

Le problème calcium-phosphore de l'insuffisance rénale

Options thérapeutiques actuelles

Andreas Bock

Abteilung Nephrologie, Kantonsspital, Aarau

Quintessence

- La mortalité **cardiovasculaire** des patients en insuffisance rénale est étiologiquement liée à l'**hyperphosphatémie**.
- L'hyperphosphatémie est directement **endothélotoxique** et favorise les **calcifications** artérielles et vasculaires si fréquentes dans l'insuffisance rénale.
- L'hyperphosphatémie stimule également l'hormone phosphaturique **FGF-23** et la **parathormone** (hyperparathyroïdie secondaire) et inhibe de ce fait l'activation de la vitamine D en calcitriol.
- La base des concepts thérapeutiques actuels est la baisse de la charge de phosphore par **régime** pauvre en phosphore et **chélateurs** du phosphore.
- **L'hyperparathyroïdie secondaire se traite par calcitriol**, par le calcimimétique cinacalcet et en cas d'échec par la parathyroïdectomie.

Le problème

Les insuffisants rénaux sévères ont une mortalité cardiovasculaire **10 à 1000 fois** plus élevée que les personnes à reins fonctionnant normalement. Elle est en corrélation non seulement avec l'hypertension artérielle courante chez ces patients, mais aussi et tout particulièrement avec les «calcifications spontanées» des artères, des coronaires et des valves cardiaques visibles au premier coup d'œil sur les radiographies standards. Ces calcifications dans l'insuffisance rénale se distinguent des calcifications athérosclérotiques «normales» par le fait que c'est surtout **la média** (et pas l'intima) qui est atteinte et que les artères sont rigides et calcifiées, certes, mais absolument sans aucune sténose critique. Leur genèse est étroitement liée à une anomalie de laboratoire apparemment bénigne: l'hyperphosphatémie.

Etiologies de l'ascension de la phosphatémie

Le phosphore absorbé avec la nourriture est éliminé presque exclusivement par le rein. Pour maintenir la phosphatémie dans ses **normes (0,8–1,3 mmol/l)** avec une alimentation normale, il faut que la clairance rénale du phosphore se situe entre 25 et 30 ml/min (une élimination urinaire de 40 mmol/jour avec un phosphore sérique à 1,0 mmol/l donne une clairance du phosphore de 28 ml/min). Comme le phosphore est librement filtré

dans les glomérules, avec une filtration glomérulaire (GFR) normale de 100 ml/min il suffit qu'environ 70% du phosphore filtré soient réabsorbés dans le tubule proximal par le transporteur sodium-phosphore pour **assurer une clairance physiologique d'environ 30 ml/min.** Du fait qu'il n'y a pas de sécrétion tubulaire de phosphore, sa clairance maximale ne peut être supérieure à la GFR. Donc, avec une **GFR <30 ml/min la clairance du phosphore est toujours en dessous de sa norme physiologique**, même si – comme c'est la règle à ce stade – la réabsorption du phosphore est entièrement supprimée. Avec une telle GFR (stade 4 de l'insuffisance rénale chronique, tab. 1 ) la clairance du phosphore est égale à la GFR et la phosphatémie n'est déterminée que par la résorption intestinale du phosphore et la GFR.

Conséquences de l'hyperphosphatémie

L'hyperphosphatémie a plusieurs conséquences indésirables en relation directe avec la calcification des artères et la mortalité cardiovasculaire. Des études expérimentales de ces dernières années ont montré que l'hyperphosphatémie (1) perturbe *directement* la fonction endothéliale de différentes manières et (2) déclenche dans les myocytes de la média artérielle une transformation en phénotype ostéocytaire. Ces myocytes réagissent ensuite à des taux élevés de calcium et de phosphore comme de vrais ostéocytes, avec dépôts de phosphate de calcium. L'hyperphosphatémie stimule en plus directement la libération de parathormone et est donc l'une des importantes co-étiologies de l'hyperparathyroïdie secondaire dans l'insuffisance rénale. Des études chez des patients en insuffisance rénale aux stades 4 et 5 et des dialysés montrent une étroite corrélation, reproductible, entre phosphatémie, calcifications artérielles et mortalité. Les diabétiques ont une tendance toute particulière à avoir de telles calcifications, pour des raisons que l'on ignore.

