Swiss Expert Meeting in Nephrology sur les troubles minéraux et osseux de la maladie rénale chronique

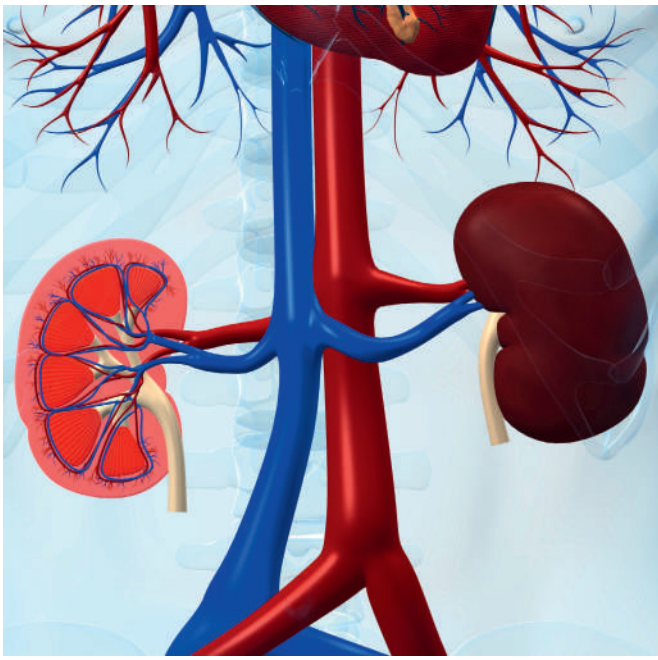
«TMO-MRC: Que faire lorsque les preuves manquent?»

Andreas H. Bock[a], Andreas W. Jehle[b], Andreas Fischer[c], Stefan Farese[d], Andreas D. Kistler[e], Georg Meffert[f], Carlo Schönholzer[g], Rebekka Müller[h], David Spirk[h], Patrice Ambühl[i]

[a] Abteilung Nephrologie, Kantonsspital Aarau; [b] Klinik für Transplantationsimmunologie und Nephrologie, Universitätsspital Basel; [c] Abteilung Nephrologie, Luzerner Kantonsspital, Luzern, Sursee, Wolhusen; [d] Abteilung Nephrologie, Bürgerspital Solothurn; [e] Abteilung Nephrologie, Kantonsspital Frauenfeld; [f] Abteilung Nephrologie, Hirslanden Kliniken, Bern; [g] Servizio di Nefrologia, Ospedale Regionale di Lugano; [h] Medizinische Abteilung, Sanofi-Aventis (Schweiz) AG, Vernier; [i] Institut für Nephrologie, Stadtspital Waid, Zürich

Introduction

Les auteurs du présent article se sont réunis le 23 janvier 2014 à Berne à l'occasion du premier Swiss Expert Meeting in Nephrology (SEMINER) intitulé «TMO-MRC: Que faire lorsque les preuves manquent?». Le SEMINER visait un échange sur des thèmes issus du domaine des TMO-MRC (troubles minéraux et osseux de la maladie rénale chronique), pour lesquels, faute de preuves, aucune préconisation n'existe dans les directives néphrologiques. Chaque auteur avait préalablement reçu une question d'une grande pertinence pratique à approfondir et était invité à préparer une brève présentation à ce sujet. Les présentations ont été données sous forme d'exposés interactifs de stimulation et ont servi de base aux discussions. La suite de cet article présente l'opinion des auteurs concernant les huit cercles thématiques traités, non répertoriés dans les recommandations.



Question 1: Donnez-vous des recommandations diététiques aux patients atteints de MRC de stade 4 (tab. 1) et présentant des taux de phosphate à la limité supérieure de la normale ou légèrement accrus?

