



Le problème phosphocalcique de l'insuffisant rénal chronique

Nouvelles possibilités thérapeutiques en Suisse

Andreas Bock^a, Gérald Keusch^b, Philippe Kress^c, Pierre-Yves Martin^d

^a Abteilung für Nephrologie, Kantonsspital Aarau

^b Abteilung für Nephrologie, Stadtspital Waid, Zürich

^c Biomedical Research and Communication, Glattbrugg

^d Département de Néphrologie, Hôpitaux Universitaires de Genève

Le problème phosphocalcique de l'insuffisant rénal chronique et ses conséquences

Quintessence

● L'hyperparathyroïdie secondaire (HPTS) survient précocément dans le cadre du développement d'une insuffisance rénale et entraîne en l'absence de traitement des complications graves, squelettiques (ostéodystrophie rénale) et extra-squelettiques (calcifications des parties molles, vaisseaux et valves cardiaques).

● Les taux sériques de calcium, des phosphates, le produit phosphocalcique et – dans une moindre mesure – le taux sérique de parathormone corréleront étroitement avec la morbidité et la mortalité des patients dialysés.

● Les directives K/DOQI de la «National Kidney Foundation» pour le métabolisme osseux sont les directives les plus largement acceptées en Suisse et sur le plan international pour le contrôle du métabolisme phosphocalcique chez les patients insuffisants rénaux chroniques. L'atteinte des valeurs cibles recommandées par la K/DOQI pour la calcémie, la phosphatémie et la parathormonémie permettent d'espérer une diminution de la morbidité et de la mortalité des patients insuffisants rénaux.

● Avec les moyens actuellement à disposition, l'atteinte des valeurs cibles K/DOQI pour l'ensemble des quatre paramètres du métabolisme osseux à la fois n'est possible (en Suisse comme sur le plan international) que dans 15% des cas au maximum. Le plus souvent l'atteinte de la valeur cible pour l'un des paramètres se fait aux dépens d'un autre.

● Cinacalcet, le premier calcimimétique pour le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire chez les patients dialysés, est le seul médicament disponible à ce jour qui permette

une diminution cliniquement efficace de la parathormone circulante avec une baisse simultanée de la calcémie, de la phosphatémie et du produit phosphocalcique.

Das Kalzium-Phosphat-Problem bei chronischer Niereninsuffizienz und seine Folgen

Quintessenz

● *Der sekundäre Hyperparathyreoidismus (SHPT) ist eine frühe Erscheinung im Verlauf einer chronischen Niereninsuffizienz und führt unbehandelt zu schwerwiegenden skelettalen (renale Osteodystrophie) und extra-skelettalen (Verkalkungen von Weichteilen, Gefässen und Herzklappen) Komplikationen.*

● *Die Serumphosphor- und Serumkalziumkonzentration, das Kalzium-Phosphat-Produkt und – in geringerem Mass – auch der Parathormonspiegel korrelieren eng mit der Morbidität und Mortalität von Dialysepatienten.*

● *Die Richtlinien der «Kidney Disease Outcomes Quality Initiative» (K/DOQI) der «National Kidney Foundation» für den Knochenstoffwechsel sind die international und in der Schweiz am besten akzeptierte Grundlage für die therapeutische Beeinflussung des Kalzium- und Phosphorstoffwechsels bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Vom Erreichen der von der K/DOQI empfohlenen Zielwerte für Kalzium, Phosphat und Parathormon (PTH) darf man sich eine Senkung der Morbidität und Mortalität der niereninsuffizienten Patienten erhoffen.*

● *Das Erreichen der in der K/DOQI propagierten Zielwerte für alle vier Knochenstoffwechselfparameter ist mit den momentan verfügbaren Mitteln sowohl weltweit als auch in*

der Schweiz bestenfalls in 15% der Fälle möglich. Oftmals gelingt das Erfüllen eines der Zielwerte nur auf Kosten eines anderen.

● *Cinacalcet, das erste Kalziummimetikum zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei dialysepflichtigen Patienten, ist das heute einzige verfügbare Medikament, das eine klinisch wirksame Reduktion des zirkulierenden Parathormons bei gleichzeitiger Senkung der Kalzium- und Phosphatspiegel sowie des Kalzium-Phosphor-Produkts ermöglicht.*

The calcium phosphate problem in chronic renal failure

Summary

● Secondary hyperparathyroidism (SHPT) is an early occurrence in the course of chronic renal failure which if untreated results in severe complications both skeletal (renal osteodystrophy) and extraskeletal (calcifications in soft tissue, blood vessels and heart valves).

