Carbonate de lanthane (Fosrenol®)

Andreas Bock
Nephrologie, Kantonsspital Aarau

Mécanisme d'action

Dans le milieu acide de l'estomac, le carbonate de lanthane se lie au phosphate (*in vitro,* liaison d'env. 97%), formant ainsi du phosphate de lanthane insoluble et non absorbable [1]. Le médicament peut ainsi être utilisé comme chélateur du phosphate sans calcium en cas d'insuffisance rénale sévère afin d'abaisser les concentrations plasmatiques élevées de phosphate. De telles concentrations favorisent en effet les calcifications cardiovasculaires et probablement par ce biais, augmentent la morbidité et la mortalité cardiovasculaires chez les patients insuffisants rénaux.

Résultats

Plusieurs études ont démontré que le médicament entraînait une baisse des concentrations de phosphate. L'effet est dose-dépendant [2, 3]. Une baisse des concentrations sériques de phosphore de l'ordre de 0,7 à 1,0 mmol/l peut être atteinte grâce à une dose journalière de 750–1350 mg [2, 3]. En cas de posologie appropriée, l'efficacité du médicament est tout aussi bonne que celle du carbonate de calcium [4] ou du chélateur du phosphate sans calcium sévélamer; toutefois, par rapport au sévélamer, un nombre nettement plus faible de comprimés de carbonate de lanthane est nécessaire pour obtenir un effet similaire [5]. Des études à long terme ont montré que l'effet persistait durant au moins 12–24 mois [6, 7]; bien que le lanthane présente uniquement une absorption minime (biodisponibilité <0,002% [1]), sa prise engendre au cours de la 1re année une augmentation progressive des concentrations plasmatiques de lanthane atteignant env. 0,5 µg/l, mais les concentrations restent ensuite constantes pendant une période pouvant aller jusqu'à 6 ans [7, 8]. En cas d'insuffisance rénale terminale, le lanthane est avant tout éliminé par le foie (demi-vie moyenne de 52 heures) [9]. Des biopsies osseuses de patients atteints d'insuffisance rénale terminale, qui avaient été traités par carbonate de lanthane sur une période allant jusqu'à 4,5 ans, ont montré une lente augmentation de la concentration de lanthane dans les os; la concentration maximale mesurée était de 10 µg/g de poids corporel [10]. Après arrêt du médicament, la concentration diminuait d'env. 13% par an. Des études ayant évalué l'histologie osseuse sous traitement par lanthane ont montré un effet bénéfique, voire aucun effet, sur les os [11, 12]; par ailleurs, la fréquence des fractures est faible sous traitement par lanthane [8].

D'une manière générale, le carbonate de lanthane est bien toléré; certains patients développent des symptômes gastro-intestinaux. En cas de prise à long terme sur une durée de 6 ans, aucune toxicité hépatique n'a été observée [7].

Intérêt par rapport à d'autres médicaments

Un grand avantage du carbonate de lanthane réside dans son effet chélateur du phosphate sans calcium. Ainsi, dans des études comparatives, il a plus rarement donné lieu à des hypercalcémies par rapport à des chélateurs du phosphate contenant du calcium [7, 13]. Concernant la notion de «liaison au phosphate par gramme de substance administrée», qui est essentielle pour les patients, le carbonate de lanthane est plus efficace que tous les autres chélateurs du phosphate actuellement utilisés; la capacité relative de liaison au phosphate s'élève à 0,75 pour le sévélamer, à 1,0 pour l'acétate de calcium et à 1,2 pour le carbonate de lanthane [14]. Seul l'hydroxyde d'aluminium (Phosphonorm®) serait encore plus efficace par gramme administré (capacité relative de liaison de 1,5), mais il n'est utilisable que de manière très limitée en raison du risque de toxicité de l'aluminium. Dès lors, le carbonate de lanthane apporte un bénéfice clinique pertinent en termes de nombre de comprimés à prendre.

Remarques critiques

Tant que des résultats à long terme supplémentaires ne seront pas disponibles, l'accumulation du lanthane dans l'os reste un problème potentiel. Néanmoins, après arrêt du médicament, le lanthane est éliminé par voie hépatique [9].
Contrairement au sévélamer, qui est la première substance de la classe des chélateurs du phosphate sans calcium, les fabricants du carbonate de lanthane n'ont pas présenté d'études montrant un effet bénéfique sur des critères de jugement «durs» (mortalité) ou sur des marqueurs de substitution pertinents (calcification). Ainsi, l'administration du carbonate de lanthane repose exclusivement sur son influence sur des paramètres de substitution (calcium et phosphore).
Un cas d'intoxication présumée au lanthane (état confusionnel avec hypotension artérielle) a été rapporté après un traitement de 18 mois par carbonate de lanthane à la dose de 3750 mg par jour [15]. Les manifestations cliniques ont régressé après arrêt du traitement;

L'auteur ne déclare aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêts en relation avec cet article.

les concentrations de lanthane mesurées un peu plus tard dans le plasma et dans le liquide céphalo-rachidien étaient respectivement de 49 et de 33,85 µg/l, ce qui est environ 100 fois plus élevé que les valeurs moyennes dans les études réalisées en vue de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché. Le patient souffrait de malnutrition et avait une hypertension portale de cause inconnue. Il est supposé que le lanthane absorbé a atteint la circulation en contournant le foie via des shunts porto-systémiques. Ce cas devrait inviter à la prudence lors de l'administration de lanthane chez ce type de patients.