Contexte

Les ouvrages de référence fournissent des indications claires concernant le rapport entre les taux de phosphate sérique et la mortalité (cardiovasculaire) en cas de MRC [1, 2]. Toutefois, la plupart des données sont exclusivement issues d'études de cohorte, de sorte que les preuves d'un lien de causalité font défaut. La question se pose ainsi de savoir si un bénéfice clinique peut être attendu de mesures visant à abaisser les taux de phosphate. Les experts ont discuté de la pertinence du taux de phosphate sérique en tant que marqueur des TMO-MRC et ont jugé la parathormone (PTH) et le facteur de croissance des fibroblastes 23 comme étant probablement de meilleurs marqueurs, car plus sensibles. Ces substances pointent en effet vers un déséquilibre minéral dès les stades précoces de la MRC, tandis que des mécanismes régulateurs peuvent maintenir le taux de phosphate sérique dans la norme encore longtemps jusqu'au stade 4 de la MRC.

Andreas H. Bock

Bilan

Chez les patients atteints de MRC de stade 4 et présentant des taux de phosphate à la limite supérieure de la normale, les auteurs considèrent qu'il convient de conseiller une alimentation limitée en phosphate lorsque le taux de PTH se trouve deux à trois fois supérieur à la norme, et ce après correction d'une éventuelle carence en vitamine D. Il faut alors tenir particulièrement compte du risque de malnutrition en cas de régime fortement réduit en phosphate. C'est pourquoi la consultation doit mettre surtout l'accent sur la «qualité» des sources de phosphate. Les phosphates «de mauvaise qualité», par ex. les stabilisateurs (phosphate de sodium) contenus dans les produits congelés ou préparés industriellement, doivent être particulièrement évités. Au vu du manque d'études prospectives contrôlées avec des critères d'évaluation solides, les auteurs ont renoncé à émettre une recommandation générale relative à un traitement précoce par chélateur de phosphate associé à une alimentation limitée en phosphate.

Tableau 1: Classification des stades de la maladie rénale chronique (MRC). Selon les KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease.

Stade	Débit de filtration glomérulaire DFG (ml/min/1,73 m²)	Description
1	≥90 et albuminurie	Lésions rénales
2	60–89	Insuffisance rénale légère
3	30–59	Insuffisance rénale moderée
4	15–29	Insuffisance rénale sévère
5	<15 (ou dialyse)	Insuffisance rénale terminale

Question 2: Quelles sont les indications et conséquences d'une mesure de la 1,25-OH-vitamine D_3?

Contexte

La 1,25-OH-vitamine D_3 (calcitriol) est la forme hormono-active de la vitamine D, dont la concentration est déjà abaissée relativement tôt dans le cadre d'une MRC. L'un des traitements les plus souvent prescrits contre les TMO-MRC consiste en une substitution de la 1,25-OH-vitamine D_3. Il semblerait donc logique de se référer à la mesure du taux de 1,25-OH-vitamine D_3 pour le diagnostic précoce de TMO-MRC et comme aide à la prise de décision thérapeutique. Le fait que la 1,25-OH-vitamine D_3 (contrairement à la 25-OH-vitamine D_3 souvent déterminée) ne soit présente qu'en très faible concentration, que sa demi-vie soit très courte et la mesure non standardisée, de sorte que les mesures varient fortement et les «mesures normales» n'existent pas pour les patients atteints de MRC, s'oppose toutefois à la mesure routinière de la 1,25-OH-vitamine D_3. Les auteurs ont discuté du bénéfice d'une éventuelle mesure de 1,25-OH-vitamine D_3 chez les patients atteints de MRC et dialysés en s'appuyant sur des exemples de cas et en sont arrivés à la conclusion qu'une mesure de la 1,25-OH-vitamine D_3 n'influencerait dans aucun des cas examinés la décision thérapeutique pratique.

Résumé

Conformément à la directive KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome) relative aux TMO-MRC émise en 2009, les auteurs recommandent de mesurer le taux de 1,25-OH-vitamine D_3 uniquement dans des cas tout à fait exceptionnels.

Question 3: Qui doit gérer le bilan phosphocalcique en cas de MRC de stade 4/5?