● The serum phosphate and calcium concentrations, calcium-phosphate product and – to a lesser extent – the parathyroid hormone level correlate closely with morbidity and mortality in dialysis patients.

● The “Kidney Disease Outcomes Quality Initiative” (K/DOQI) guidelines for bone metabolism of the “National Kidney Foundation” are the internationally and, in Switzerland, most accepted basis for therapeutic action on calcium and phosphate metabolism in renal failure patients. If the K/DOQI recommended goals for calcium, phosphate and parathyroid hormone (PTH) levels can be attained there is real hope of lowering morbidity and mortality in renal failure patients.

* Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article dans le numéro 39 du «Forum Médical Suisse» ou sur internet sous www.smf-cme.ch.

* CME zu diesem Artikel finden Sie in der Nummer 39 des «Schweizerischen Medizin-Forums» oder im Internet unter www.smf-cme.ch.

● Both in Switzerland and worldwide attainment of the K/DOQI goals for all four bone metabolism parameters with the drugs so far available is possible in 15% of cases at best. Attainment of one goal is often possible only at the expense of another.

● Cinacalcet, the first calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients, is the only currently available drug to allow clinically effective lowering of circulating parathyroid

hormone with simultaneous reduction of calcium and phosphate levels and calcium-phosphate product.

Translation R. Turnill, MA

Introduction

La calcémie est physiologiquement maintenue dans une bande étroite de valeurs normales résultant d'une régulation fine indispensable au maintien de nombreux processus biologiques d'importance vitale. La régulation du métabolisme phosphocalcique est donc soumise à un contrôle particulièrement précis et complexe par le biais de la parathormone (PTH) et de la vitamine D activée (1-25 dihydroxycholecalciferol). Cette dernière, qui résulte de l'activation de la 1-25 hydroxy-vitamine D au niveau rénal, entraîne une augmentation de la résorption intestinale du calcium et des phosphates ainsi qu'une inhibition de la production de parathormone. La parathormone, synthétisée dans les glandes parathyroïdes, entraîne une augmentation de la libération du calcium et des phosphates contenus dans les os ainsi qu'une augmentation de la résorption phosphocalcique intestinale, cette dernière résultant d'un effet synergique avec une production accrue de vitamine D activée. De plus, la parathormone entraîne une augmentation de l'excrétion rénale des phosphates par diminution de leur résorption tubulaire et une augmentation de la résorption calcique rénale [1]. La sécrétion de parathormone est directement contrôlée par la calcémie par le biais du récepteur du calcium sérique qui a pu être cloné pour la première fois en 1993. La découverte des mécanismes qui modulent la sensibilité au calcium de ce calcium sérique a été décisive pour le développement de nouvelles molécules qui permettent de l'influencer de manière spécifique. Chez les patients insuffisants rénaux, le calcium n'est plus résorbé correctement par les reins et les quantités de 1-25 vitamine D synthétisées sont insuffisantes (ce qui entraîne de surcroît une diminution de l'absorption intestinale du calcium). De manière similaire, les phosphates sériques sont insuffisamment éliminés par les reins malades. Il en résulte une hypocalcémie relative et une hyperphosphatémie qui doivent toutes deux être compensées par le seul mécanisme de contrôle encore capable de le faire, la sécrétion de parathormone: une hyperparathyroïdie secondaire (HPTS) d'origine rénale se développe. Une telle hyperparathyroïdie secondaire apparaît tôt dans l'insuffisance rénale [2] et en l'absence de traitement elle entraîne chez la plupart des patients insuffisants rénaux des complications squelettiques (ostéodystrophie rénale) et extra-squelettiques

