

## Nouveautés dans la prise en charge médicale des anomalies du bilan phosphocalcique chez le patient hémodialysé

Article de L. Van Overmeire P. Delanaye J.-M. Krzesinski

Les désordres du métabolisme phosphocalcique sont fréquents, difficiles à corriger et ont une influence négative sur la santé osseuse (hyperparathyroïdie secondaire) mais aussi celle cardiovasculaire des patients dialysés. De nouveaux chélateurs du phosphore, des analogues de la vitamine D et des calcimimétiques se profilent dans notre arsenal thérapeutique européen contre l'hyperparathyroïdie secondaire, avec l'espoir de réduire en plus le risque de calcifications vasculaires. Leur place respective dans la séquence d'évolution des troubles phosphocalciques au stade de la dialyse reste cependant à définir.

Des études de morbidité et mortalité sont aussi attendues afin d'estimer le réel avantage de ces moyens thérapeutiques.

### introduction

Les perturbations du bilan phosphocalcique sont retrouvées chez le patient insuffisant rénal, particulièrement au stade de la dialyse. Le patient peut présenter alors un tableau dit d'ostéodystrophie rénale<sup>1</sup> avec son cortège de lésions du squelette (avec douleurs, déformations et fractures) et de calcifications des tissus mous.<sup>2</sup> De plus, il a été récemment démontré, par des études rétrospectives, qu'il hyperphosphorémie, l'hypercalcémie, l'élévation du produit phosphocalcique ou l'hyperparathyroïdie secondaire augmentent le risque de morbidité et de mortalité globale et particulièrement cardiovasculaire.<sup>3,4</sup> Au stade de la dialyse, le niveau à partir duquel l'élévation du taux de phosphore est délétère est, selon les observations rétrospectives, situé au-delà de 5,0 mg/dl, avec une augmentation systématique de la mortalité chez tous les patients à partir de 6,5 mg/dl.<sup>3,5</sup> Récemment, à partir de l'étude DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study), Young et coll.<sup>6</sup> ont montré que le contrôle de l'hyperphosphorémie reste insuffisant puisque plus de 50% des patients hémodialysés présentaient une telle anomalie.

L'hyperphosphorémie favorise la survenue des calcifications vasculaires retrouvées chez le patient dialysé.<sup>7,8</sup> A cette élévation, il faut ajouter celle du calcium éventuellement favorisée par la consommation importante en sels calciques utilisés comme chélateurs du phosphore, et par le bain de dialyse.

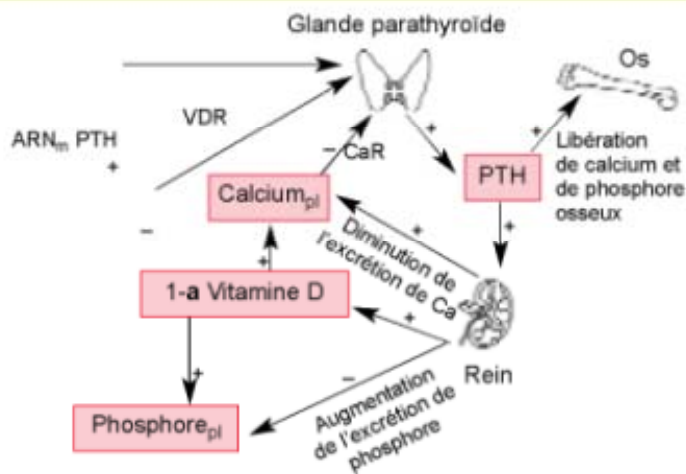
Cette revue aborde les nouveautés thérapeutiques proposées pour arriver à contrôler le métabolisme phosphocalcique et situe leur place respective.

### un bref rappel de physiologie et de pathologie

La sécrétion de parathormone est régulée par plusieurs mécanismes (figures 1 et 2) :