Contexte

Les processus de calcification contribuant à la mortalité cardiovasculaire, qui surviennent au niveau de la média vasculaire, des valves cardiaques et d'autres tissus, commencent en phase de prédialyse lorsque le patient ne présente aucun signe clinique et est souvent encore traité par le médecin de famille. Ce dernier pourrait-il ainsi gérer l'équilibre phosphocalcique? Les experts estiment toutefois les rapports cliniques entre le bilan phosphocalcique et la morbidité associée chez les patients atteints de MCR de stade 4/5 comme étant extrêmement complexes. Les médicaments employés, comme par exemple le calcitriol, provoquent de nombreux effets indésirables et exigent une certaine expérience dans la gestion thérapeutique, nécessitant des contrôles spéciaux en cas de MCR de stade 4/5. Cette prise en charge s'avère difficile pour les médecins de famille sans expérience spécifique, d'autant plus que les directives actuelles (KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD) ne fournissent que peu d'aide à l'orientation.

Bilan

Les auteurs s'accordent pour dire que le traitement du bilan phosphocalcique chez les patients atteints de MCR de stade 4/5 doit être effectué par le néphrologue ou du moins en étroite collaboration avec celui-ci.

Question 4: Quelles sont les indications pour des chélateurs de phosphate sur base calcique versus non calciques?

Contexte

Les preuves du bénéfice clinique (en termes de morbidité et mortalité) d'un abaissement du phosphate sérique à l'aide d'un chélateur de phosphate chez les patients atteints de MCR ne nécessitant pas de dialyse sont incomplètes. Jusqu'à présent, seules deux études réalisées par Russo et al. [3] et Di Iorio et al. [4] ont été publiées pour cette population de patients. Chez les patients sous dialyse, il existe plusieurs études ayant évalué l'efficacité sur la mortalité des chélateurs du phosphate sur base calcique par rapport aux chélateurs non calciques. Ces études ont presque exclusivement pour objet le sévélamer, un chélateur du phosphate non calcique à base de polymères. La première étude de mortalité réalisé par Block et al. a montré une réduction à la limite du significatif de la mortalité dans le bras sous sévélamer; la différence devenait statistiquement significative après ajustement de plusieurs variables ($p = 0{,}016$) [5]. La plus grande étude de mortalité réalisée par Suki et al. n'a pu mettre en évidence aucune réduction significative de la mortalité dans le collectif total [6]. Les nouveaux travaux menés par Di Iorio et al., suggérant une amélioration des résultats chez les patients atteints de MCR [4] et chez les patients dialysés [7] due à des chélateurs non calciques du phosphate, ne sont pas non plus conclusifs: dans [4], aucune analyse de la population «en intention de traiter» n'a été effec-

tuée et dans [7], l'effet était potentiellement imputable à un meilleur contrôle de la phosphatémie et non pas à «l'absence de calcium» dans le chélateur du phosphate. En outre, aucune des études mentionnées plus haut ne prend en compte l'influx de calcium potentiel provoqué par le dialysat (normocalcémique) chez les patients hypocalcémiques, et ce durant les premières heures de la dialyse. Cela pourrait potentiellement réduire l'effet favorable des chélateurs du phosphate non calciques. Il pourrait alors être judicieux d'adapter la concentration de calcium du dialysat, bien que le fondement d'une telle recommandation fasse défaut, puisque l'influx de calcium est difficile à mesurer et qu'il agit également de manière protectrice contre les baisses de pression artérielle.