(calcifications des parties molles, vaisseaux et valves cardiaques) potentiellement graves [1, 3]. A l'occasion de la première session du «Swiss Nephrology Advisory Board», qui s'est tenue le 21 octobre 2004, les données épidémiologiques suisses de l'HPTS ont été résumées par le Professeur Pierre-Yves Martin de Genève et comparées aux résultats des études cliniques internationales. Le Professeur Andreas Bock d'Aarau a dressé un état des lieux sur l'atteinte des valeurs-cibles recommandées par la K/DOQI dans la routine quotidienne néphrologique clinique en Suisse et a comparé ces résultats avec les nouvelles valeurs-cibles recommandées par la K/DOQI [4]. Celle-ci a défini de nouvelles zones de valeurs à atteindre pour les paramètres du métabolisme osseux (PTH sérique, calcémie, phosphatémie et produit phosphocalcique), qui devraient permettre de diminuer la survenue et la gravité des complications squelettiques et cardiovasculaires de l'hyperparathyroïdie secondaire d'origine rénale. Le Docteur Keusch de Zurich a présenté les données scientifiques et les résultats de sa propre expérience avec le cinacalcet de la société Amgen, le premier calcimimétique susceptible de permettre d'atteindre ces nouvelles valeurs-cibles.

L'hyperparathyroïdie secondaire en Suisse


La prise de conscience de l'hyperparathyroïdie secondaire et de ses complications chez les patients dialysés en tant que l'un des facteurs prédictifs principaux de morbidité et de mortalité est sans cesse croissante. Les paramètres essentiels du métabolisme osseux (PTH sérique, calcémie, phosphatémie et produit phosphocalcique) ont été analysés dans de grandes études cliniques internationales multicentriques auprès d'échantillons représentatifs des patients et des centres de dialyse («Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study»; DOPPS I [1996-2001]: 8611 patients; DOPPS II [2002-2004]: 6864 patients) [5]. Les valeurs de PTH n'étaient dans la zone-cible que chez 21,4 (DOPPS I) et 26,2% (DOPPS II) des patients respectivement (tab. 1 ). Les valeurs-cibles pour la phosphatémie étaient atteintes chez 40,8, resp. 44,4% des patients et les valeurs-cibles de calcémie chez 40,5, resp. 42,5% des patients (DOPPS I vs. DOPPS II). Le produit phosphocalcique était dans la zone-cible chez

Tableau 1. Valeurs-cibles de la K/DOQI pour le métabolisme osseux chez les patients insuffisants rénaux de degré V (GFR <15 ml/min/1,73 m² ou dialyse).

<i>iPTH</i>	<i>Phosphates</i>	<i>Calcium</i>	<i>Produit phosphocalcique</i>
150–300 µg/ml	3,5–5,5 mg/dl	8,4–9,5 mg/dl	<55 mg ² /dl ²
16,5–33 µmol/L	1,1–1,8 mmol/L	2,1–2,4 mmol/L	<4,5 mmol ² /L ²

respectivement 56,6 et 61,4% des patients. Ces résultats étaient similaires dans tous les pays participants (France, Allemagne, Italie, Espagne, Angleterre, Japon et Etats-Unis). Seuls 23, resp. 28% des patients ont atteint les valeurs-cibles pour trois des quatre paramètres alors que seuls 4,6, resp. 5,5% des patients ont atteint l'ensemble des quatre valeurs-cibles [5]. De surcroît, ces études ont prouvé que les quatre paramètres étudiés étaient des facteurs prédictifs indépendants pour la mortalité, tant générale que cardiovasculaire. Ces résultats provenant d'études internationales peuvent maintenant servir de référence pour une comparaison avec les données suisses. Une étude de contrôle de qualité au design cross-sectionnel a été menée en mars 2001 dans 21 centres de dialyse de la Suisse de l'Ouest, auprès d'un collectif de 617 patients (62% de sexe masculin, âge moyen 64 ans). 90% des centres déterminaient la calcémie et la phosphatémie chez leurs patients selon un rythme mensuel. Les taux de parathormone n'étaient par contre déterminés deux fois par an que dans 75% des centres. En définissant le seuil de qualité de contrôle du métabolisme osseux dans un centre donné comme étant l'atteinte des valeurs-cibles pour le produit phosphocalcique par plus de 80% des patients qui y sont soignés, seuls 20% des centres participants atteignaient cet objectif. Ceci est d'autant plus édifiant que 98% des patients étaient traités par un chélateur des phosphates et qu'environ 50% d'entre eux prenaient des suppléments de vitamine D. Ceci correspond en tout point aux observations qui ont également été faites au niveau international.