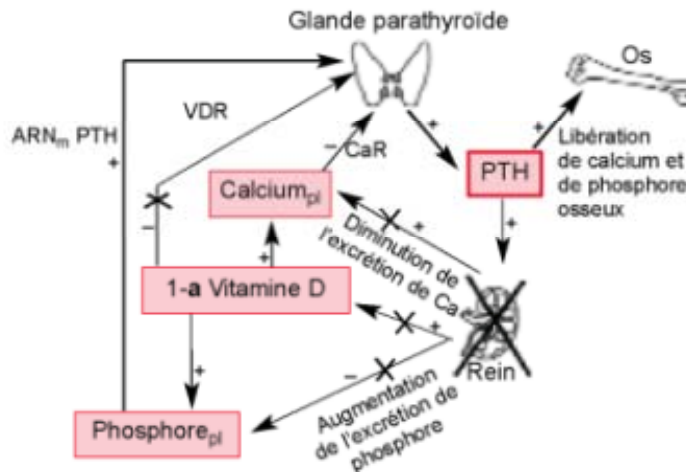
1. Le principal rétrocontrôle est celui lié à la calcémie, via la fixation du calcium ionisé aux récepteurs calciques (CaR) présents sur la membrane de la cellule parathyroïdienne. La fixation du calcium inhibe directement la sécrétion de PTH.
2. L'élévation chronique du taux de phosphore induit une augmentation de la traduction de l'ARN messager de la PTH, ayant comme conséquence, à l'inverse du calcium ionisé, une augmentation de la synthèse de PTH.

La vitamine D et le calcium (ce dernier ayant donc deux sites d'actions différents) inhibent la transcription du gène codant pour la pré- pro-PTH via le récepteur de type VDR pour la vitamine D et le récepteur de type CaRE pour le calcium.<sup>1</sup>



**Figure 1.** Régulations physiologiques de la sécrétion de PTH

CaR: récepteurs calciques parathyroïdiens.  
 VDR: récepteur de la vitamine D parathyroïdienne.  
 PTH: parathormone.  
 ARN<sub>m</sub>PTH: ARN messenger de la parathormone.  
 Phosphore<sub>pl</sub>: phosphore plasmatique modulé par le rein qui en augmente l'excrétion (non possible en dialyse) et par l'os qui en libère dans le plasma sous l'action de la PTH.  
 Calcium<sub>pl</sub>: calcium plasmatique dont la concentration augmente par l'action rénale et osseuse de la PTH.  
 +: stimule ou augmente. - : inhibe ou diminue.



**Figure 2** Perturbations des voies de régulation du métabolisme phosphocalcique au stade de l'insuffisance rénale terminale

CaR : récepteurs calciques parathyroïdiens.  
VDR : récepteur de la vitamine D parathyroïdienne.  
PTH : parathormone.  
X : anomalie empêchant l'action normale.  
ARN<sub>m</sub> PTH : ARN messager de la parathormone.  
Phosphore<sub>pl</sub> : phosphore plasmatique modulé par le rein qui en augmente l'excrétion (non possible en dialyse) et par l'os qui en libère dans le plasma sous l'action de la PTH.  
Calcium<sub>pl</sub> : calcium plasmatique dont la concentration augmente par l'action rénale et osseuse de la PTH.  
+ : stimule ou augmente. - : inhibe ou diminue.

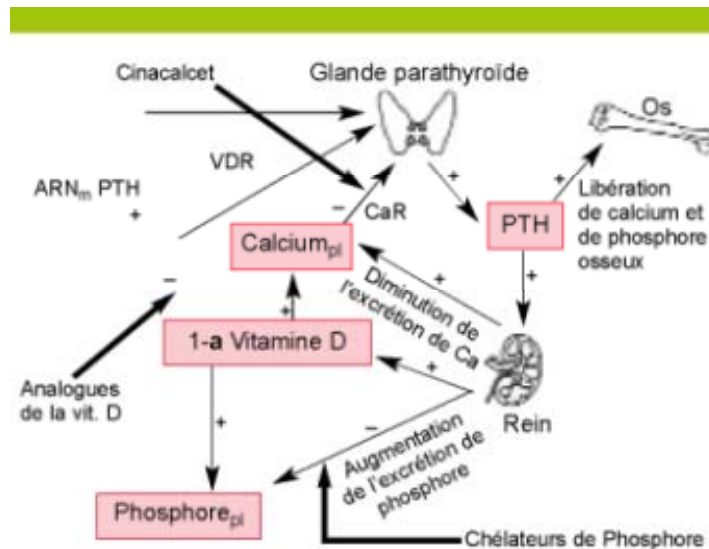
La réduction progressive de la fonction rénale conduit à la rétention plasmatique du phosphore, mais aussi à la diminution de la synthèse de la 1,25 dihydroxy-vitamine D (le calcitriol). Il s'ensuit une hyperparathyroïdie dite secondaire qui, en cherchant à compenser l'hypocalcémie, va augmenter l'absorption intestinale de phosphore, aggravant l'hyperphosphorémie et le produit phosphocalcique. L'administration potentielle de traitements «classiques» (chélateurs de phosphore riches en calcium et vitamine D3 hydroxylée comme le calcitriol ou l'alfacalcidol) pour freiner cette hyperparathyroïdie conduit souvent à un contrôle imparfait de l'hyperphosphorémie, à une élévation de la calcémie, à une réduction parfois trop importante de la PTH favorisant le développement d'un os dit adynamique, mais aussi, pour certains, à un risque accru de précipitations calciques au niveau des tissus mous et des vaisseaux.<sup>3</sup>