Par ailleurs, les études ne distinguent pas les «calcifiers» des «non-calcifiers» (degré de calcification des artères en début de dialyse), bien que cette distinction pourrait être un facteur hautement significatif pour la survie. Une identification des «calcifiers» est possible à l'aide d'une radiographie latérale de l'abdomen. Dans une étude, le sévélamer a augmenté la concentration de la protéine fétuine-A [8], inhibiteur puissant de la calcification vasculaire, ce qui pourrait expliquer la faible progression des calcifications observée. Dans une métaanalyse actualisée de Jamal et al. [9], résumant onze études randomisées réalisées auprès de patients atteints de MCR et dialysés, le traitement par chélateurs non calciques du phosphate était, pour une diminution similaire du taux de phosphate, associé à un bénéfice de survie tout juste significatif de 22% et à une calcification plus faible des artères coronaires. Même si cette métaanalyse suggère un éventuel avantage des chélateurs non calciques du phosphate, il est possible que des études ne montrant aucun bénéfice des chélateurs non calciques du phosphate n'aient pas été publiées et que d'autres études soient nécessaires.

Bilan

Au vu des données peu conclusives, les experts renvoient, en ce qui concerne le choix du chélateur de phosphate, aux directives K/DOQI (The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) et KDIGO qui suggèrent de limiter la dose de chélateurs du phosphate sur base calcique en cas d'hypercalcémie, de calcifications vasculaires, de maladie osseuse adynamique et de faible taux de PTH. Les auteurs utiliseraient plus souvent des chélateurs non calciques du phosphate si ceux-ci n'étaient pas considérablement plus onéreux.

Question 5: Les chélateurs du phosphate aluminiques ont-ils encore leur place?

Contexte

Les chélateurs aluminiques du phosphate étaient auparavant souvent utilisés en raison de leur haute efficacité, jusqu'à ce que leur potentiel toxique soit reconnu. L'aluminium est faiblement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal mais, en cas d'insuffisance rénale, peut s'accumuler dans les organes et les tissus et provoquer encéphalopathie, ostéomalacie et anémie microcytaire. C'est pourquoi les directives K/DOQI et KDIGO déconseillent unanimement l'utilisation à long terme de chélateurs aluminiques du phosphate. Par le passé, de graves cas d'intoxication à l'aluminium ont été décrits principalement après contamination du dialysat par l'aluminium. Dans des conditions normales, l'absorption d'aluminium n'engendre pas ou peu souvent un taux sérique toxique >1,5 µM/l; toutefois cela peut être différent chez les enfants ou en cas de prise concomitante de médicaments à base de citrate. Les arguments en faveur de l'utilisation de chélateurs aluminiques du phosphate sont une bonne tolérance favorisant l'observance, une bonne efficacité et un faible prix. Néanmoins, la question relative à un taux d'aluminium «sûr» reste sujette à controverse. Hutchinson n'a pas été en mesure de recommander une dose d'aluminium «sûre» [10]. Il convient également de prendre en considération le fait qu'en cas d'intoxication à l'aluminium, le traitement de secours à base d'agent chélatant employé provoque des effets indésirables considérables.

Bilan

Les experts préconisent une prescription restrictive des chélateurs aluminiques du phosphate. En cas d'utilisation, il convient de surveiller le métabolisme osseux et le taux sanguin et d'informer de manière répétée les patients sur l'interaction avec le citrate. En raison de ces problèmes, les chélateurs aluminiques du phosphate ne sont encore prescrits que par une partie des auteurs.

Question 6: Quel est le rôle du bilan magnésique?

Contexte

Diverses études réalisées auprès d'humains et d'animaux montrent l'effet protecteur d'une concentration sérique élevé de magnésium contre les calcifications vasculaires. Des études d'observation de cohorte suggèrent par ailleurs une réduction de la mortalité cardiovasculaire et globale chez les patients atteints de MRC et également chez ceux sous dialyse (voir revue [11]). Il n'existe toutefois aucune étude randomisée contrôlée relative à l'influence de la concentration de magnésium sur des critères cliniques solides. Ainsi, le taux de magnésium sérique optimal chez le patient dialysé n'est pas clairement défini, pas plus que la forme galénique optimale. Outre l'administration orale de magnésium, un apport

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

par le dialysat est envisageable chez les patients dialysés. Il convient alors d'employer un dialysat présentant des concentrations de magnésium de 0,5–0,75 mmol/l.