En 2004, une analyse détaillée des résultats de l'hôpital universitaire de Genève a montré que les valeurs-cibles étaient atteintes chez 57% des patients pour la phosphatémie, chez 55% pour la calcémie, chez 80% pour le produit phosphocalcique et chez seulement 24% pour la PTH. Ces résultats sont comparables aux observations faites dans l'étude DOPPS, mais ne sauraient faire oublier que les valeurs-cibles pour l'ensemble des quatre paramètres n'ont été atteintes que par moins de 10% de l'ensemble des patients traités. Chez les patients dialysés pour insuffisance rénale chronique en Suisse, l'importance des troubles du métabolisme osseux est tout à fait comparable à celle observée dans d'autres pays. La mise en pratique des directives a montré ses limites tant au niveau international qu'en Suisse et a prouvé par là même que chez la majorité des patients l'objectif thérapeutique qui consiste à atteindre et à maintenir les quatre paramètres

du métabolisme osseux dans la zone des valeurs-cibles ne peut être atteint avec les moyens thérapeutiques actuellement à disposition. Les calcimimétiques sont les seuls médicaments connus à ce jour qui permettent une diminution des taux circulants de parathormone tout en diminuant à la fois la phosphatémie, la calcémie et le produit phosphocalcique. C'est pour cette raison qu'ils représentent un progrès longtemps attendu pour l'atteinte de ces valeurs-cibles.

Importance et possibilités d'appliquer les directives K/DOQI pour le métabolisme osseux chez les patients insuffisants rénaux en Suisse

Les directives K/DOQI pour le métabolisme osseux, publiées en 2003 par la «National Kidney Foundation» aux Etats-Unis, sont les directives les plus largement acceptées sur le plan international pour le métabolisme phosphocalcique chez les patients insuffisants rénaux chroniques [4]. Il est par conséquent important de bien comprendre les bases scientifiques qui étayent ces directives et d'estimer leurs possibilités d'application dans le cadre de la pratique néphrologique de manière réaliste (tab. 1).

Les valeurs-cibles définies pour la PTH reposent sur des tests de détermination de la PTH dite «intacte». Malgré leur nom et bien que les anticorps utilisés détectent les deux extrémités de la molécule de PTH, ils mesurent également des fragments de PTH plus courts, qui sont soit inactifs soit ont un effet antagoniste partiel (p.ex. le peptide 7-84). Les assays les plus récents, qui ne mesurent véritablement que la PTH active (1-84 *iPTH*), se réfèrent à la PTH dite «bio-intacte» ou «complète». Si la PTH est déterminée par ces nouveaux assays, les valeurs-cibles proposées doivent être divisées par deux (75 à 150 µg/ml). L'*iPTH* corrèle étroitement avec le taux de remodelage osseux: des valeurs basses indiquent un taux de remodelage bas (ostéodystrophie rénale adynamique), alors que des valeurs élevées sont typiques d'un taux de formation et de résorption osseuses élevé (fibro-ostéoclasie tunnelisante). La zone des valeurs-cibles recommandées est basée sur ces faits scientifiques. En raison de la résistance de l'os à la PTH observée chez les patients dialysés (insuffisance rénale chronique de degré V), ces valeurs correspondent à 2–4 fois les valeurs normales chez les sujets sains.

A l'encontre des autres paramètres du métabolisme phosphocalcique, la PTH ne corrèle quasiment pas avec la mortalité [6]. Ce n'est qu'en 2004, soit un an après la publication des directives qu'une analyse des données de 40 538 patients hémodialysés américains a finalement pu montrer qu'une PTH nettement augmentée (>900 µg/ml, soit plus de 10 fois la limite supérieure de la normale) s'accompagnait d'une lé-

gère augmentation du risque de mortalité [7]. Avec des valeurs de PTH augmentées de la sorte, on observe également une augmentation de l'incidence des hospitalisations en rapport avec des événements d'origine cardiovasculaire [7]. De plus, on a pu montrer que le taux de PTH suivait une faible corrélation linéaire (et non pas une corrélation en U) avec le taux d'hospitalisations pour fractures dans toute la bande des valeurs mesurées, ce qui renforce l'opinion de ceux qui considèrent qu'une ostéodystrophie adynamique due à une PTH particulièrement basse n'a pas d'implications pathologiques.

Au contraire de la PTH, les valeurs-cibles de la phosphatémie reposent sur une corrélation établie avec le risque de mortalité. Alors que des études plus anciennes avaient trouvé une augmentation de la mortalité uniquement à partir de valeurs des phosphates sériques de 2,1 mmol/L [6], l'analyse la plus récente évoquée plus haut [7] a montré une augmentation linéaire et significative de celle-ci à partir de valeurs de phosphates de 1,6-1,8 mmol/L. L'hyperphosphatémie est le facteur prédictif le plus important pour un risque de morbidité et de mortalité accru chez les patients dialysés [6, 7]. Il y a lieu d'attirer l'attention sur le fait que ces valeurs reposent sur des taux sériques mesurés avant hémodialyse, c'est-à-dire sur la valeur la plus élevée du cycle de dialyse.