Hormones phosphaturiques et leurs «effets indésirables»

En plus de l'hyperphosphatémie, deux hormones phosphaturiques jouent un rôle important dans la mortalité cardiovasculaire, qui avec une GFR entre 30 et 70 environ maintiennent constante la clairance du phosphore par inhibition de sa réabsorption (malgré une GFR déjà diminuée). Il s'agit du Fibroblast-Growth-Factor 23 (FGF-23) et de la parathormone (PTH). Des études de ces 5 dernières années ont montré qu'avec une GFR de 60 ml/min

Tableau 1. Stades de l'insuffisance rénale chronique.

Stade	Terminologie	GFR estimée (formule MDRD, ml/min/1,73 m ²)
1	«Microalbuminurie»	≥90, mais microalbuminurie
2	Insuffisance rénale légère	60–89
3	Insuffisance rénale modérée	30–59
4	Insuffisance rénale grave	15–29
5	Insuffisance rénale terminale	<15

le taux sanguin du FGF-23 produit dans l'os augmente nettement. L'effet phosphaturique du FGF-23 maintient constante la phosphatémie malgré la diminution de la GFR. Nous ne savons pas encore très bien comment est réglée la sécrétion du FGF-23 mais la résorption entérale du phosphore semble la stimuler. Le FGF-23 inhibe en outre la conversion de la 25-hydroxy-vitamine-D₃ en 1,25-dihydroxy-vitamine-D₃ dans les tubes rénaux, ce qui crée une carence relative en vitamine D₃ active. La diminution de la résorption intestinale de calcium qui en résulte a tendance à abaisser la calcémie, ce qui provoque à son tour une ascension de la parathormone – hyperparathyroïdie secondaire classique. La parathormone elle-même est un inhibiteur classique de la réabsorption tubulaire du phosphore de plus en plus important pour maintenir une phosphatémie normale en fonction de la baisse de la GFR.

L'ascension des taux sanguins de ces deux hormones a de très importants «effets indésirables»: le taux sanguin de FGF-23 chez l'être humain est en corrélation avec le stade d'hypertrophie ventriculaire gauche, et de toutes nouvelles expérimentations animales très convaincantes permettent de penser que le FGF-23 la provoque même directement, indépendamment de la tension artérielle [1]. L'hyperparathyroïdie secondaire quant à elle, «dans le but de maintenir constante la calcémie», déclenche la fonte osseuse typique, la fibro-ostéoclasie tunnellsante.

Options thérapeutiques et leurs limites (tab. 2 ↩)

Un traitement idéal de cette cascade devrait normaliser tous ces paramètres (FGF-23, PTH, phosphore et calcium). Mais il n'en existe aucun à l'heure actuelle. Dans les années 1980, le traitement était caractérisé par l'option de celui de l'hyperparathyroïdie secondaire nouvelle à l'époque, la vitamine D active (*calcitriol*). Avant cela, les graves insuffisants rénaux présentaient une fonte osseuse extrême, vu que l'hyperparathyroïdie ne pouvait pratiquement pas être contrôlée sans parathyroïdectomie. Il est vrai que le calcitriol contrôle très bien l'hyperparathyroïdie, mais provoque facilement – par augmentation de la résorption intestinale de calcium et de phosphore – une hypercalcémie et une hyperphosphatémie favorisant ainsi la tendance à la calcification. La prétention qu'une inhibition de la sécrétion de PTH par des molécules de vitamine D₃ modifiées telles que le paricalcitol s'accompagne d'une tendance plus faible à l'hypercalcémie n'est pas bien confirmée.

La base de tout traitement est donc aujourd'hui encore la restriction en phosphore diététique. De nombreux aliments contiennent du phosphore «inutile», sous forme par exemple de phosphate de sodium, que contiennent la charcuterie, le cervelas et d'autres produits carnés comme agent conservateur. En plus d'éviter le phosphore inutile, la restriction phosphatée a ses limites vu que la teneur des aliments en phosphore est en étroite corrélation avec celle en protéines et qu'une diminution de l'apport de phosphore à moins de 40 mmol/jour (1000 mg par jour) est pratiquement impossible sans carence nutritionnelle en protéines. La restriction protéique ne fait plus partie du traitement des néphropathies depuis que nous savons que ses légers avantages dans le contrôle de la phosphatémie sont plus que réduits à néant par le risque beaucoup plus sérieux de carence protéique nutritionnelle. Une restriction en phosphore judicieuse et équilibrée ne peut être obtenue par la simple distribution de fiches et nécessite un conseil diététique individualisé, professionnel.

