

Contrôle de l'hyperphosphatémie au cours de l'insuffisance rénale chronique.

A. GHAZALI - C.H.G. CREIL / C.H.U. AMIENS-Sud - Service de Néphrologie.

INTRODUCTION

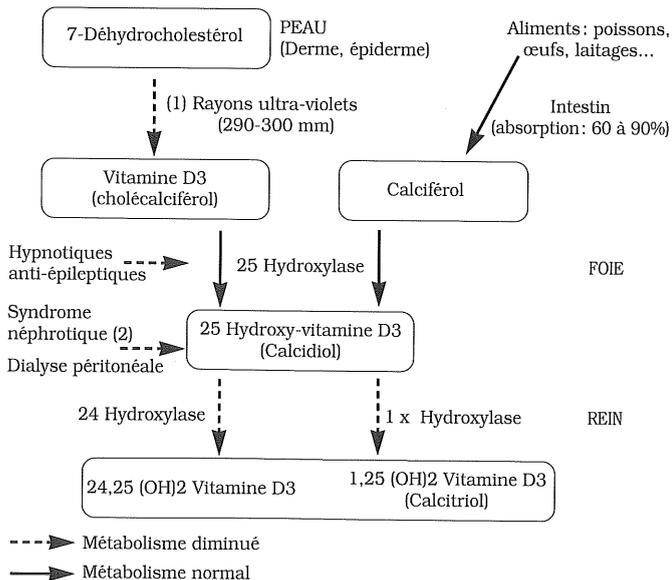
L'hyperparathyroïdie secondaire est le désordre du métabolisme phosphocalcique le plus fréquemment observé au cours de l'insuffisance rénale chronique. L'hypersecretion de l'hormone parathyroïdienne est responsable sur le plan radiologique et histologique osseux d'une ostéite fibreuse avec turnover osseux accéléré. La physiopathologie de cette hyperparathyroïdie fait intervenir des interactions complexes entre les principaux facteurs suivants :

- la rétention phosphorée et les troubles du métabolisme de la Vit D; ces facteurs sont directement en rapport avec la réduction néphronique.

- Les carences calciques et vitaminiques D essentiellement d'origine iatrogène.

Comme le montrent les figures 1 et 2, la rétention du phosphore joue un rôle primordial dans la genèse de l'hyperparathyroïdie secondaire au cours de l'insuffisance rénale chronique.

Fig. 1 : Particularité du métabolisme de la vitamine D au cours de l'insuffisance rénale chronique



(1): Hollis et Coll; Dans: Norman A.W. et Coll. (Edit.): Vitamin D chemical, biochemical and clinical endocrinology of calcium metabolism, pp 1157-1160, Walter de Gruyter, Berlin: 1982.

(2): Lambert et Coll.: Urinary and plasma vitamin D3 metabolites in the nephrotic syndrome. Metab. Bone Dis. Res. 1982; 4: 7-15.

Fig. 2a: Rôle de la rétention du phosphore dans la pathogénie de l'hyperparathyroïdie au cours de l'insuffisance rénale chronique

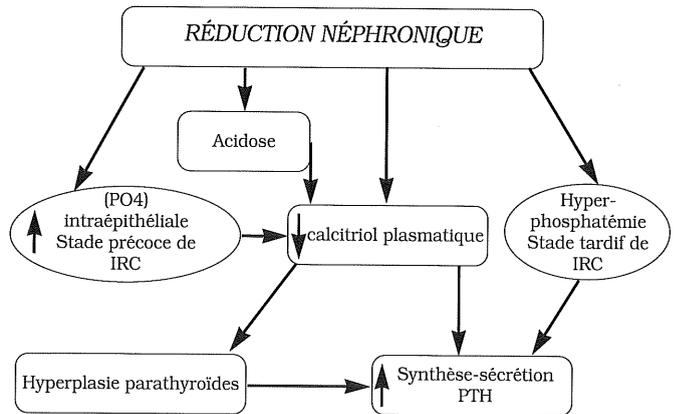
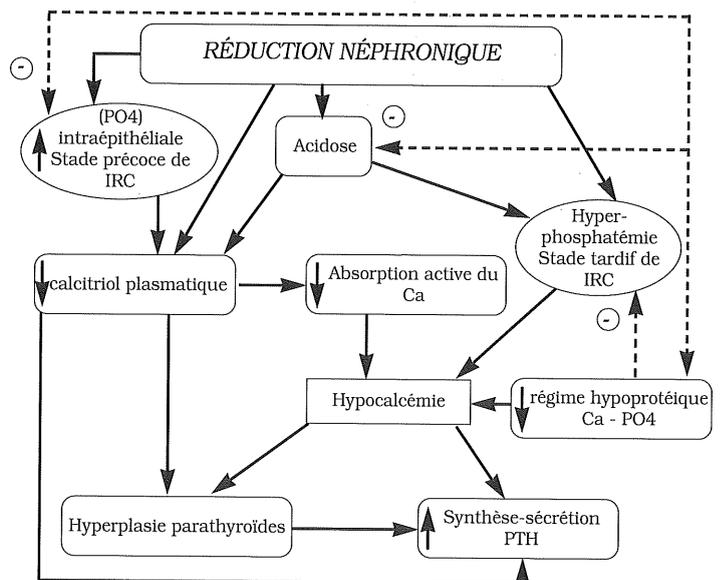