En 2003, les valeurs-cibles recommandées pour la calcémie reposaient bien plus sur l'opinion des experts que sur des faits scientifiques solides. L'étude récemment publiée par Block et al. montrait pour la première fois que la calcémie corrigée pour l'albumine sérique corrélait de manière linéaire avec la mortalité et ce sur tout l'éventail des valeurs (de sorte qu'un calcium sérique bas pouvait être moins favorable qu'un calcium «normal» de 2,1 à 2,4 mmol/L) [7].

Les valeurs cibles pour le produit phosphocalcique reposent sur des résultats d'études connus depuis longtemps et qui montrent clairement qu'une augmentation du produit phosphocalcique s'accompagne d'une augmentation de la

mortalité et du risque de calcifications des tissus mous [6]. Il n'est pas surprenant qu'un produit phosphocalcique élevé reflète à la fois les effets délétères de l'hyperphosphatémie et de l'hypercalcémie [7].

Il n'est pas strictement prouvé par des études cliniques prospectives que le respect des valeurs-cibles de calcium, phosphates et PTH recommandées par la K/DOQI permettra effectivement de diminuer la morbidité et de la mortalité chez les patients dialysés. Toutefois, tout indique que cette hypothèse est très vraisemblable, de sorte que tous les efforts devraient être entrepris pour atteindre les valeurs-cibles de la K/DOQI.

Dans la pratique, la question qui se pose est celle de pouvoir véritablement atteindre ces valeurs-cibles. Les experts de la K/DOQI recommandent l'emploi de chélateurs des phosphates dans les cas où la phosphatémie ne peut être contrôlée par des mesures diététiques seules et postulent (sans disposer pour autant de faits scientifiques solides) qu'un apport journalier de 2000 mg de calcium-élément (dont 1500 mg proviendraient des chélateurs des phosphates) ne devrait pas être dépassé.

Avec un apport journalier (habituel, mais plutôt faible) de 1000 mg de phosphates par l'alimentation et avec trois séances de dialyse par semaine, le bilan reste excédentaire de 257 mg de phosphates par jour comme le montre le simple calcul dans le tableau 2.

Un bilan des phosphates équilibré ne peut donc être atteint que si 257 mg de phosphates sont quotidiennement fixés dans l'intestin par des chélateurs des phosphates. En considérant les capacités moyennes de fixation des chélateurs des phosphates et leur teneur respective en calcium, un bilan équilibré conforme aux recommandations de la DOQI ne peut être atteint que tout juste et à condition de prendre tous les jours 12 comprimés d'acétate de calcium, alors qu'il ne peut être atteint avec le carbonate de calcium ou l'hydroxyde d'aluminium. Le tableau 3 montre les relations quantitatives de la fixation des phosphates par le calcium-élément.

Tableau 2. Bilan de phosphates dans le corps.

Apport de phosphates par l'alimentation	1000 mg/j	7000 mg/semaine
Se retrouvent dans la circulation	60%	4200 mg/semaine
Soustraction par dialyse	800 mg par séance	2400 mg/semaine
Quantité résiduelle de phosphates excédentaires		1800 mg/semaine
Excédent de phosphates		257 mg/j

Tableau 3. Fixation des chélateurs des phosphates par calcium élémentaire.

	Part de calcium élémentaire	1500 mg correspondent à	Et fixent cette quantité de phosphates
Acétate de calcium	25%	6000 mg = 3 fois 4 cps	270 mg
Carbonate de calcium	40%	3750 mg = 3 fois 2 cps	146 mg
Hydroxyde d'aluminium	-	3 fois 2 cps (15 mg PO ₄ pour 400 mg)	68 mg

Les alternatives possibles sont:

- Meilleure élimination des phosphates par dialyse: les nouveaux dialyseurs à grande surface d'échange et le procédé d'hémodiafiltration permettent d'augmenter l'élimination des phosphates jusqu'à 50% lors d'une séance de dialyse de 4 heures. La quantité de phosphates qui doit être fixée par des chélateurs n'est alors plus que d'un tiers ou un quart de la quantité habituelle. Il en résulte une diminution de la charge calcique de l'organisme et un soulagement conséquent du patient en termes de nombre de comprimés à prendre quotidiennement.
- Restriction supplémentaire de la prise alimentaire de phosphates à 800 mg/j. Ceci n'est toutefois possible qu'à condition de diminuer l'apport quotidien en protéines. Une diminution de l'apport protéique est un facteur prédictif indépendant pour une mortalité accrue, ce qui risque de réduire à néant le bénéfice potentiel escompté. De plus, un tel régime est mal accepté par les patients et par conséquent mal suivi [2]. Chez des patients ayant un poids corporel élevé, une restriction de l'apport en phosphates à 1000 mg par jour correspond à un apport en protéines critiquement bas.
- Le nouveau chélateur des phosphates, le sevelamer, qui ne contient ni calcium ni aluminium, est intéressant pour le contrôle de la phosphatémie chez certains patients. La baisse des taux de phosphatémie et des valeurs du produit phosphocalcique atteinte dans le cadre des études cliniques reste toutefois inférieure à celle qui peut être atteinte avec l'acétate de calcium.


Les possibilités thérapeutiques actuelles ne permettent donc qu'un contrôle généralement incomplet des paramètres importants pour le métabolisme osseux. Les résultats obtenus chez 86 patients dialysés à l'hôpital cantonal d'Aarau et comparés aux valeurs-cibles de la K/DOQI peuvent être résumés comme dans le tableau 4 . Avec les traitements actuellement disponibles, l'atteinte des valeurs-cibles K/DOQI pour l'ensemble des quatre paramètres du métabolisme osseux est possible dans au mieux 15% des cas, et ce dans le monde entier. Le plus souvent, atteindre une valeur-cible signifie en avoir sacrifié une autre.

Tableau 4. Résultats obtenus chez 86 patients dialysés, comparés aux valeurs-cibles de la K/DOQI.

Paramètre	VM* ± SA (08/04)	V-c** atteint (02/04)	V-c atteint (08/04)
iPTH	165 ± 123	27%	28%
Phosphates	1,61 ± 0,45	63%	57%
Calcium	2,43 ± 0,19	62%	74%
Produit Ca-PO ₄	3,9 ± 1,1	72%	70%
tous les 4		12%	16%

* Valeur moyenne. ** Valeur-cible.

La mise sur le marché des calcimimétiques pour les patients avec insuffisance rénale sévère correspond donc à l'arrivée d'une approche thérapeutique supplémentaire longuement attendue, qui rendra certainement plus facile l'atteinte des valeurs-cibles pour le métabolisme osseux recommandées par la K/DOQI et contribuera, selon toutes les espérances, à diminuer la morbidité et la mortalité élevées chez ces patients.

Premières expériences en Suisse avec le calcimimétique cinacalcet chez les patients avec hyperparathyroïdie secondaire (HPTS)

L'atteinte des valeurs-cibles pour les paramètres du métabolisme phosphocalcique et la parathormone (PTH) recommandées par la K/DOQI signifie pour les patients atteints d'insuffisance rénale chronique une diminution des taux de mortalité et de morbidité qui vont de pair avec ces troubles. Le défi thérapeutique consiste à ramener et à maintenir toutes les valeurs dans la zone des valeurs-cibles et ce simultanément. Avec les moyens thérapeutiques actuellement à disposition, ceci n'est aujourd'hui possible que chez 15% des patients au mieux, en particulier en raison du fait que les effets des différentes approches thérapeutiques peuvent se neutraliser mutuellement:

- Un régime pauvre en phosphates peut diminuer la phosphatémie. Il favorise par contre, et à condition qu'il soit suivi par le patient, la survenue de signes en rapport avec une carence protéinique [3].
- La phosphatémie peut être diminuée par dialyse. Les patients dialysés devraient par contre suivre un régime riche en protéines, qui entraîne un bilan des phosphates positif [3].
- Les chélateurs des phosphates qui contiennent du calcium diminuent la phosphatémie et la PTH. Leur composante calcique est toutefois partiellement résorbée au niveau intestinal, ce qui peut entraîner une hypercalcémie et ce tout particulièrement en cas d'administration conjointe de vitamine D [3].