Prix, autorisation de mise sur le marché, administration

En Suisse, le carbonate de lanthane (Fosrenol®) a été autorisé comme chélateur du phosphate en 2008. Il est actuellement spécifié que le médicament peut uniquement être utilisé lorsqu'il est impossible de maintenir le produit phosphocalcique <4,4 $mmol^2/l^2$ avec un médicament à base de calcium et une dose de calcium élémentaire ≤1,5 g. Cette dernière correspond à la quantité impressionnante de 16 gélules de 400 mg d'acétate de calcium! Comme beaucoup de limitations, celle-ci est également obsolète et elle n'est plus spécifique: les valeurs limites pour le produit phosphocalcique et pour l'apport maximal «autorisé» de calcium élémentaire (1,5 g) sont issues des recommandations K/DOQI publiées en 2003 [16]. Des recommandations plus récentes s'opposent à la «construction mathématique du produit phosphocalcique» et préconisent de normaliser séparément le calcium et le phosphate [17].

Le carbonate de lanthane est disponible en comprimés à mâcher de 250, 500, 750 et 1000 mg. Pour les patients qui préfèrent broyer le médicament et le mêler à la nourriture, le fabricant met à disposition en pharmacie un petit mortier. Pour obtenir une chélation optimale du phosphate, le médicament doit être pris avec un repas ou immédiatement après. La dose journalière usuelle est de l'ordre de 1,5 g (deux comprimés à 750 mg), ce qui représente un coût de traitement non anodin de 7 à 9 francs.

Correspondance:
Prof. Andreas Bock
Chefarzt Nephrologie
Kantonsspital Aarau
Tellstrasse 15
CH-5001 Aarau
andreas.bock[at]ksa.ch

Références

1 Shire US Inc. Fosrenol® US Prescribing Info (online): Verfügbar auf: http://pi.shirecontent.com/PI/PDFs/Fosrenol_USA_ENG.pdf.
2 Finn WF, Joy MS, Hladik G. Efficacy and safety of lanthanum carbonate for reduction of serum phosphorus in patients with chronic renal failure receiving hemodialysis. Clin Nephrol. 2004; 62(3):193–201.
3 Shigematsu T, and the Lanthanum Carbonate Research Group. Lanthanum carbonate effectively controls serum phosphate without affecting serum calcium levels in patients undergoing hemodialysis. Ther Apher Dial. 2008;12(1):55–61.
4 Shigematsu T, and the Lanthanum Carbonate Group. Multicenter prospective randomized, double-blind comparative study between lanthanum carbonate and calcium carbonate as phosphate binders in Japanese hemodialysis patients with hyperphosphatemia. Clin Nephrol. 2008;70(5):404–10.
5 Sprague SM, Ross EA, Nath SD, et al. Lanthanum carbonate vs. sevelamer hydrochloride for the reduction of serum phosphorus in hemodialysis patients: a crossover study. Clin Nephrol. 2009;72(4): 252–8.
6 D'Haese PC, Spasovski GB, Sikole A, et al. A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol®) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. Kidney Int. 2003;63 Suppl. 85:S73–8.
7 Finn WF, on behalf of the SPD 405–307 Lanthanum Study Group. Lanthanum carbonate versus standard therapy for the treatment of hyperphosphatemia: safety and efficacy in chronic maintenance hemodialysis patients. Clin Nephrol. 2006;65(3):191–202.
8 Hutchison AJ, Barnett ME, Krause R, et al. Long-term efficacy and safety profile of lanthanum carbonate: results for up to 6 years of treatment. Nephron Clin Pract. 2008;110(1):c15–23.
9 Damment SJP, Pennick M. Clinical pharmacokinetics of the phosphate binder lanthanum carbonate. Clin Pharmacokinet. 2008;47(9): 553–63.
10 Bronner F, Slepchenko BM, PennickM, et al. A model of the kinetics of lanthanum in human bone, using data collected during the clinical development of the phosphate binder lanthanum carbonate. Clin Pharmacokinet. 2008;47(8):543–52.
11 D'Haese PC, Spasovski GB, Sikole A, et al. A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol®) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. Kidney Int. 2003;63 Suppl. 85:S73–8.
12 Malluche HH, Siami GA, Swanepoel C, et al. Improvements in renal osteodystrophy in patients treated with lanthanum carbonate for two years. Clin Nephrol. 2008;70(4):284–95.
13 Hutchison 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 Clin Pract. 2005;100(1): c8–19.
14 Daugirdas J, et al.: The Phosphate Binder Equivalent Dose. Seminars in Dialysis. 2011;24(1):41–9.
15 Fraile P, Cacharro LM, Garcia-Cosmes et al. Encephalopathy caused by lanthanum carbonate. NDT plus. 2011;4:192–4.
16 KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis. 2003;42(4) Suppl 3.
17 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention and Treatment of Chronic KidneyDisease–Mineral and Bone Disorder (CKD–MBD). Kidney Int. 2009;76 Suppl. 113.