Bilan

Aucune recommandation relative à un taux optimal de magnésium n'est actuellement possible. Cette problématique doit être examinée dans des études cliniques.

Question 7: Quelles sont les indications pour l'utilisation sélective du cinacalcet, d'activateurs du RVD et de leur association?

Contexte

En cas d'hyperparathyroïdie secondaire (HPTs), il existe, outre la restriction ou l'élimination du phosphate par dialyse, trois préparations inhibant la sécrétion de PTH: l'activateur du récepteur de la vitamine D (RVD) calcitriol (vitamine D active) est généralement employé en premier lieu pour le traitement, mais peut, en raison de son action sur les récepteurs intestinaux de la vitamine D, entraîner une augmentation de l'absorption du calcium et une hypercalcémie. L'activateur du RVD paricalcitol, également disponible, se distingue du calcitriol par une stimulation plus faible de l'absorption intestinale du calcium [12]. Le calcimimétique cinacalcet inhibe directement la sécrétion de PTH et abaisse ainsi secondairement le taux de calcium sérique. Le cinacalcet est uniquement autorisé pour le traitement de patients dialysés. Chez les patients en prédialyse, le cinacalcet provoque hypocalcémie et hyperphosphatémie. Etant donné que les valeurs du taux de PTH ne peuvent être amenées dans la zone cible par simple monothérapie que chez peu de patients, les principes actifs sont souvent administrés en association. De même, dans l'étude EVOLVE (Evaluation Of Cinacalcet Hydrochloride Therapy to Lower Cardiovascular Events), un peu plus de la moitié des patients du bras sous substance active a été traitée concomitamment par cinacalcet et vitamine D active [13].

Bilan

Chez les patients atteints de MCR de stade 4/5, les auteurs recommandent de traiter en premier lieu la HPTs en normalisant le taux de phosphate (régime ± chélateur du phosphate), puisque le phosphate constitue un déclencheur essentiel de la sécrétion de PTH. Si le taux de PTH ne peut pas être suffisamment contrôlé par ce moyen, il convient d'utiliser du calcitriol sous surveillance étroite du calcium sérique (si possible du calcium ionisé). Si les valeurs de calcium augmentent, il est possible de passer d'un chélateur du phosphate calcique à un chélateur du phosphate non calcique ou de remplacer le calcitriol par du paricalcitol. Le cinacalcet peut être employé chez les patients dialysés comme alternative de valeur équivalente ou en cas d'augmentation persistante du taux de PTH.

Question 8: Faut-il traiter l'hypophosphatémie après une transplantation rénale?

Contexte

Plus de 90% des patients bénéficiant d'une transplantation rénale présentent une hypophosphatémie (Pi <0,6 mmol/l) pendant la phase post-transplantation précoce. Durant cette phase aiguë, une substitution par phosphate «neutre» (par ex. Phoscaps®) entraîne une amélioration de l'homéostasie acido-basique et une augmentation des liaisons ATP et de phosphodiester au niveau du phosphate musculaire [14]. Lors d'une administration de phosphate, il convient toutefois de tenir compte du fait qu'en grande quantité, le phosphate est susceptible d'endommager les tubules rénaux et d'exacerber une HPTs existante.

Bilan

En raison des effets positifs sur l'homéostasie acido-basique et sur l'homéostasie musculature, les experts préconisent d'envisager le traitement précoce d'une hypophosphatémie (valeur Pi <0,6 mmol/l) par phosphate «neutre» per os. D'autres études cliniques seraient ici souhaitables. En revanche, en cas d'hypophosphatémie chronique durant la phase post-transplantation avancée, il convient de rechercher et traiter d'autres causes, notamment une HPT tertiaire.