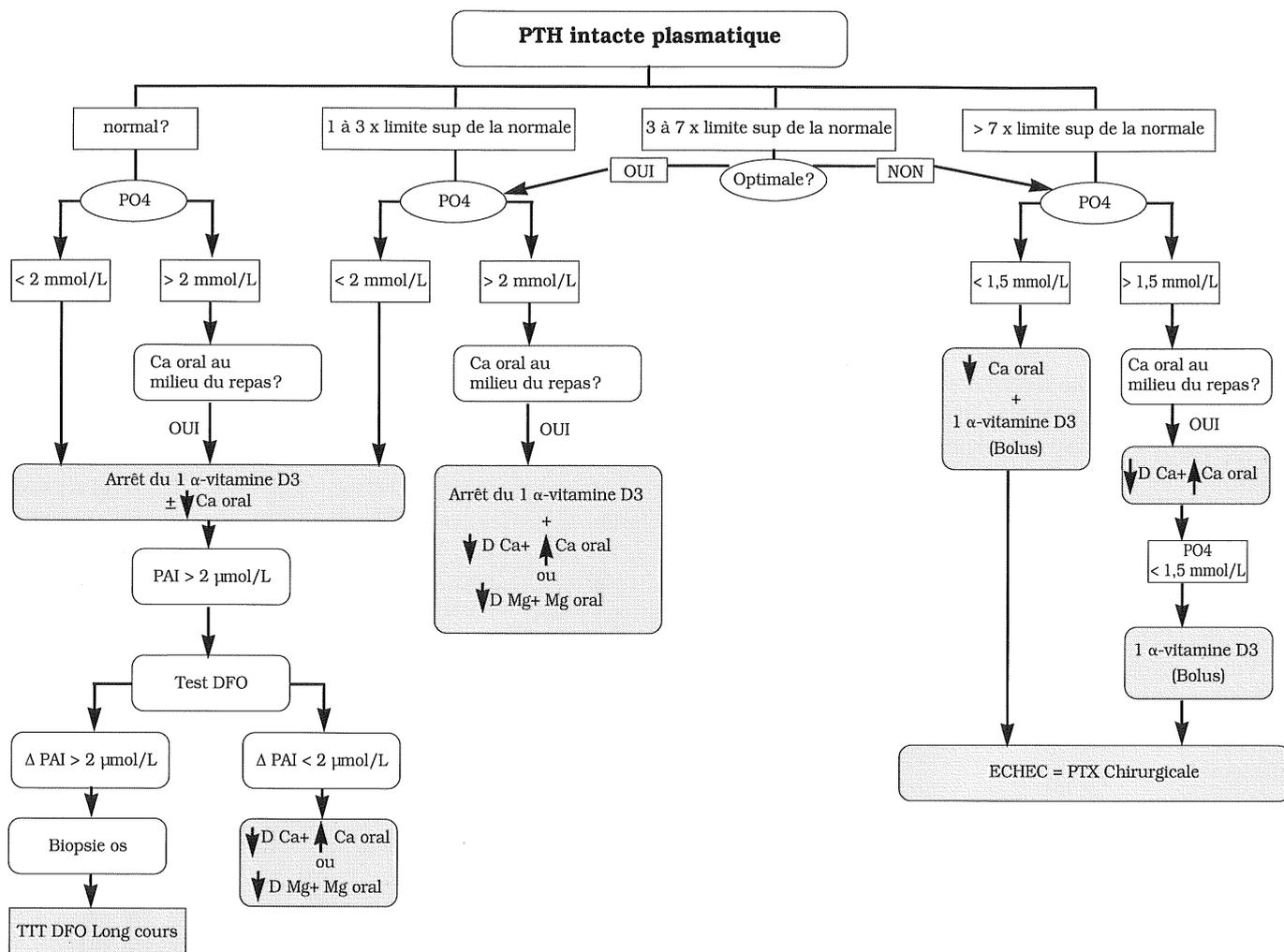
Fig. 2b: Rôle de la rétention du phosphore dans la pathogénie de l'hyperparathyroïdie secondaire au cours de l'insuffisance rénale chronique



ASPECTS PHYSIO-PATHOLOGIQUES

Dans l'insuffisance rénale modérée, la réduction néphronique entraîne une augmentation de la charge phosphorée au niveau du tubule rénal; celle-ci conduit à une dépression de l'activité 1 alpha hydroxylase rénal, et par conséquent une diminution de la synthèse du calcitriol (1-4). La diminution de la concentration plasmatique du calcitriol, métabolite actif de la Vit. D a comme conséquence le développement d'une balance calcique négative. Celle-ci est secondaire à la diminution de l'absorption intestinale active du calcium qui dépend de cette hormone.

Fig. 3: Conduite à tenir devant une hypercalcémie au cours de l'I.R.C. au stade de dialyse selon le taux de PTH et de phosphore.



Par ailleurs, au cours de l'insuffisance rénale, les patients sont souvent sous restriction protéique qui va aggraver la balance calcique négative par diminution de l'apport alimentaire en calcium. Ce déficit calcique va entraîner une hypersecretion de la parathormone. De plus, le déficit en calcitriol va directement favoriser l'hyperplasie de la glande parathyroïde et l'augmentation de la synthèse de la parathormone.

A un stade plus tardif de l'insuffisance rénale, la rétention du phosphore va se traduire par une hyperphosphatémie qui conduit non seulement à une diminution de la calcémie par un mécanisme purement physico-chimique (5), mais aussi à une augmentation de la synthèse de la parathormone par un mécanisme direct (6, 7, 8), non encore bien élucidé.

Ces considérations physiopathologiques soulignent l'importance du strict contrôle de la rétention phosphorée au cours de tous les stades de l'insuffisance rénale pour prévenir l'hyperparathyroïdisme secondaire et les calcifications extra-osseuses.

ASPECTS THERAPEUTIQUES

Les mesures sont essentiellement préventives conduisant à éviter le développement d'un état d'hyperparathyroïdisme secondaire, avec son cortège de complications osseuses et de calcifications ectopiques. Ces mesures doivent être entreprises précocement, dès que la filtration glomérulaire baisse au dessous de 60 ml/mn/1,73 m² chez l'adulte, et de 80 chez l'enfant.

La prévention de l'hyperparathyroïdisme secondaire comporte en plus du contrôle de l'hyperphosphatémie que nous abordons ici, la correction d'une éventuelle carence en Vit. D native et la correction de la carence en calcium. Il est également important de corriger l'acidose métabolique qui accompagne l'insuffisance rénale et qui peut induire une diminution de la synthèse du calcitriol et aggraver les atteintes osseuses.

1) Interventions diététiques : régimes pauvres en phosphore.