Ces précipitations vasculaires ont bien été démontrées, en rapport avec les phases d'hypercalcémie<sup>7,8</sup> et favorisées tant par l'hyperparathyroïdie que par l'os rendu adynamique<sup>2</sup> où le rôle de tampon de l'os vis-à-vis du calcium n'est plus possible. L'industrie a cherché à développer des chélateurs de phosphore sans calcium, des analogues de la vitamine D2 (d'origine végétale) moins hypercalcémiantes et des calcimimétiques.

### contrôle du phosphore, rôle des chélateurs (figure 3)

L'hyperphosphorémie est très fréquente au stade de la dialyse, favorisée par l'apport alimentaire et l'extraction insuffisante réalisée à chaque hémodialyse. Le phosphore alimentaire, même réduit aux valeurs recommandées idéales qui sont de 800 mg et 1 gramme par jour, est absorbé pour 50 à 60% au niveau intestinal. L'hémodialyse n'en retire en moyenne que 30%. La balance est donc positive (au minimum de 200 mg par jour) dans un schéma classique de traitement par hémodialyse de trois séances par

semaine. Le recours à des chélateurs oraux de phosphore per os est quasi incontournable.



**Figure 3.** Localisation des différents sites d'action des médicaments potentiels pour lutter contre l'hyperparathyroïdie secondaire

CaR : récepteurs calciques parathyroïdiens.  
VDR : récepteur de la vitamine D parathyroïdienne.  
PTH : parathormone.  
ARN<sub>m</sub> PTH : ARN messager de la parathormone.  
Phosphore<sub>pl</sub> : phosphore plasmatique modulé par le rein qui en augmente l'excrétion (non possible en dialyse) et par l'os qui en libère dans le plasma sous l'action de la PTH.  
Calcium<sub>pl</sub> : calcium plasmatique dont la concentration augmente par l'action rénale et osseuse de la PTH.  
+ : stimule ou augmente. - : inhibe ou diminue.

Les chélateurs de phosphore classiques, utilisés pour complexer le phosphore au niveau gastro-intestinal, comprennent les sels d'aluminium et les sels calciques (carbonate calcique et acétate calcique). Récemment, des composés ne contenant ni aluminium ni calcium ont été développés : le sevelamer (Renagel®) et le carbonate de lanthanum (Fosrenol®), les dérivés ferriques, les sels de magnésium<sup>9</sup> et la nicotinamide (dérivé circulant de l'acide nicotinique).

Les sels d'aluminium très efficaces et peu influencés dans leur pouvoir de chélation par le pH digestif, sont toxiques pour l'os, mais aussi pour les muscles, le cerveau, l'érythropoïèse. Leur utilisation est de moins en moins fréquente et, en tout cas, doit être limitée dans le temps.<sup>1,10</sup>

Les sels calciques existent sous forme de carbonate et d'acétate calcique. Comme les autres chélateurs, on recommande de les prendre au moment des repas. Leur problème majeur est une absorption partielle de calcium avec risque d'hypercalcémie et en parallèle augmentation du risque de calcification des tissus mous, y compris les vaisseaux.<sup>8,11,12</sup> La liaison au phosphore alimentaire de ces dérivés calciques est dépendante du pH digestif (optimale entre 5 et 7 et diminuant à pH plus bas, valeur où le carbonate calcique devient soluble). L'acétate calcique apparaît plus soluble que le carbonate calcique, avec un peu moins de calcium absorbé au niveau digestif et une efficacité légèrement supérieure en terme de contrôle du phosphore que le carbonate calcique. Sa tolérance digestive et son prix en limitent l'usage plus large.