L'essentiel pour la pratique

Pour résumer, les discussions exposées ici, concernant des problèmes thérapeutiques significatifs issus du domaine des TMO-MRC, mais non couverts par les recommandations, montrent nettement le manque de preuves confirmées. Lors de la prise de décision thérapeutique malgré tout inévitable, il est donc particulièrement crucial de connaître le pour et le contre, de prendre en compte la situation individuelle du patient et de vérifier les répercussions de la décision à l'aide d'une surveillance adaptée.

Rôle des auteurs
A. Bock, A. Jehle, A. Fischer, St. Farese, A. Kistler, G. Meffert, C. Schönholzer et P. Ambühl ont préparé les supports de discussion, formulé les prises de position et rédigé l'article. D. Spirk et R. Müller (collaborateurs de Sanofi-Aventis Suisse AG, Vernier) ont conçu et organisé la réunion, et soutenu la rédaction de l'article sans en influencer le contenu.

Disclosure statement
L'idée et l'infrastructure de cet article proviennent de la société Sanofi, qui n'a toutefois influencé d'aucune manière la discussion. Le coauteur PA reçoit un unrestricted educational grant de Sanofi-Aventis.

Photo de couverture
© Sebastian Kaulitzki | Dreamstime.com

Références
La liste complète et numérotée des ouvrages de référence se trouve en annexe de l'article en ligne sur www.medicalforum.ch.

Literatur / Références

1 Mc Govern AP, de Lusignan S, van Vlymen J, Liyanage H, Tomson CR, Gallagher H, et al. Serum phosphate as a risk factor for cardiovascular events in people with and without chronic kidney -disease: a large community based cohort study. PLoS ONE. 2013;8(9):e74996.

2 Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, Pellegrini F, Craig JC, Elder GJ, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2011;305(11):1119–27.

3 Russo D, Miranda I, Ruocco C, Battaglia Y, Buonanno E, Manzi S, et al. The progression of coronary artery calcification in predialysis patients on calcium carbonate or sevelamer. Kidney Int. 2007;72(10):1255–61.

4 Di lorio B, Bellasi A, Russo D; INDEPENDENT Study Investigators. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: a randomized study. Clin J Am Soc Nephrol. 2012;7(3):487–93.

5 Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM. Mortality -effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. Kidney Int. 2007;71(5):438–41.

6 Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, Reed J, Fischer D, Garrett L, et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. Kidney Int. 2007;72(9):1130–7.

7 Di lorio B, Molony D, Bell C, Cucciniello E, Bellizzi V, Russo A, et al. Sevelamer versus calcium carbonate in incident hemodialysis -patients: results of an open-label 24-month randomized clinical trial. Am J Kidney Dis. 2013;62(4):771–8.

8 Caglar K, Yilmaz MI, Saglam M, Cakir E, Acikel C, Eyileten T, et al. Short-term treatment with sevelamer increases serum fetuin-a concentration and improves endothelial dysfunction in chronic kidney disease stage 4 patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3(1):61–8.

9 Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, Mendelssohn DC, Chatterley T, Dorgan M, et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. Lancet. 2013;382(9900):1268–77.

10 Hutchison AJ. Oral phosphate binders. Kidney Int. 2009;75(9):906–14.

11 Massy ZA, Drueke TB. Magnesium and outcomes in patients with chronic kidney disease: focus on vascular calcification, atherosclerosis and survival. Clin Kidney J. 2012;5(Suppl 1):i52–i61.

12 Lund RJ, Andress DL, Amdahl M, Williams LA, Heaney RP. Differential effects of paricalcitol and calcitriol on intestinal calcium absorption in hemodialysis patients. Am J Nephrol. 2010;31(2):165–70.

13 EVOLVE Trial Investigators, Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drüeke TB, Floege J, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. N Engl J Med. 2012;367(26):2482–94.

14 Ambühl PM, Meier D, Wolf B, Dydak U, Boesiger P, Binswanger U. Metabolic aspects of phosphate replacement therapy for hypophosphatemia after renal transplantation: impact on muscular phosphate content, mineral metabolism, and acid/base homeostasis. Am J Kidney Dis. 1999;34(5):875–83.