La seule possibilité d'atteindre des valeurs encore pratiquement normales de phosphore dans le sérum avec un apport de 40 mmol et une très mauvaise GFR consiste à donner des chélateurs du phosphore (tab. 3 ↩). Alors que dans les années 1980 la préférence était accordée à l'hydroxyde d'aluminium en raison de sa tolérance et de son efficacité apparemment bonnes, il ne peut actuellement être encore utilisé que sous contrôle très précis de la concentration sanguine d'aluminium, vu que les insuffisants rénaux éliminent mal l'aluminium ingéré et que des concentrations élevées provoquent des encéphalopathies («démence des dialysés»), une anémie microcytaire et une ostéopathie. Les chélateurs classiques du phosphore, bon marché, sont le carbonate et l'acétate de calcium. Le carbonate (tel qu'il est également utilisé dans les associations très répandues à la vitamine D non activée) n'est cependant pas idéal comme chélateur du phosphore car il a besoin d'être activé par le suc gastrique acide pour être efficace, et par mmol de phosphore chélaté il fournit nettement plus de calcium que l'acétate. L'acétate de calcium, le chélateur du phosphore de loin le plus utilisé, aux doses allant jusqu'à 6 g (15 capsules) par jour souvent nécessaires, peut lui aussi provoquer une hypercalcémie, surtout administré conjointement au calcitriol.

L'objectif de prévenir les calcifications artérielles et valvulaires cardiaques a fait que l'industrie a consacré d'énormes moyens au développement de chélateurs du phosphore sans calcium. Deux spécialités sont admises en Suisse, à savoir le sévélamer et le carbonate de lanthanum. Le sévélamer est un polymère non métallique qui dans quelques études a donné un ralentissement de la progression des calcifications artérielles [2, 3], mais dont la capacité de chélation est relativement faible dans l'importante mise en garde «chélation du phosphore par pilule» [4]. Le carbonate de lanthanum est quant à lui un chélateur du phosphore extrêmement efficace mais dont le seul inconvénient potentiel est que le gros cation lanthanum est lui aussi résorbé, mais en très faibles proportions. Après plus de 7 années d'expérience avec cette molécule, il n'y a cependant aucun rapport sur une toxicité significative.

Tableau 2. Influence des paramètres de l'équilibre calcium-phosphore-PTH par différentes options thérapeutiques.

Traitement	Calcium	Phosphore	PTH
Restriction du phosphore à 40 mmol/jour	=	↓	↓
Chélateurs du phosphore contenant du calcium	(↑)	↓	↓
Chélateurs du phosphore sans calcium	=	↓	(↓)
Calcitriol, paricalcitol	(↑)	(↑)	↓
Cinacalcet/parathyroïdectomie	↓	↑ pré-dialyse ↓ dialyse	↓ ↓
Dialyse, transplantation rénale	=	↓	(↓)

Tableau 3. Chélateurs du phosphore disponibles en Suisse.

	Teneur en Ca ⁺⁺	Problèmes	Chélation relative de phosphore par g de chélateur [3]
Acétate de calcium	25%	Charge de calcium Interactions du calcium (quinolones, etc.)	1,0
Carbonate de calcium	40%	Charge de calcium / interactions du calcium / à besoin de l'acidité gastrique pour être activé	1,0
Hydroxyde d'aluminium	–	Toxicité de l'aluminium (os, sang, SNC)	1,5
Sévélamer-HCl	–	Obstruction gastro-intestinale, acidose métabolique	0,75
Carbonate de lanthanum	–	Captation osseuse du lanthanum en traitement prolongé?	2,0

Une toute nouvelle option thérapeutique intéressante – toutefois uniquement chez les dialysés – consiste à inhiber directement la sécrétion de PTH par le calcimimétique *cinacalcet*. Alors que si les reins fonctionnent encore le cinacalcet provoque une *diminution* de la clairance du phosphore par une baisse de la PTH, et du même fait une augmentation indésirable de la phosphatémie, ce mécanisme n'existe pas chez les dialysés (la clairance rénale du phosphore est pratiquement nulle), ce qui fait que par inhibition de la fonte osseuse et de la résorption intestinale du calcium sous l'effet de la PTH, la calcémie et la phosphatémie diminuent de manière notable. Une première étude a également montré un effet bénéfique du traitement par cinacalcet sur la progression des calcifications des artères et valves cardiaques chez des dialysés [5].

