absorbative et une ostéopathie adynamique.

Au cours des 12 premiers mois après la transplantation, chez les patients ayant un débit de filtration glomérulaire supérieur à 30 ml/min/1,73 m² et une DMO abaissée, les *KDIGO guidelines* recommandent de considérer les traitements suivants : vitamine D native, formes actives de la vitamine D (calcitriol ou alfacalcidol) ou bisphosphonates. Le choix du traitement doit être guidé par la calcémie, la phosphatémie, les taux de PTH, de phosphatases alcalines et de 25(OH) vitamine D [26]. Il est important de rappeler que l'insuffisance en 25(OH) vitamine D doit être corrigée avant l'utilisation des bisphosphonates, qui sont d'ailleurs délétères en cas d'ostéomalacie sous-jacente. La réalisation d'une biopsie osseuse est conseillée avant l'introduction d'un traitement par bisphosphonates en raison de la fréquence de l'ostéopathie adynamique en post-greffe qui contre-indique l'utilisation de ces derniers [26]. À noter que l'étude des biopsies osseuses de 57 patients réalisées 5 ans après la greffe rénale a mis en évidence une prévalence élevée d'un bas niveau de remodelage osseux (26 patients) et d'ostéomalacie (9 patients avec une franche ostéomalacie et 12 patients avec une ostéomalacie focale) [35]. Après le 12^e mois post-greffe, les *KDIGO* considèrent que les données sont insuffisantes pour faire des recommandations.

COMPLICATIONS ISCHÉMIQUES OSSEUSES

Les ostéonécroses et infarctus osseux sont une complication classique des transplantations d'organes. Ils sont très directement liés à l'utilisation des dérivés cortiso-

niques, surtout à forte dose [20, 21]. L'amélioration des régimes immunosuppresseurs au cours de la transplantation rénale et la prise en charge des épisodes de rejets ont incontestablement permis une diminution importante de la prévalence de l'ischémie osseuse (de 15 à environ 1 à 2 % des patients) et de son retentissement sur l'intégrité des articulations adjacentes, à type d'arthropathies douloureuses et invalidantes, nécessitant autrefois un recours fréquent aux arthroplasties totales, notamment de hanche.

Le diagnostic d'ostéonécrose doit être évoqué chez tout patient transplanté souffrant d'une hanche, d'un genou, d'une épaule, d'une cheville, sites les plus fréquents. Le diagnostic étant rarement fait à un stade précoce (les radiographies standard peuvent alors être normales), le diagnostic radiologique est habituellement simple : remaniements osseux épiphysaires hétérogènes, effondrement de la tête fémorale ou humérale, d'un condyle fémoral ou de l'astragale et arthropathie plus ou moins avancée, avec pincement articulaire. Si la radiographie n'est pas convaincante, l'examen de choix pour valider le diagnostic d'ostéonécrose épiphysaire ou d'infarctus osseux métaphyso-diaphysaire est l'IRM. Les remaniements de l'os en nécrose ischémique sont caractéristiques (Figure 1). Le traitement des phénomènes ischémiques osseux est toujours symptomatique et palliatif. En dehors de la maîtrise de la dose du traitement cortisonique, il n'est pas possible de prévenir l'ostéonécrose ou d'en ralentir la progression ; quelques données parcellaires avec les statines ne sont pas convaincantes. Les traitements antalgiques, la rééducation, l'aide à la marche sont utiles au début mais lorsque les douleurs et le retentissement fonctionnel deviennent intolérables, la discussion d'une arthroplastie doit être envisagée. La morbidité de cette intervention est un peu plus importante chez les transplantés que dans le reste de la population mais les résultats sont dans l'ensemble remarquables.

À noter qu'à côté de ces ostéonécroses a été décrite une entité voisine, sous le nom d'ostéosclérose épiphysaire condensante, qui n'est rencontrée que chez les transplantés rénaux. Elle peut être asymptomatique ou responsable de douleurs mécaniques. Elle associe une ostéosclérose hétérogène des épiphyses et une hyperfixation scintigraphique et peut simuler une ostéonécrose [13]. Pour certains, il s'agirait en fait d'une manifestation de l'ostéodystrophie rénale.

DOULEURS ÉPIPHYSAIRES DES ANTI-CALCINEURINES

À côté des phénomènes ischémiques osseux, un syndrome douloureux des épiphyses des membres inférieurs a été rapporté chez les transplantés rénaux traités par inhibiteurs de la calcineurine, dont la physiopathologie reste obscure [14, 16]. Il a été décrit initialement sous l'acronyme SAPPIC (« syndrome algique poly articulaire probablement induit par la ciclosporine » ou « *calcineurin-inhibitor induced pain syndrome* » des auteurs anglo-saxons). Certains ont parlé d'algodystrophie [25]. Le tableau clinique comporte des douleurs des genoux, chevilles, pieds, épaules et poignets, souvent bilatérales, survenant précocement (6 premiers mois) après la greffe, uniquement chez les patients traités par ciclosporine ou tacrolimus. Les signes locaux (parfois discret œdème) sont modestes ou absents.