Vu ce problème, l'industrie pharmaceutique a recherché des chélateurs sans calcium. Parmi ceux-ci, les sels de magnésium (carbonate et hydroxyde) non utilisés en routine car moins efficaces, occasionnant fréquemment de la diarrhée et exposant à un risque d'hypermagnésémie chez le patient dialysé.<sup>9</sup>

L'hydrochlorure de sevelamer (comprimé à 800 mg) est un chélateur de phosphore efficace sans calcium et sans cation métallique absorbable.<sup>12-14</sup> Cette molécule possède, en outre, une activité hypocholestérolémiante intéressante (réduction du cholestérol LDL de plus de 30%).<sup>13</sup> Son coût est cependant important (environ 3600 €/an contre 150 pour le carbonate de calcium). Notons aussi les troubles gastro-intestinaux aux hauts dosages et l'aggravation de l'acidose métabolique au long cours. Chertow et coll.<sup>12,14</sup> ont montré dans un travail prospectif, sur 200 hémodialysés, que ce sevelamer, comparé aux sels calciques pendant un an, entraînait une élévation moindre de la calcémie et s'accompagnait de moins de calcifications coronaires et aortiques à contrôle en phosphore identique, différence explicable peut-être aussi par l'effet hypolipémiant. Ces données favorables s'opposent à celle de l'étude CARE (Calcium Acetate Renagel Evaluation) comparant le pouvoir chélateur du sevelamer et de l'acétate calcique.<sup>15</sup> Dans ce travail prospectif randomisé sur huit semaines portant sur 98 patients, l'acétate calcique réduit plus efficacement le taux de phosphore que le sevelamer, tout en maintenant un produit phosphocalcique plus bas. Les effets secondaires digestifs étaient assez fréquents dans les deux groupes (nausées, vomissements, diarrhée chez près de 20% des sujets) et ont limité le recours aux doses élevées. En l'absence d'hypercalcémies (notées dans l'étude CARE chez près de 17% des patients sous acétate calcique mais toutes corrigibles par la réduction de suppléments en vitamine D), ces auteurs concluent que l'acétate calcique devrait être le traitement de choix de l'hyperphosphorémie des patients hémodialysés, sans avoir étudié cependant l'impact sur les calcifications coronaires.

Actuellement, il n'y a pas d'étude randomisée pour documenter l'impact du sevelamer sur la mortalité, l'hospitalisation ou simplement la qualité de vie.

Le carbonate de lanthanum sera très prochainement commercialisé. Il s'est montré, dans les études préliminaires, fort prometteur en terme d'efficacité dans la diminution du phosphore sérique (65% de bon contrôle du phosphore après dix semaines). Son efficacité pour 750 à 3000 mg par jour est identique à celle du carbonate calcique à la posologie de 1500 à 9000 mg, sans les aléas d'une élévation de la calcémie, retrouvée chez 20% des patients sous carbonate calcique, lors d'une étude multicentrique européenne portant sur vingt-cinq semaines.<sup>16</sup> Des nausées légères apparaissent être les symptômes désagréables les plus fréquemment rapportés. L'innocuité de ce nouveau chélateur doit encore être démontrée. Il existe, en effet, certains arguments pour une accumulation au niveau de l'os,<sup>17</sup> du foie et des reins.<sup>18</sup>

Parmi les dérivés ferriques, le citrate ferrique, peu coûteux, diminue le phosphore sérique. Chez l'homme les résultats sont moins spectaculaires que ceux obtenus avec le carbonate calcique et ces composés ont peu retenu l'attention des thérapeutes.<sup>19</sup> La tolérance digestive est aussi limitée.

La nicotinamide, inhibiteur du cotransport intestinal Na/P, a été utilisée récemment à la dose de 1 g/jour chez 65 patients, avec réduction du phosphore sérique, mais aussi des effets lipidiques intéressants (réduction du LDL et augmentation du HDL-cholestérol). Ce traitement peu coûteux, bien toléré à court terme, est prometteur, mais son efficacité et son innocuité devront être confirmées dans des études contrôlées plus larges.<sup>20</sup>

### contrôle de l'hyperparathyroïdie secondaire : rôles des analogues de la vitamine d et des calcimimétiques (figure 3)

L'hyperparathyroïdie secondaire favorisée par l'hyperphosphorémie fait partie de l'ostéodystrophie rénale et est associée à un risque de mortalité cardiovasculaire accru.<sup>3</sup> Pour la combattre, outre un contrôle optimal de l'hyperphosphorémie, le maintien d'un calcium ionisé normal est nécessaire. Pour y arriver, nous disposons, outre des sels calciques, de la vitamine D et analogues et des calcimimétiques.