Chez l'adulte, les mesures diététiques en vue de réduire l'apport en phosphore, doivent être entreprises à tous les stades de l'insuffisance rénale. Elles vont se faire essentiellement en diminuant l'apport protéique et en interdisant les aliments riches en phosphore (tableau I); ceux-ci sont faits principalement de produits laitiers.

Sur le plan pratique, un régime protéique apportant 1 g/kg/jour, 0,6 g/kg/jour et 0,3 g/kg/jour, apporte respectivement 1047 mg/j, 650 mg/j et 5 mg/kg/jour de phosphore (1, 6, 9).

Quand la clearance de la créatinine est inférieure à 40 ml/mn, il est recommandé d'amener environ 600 mg/jour de phosphore. Cependant, cette restriction est souvent difficile à poursuivre chez les patients et conduit le plus souvent à la prescription d'un complexant du phosphore.

Tableau Ia: Interventions diététiques pour réduire la rétention du phosphore au cours de l'insuffisance rénale chronique.

Comment diminuer la teneur en phosphore de son alimentation?

Supprimer les aliments trop riches	Limiter les aliments modérément riches
<p>Laitages lait concentré lait en poudre</p> <p>Fromages bombel, babybel cantal, cheddar comté, crème de gruyère edam, emmental gouda, gruyère hollande, parmesan pont-lévêque, roquefort saint-paulin</p> <p>Viandes pigeon, abats (sauf langue) extraits de viande en conserve fumées et/ou salées produits de triperie charcuteries (sauf jambon blanc)</p> <p>Poissons en conserve, panés fumés et séchés (haddock...) saumon, sardine, dorade frais fruits de mer</p> <p>Féculents pain complet, de seigle, d'épice farine de sarrasin, de seigle flocons d'avoine, légumes secs</p> <p>Fruits fruits secs (pruneaux...) fruits oléagineux (noix...)</p> <p>Produits sucrés cacao, chocolat</p> <p>Condiments moutarde verte, levure sèche</p>	<p>Laitages yaourts crèmes desserts type entremets</p> <p>Fromages bleu</p> <p>Viandes poule, lapin gibiers (lièvre, chevreuil...) dindonneau, escalope de volaille veau: filet, jarret, poitrine boeuf: paleron gigot de mouton</p> <p>Poissons anchois, anguille carpe, hareng frais truite, homard, huîtres coquilles St-Jacques</p> <p>Féculents pommes de terre frites pommes de terre chips</p> <p>Légumes artichaut, champignons cresson, petits pois légumes déshydratés</p>

Tableau Ib: Interventions diététiques pour réduire la rétention du phosphore au cours de l'insuffisance rénale chronique.

Aliments permis tous les jours	
<p>Laitages lait 1/2 écrémé petits suisses 20% (60g) fromage blanc 20% (100g) crème fraîche desserts lactés (Dany, Yabon)</p> <p>Fromages brie, camembert carré de l'est, chèvre coulommiers, munster rouy, tartare poitouaine</p> <p>Viandes boeuf: entrecôte, culotte, épaule, aloyau, poitrine, filet porc: filet, côte, épaule mouton-agneau: épaule, côtelette cheval cuisse de poule-poulet abats: langues de porc, veau jambon blanc boudin noir, blanc cuisses de grenouille</p> <p>Poissons brochet cabillaud = morue carrelet = plie = plisse colin = merlu églefîn = lieu noir flétan lotte = baudroie loup, maquereau merlan, perche raie, sole tanche, thon turbot, sandre</p> <p>Oeuf 1 oeuf (50g)</p>	<p>PAR JOUR: 100 ml de lait + 1 laitage OU + 30 g de fromage autorisé</p> <p>PAR JOUR: 150 g de viande ou équivalent</p>

En fonction des résultats obtenus et de la sévérité de l'insuffisance rénale, on peut continuer la restriction protéique, l'extrême étant un apport d'environ 0,3 g/kg/jour, mais avec une supplémentation en acides aminés essentiels et en cétoanalogues (6).

En **hémodialyse**, l'apport protéique doit être maintenu à 1 g/kg/jour à cause du risque de dénutrition, le contrôle du phosphore étant obtenu essentiellement par les complexants du phosphore et la dialyse.

Au cours de la **D.P.C.A.**, l'apport protéique doit être plus important, autour de 1,2 g/kg/jour (9) à cause d'une perte protéique plus importante par la dialyse.

Chez **l'enfant**, la restriction protéique n'est pas recommandée au dessous de 0,8 g/kg/jour, à cause du risque de malnutrition et des troubles de la croissance; il est donc toujours nécessaire d'ajouter un médicament complexant le phosphore.

Plusieurs études rapportent le **bénéfice des mesures diététiques** dans la prévention et l'amélioration de l'état d'hyperparathyroïdisme au cours de l'insuffisance rénale chronique (1,6,10,11).

Lafage et Coll. (6) utilisant un régime de 0,3 g/kg/jour avec une supplémentation en acides aminés et en cétoanalogues, associé un apport de 1 g de carbonate de calcium et de 1000 UI de Vit. D2 ont montré chez 17 patients, en état d'insuffisance rénale très avancé (clearance inférieure à 15 ml/mn), un bénéfice net relatif au contrôle de l'hyperphosphatémie. Ce bénéfice se traduit par la diminution des taux plasmatiques de PTH, ainsi qu'une amélioration des lésions histologiques. Ces auteurs constatent également avec la diminution de l'acidose métabolique secondaire à la restriction protéique, une disparition de l'ostéomalacie chez les patients qui avaient cette lésion avant l'intervention thérapeutique.

Plus récemment, une étude expérimentale (12) chez le rat avec une insuffisance modérée, a montré que la restriction phosphorée, non seulement prévient directement l'augmentation de la synthèse et de la sécrétion de la PTH, mais aussi la prolifération des cellules parathyroïdiennes alors même qu'il n'y a pas eu de changement dans les concentrations de calcium, du phosphore et du calcitriol. Ces données suggèrent que la restriction phosphorée doit être entreprise très tôt dans l'histoire de l'insuffisance rénale, et peut en elle-même prévenir l'hyperparathyroïdie secondaire avant même la survenue d'une hyperphosphatémie.