Un tableau voisin est caractérisé par des douleurs épiphysaires des membres inférieurs uniquement, d'allure plus franchement mécanique, déclenchées par la mise en charge et la marche.

Les radiographies sont normales. La scintigraphie révèle une importante hyperfixation des épiphyses douloureuses. L'IRM confirme la présence d'un œdème

médullaire, parfois satellite d'une ou plusieurs zones d'hyposignal linéaire épiphysaires ou sous-chondrales, évoquant des microfissures trabéculaires. L'évolution est favorable soit spontanément, soit après modification du traitement immunosuppresseur évitant les anti-calcineurines. À noter l'effet antalgique brillant, parfois spectaculaire, des inhibiteurs calciques lorsqu'il n'est pas possible de modifier le traitement immunosuppresseur.

CONCLUSION

Le(s) chemin(s) allant des connaissances fondamentales à la thérapeutique idéale pour prévenir et traiter les complications osseuses des greffés est (sont) encore long(s) et semé(s) d'embûches. Mais l'augmentation du nombre d'agent thérapeutiques en développement et de médicaments ayant déjà obtenu une AMM dans le domaine de la prévention et du traitement des anomalies du métabolisme minéral et osseux est spectaculaire. En transplantation rénale, l'utilisation de toute thérapeutique nouvelle peut faire craindre un effet secondaire affectant le système immunitaire. Tout doit être surveillé, bien sûr, et la collaboration entre néphrologues et rhumatologues est une nécessité, pour le bien-être des patients

BIBLIOGRAPHIE

1. AYOUB G, BARDIN T. Complications ostéoarticulaires des transplantations d'organe. Encycl Med Chir (Elsevier Masson SAS, Paris), Appareil locomoteur, 2007, 14-277-A-10.
2. BALL AM, GILLEN DL, SHERRARD D et al. Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients. JAMA, 2002, 288 : 3014-3018.
3. BRANDENBURG VM, WESTENFELD R, KETTELER M. The fate of bone after renal transplantation. J Nephrol, 2004, 17 : 190-204.
4. CAGLAR M, ADEERA L. Factors affecting bone mineral density in renal transplant patients. Ann Nucl Med, 1999, 13 : 141-5.
5. CAMPISTOL JM, HOLT DW, EPSTEIN S et al. Sirolimus European Renal Transplant Study Group*. Bone metabolism in renal transplant patients treated with cyclosporine or sirolimus. Transpl Int, 2005, 18 : 1028-1035.
6. CASEZ JP, LIPPUNER K, HORBER FF et al. Changes in bone mineral density over 18 months following kidney transplantation : the respective roles of prednisone and parathyroid hormone. Nephrol Dial Transplant, 2002, 17 : 1318-1326.
7. CLIVE D. Renal transplant-associated hyperuricemia and gout. JAmSoc Nephrol, 2000, 11 : 974-979.
8. CUNNINGHAM J. Transplantation : Supplemental vitamin D : will do no harm and might do good. Nat Rev Nephrol, 2009, 5 : 614-615.
9. DE SÉVAUX RG, HOITSMA AJ, CORSTENS FH, WETZELS JF. Treatment with vitamin D and calcium reduces bone loss after renal transplantation : a randomized study. J Am Soc Nephrol, 2002, 13 : 1608-1614.
10. DISSANAYAKE IR, GOODMAN GR, BOWMAN AR et al. Mycophenolate mofetil : a promising new immunosuppressant that does not cause bone loss in the rat. Transplantation, 1998, 65 : 275-278.
11. DURIEX S, MERCADAL L, ORCEL P et al. Bone mineral density and fracture prevalence in long-term kidney graft recipients. Transplantation, 2002, 74 : 496-500.
12. EPSTEIN S. Post-transplantation bone disease : the role of immunosuppressive agents and the skeleton. J Bone Miner Res, 1996, 11 : 1-7.
13. FARGE D, REMY P, POIGNET JL et al. Isolated bone-end sclerosis simulating osteonecrosis after renal transplantation. Arthritis Rheum, 1990, 33 : 1444-1445.
14. FRANCO M, BLAIMONT A, ALBANO L et al. Tacrolimus pain syndrome in renal transplant patients : report of two cases. Joint Bone Spine, 2004, 71 : 157-159.