Les analogues de la vitamine D freinent la synthèse de la PTH suite à l'élévation de la calcémie par l'augmentation de l'absorption intestinale du calcium ou par inhibition de la transcription du gène de la PTH par action sur les récepteurs parathyroïdiens à la vitamine D (VDR).<sup>1</sup> La place de ce type de traitement vitamine D est à la fois la compensation de la carence en vitamine D et la lutte contre

l'hyperparathyroïdie.<sup>21</sup> Le traitement par vitamine D active (vitamine D3 dihydroxylée ou calcitriol ou 1,25-dihydroxylée, l'alfacalcidol, d'origine animale), déjà ancien, reste une entreprise difficile, dont les résultats ne sont pas toujours ceux escomptés.

Brandi et coll.<sup>22</sup> viennent cependant d'illustrer à nouveau l'efficacité de l'injection i.v. de ces formes de vitamine D sur la réduction de la PTH. Malheureusement, ce type de traitement peut être responsable d'hypercalcémie et d'hyperphosphorémie<sup>23</sup> et donc favoriser des calcifications extra-osseuses.<sup>1</sup>

Par ailleurs, il existe une controverse non solutionnée quant à la manière d'administrer cette vitamine D pour contrôler l'hyperparathyroïdie secondaire : tous les jours ou après les séances de dialyse, en bolus i.v. en fin de dialyse (surtout aux Etats-Unis) ou par voie orale (plus en Europe), à posologie physiologique ou pharmacologique.

Les industries pharmaceutiques ont cherché à mettre au point des analogues de la vitamine D, moins hypercalcémiant et hyperphosphorémiant, mais capables de bloquer la synthèse de PTH.

Le paricalcitol (Zemplar<sup>®</sup>), indiqué au stade 5 de l'insuffisance rénale (clairance de créatinine < 15 ml/min), et le doxercalciférol (Hectorol<sup>®</sup>), indiqué aux stades de 3 à 5 de la dégradation fonctionnelle (de 60 ml/min à la dialyse), sont deux nouveaux analogues de la vitamine D2, d'origine végétale.<sup>21</sup> Une étude multicentrique rétrospective, réalisée en 2003 sur plus de 67 000 patients hémodialysés, a noté que le paricalcitol, comparé au calcitriol, améliorerait la survie de 16% à douze mois, avec, en outre, une élévation légèrement moindre des taux de calcium et de phosphore sériques.<sup>23</sup> Ces résultats favorables nécessitent confirmation à long terme dans des études prospectives. Les mécanismes de ce moindre effet sur les calcémie et phosphorémie seraient liés à une action plus sélective au niveau parathyroïdien et une moindre inhibition de l'activité ostéoblastique osseuse.

La posologie est à adapter en fonction du taux de iPTH (PTH intacte) initial (de 0,04 à 1 mg/kg, à injecter en bolus i.v.). L'adaptation de la dose est conseillée après deux à quatre semaines selon la variation de PTH et le produit phosphocalcique. Les effets secondaires principaux rapportés sont des nausées (13%), des vomissements (8%) ou des œdèmes (7%).

Le doxercalciférol (1-25dihydroxy-vitamine D2) existe aux Etats-Unis en comprimés et en ampoules injectables. L'expérience européenne pour ce type de vitamine D est, par contre, très réduite.

Si ces analogues sont prometteurs dans le cadre d'une réduction de PTH, il est nécessaire, avant de les utiliser, d'obtenir un contrôle correct de l'hyperphosphorémie.

Enfin, les calcimimétiques constituent une nouvelle thérapeutique. Ils se lient aux récepteurs calciques (CaR) présents au niveau de la glande parathyroïde et en augmentent la sensibilité au calcium circulant par modulation allostérique positive. Ils inhibent la sécrétion de parathormone (PTH) en quelques heures. Les calcimimétiques, comme le cinacalcet (Sensipar<sup>®</sup>-Mimpara<sup>®</sup>, présenté en comprimés à 30, 60 et 90 mg) diminuent la PTH de plus de 30% chez deux tiers des patients, mais aussi la calcémie et la phosphorémie et donc le produit phosphocalcique chez les patients hémodialysés avec hyperparathyroïdie secondaire non contrôlée par les traitements conventionnels.<sup>24-26</sup>

L'efficacité sous cinacalcet, en terme de réduction de PTH, a été la même pour des taux de PTH de départ allant de 300 à plus de 800 pg/ml. En terme d'effets secondaires, les calcimimétiques ont occasionné des nausées indépendamment de la dose (32% versus 19% sous placebo) et des vomissements (30% versus 16% sous placebo), en relation avec la posologie de la molécule.