Le calcitriol permet une diminution efficace des taux de PTH sérique, au prix toutefois d'une augmentation de la résorption intestinale des phosphates et du calcium, s'accompagnant ainsi d'un risque d'aggravation de l'hyperphosphatémie et d'un risque d'hypercalcémie. De surcroît, le calcitriol peut entraîner une suppression exagérée de la sécrétion de PTH et être ainsi la cause d'une ostéodystrophie rénale adynamique [3]. Chez les patients qui présentent une HPTS résistante au traitement médicamenteux, une parathyroïdectomie est éventuellement indiquée [3]. Avant la mise sur le marché des calcimimétiques,

le contrôle du métabolisme phosphocalcique et de la parathormone représentait pour le médecin et pour son patient un jonglage permanent entre l'atteinte souhaitée des valeurs-cibles et le déclenchement de complications iatrogènes telles que l'hypercalcémie et l'hyperphosphatémie. La mise à disposition en Suisse du cinacalcet, le premier calcimimétique cliniquement efficace pour le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire chez les patients dialysés, permet pour la première fois une diminution cliniquement efficace des taux circulants de parathormone avec une diminution simultanée de la calcémie, de la phosphatémie et du produit phosphocalcique (fig. 1) [8].

Le cinacalcet augmente la sensibilité au calcium extracellulaire des récepteurs spécifiques du calcium qui sont présents à la surface des cellules principales des glandes parathyroïdes et font partie des régulateurs principaux de la sécrétion de la parathormone. Cette approche thérapeutique innovante permet pour la première fois la diminution directe et cliniquement efficace de la parathormone circulante ainsi que la diminution simultanée de la calcémie, de la phosphatémie et du produit phosphocalcique. Les résultats de la

première étude avec objectifs primaires cliniques ont été publiés en avril 2004 dans le «New England Journal of Medicine» [8]. Dans cette étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo 741 patients dialysés ont été inclus (PTH >300 µg/mL sous traitement conventionnel) et ont été traités pendant 26 semaines soit par cinacalcet (n = 371) soit par placebo (n = 370) afin de déterminer le profil d'efficacité, de tolérance et de sécurité du cinacalcet. Selon le protocole, la dose initiale de 30 mg par jour a fait l'objet d'une titration toutes les 3 semaines à 60, 90, 120 et 180 mg tant que les taux sériques de PTH restaient supérieurs à 200 µg/mL (21,2 µmol/L) et la calcémie supérieure à 7,8 mg/dl (1,95 mmol/L). Les résultats ont été comparés avec ceux du groupe de contrôle sous traitement conventionnel. La quasi-totalité des patients inclus était traitée avec un chélateur des phosphates et les deux tiers avec de la vitamine D active. Ce traitement est selon l'état actuel des connaissances le meilleur possible (tab. 5) [8].

Le cinacalcet a permis une correction stable et soutenue de l'hyperparathyroïdie secondaire dans la zone des valeurs-cibles recommandée par la K/DOQI, tout en permettant le contrôle simultané des taux de calcium, phosphore et du produit phosphocalcique. Les seuls effets indésirables qui sont survenus plus fréquemment que sous placebo étaient des nausées et des vomissements. Ceux-ci étaient en général peu sévères, passagers et limités à des épisodes isolés. En particulier, les hypocalcémies ne sont pas survenues plus fréquemment sous cinacalcet que sous placebo.

Les premières expériences effectuées avec le cinacalcet dans la pratique néphrologique quotidienne en Suisse ont pleinement confirmé les observations faites dans le cadre des études cliniques. Sept patients du département de néphrologie de l'Hôpital de Ville Waid à Zurich, âgés de 65 ans en moyenne, ont été traités par cinacalcet pendant une durée allant jusqu'à 3 mois. Tous les patients étaient préalablement traités avec des chélateurs des phosphates et de la vitamine D. Les valeurs de départ moyennes (\pm DS) étaient: iPTH 600 ± 317 µg/ml, calcium $2,5 \pm 0,15$ mmol/L, phosphates $2,0 \pm 0,4$ mmol/L et produit phosphocalcique $5,2 \pm 1,3$ mmol²/L². Tous les patients ont présenté une baisse moyenne significative des taux de PTH de l'ordre de 70%. Cette diminution était déjà obtenue au cours du premier mois de traitement et constatée lors de la première mesure de suivi et est restée acquise lors de toute la durée de suivi, c'est-à-dire pendant 3 mois. La calcémie et la phosphatémie ont été diminuées de 6% et le produit phosphocalcique de 19%. Chez la plupart des patients, une dose journalière de 30 mg était suffisante pour l'atteinte des valeurs-cibles. Deux patients ont signalé des nausées passagères en début de traitement.