15. GIANNINI S, D'ANGELO A, CARRARO G et al. Alendronate prevents further bone loss in renal transplant recipients. *J Bone Miner Res*, 2001, 16 : 2111-7.
16. GOFFIN E, VANDE BERG B, PIRSON Y et al. Epiphyseal impaction as a cause of severe osteoarticular pain of lower limbs after renal transplantation. *Kidney Int*, 1993, 44 : 98-106.
17. GROTZ W, NAGEL C, POESCHIEL D et al. Effect of ibandronate on bone loss and renal function after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12 : 1530-1537.
18. HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. Liste des actes et prestations, affection de longue durée : Suite de transplantation rénale de l'adulte, actualisation octobre 2009, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-09/ald_28_lap_suite_transplantation_web.pdf
19. HEAF J, TVEDEGAARD E, KANSTRUP IL, FOGH-ANDERSEN N. Hyperparathyroidism and long-term bone loss after renal transplantation. *Clin Transplant*, 2003, 17 : 268-274.
20. HEDRI H, CHERIF M, ZOUAGHI K et al. Avascular osteonecrosis after renal transplantation. *Transplant Proc*, 2007, 39 : 1036-1038.
21. LOPEZ-BEN R, MIKULS TR, MOORE DS et al. Incidence of hip osteonecrosis among renal transplantation recipients : a prospective study. *Clin Radiol*, 2004, 59 : 431-438.
22. MAZZALI M. Uric acid and transplantation. *Semin Nephrol*, 2005, 25 : 50-55.
23. MITTERBAUER C, OBERBAUER R. Bone disease after kidney transplantation. *Transpl Int*, 2008, 21 : 615-624.
24. MITTERBAUER C, SCHWARZ C, HAAS M, OBERBAUER R. Effects of bisphosphonates on bone loss in the first year after renal transplantation—a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21 : 2275-2281.
25. MUÑOZ-GOMEZ J, COLLADO A, GRATACÓS J et al. Reflex sympathetic dystrophy syndrome of the lower limbs in renal transplant patients treated with cyclosporin A. *Arthritis Rheum*, 1991, 34 : 625-630.
26. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. Kidney Int Suppl*, 2009, 113 : S1-130.
27. ORCEL P. Ostéoporose cortisonique. In : MC de Vernejoul, P Maire. *Traité des maladies métaboliques osseuses de l'adulte*. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 2008, p. 220-228.
28. ORCEL P, DENNE MA, DE VERNEJOL MC. Cyclosporin-A in vitro decreases bone resorption, osteoclast formation, and the fusion of cells of the monocyte-macrophage lineage. *Endocrinology*, 1991, 128 : 1638-1646.
29. PALMER SC, STRIPPOLI GF, MCGREGOR DO. Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients : a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*, 2005, 45 : 638-6349.
30. PILMORE HL, FAIRE B, DITTMER I. Tacrolimus for the treatment of gout in renal transplantation : two case reports and review of the literature. *Transplantation*, 2001, 72 : 1703-1705.
31. TORRES A, LORENZO V, SALIDO E. Calcium metabolism and skeletal problems after transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13 : 551-558.
32. AMSEY-GOLDMAN R, DUNN JE, DUNLOP DD et al., Increased risk of fracture in patients receiving solid organ transplants. *J Bone Miner Res*, 1999, 14 (3) : 456-463.
33. VAN STAA TP, LEUFKENS HG, ABENHAIM L et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures *J Bone Miner Res*, 2000, 15 (6) : 993-1000. Review.
34. FARMER CK, HAMPSON G, ABBS IC et al. Late low-dose steroid withdrawal in renal transplant recipients increases bone formation and bone mineral density. *Am J Transplant*, 2006, 6 (12) : 2929-2936.
35. MONIER-FAUGERE MC, MAWAD H, QI Q et al. High prevalence of low bone turnover and occurrence of osteomalacia after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 2000, 11 (6) : 1093-1099.
36. KNIGHT SR, MORRIS PJ. Steroid avoidance or withdrawal after renal transplantation increases the risk of acute rejection but decreases cardiovascular risk. A meta-analysis. *Transplantation*, 2010, 89 (1) : 1-14.
37. PERAZELLA MA, MARKOWITZ GS. Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney Int*, 2008, 74 (11) : 1385-1393. Epub 2008 Aug 6. Review.
38. SOUBERBIELLE JC, BODY JJ, LAPPE JM et al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev*, 2010, 9 (11) : 709-715.
39. COURBEBASSE M, THERVET E, SOUBERBIELLE JC et al. Effects of vitamin D supplementation on the calcium-phosphate balance in renal transplant patients. *Kidney Int*, 2009, 75 (6) : 646-651.
40. COURBEBASSE M, SOUBERBIELLE JC, THERVET E. Potential nonclassical effects of vitamin D in transplant recipients. *Transplantation*, 2010, 89 (2) : 131-137. Review.