Moe et coll.<sup>25</sup> viennent de résumer les données disponibles à partir des trois études randomisées contrôlées menées sur vingt-six semaines, portant sur un total de 1136 patients hémodialysés, traités avec du cinacalcet à la dose de 30 à 180 mg/jour (n = 665) versus avec un placebo (n = 471). Tous ces patients présentaient une hyperparathyroïdie secondaire réfractaire aux traitements classiques. Les résultats sont encourageants puisque 56% des patients sous cinacalcet contre 10% sous placebo verraient leur PTH s'abaisser sous la barre des 300 pg/ml. Par ailleurs, 49% vont maintenir leur calcémie dans les

cibles préconisées (Ca entre 2,1 et 2,37 mmol/l) contre 24% sous placebo. En ce qui concerne la phosphorémie qui doit idéalement se maintenir entre 3,5 et 5,5 mg/dl (1,13-1,78 mmol/l), 46% dans le groupe actif et 33% dans le groupe placebo atteindront cet objectif. Sous cinacalcet, 65% des sujets garderont un produit phosphocalcique inférieur à 55 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> contre 36% dans le groupe sous placebo.

Il reste à démontrer que ces effets remarquables sur le métabolisme phosphocalcique chez des patients hyperparathyroïdie secondaire s'accompagneront d'une réduction de morbidité et surtout de mortalité.

Il est par ailleurs important de savoir que, d'une part, la prise de nourriture augmente la biodisponibilité du cinacalcet de 50 à 80%. D'autre part, les calcimimétiques sont des inhibiteurs de certaines enzymes cytochrome P450. Ceci peut poser problème quand il existe un traitement concomitant avec des molécules, à index thérapeutique étroit, métabolisées par l'enzyme CYP 2D6 ; leur posologie doit être réduite lors d'un traitement concomitant avec le cinacalcet (citons par exemple le flécaïnide, le métoprolol, le propafénone, et les antidépresseurs tricycliques).<sup>27</sup> Il est aussi important de diminuer la posologie du cinacalcet en cas d'association avec des inhibiteurs de l'enzyme CYP3A4 (comme lors du traitement par des antimycotiques kétoconazole, itraconazole ou voriconazole) ou encore de l'enzyme CYP1A2 (comme lors de la prise de ciprofloxacine). Le tabac et la rifampicine, par contre, nécessitent une adaptation à la hausse de la posologie du cinacalcet. Comme tout nouveau médicament, la sécurité de ce traitement au long cours n'est pas encore documentée.

Le **tableau 1** reprend une synthèse des différentes modalités nouvelles de traitement des troubles du métabolisme phosphocalcique, avec leurs principaux avantages et inconvénients.

**Tableau 1. Avantages et inconvénients des différents traitements**  
Les + représentent l'importance relative des avantages et des inconvénients ; iPTH : parathormone intacte.

Molécules	Avantages	Inconvénients	Coûts
Sels d'aluminium	Réduction du P plasmatique +++	Toxicité osseuse et systémique ++	Faible coût
Sels calciques	Réduction du P plasmatique ++	Hypercalcémie +	Faible coût
Nicotinamide	Réduction du P plasmatique ++ ↓ LDH ↑ HDL-cholestérol	A définir	Faible coût
Sevelamer	Réduction du P plasmatique ++ ↓ LDH-cholestérol	Acidose métabolique Pas d'étude de mortalité	Coût >
Carbonate de lanthanum	Réduction du P plasmatique ++	Toxicité osseuse et autres ? Pas d'étude de mortalité	Coût >
Dérivés ferriques	Réduction du P plasmatique ±	Non établis	Faible coût
Paricalcitol et doxercalciférol	Réduction de la iPTH ++	Hypercalcémie et hyperphosphorémie Pas d'étude de mortalité	Coût >
Cinacalcet	Réduction de la iPTH ++ ↓ Ca ↓ P	Inhibiteurs des cytochromes P450 Pas d'étude de mortalité	Coût >>

recommandations actuelles dans le domaine du métabolisme phosphocalcique <sup>10</sup>

La National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcome Quality Initiative (NKF-KDOQI) a publié des recommandations de pratique clinique pour freiner les perturbations du métabolisme phosphocalcique e

présence d'une insuffisance rénale.