2) Stratégies médicamenteuses de prévention de l'accumulation du phosphore :

La prescription de complexants de phosphore est souvent nécessaire pour contrôler l'hyperphosphatémie des insuffisants rénaux.

Nous n'aborderons pas ici les complexants du phosphore à base **d'aluminium** qui sont à proscrire chez l'insuffisant rénal à cause des complications qu'ils entraînent, notamment les complications neurologiques (encéphalopathie myoclonique (13)), les complications hématologiques (anémie microcytaire (14)) et les complications osseuses (ostéopathie adynamique, ostéomalacie (15,16,17)). Ce trai-

tement peut également s'accompagner de complications aiguës, notamment au cours du test à la déféroxamine qui peut entraîner une oto-toxicité, une cécité et des complications infectieuses très souvent mortelles (14,18).

On peut également faire appel aux **sels de magnésium** pour contrôler le phosphore, ceci uniquement au stade de dialyse. Leur indication préférentielle est la survenue d'une hypercalcémie sous traitement par les sels alcalins de calcium.

La stratégie de contrôle du phosphore par les complexants est donc essentiellement basée sur **les sels alcalins de calcium**. La justification de ce traitement est qu'en plus de leur effet complexant sur le phosphore, ces sels contribuent à corriger l'acidose métabolique de l'insuffisance rénale, et surtout constituent un apport en calcium nécessaire à corriger la balance calcique négative habituelle des insuffisants rénaux.

Chez les patients avec une insuffisance rénale chronique avant le stade de dialyse, Clakson et Coll. (19) ont montré que de fortes doses de carbonate de calcium peut augmenter les taux plasmatiques de bicarbonates. Turner et Coll. (3), en utilisant le carbonate de calcium chez les enfants avec une insuffisance rénale précoce, la correction de la rétention du phosphate et de l'acidose conduit à la restauration de taux plasmatiques normaux de calcitriol.

Ainsi, en plus de la correction de l'hyperphosphatémie, la contribution de ces sels à la correction de l'acidose est bénéfique à la fois pour la minéralisation osseuse et à la synthèse du calcitriol.

Par ailleurs un apport oral quotidien de calcium supérieur à 1,5 g de calcium élément non seulement complexe sur le phosphore intestinal mais aussi devient suffisamment important pour entraîner une absorption calcique intestinale passive indépendante du calcitriol(20). Cet apport calcique permettra de prévenir à la fois l'hyperparathyroïdisme secondaire et l'ostéomalacie (20-23).

Sur le plan pratique, comme l'a recommandé Schiller et Coll. (24), l'administration de calcium par voie orale doit être préconisée au cours des repas les plus riches en phosphore. Cette modalité d'administration doit être utilisée à tous les stades de l'insuffisance rénale quand l'objectif est de corriger la rétention phosphatée.

Cependant il est parfois nécessaire de donner du calcium par voie orale entre les repas quand l'objectif est d'augmenter la calcémie ou quand survient une hypophosphatémie; devant celle-ci, il faut suspecter une malnutrition ou une malabsorption intestinale.

Le sel de calcium le plus utilisé est **le carbonate de calcium** car il a l'avantage d'être alcalinisant, bien toléré sur le plan digestif et d'avoir la teneur la plus élevée en calcium élément (40%).

L'efficacité de ce médicament a été démontrée dans le contrôle de l'hyperphosphatémie et la prévention de l'hyperparathyroïdisme. Ainsi Morinière et Coll. (25) en utilisant 9 g/jour de ce sel ont montré son efficacité dans le contrôle de l'hyperphosphatémie pré-dialytique. Après cette observation initiale, d'autres études ont confirmé l'efficacité de ce traitement (tableau II).

Tableau II: Contrôle de l'hyperphosphatémie par le carbonate de calcium chez les patients en hémodialyse.

AUTEURS	Réf.	Nbr Patients	Durée (mois)	TRAITEMENT ANTÉRIEUR			TRAITEMENT ÉVALUÉ		Dialysat Ca mmol/L	Nbr épisodes Ca > 110 mg/l (Nbr Patients)	% Echeccs
				Ca CO3 g/l	Al (OH) 3* g/l	Vit D (Nbr pts)	Ca CO3 g/d	Vit D (Nbr pts)			
MORINIÈRE 1982	25	16	6	3	4,3±3	-	9±6	-	1,7±0,05	1 à 8 épisodes (7)	11
		7	6	3	5±4	7	14±5		1,7±0,05		
MORINIÈRE 1985	26	15	6	8,5±1	-	-	8,7±1	-	1,7±0,05	22 épisodes (8)	0
ADDISON 1985	27	38	5±1,5	-	1,42*	16	6	15	1,75	2	5
MONNIER 1986	28	15	36	-	0,5-15	-	6 (2-12)	OUI	1,75	non rapporté	0
SLATOPOLSKY 1986	29	20	2	-	5,6	-	8,5 (2,5-17)	-	1,6	7 épisodes	30
HERCZ 1981	30	39	3-14	-	6,8±0,6	Yes	5,8±0,4	-	1,75	34 épisodes (14)	30
MACTIER 1987	31	41	4	-	2,9	-	9,2	-	1,75/1,05	11 épisodes	5
SAWYER 1989	32	15	6	-	0,5-1,5*	2	6	2	1,75/1,35/1,05	8 épisodes	0
SLATOPOLSKY 1989	33	21	7	-	5,1	-	10,5±7	-	1,25	5 épisodes	0
MALBERTI 1991	34	20	12	2,4	0	17	2,4	17	1,75/1,5	6,5/6,8 (%)	PTH ▲**

* : en g/j d'aluminium élément.