Valeurs cibles et recommandations (tab. 4 ↩)

À la différence des anciennes recommandations K-DOQI (2003) [6], les nouvelles «KDIGO» (2009) [7] se réfèrent à la position socratique du «je sais que je ne sais rien» et recommandent pour les dialysés des taux de PTH 2–9 fois (sic!) sa norme supérieure (70 pg/ml, donc 140–630 pg/ml). Du fait qu'une augmentation de la mortalité a été constatée déjà avec une légère ascension de la phosphatémie en dessus de sa norme de 1,30 mmol/l, KDIGO propose une baisse du phosphore jusqu'à sa norme, ce qui correspond à une philosophie «la voie est le but», vu que dans l'insuffisance rénale terminale une véritable normalisation du phosphore ne peut être atteinte que par une «charge» intolérable de comprimés. La calcémie doit être maintenue dans ses normes ou presque,

de manière à ne pas stimuler davantage la parathormone (par l'hypocalcémie) d'une part, et de l'autre à ne pas supprimer durablement la PTH par l'hypercalcémie, ce qui pourrait provoquer une ostéopathie adynamique et des crises hypercalcémiques, jusqu'à la calciphylaxie tant redoutée. Du fait qu'il n'y a aucune possibilité d'agir directement sur le FGF-23, il n'y a encore aucune recommandation le concernant.

Attitude pratique (tab. 2)

Pour suivre chaque patient en insuffisance rénale aux stades 4 ou 5 (GFR <30 ml/min), il faut doser le calcium (+ albumine), le phosphore et l'iPTH, en général à intervalles de 3 à 6 mois. Si le phosphore augmente à >1,30 mmol/l et/ou l'iPTH dépasse sa norme supérieure, des interventions thérapeutiques sont indiquées qui, en raison de leur complexité, imposent la plupart du temps un soutien du spécialiste.

Traitement de l'hyperphosphatémie

La base du traitement est la *restriction de phosphore* à environ 40 mmol/jour (1000 mg), ce qui rend un conseil diététique professionnel indispensable en raison du risque de malnutrition protéique. Si cela ne suffit pas à normaliser la phosphatémie, les *chélateurs du phosphore* sont indiqués, l'acétate de calcium par grammes en première intention dans la très grande majorité des cas, aussi bien pour une question de coût que pour son influence bénéfique sur une légère hypocalcémie éventuellement présente.

Restriction et chélateurs de phosphore posent des exigences de haut niveau en matière de compréhension et de coopération des patients, qui jusqu'alors n'avaient

Tableau 4. Recommandations internationales pour les paramètres du métabolisme du calcium et du phosphore dans l'insuffisance rénale grave (stade 5).

	K-DOQI 2003	KDIGO 2009
Apport de calcium	Max. 1500 mg/j	–
Calcium	2,31–2,37 mmol/l	2,1–2,6 mmol/l
Phosphore	1,13–1,78 mmol/l	0,81–2,45 mmol/l
PTH	150–300 pg/ml	140–630 pg/ml

dû que s'habituer à prendre une quantité toujours plus grande d'antihypertenseurs. **Les chélateurs du phosphore ne sont efficaces que s'ils sont véritablement pris avec les repas**, le plus possible en fonction de la teneur en phosphore du repas. Ce qui d'une part sous-entend le repas subitement «conscient» et de l'autre toutes les collations qui doivent être «couvertes» par 1–2 capsules de chélateur en fonction de leur teneur en phosphore.

Les patients en insuffisance rénale aux stades 4 et 5 doivent également savoir qu'avec un apport de phosphore intestinal (par lavements contenant du glycérophosphate [Practoclyss®]) ou lors d'un nettoyage intestinal par voie orale anciennement utilisé avant les coloscopies contenant du phosphate de sodium en concentration élevée (Colophos®), de dangereuses hyperphosphatémies peuvent se produire avec calcification des reins et de la peau, et qu'ils doivent donc éviter ces applications.