En ce qui concerne le phosphore, une concentration plasmatique de 3,5-5,5 mg/dl (1,13-1,78 mM) est recommandée. Pour atteindre et maintenir cet objectif, il est préconisé de limiter les apports en phosphore alimentaire, ne devant pas dépasser de 800 à 1000 mg par jour. L'hyperphosphorémie est difficilement maîtrisée par la diététique et la dialyse, sauf lors de séances quotidiennes. Toute valeur supérieure à 5 mg/dl malgré la diététique doit conduire à l'introduction d'un traitement. Les KDOQI® recommandent l'utilisation de chélateurs de phosphore à base de calcium ou non calciques. L'utilisation d'une association de chélateurs peut être aussi proposée en cas d'échec préalable en monothérapie. Notons l'importance du contrôle de la calcémie (et du produit phosphocalcique) afin d'adapter de manière optimale les sels calciques, qui seront, en raison du faible coût, souvent proposés en première ligne.

Pour le calcium, les concentrations plasmatiques conseillées se situent entre 8,4 et 9,5 mg/dl (2,10 à 2,37 mM). L'apport calcique total recommandé (alimentaire 500 mg et par sels calciques 1500 mg) ne doit pas dépasser 2000 mg/jour. En cas d'hypocalcémie, un supplément calcique est à proposer d'abord, éventuellement renforcé par un traitement à base de vitamine D dont la nature dépendra du taux sérique de 25-OH-vit D3. A l'inverse, s'il y a une hypercalcémie, il convient de diminuer, voire d'arrêter, le traitement par vitamine D et de réduire celui par chélateurs de phosphore à base de calcium, si ceux-ci sont utilisés ainsi que, si nécessaire, la teneur calcique du dialysat.

Le produit phosphocalcique devrait se maintenir en dessous de 55 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> ou < 4,4 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>. Pour cela, il est important de surveiller les deux ions cités plus haut.

Ces trois paramètres seront contrôlés toutes les semaines en hémodialyse.

Pour la PTH, la «NKF» recommande un taux, déterminé par le dosage de PTH «intacte» (iPTH), entre 150 et 300 pg/ml (16,5-33 pM). Les patients ayant des valeurs supérieures devraient bénéficier d'un traitement par chélateurs de phosphore, analogues de la vitamine D ou calcimimétique.

Un bon contrôle du phosphore sérique est un pré-requis à l'utilisation des analogues de la vitamine D qui existent sous deux formes d'administrations différentes. Actuellement, en Europe, un recul suffisant n'est obtenu qu'avec les anciennes molécules (calcitriol et alfacalcidol).

Le bénéfice des nouvelles formes de vitamine D (dérivés D2) doit, en effet, encore être démontré.

La prévention optimale de l'hyperparathyroïdie doit comprendre :

1. La normalisation du taux de vitamine 25 OH vitamine D.
2. L'utilisation d'une concentration en calcium du dialysat de 6,0 mg/dl au départ.
3. L'usage de sels calciques avec les repas si hyperphosphorémie.

Si la iPTH reste supérieure à 300 pg/ml avec une calcémie normale et une hyperphosphorémie, on aura le choix entre l'utilisation de sevelamer avec des sels calciques ou du sevelamer seul, voire un nouvel analogue de la vitamine D (paricalcitol).

Si la iPTH est élevée, avec une calcémie et une phosphorémie accrues, on pourra agir en utilisant le cinacalcet et/ou le sevelamer, tout en réduisant la concentration de calcium du dialysat.

Le traitement initial par cinacalcet comporte l'administration d'un comprimé de 30 mg/jour en mangeant. La posologie à augmenter ensuite selon la réponse de la PTH jusqu'à un maximum de 180 mg/jour. L'indication principale est un taux de iPTH supérieur à 300 pg/ml, avec une calcémie normale ou accrue (Ca > 2,1 mmol/l).<sup>28</sup> Si la calcémie est basse, un supplément de calcium, par le bain de dialyse ou par s



calciques, est à proposer d'abord.

En cas d'hyperparathyroïdie persistante, si la calcémie et le phosphore le permettent, une association avec un analogue de la vitamine D est envisageable.

En cas de iPTH inférieure à 150 pg/ml, il est important de limiter tout apport calcique et tout risque d'hypercalcémie (bain pauvre en calcium, utilisation de sevelamer, diminution du traitement par cinacalcet et/ou vitamine D si celui-ci est prescrit).

## conclusion

Les nouveaux chélateurs du phosphore sans calcium, les analogues de la vitamine D et surtout les calcimimétiques viennent renforcer l'arsenal thérapeutique pour combattre l'hyperphosphorémie et l'hyperparathyroïdie secondaire. De telles molécules pourraient théoriquement réduire la morbi-mortalité chez les patients dialysés. De telles études de morbidité et mortalité sont donc attendues avec beaucoup d'intérêt.