** : La PTH et les phosphatases alcalines augmentent quand le Ca dans le dialysat passe de 1,75 à 1,5 mmol/L.

Avant le stade de dialyse, l'administration de 3 g/jour de carbonate de calcium avec des doses non hypercalcémiantes de Vit. D a une efficacité de prévention de l'hyperphosphatémie et de l'hyperparathyroïdisme identique à celle du calcitriol à la dose de 0,25 µg/jour (35-38). Récemment, Tsukamoto et Coll. (8) a montré l'efficacité du carbonate de calcium administré à 3 g/jour pendant 3 mois, en associant avec une restriction protéique à 0,7 g/kg/jour dans le traitement de l'hyperparathyroïdie au cours de l'insuffisance rénale débute ou modérée. Ce résultat est indépendant des changements de concentration de calcitriol et du calcium suggérant le rôle primaire de la rétention phosphorée dans la stimulation de la parathormone.

Chez l'enfant, la restriction phosphorée n'étant pas possible, l'administration de complexants du phosphore devient habituelle. Ainsi Alon et Coll. (39) ont utilisé la dose de 0,1 g/kg/jour et ont pu augmenter les doses jusqu'à 0,3 g/kg/jour de carbonate de calcium chez l'enfant ayant une créatininémie autour de 3,7 mg/dl. Ils ont pu introduire les dérivés actifs de la vitamine D quand ils obtenaient une phosphorémie inférieure à 55 mg/l avec le carbonate de calcium. Ce traitement est très bien toléré; il n'a été rapporté qu'un seul cas d'épisode d'hypercalcémie dans cette étude. Il est important, surtout chez les enfants avant le stade de l'insuffisance rénale terminale, de surveiller ce traitement par l'excrétion urinaire de calcium, car un rapport calcium/créatinine supérieur à 0,21 mg/mg est un signe avant-coureur de la survenue d'une hypercalcémie.

Chez les enfants en dialyse péritonéale, Saluski et Coll. (40) ont montré dans une étude comparative que le carbonate de calcium, à la dose de 12 g/jour, est plus efficace que l'hydroxyde d'aluminium à la dose de 30 mg/kg/jour pour le

contrôle du phosphore et l'amélioration des lésions osseuses secondaires à l'hyperparathyroïdie.

Les autres sels alcalins de calcium contiennent moins de calcium élément (lactate 12%; gluconate 9%; acétate 23%; alginate 10%; citrate 21%). Ainsi, il est nécessaire d'administrer, pour avoir le même apport en calcium élément, une dose beaucoup plus importante de ces sels par rapport au carbonate de calcium.

Les effets secondaires du traitement par le carbonate de calcium sont :

- Les troubles gastro-intestinaux, essentiellement sous forme de diarrhée ou de constipation, un dégoût du médicament qui peut être prévenu par le changement de la préparation (arôme à l'orange, aux fraises...) et de présentation (sachets, comprimés...).

- Le risque de **calcifications des tissus mous** ne semble pas réel quand la surveillance du traitement maintient la calcémie normale et la phosphorémie inférieure à 2 mmol/l. L'étude de Renaud et Coll. (41) trouve que l'extension des calcifications radiologiquement visibles n'est pas en relation avec la dose de carbonate de calcium, mais plutôt en relation avec l'âge, le sexe mâle, la tension artérielle diastolique, le taux de triglycérides, de glucose, et en dernier lieu avec la concentration plasmatique du calcium et du phosphore. D'autres études (25,26,28,42,43) démontrent que la survenue de calcifications extra-osseuses (vasculaires, péri-articulaires) n'est plus élevée dans les groupes traités par de fortes doses de carbonate de calcium par rapport à ceux qui sont traités par l'aluminium associé au 1 α-hydroxy Vit. D3 ou le carbonate de calcium associé à l'aluminium.

- **La complication** la plus grave qui apparaît dans environ 8% des cas est la survenue d'une hypercalcémie (44) (tableau III).

Tableau III: Études comparatives entre le carbonate et l'acétate de calcium comme complexant du phosphore.

Auteurs	ACÉTATE							CARBONATE							
	Nb patients	Durée (semaine)	Posologie Ca Elt. (mg/j)	Autres complexants	PCa mmol/L	PPo4 mmol/L	Nb patients (Nb épisodes) avec HCa ©	Nb patients	Durée (semaine)	Posologie Ca Elt. (mg/j)	Autres complexants	PCa mmol/L	PPo4 mmol/L	Nb patients (Nb épisodes) avec HCa ©	DCa
Hess	6	20	1693±156	0	2,44 ±0,13	1,86 ±0,06	2	6	4-35 mois	1632 x 3 pt 408 x 1 pt	Al (OH) 1800 mg x 4 pt	2,26 ±0,08	2,25 ±1,08	?	1,625
Slatopolsky	20	4	1400	0	2,55 ±0,02	1,73* ±0,10	3 (7)	20	4	2800	0	2,55 ±0,01	1,57 ±0,10	7 (8)	1,25 (+1,25 OH vit.D3)
Schaeffer	12	7	1020±330	0	2,53 ±0,39	1,59 ±0,39	0	12	7	1880 ±960	0	2,53 ±0,19	1,34 ±0,4	0	1,5
Tielmans	12	6	1000	Al (OH)3 37±5 mEq	2,5 ±0,02	1,4* ±0,06	4 (5)	12	6	1000	Al (OH)3 40±5 mEq	2,5 ±0,02	1,56 ±0,06	4 (4) §	?
Macon	39	16	695	0	2,32	1,63	13 (5)	44	16	1206	0	2,31	1,57	16 §	1,25
Caravaca	31	8	1660*±540	0	2,47 ±0,17	1,80 ±0,50	4 (16)	35	8	1988 ±620	0	2,55 ±0,22	1,93 ±0,48	30%	1,62
Morinière	39	10	620±250	Mg (OH)2 0,72±9* x 3 pt	2,61 ±0,14	1,67 ±0,34	6 (12)	8	10	1310 ±560	Mg (OH)2 0,8±1,05	2,56 ±0,13	1,74 ±0,32	4 (9)	1,5
Ben Hamida (43)	28	24	1240±520	Mg (OH)2* 930±480 x 6 pt	2,5 ±0,1	1,73* ±0,23	16 (8)	28	12	2370 ±1470	Mg (OH)2 1600±1500 x 18 patients	2,47 ±0,11	1,82 ±0,26	11 (8,2)	1,5
Delmez	12	24	1400±100	0	2,49 ±0,02	1,74 ±0,06	3 (6,2)	12 (8 x 1,25)	8	2800 ±300	0	2,52 ±0,05	1,58 ±0,06	7 (8,7%) §	1,25