Paramètres	Traitement	PO ₄	Ca	Produit Ca-PO ₄	iPTH
iPTH sérique	Vitamine D	↑	↑	↑	↓
Calcium sérique	Chélateurs des phosphates contenant du calcium	↓	↑	↘	↘
Phosphates sériques	Chélateurs des phosphates sans calcium	↓	→	↓	→
iPTH, calcium et phosphates	Calcimimétique	↓ -8,4% p < 0,001	↓ -6,8% p < 0,001	↓ -14,6% p < 0,001	↓ -43% p < 0,001

Figure 1.

Les possibilités thérapeutiques actuelles ne permettent pas le contrôle simultané de tous les paramètres de l'hyperparathyroïdie secondaire, sans exposer le patient à un risque accru en rapport avec une augmentation du calcium, des phosphates et du produit phosphocalcique. (Figure adaptée de Moe / Drueke [3] et Block et al. [8]).

Tableau 5. Résultats de la première étude avec objectifs primaires cliniques avec Cinacalcet (adaptée de Block et al. [8]).

Objectifs	CINACALCET (n = 371)	Placebo (n = 370)	Valeur de p
Atteinte de la valeur-cible de PTH von <250 µg/ml (objectif primaire)	43%	5%	<0,001
Diminution de la valeur moyenne de PTH d'au moins 30%	64%	11%	<0,001
Modification de la PTH sérique	- 43%	+ 9%	<0,001
Modification de la calcémie	- 6,8%	+ 0,4%	<0,001
Modification de la phosphatémie	- 8,4%	+ 0,2%	<0,001
Modification du produit phosphocalcique	- 14,6%	+ 0,5%	<0,001

Le profil d'efficacité et de sécurité du cinacalcet, connu par les grandes études cliniques, a donc pu être reproduit dans un petit collectif de patients en Suisse.

Conclusions

L'hyperparathyroïdie secondaire est, avec la phosphatémie, la calcémie et le produit phosphocalcique, un facteur prédictif important pour le risque de complications squelettiques et extra-squelettiques chez les patients insuffisants rénaux chroniques dialysés et un facteur causal pour une mortalité augmentée. Les possibilités

thérapeutiques actuelles permettaient le contrôle des paramètres du métabolisme phosphocalcique et de la parathormone chez 15% des patients au mieux. Avec le cinacalcet, le premier calcimimétique pour le traitement de l'HPTS chez les patients insuffisants rénaux chroniques dialysés, les néphrologues et les patients dialysés en Suisse disposent pour la première fois d'un traitement spécifique et efficace de l'HPTS qui permet de déplacer l'ensemble des paramètres définis par la K/DOQI vers les zones des valeurs-cibles recommandées.

Cette contribution scientifique a été soutenue par un Educational Grant d'Amgen Suisse.

Références

- 1 Trombetti A, Stoermann-Chopard, C. Ferrari S, Saudan P, Chevalley T, Binet I, et al. Prävention von Knochenkomplikationen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (1. Teil). Schweiz Med Forum 2003;3:260-6.
- 2 Martinez I, Saracho R, Montenegro J, Llach F. The importance of dietary calcium and phosphorous in the secondary hyperparathyroidism of patients with early renal failure. Am J Kidney Dis 1997;29:496-502.
- 3 Moe SM, Drueke TB. Management of secondary hyperparathyroidism: the importance and the challenge of controlling parathyroid hormone levels without elevating calcium, phosphorus, and calcium-phosphorus product. Am J Nephrol 2003;23:369-79.
- 4 Eknoyan G, Levin A, Levin NW (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.
- 5 Young EW, Akiba T, Albert JM, McCarthy JT, Kerr PG, Mendelssohn DC, et al. Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Am J Kidney Dis 2004;44(5 Suppl 3):S34-8.
- 6 Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. 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.
- 7 Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. J Am Soc Nephrol 2004;15: 2208-18.
- 8 Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, Turner SA, Avram MM, Suranyi MG, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. N Engl J Med 2004;350:1516-25.

Correspondance:
Pr Andreas Bock
Abteilung für Nephrologie
Kantonsspital
Tellstrasse
CH-5001 Aarau
andreas.bock@ksa.ch