Auteur(s) : **L. Van Overmeire P. Delanaye J.-M. Krzesinski**

Contact de(s) l'auteur(s) : **Pr Jean-Marie Krzesinski, Dr Pierre Delanaye et M. Lionel Van Overmeire Service de néphrologie Département de médecine CHU Sart Tilman 4000 Liège 1 Belgique**

**Bibliographie** : 1 \* Goodman WG. Medical management of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(Suppl.):S2-S8. 2 Oprisiu R, Hottelart C, Ghitsu S, et al. Ostéodystrophie rénale (1) ; diagnostic invasif et non invasif des variétés histopathologiques. *Néphrologie* 2000;21:229-37. 3 \* Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, et al. Association of serum phosphorus and calcium X phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients : A national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:607-17. 4 Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, et al. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12: 208-14. 5 \* Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208-14. 6 Young EW, Albert JM, Satayathum S, et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism : The dialysis outcomes and practice patterns study. *Kidney Int* 2005;67:1179-87. 7 \*\* Goodman WG. Importance of hyperphosphataemia in the cardio-renal axis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl.):i4-i8. 8 Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000;332:1478-83. 9 \*\* Emmet M. A comparison of clinical useful phosphorus binders for patients with chronic kidney failure. *Kidney Int* 2004;66(Suppl.):S25-S30. 10 \*\* K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42(Suppl.):S1-S255. 11 Sadek Mazouz H, Bahloul H, et al. Sevelamer hydrochloride with or without alphacalcidol or higher dialysate calcium vs calcium carbonate in dialysis patients : An open-label, randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:582-9. 12 Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62:245-52. 13 Chertow GM, Burke SK, Dillon MA, et al. Long-term effects of sevelamer hydrochloride on calcium x phosphate product and lipid profile of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2907-14. 14 Chertow GM, Raggi P, McCarthy J, et al. Effects of sevelamer and calcium acetate on proxies of atherosclerosis and arteriosclerotic vascular disease in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2003;23:303-14. 15 Qunibi WY, Hootkins RE, McDowell LL, et al. Treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients : The calcium acetate renagel evaluation (CARE) Study. *Kidney Int* 2004;65:1914-26. 16 Hutchinson AJ, Maes B, Vanwalleghem J, et al. Efficacy, tolerability, and safety of lanthanum carbonate in hyperphosphatemia : A 6-month, randomized, comparative trial versus calcium carbonate. *Nephron* 2005; 100:c8-c19. 17 Behets GJ, Dams G, Vercauteren S, et al. Does the phosphate binder lanthanum carbonate affect bone in rats with chronic renal failure ? *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2219-28. 18 Lacour B, Lucas A, Auchère D, et al. Chronic renal failure is associated with increased tissue deposition of lanthanum after 28-day oral administration. *Kidney Int* 2005;67:1062-9. 19 Yang WC, Yang CS, Hou CC, et al. An open-label, crossover study of a new phosphate-binding agent in haemodialysis patients : Ferric citrate. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:265-70. 20 Takahashi Y, Tanaka A, Nakamura T, et al. Nicotinamide suppresses hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004;65:1099-104. 21 \*\* Malluche HH, Mawad H, Koszewski NJ. Update on vitamin D and its newer analogues : Actions and rationale for treatment in chronic renal failure. *Kidney Int* 2002;62:367-74. 22 Brandi L, Egfjord M, Olgaard K. Comparison between 1 $\alpha$ (OH)D3 and 1,25(OH)2D3 on the suppression of plasma PTH levels in uremic patients, evaluated by the «whole» and «intact» PTH assays. *Nephron* 2005;99: C128-C37. 23 Teng M, Wolf M, Lowrie E, et al. Survival in patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003;349:446-56. 24 Block GA, Martin KJ, de Francisco ALM, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004;350:1516-25. 25 \*\* Moe SM, Chertow GM, Coburn JW, et al. Achieving NKF-K/DOQITM bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int* 2005; 67:760-71. 26 Lindberg JS, Culleton B, Wong G, et al. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis : A randomized, double-blind, multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16: 800-7. 27 \*\* Shahapuni I, Mansour J, Harbouche L, et al. How do calcimimetics fit into the management of secondary hyperparathyroidism : calcium, and phosphate disturbances in dialysis patients ? *Seminars in Dialysis* 2005;18:226-38. 28 \*\* Cunningham J. Achieving therapeutic targets in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl.): v9-v14. \* à lire \*\* à lire absolument

Mots-clef :

Numéro de revue : **30**

Numéro d'article : **30604**