© HCa: hypercalcémie

*: Significativement plus élevé qu'avec le CaCO3

*: Significativement plus bas qu'avec le CaCO3

§: Patients recevant des dérivés 1 alpha OH vitamine D3

Avant le stade d'épuration extra-rénale, la survenue d'une hypercalcémie associée ou non à une hyperphosphatémie doit conduire à l'arrêt du traitement. La réintroduction de ce traitement se fera prudemment avec des doses diminuées de moitié. Ainsi quand la filtration glomérulaire est inférieure à 20 ml/mn chez l'adulte, le carbonate de calcium peut être utilisé à des doses allant de 3 g à 6 g/jour sans grande difficulté.

Quand le traitement par les sels calciques est associé aux **dérivés actifs de la Vit. D**, la surveillance des patients se fera d'une façon plus attentive, afin de détecter une hypercalcémie associée ou non à une hyperphosphatémie. En effet le traitement par le calcitriol à ce stade d'insuffisance rénale chronique induit fréquemment une hypercalcémie avec une hyperphosphatémie et peut ainsi aggraver la fonction rénale comme l'ont rapporté Christiansen et Coll. (45). Il est donc à ce stade d'insuffisance rénale avancée plus prudent de se baser sur des prescriptions diététiques sévères, associées au carbonate de calcium pour contrôler l'hyperphosphatémie.

Chez les patients dialysés, la survenue d'une hypercalcémie doit conduire à la modification du schéma thérapeutique du patient. Nous proposons la conduite à tenir résumée dans la figure 3 (46).

3) Dialyse adéquate pour le contrôle de l'hyperphosphatémie :

L'hémodialyse conventionnelle peut épurer jusqu'à 32,5 mmol de phosphore sur 4 heures de dialyse, avec un débit de sang et de dialysat respectivement à 300 et à 500 ml/mn, et avec un phosphore pré-dialytique d'environ 2,1 mmol/l (47). Il semble que l'épuration du phosphore n'est pas différente que l'on utilise l'hémodialyse, l'hémodiafiltration ou l'hémofiltration (48-49).

Lime et Coll. (50) montrent que la correction de l'anémie par l'érythropoïétine tend à diminuer l'épuration du phosphore au cours de la dialyse. Il semble que le type de tampon et la concentration du dialysat en calcium n'influencent pas le taux d'épuration du phosphore (47).

Au cours de la D.P.C.A., l'épuration du phosphore est augmentée avec l'augmentation de la concentration en glucose du dialysat, probablement à cause de l'influence de l'ultrafiltration (50). La clearance du phosphore au cours de 4 heures d'échange est approximativement de 4,7 ml/mn. Ainsi, environ 300 mg de phosphates sont échangés/jour par la technique de la D.P.C.A. (50,51). Cependant, chez les patients qui sont traités par D.P.C.A. et qui gardent habituellement une diurèse résiduelle pour une période plus longue que les hémodialysés, il est plus facile de contrôler l'hyperphosphatémie.

Ainsi, chez tous les patients en insuffisance rénale terminale, l'épuration extra-rénale du phosphore est inférieure à l'absorption spontanée du phosphore au cours d'un apport alimentaire protéique adéquat. Ceci explique la nécessité du recours aux complexants du phosphore.

CONCLUSION

Du fait du rôle de l'hyperphosphatémie dans la genèse de l'hyperparathyroïdisme secondaire, ainsi que son rôle dans la

genèse des calcifications extra-osseuses secondaires à l'élévation du produit phosphocalcique, il est très important de bien contrôler le bilan phosphoré des patients qui présentent une insuffisance rénale chronique.

Le meilleur traitement est bien entendu **préventif** qui doit être entrepris précocement dès que la filtration glomérulaire est inférieure à 60 ml/mn chez l'adulte. Les mesures à notre disposition sont :

- La prescription d'un **régime adapté** à l'état clinique du malade, permettant de restreindre l'apport en phosphore. Il s'agit de trouver pour chaque patient un compromis qui permet d'éviter l'installation d'une malnutrition.
- La prescription **médicamenteuse** est souvent nécessaire et doit comporter les sels alcalins de calcium. Les sels d'aluminium ne doivent plus être prescrits.

Quel que soit le stade de l'insuffisance rénale, **la surveillance** doit être rigoureuse, à la recherche de complications inhérentes aux mesures diététiques, à la prescription médicamenteuse et à l'évolution propre de la maladie rénale. Elle portera non seulement sur l'équilibre phosphocalcique, le taux de PTH, de phosphatases alcalines et de vitamine D mais aussi sur un interrogatoire attentif à la recherche d'erreurs diététiques ou d'administration médicamenteuse.

Les résultats dépendent :

- a) de l'observance du patient, conditionnée par le dialogue et la confiance qui s'établissent entre lui et l'équipe soignante
- b) de la rigueur de l'équipe soignante dans le respect des thérapeutiques qui offrent le plus de sécurité d'emploi chez l'insuffisant rénal en fonction de son état clinique.