Si le résultat ne peut être obtenu par une dose journalière d'acétate de calcium correspondant à env. 1,5 g de calcium élémentaire (c.-à-d. avec 6 g d'acétate de calcium = 12–15 capsules!), les conditions de la limitation suisse sont atteintes pour pouvoir prescrire les chélateurs du phosphore sans calcium sévéler ou carbonate de lanthanum à la charge des caisses maladie. S'ils ne suffisent pas non plus, il ne reste que l'augmentation «artificielle» de la filtration glomérulaire par dialyse ou transplantation. Chez les patients en hémodialyse, il s'agit de veiller à optimiser la clairance du phosphore, y compris par hémodiafiltration.

Traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire

Alors qu'avec la «prédialyse» (stades 3 et 4 de l'insuffisance rénale) nous visons généralement la normalisation de l'iPTH, des valeurs cibles plus élevées sont acceptables au stade 5 sous dialyse car il s'est avéré qu'une normalisation forcée à ce stade est très souvent la cause d'un «os adynamique» avec risque d'hypercalcémie. La première intervention est la baisse de la phosphatémie par restriction et/ou chélateurs du phosphore présentée ci-dessus. Il faut également corriger à titre préemptif le manque de vitamine D (inactive) extrêmement fréquent surtout chez les patients âgés, par exemple avec 6000 UI de vitamine D per os par semaine (ou 45 000 UI comme «traitement de choc» tous les 2–3 mois).

Si la baisse de la phosphatémie et la correction d'un déficit en vitamine D ne suffisent pas, et s'il n'y a ni hypercalcémie ni hyperphosphatémie, il est possible d'utiliser le *calcitriol*, une dose de 0,25 µg 3 fois par semaine étant

souvent suffisante. Dans l'insuffisance rénale, des doses >0,25 µg par jour ne sont que rarement tolérées à long terme sans hypercalcémie/hyperphosphatémie. Avec la baisse de la parathormone généralement en 1–2 mois, les surfaces actives de l'os se réduisent de plus en plus et le pouvoir tampon de l'os pour le calcium diminue, ce qui suite à l'augmentation de la résorption intestinale du calcium peut être à l'origine de graves hypercalcémies ou même du tableau redouté de la calciphylaxie. Des contrôles réguliers (calcium, phosphore, albumine et PTH) tous les 2–3 mois sont donc obligatoires.

Si le traitement de l'hyperparathyroïdie est limité par l'hypercalcémie, il est possible de remplacer le calcitriol par le paricalcitol, très nettement plus cher. Si sous calcitriol se produit une hyperphosphatémie (par augmentation de la résorption intestinale de phosphore) il faut la normaliser par chélateurs du phosphore ou réduire la dose de calcitriol.

Si chez les patients en prédialyse il n'est pas possible de maintenir la parathormone, le calcium et le phosphore dans des marges acceptables, il faut sérieusement envisager la dialyse avant le terme prévu ou la transplantation rénale préemptive.

Chez les dialysés ayant une hyperparathyroïdie avec hyperphosphatémie persistante, en plus de l'intensification de la dialyse il est indiqué de leur administrer le calcimimétique *cinacalcet*, qui comme décrit plus haut abaisse en même temps la phosphatémie et la calcémie. Après échec de ce traitement, la *parathyroïdectomie* (totale ou subtotale) est une option minimale invasive envisageable, efficace avec un bon rapport coût-efficacité, qui n'aggrave pas le pronostic des patients et améliore souvent très nettement leur bien-être.

Remerciement

Un cordial merci à Roland Jundt (Oberentfelden) qui a bien voulu faire la critique de du manuscrit du point de vue de l'interniste praticien.

Correspondance:

Prof. Andreas Bock
Abteilung Nephrologie Kantonsspital Aarau
Tellstrasse 15
CH-5001 Aarau
[andreas.bock\[at\]ksa.ch](mailto:andreas.bock[at]ksa.ch)

Références

- 1 Faul C, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest*. 2011;121(11):4394–8.
- 2 Chertow GM, et al. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2002;62:245–52.
- 3 Suki W, et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2007;72:1130–7.
- 4 Daugirdas J, et al. The phosphate binder equivalent dose. *Semin Dial*. 2011;24(1):41–9.
- 5 Raggi P, et al. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:1327–39.
- 6 National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(4 Suppl. 3):S1–201.
- 7 Kidney–Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention and Treatment of Chronic Kidney Disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2009;113:S1–130.