RÉFÉRENCES

- 1) Portale AM, Booth BE, Halloran BP, Morris RC. Effect of dietary phosphorus on circulating concentration of 1,25 dihydroxy vitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. *J. Clin. Invest.* 1984, 73 : 1580-1589.
- 2) Llach F, Massry SG. On the mechanism of secondary hyperparathyroidism in moderate renal failure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1985, 61 : 601-606.
- 3) Turner C, Compston J, Mak RHK, Chantler C. Bone turnover and 1,25 dihydroxycholecalciferol during treatment with phosphate binders. *Kidney Int.* 1988, 33 : 989-995.
- 4) Tessitore N, Venturi A, Adami S, Roncari C, Rugia C, Corgnati A, Bonucci E, Maschio G. Relation-ship between serum vitamin D metabolites and dietary intake of phosphate in patients with early renal failure. *Miner. Electrol. Metab.* 1987, 13 : 38-44.
- 5) Adler AJ, Berlyne GM. Phosphate retention and the genesis of secondary hyperparathyroidism. *Am. J. Nephrol.* 1986, 6 : 417-421.6. Lafage MH, Combe C, Fournier A and Aparicio M. Ketodiet, physiological calcium intake and native vitamin D improve renal osteodystrophy. *Kidney Int.* 1992, 42 : 1217-1225.6.
- 6) Lafage MH, Combe C, Fournier A and Aparicio M. Ketodiet, physiological calcium intake and native vitamin D improve renal osteodystrophy. *Kidney Int.* 1992, 42 : 1217-1225.
- 7) Lopez-Hilker S, Dusso A, Rapp N, Martin K, Slatopolsky E. Phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism in uremia independently of change in calcium and calcitriol. *Am.J. Physiol.* 1990, 259 : F432-F437.
- 8) Tsukamoto Y, Miriya R, Okuba M. Phosphate retention is the predominant cause of secondary hyperparathyroidism in early to moderate renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1992, 3 : 690 (abstract).
- 9) Blumenkrantz MJ, Kopple JD, Moran JK, Coburn JW. Metabolic balance studies and dietary protein requirements in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 1982, 21 : 889-861.

- 10) Maschio G, Oldrizzi L, Tessitore N, d'Angelo A, Valvo E, Lupo A, Luschiavo C, Fabris A, Gammaro L, Ruggio C, Panzetta G. Effects of dietary protein and phosphorus restriction on the progression of early renal failure. *Kidney Int.* 1982, 22 : 371-376.
- 11) Aparicio M, Combe C, Lafage MH, De Precigout V, Potaux L, Bouchet JA. In advanced renal failure, dietary phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism independent of changes in the levels of calcitriol. *Nephron* 1992, 63 : 122-123.
- 12) Fugakawa M, Kurokawa K. Mild dietary phosphorus restriction directly prevents enhanced parathyroid hormone secretion and synthesis and proliferation of parathyroid cells in chronic renal failure in rats. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1992, 3 : 703.
- 13) Andereoli SP, Bergstein JM, Sherrard DJ. Aluminium intoxication from aluminium-containing phosphate binders in children with azotemia not undergoing dialysis. *N. Engl. J. Med.* 1984, 310 : 1079-1084.
- 14) Fournier A, Drueke T, Morinière Ph, Zingraff J, Boudailliez B, Achart JM. The new treatments of hyperparathyroidism secondary to renal insufficiency. In *Advances in Nephrology*, edited by Grunfeld JP, Chicago, Year Book Medical Publisher, 1992.
- 15) Llach F, Felsenfeld AJ, Coleman MD. The natural course of dialysis osteomalacia. *Kidney Int.* 1986, 29 (suppl. 18) : S74-S79.
- 16) Malluche H, Monier-Faugère MC. Risk of adynamic bone disease in dialyzed patients. *Kidney Int.* 1992, 42 (suppl. 38) : S62-S67.
- 17) Sherrard DJ, Herc G, Pei Y, Norma A, Segre GU. The spectrum of bone disease in end stage renal failure : an evolving disorder. *Kidney Int.* 1993, 43 : 436-442.
- 18) Cannata Audia J, Diaz Lopez JB. The diagnosis of aluminium toxicity. In "Aluminium and Renal Failure", edited by Broe DE, Coburn JW, Dordrecht, Kluwer Academic Publishers. 1990 : 287-308.
- 19) Clarkson EM, Mc Donald SJ, De Wardener HE. The effect of high intake of calcium carbonate in normal subjects and patients with chronic renal failure. *Clin. Sci.* 1966, 30 : 425-438.
- 20) Coburn JW, Slatopolsky E. Vitamin D, parathyroid hormone and the renal osteodystrophy. In "The Kidney" edited by Brenner and Rector, Philadelphia, Saunders Publishers. 1991, pp : 2036-2120.
- 21) Fournier A, Boudailliez B, Morinière Ph, Marié A, Sebert JL. Ostéodystrophie rénale. In "Vitamine D et maladies des os et du métabolisme minéral". Edited by Fournier A, Garabedian M, Sebert JL, Meunier P, Paris, Masson, 1984 : 200-246.
- 22) Fournier A, Morinière Ph, Sebert JL. Renal osteodystrophy : General concepts and current issues. In *Nephrology*, edited by Robinson R, New York, Springer Verlag, 1985, 2 : 1357-1373.
- 23) Bordier PJ, Tunchot S, Eastwood JB, Fournier A, De Wardener HE. Lack of histological evidence of vitamin D abnormality in the bone of anephric patients. *Clin. Sci.* 1973, 44 : 33-41.
- 24) Schiller LR, Santa Ana C, Sheikh MS, Emmett M, Fordtran JS. Effect of time of administration of calcium acetate on phosphorus binding. *N. Engl. J. Med.* 1989, 320 : 1110-1113.
- 25) Morinière Ph, Roussel A, Tahiri Y, Fournier A. Substitution of Al(OH)₃ by high doses of CaCO₃ in patients on chronic hemodialysis : a disappearance of hyperaluminumemia and equal control of hyperparathyroidism. *Proc. EDTA* 1982, 19 : 784-787.
- 26) Morinière Ph, Fournier A, Leflon A, Hervé M, Sebert JL, Grégoir I, Bataille P, Guéris J. Comparison of 1 α OH vitamin D₃ and high doses of calcium carbonate for the control of hyperparathyroidism and hyperaluminumemia in patients on maintenance dialysis. *Nephron* 1985, 39 : 309-315.
- 27) Addison JF, Foulks CG. Calcium carbonate : an effective phosphate binder in patients with chronic renal failure. *Curr. Therap. Res.* 1985, 38 : 241-249.
- 28) Monnier N, Bournerias F, Reveillaud RJ. Hémodialyse à long terme sans aluminium. In "Survie à long terme des hémodialysés" édité par Traeger J, Paris, Gambro Publisher, 1986 : 155-158.
- 29) Slatopolsky E, Weert SC, Lopez-Hilker S, Norwood K, Zink M, Winders D, Delmez J. Calcium carbonate as phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. *N. Engl. J. Med.* 1986, 315 : 157-161.
- 30) Hercz G, Kraut J, Andress DA. Use of calcium carbonate as a phosphate binder in dialysis patients. *Miner. Electrol. Metab.* 1981, 12 : 314-319.
- 31) Mactier RA, Van Stone J, Cox A, Vanstone M, Twardowski Z. Calcium carbonate is an effective phosphate binder when dialysate calcium concentration is adjusted to control hypercalcemia. *Clin. Nephrol.* 1987, 28 : 222-226.
- 32) Sawyer N, Noonan K, Altman P, Marsh F, Cunningham J. High dose of calcium carbonate with stepwise reductin in dialysate calcium concentration : effective phosphate control and aluminium avoidance in hemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1989, 4 : 105-109.
- 33) Slatopolsky E, Weerts C, Norwood K. Long-term effects of CaCO₃ and 2,5 mEq/l calcium dialysate on mineral metabolism in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1989, 36 : 897-903.
- 34) Malberti F, Surian M, Minelli L. Dialysate calcium concentration decrease exacerbates secondary hyperparathyroidism in dialysis patients given calcium carbonate as a phosphate binder. *J. Urol.* 1991, 2 : 75-81.
- 35) Fournier A, Idrissi A, Sebert JL, Guéris J, Garabédian M, Renaud H, Westeel PF. Preventing renal bone disease in moderate renal failure with CaCO₃ and 25 OH vitamin D₃. *Kidney Int.* 1988, 33 (suppl. 24) : S178-S179.
- 36) Coen G, Mezzaferro S, Bonucci E, Ballantini P, Massimetti C, Donato G, Laudi A, Swacchi A, Della Rocca C, Cinotti GA. Treatment of secondary hyperparathyroidism of predialysis chronic renal failure with low doses of 1,25 (OH) vitamin D₃ : Humoral and histomorphometric results. *Mineral. Electrol. Metab.* 1986, 12 : 375-382.
- 37) Baker LRI, Abram SML, Roe CJ, Fanti MC, Fanti P, Subayti Y, Malluche HH. 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ administration in moderate renal failure : a prospective double blind trial. *Kidney Int.* 1989, 35 : 661-669.
- 38) Nordal KP, Dahl E. Low dose calcitriol versus placebo in patients with predialysis renal failure. *J. Clin. Endoc. Metab.* 1988, 67 : 929-936.
- 39) Alon U, Davidari G, Bentur L, Beraut M, Better OS. Oral calcium carbonate as phosphate binder in infants and children with chronic renal failure. *Miner. Electrol. Metab.* 1986, 12 : 320-325.
- 40) Salusky IB, Foley J, Nelson P, Goodman WG. Aluminium accumulation during treatment with aluminium hydroxide and dialysis in children and young adults with chronic renal disease. *N. Eng. J. Med.* 1991, 324 : 527-531.
- 41) Renaud H, Atik A, Hervé M, Morinière Ph, Hocine C, Fournier A. Evaluation of vascular calcinosis risk in patients on chronic hemodialysis. Lack of influence of CaCO₃ doses. *Nephron* 1988, 48 : 28-32.
- 42) Nichols P, Owen JP, Elish A, Frandon JR, Kelly PJ, Ward MK. Parathyroidectomy in chronic renal failure : A nine year follow up study. *Quart. J. Med.* 1990, 77 : 1175-1193.
- 43) Morinière Ph, Boudailliez N, Hocine Ch, Belbrick S, Renaud H, Westeel PF, Cohen Solal ME, Fournier A. Prevention of osteitis fibrosa, aluminium bone disease and soft tissues calcification in dialysis patients : a long term comparison of moderate dose of oral calcium \pm Mg (OH)₂ versus Al(OH)₃ \pm 1 α OH vitamin D₃. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1989, 4 : 1045-1053.
- 44) Ben Hamida F, El Esper N, Compagnon M, Morinière Ph, Fournier A. Long term (6 months) cross over comparison of calcium acetate with calcium carbonate as phosphate binder. *Nephron* 1992.
- 45) Christiansen C, Rodbro P, Christensen MS, Hartnach B, Transbol. Deterioration of renal function during treatment of chronic renal failure with 1,25(OH)₂ vitamin D₃. *Lancet* 1978 : 700-703.
- 46) A. Ghazali A et al. Management of hyperphosphatemia in patients with renal failure. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 1993, 2 : 566-579.
- 47) Hou SH, Zhao J, Ellman CF, Hu J, Griffin Z, Spiegel DM, Bordeau J. Calcium and phosphorus fluxes during hemodialysis with low calcium dialysate. *Am. J. Kidney Dis.* 1991, 18 : 217-224.
- 48) Albertini VB, Miller JH, Gardner PW et al. Performance characteristics of the hemoflow F60 in high-flux hemodiafiltration. *Contrib. Nephrol.* 1985, 46 : 169-173.
- 49) Man NK, Kuno CT, Poignet GL et al. Phosphate removal during hemodialysis, hemodiafiltration and hemofiltration. A reappraisal. *ASAIO Trans.* 1991, 37 : M463-M465.
- 50) Lim VS, Flanigan MG, Fangman J. Effect of hematocrit on solute removal during high efficiency hemodialysis. *Kidney Int.* 1990, 37 : 1557-1562.
- 51) Miller JH, Gardner PW, Heincken F et al. Studies of inorganic phosphate removal during acetate and bicarbonate dialysis. *Proc. Am. Soc. Artif. Organs* 1983, 12 : 57 (Abstract).