



Hyperphosphorémie et augmentation du produit phosphocalcique

Dr URENA, néphrologue - Clinique de la Roseraie - PARIS

Transmis par le Dr ATTAF de chez GENZYME S.A. - 95 - CERGY-PONTOISE

Une augmentation du phosphore sérique ($> 1,61$ mmol/l) est observée chez plus de 70 % des patients dialysés.

Les causes de cette hyperphosphorémie sont multiples et intriquées :

- La principale source de phosphore apporté par l'alimentation et difficile à réduire pour que le régime ne soit pas carencé est l'apport protéique. En effet le régime habituellement recommandé de 1 à 1,2 g/kg/jour de protéines contient 800 à 1400 mg de phosphore dont 70 % est absorbé, absorption encore majorée jusqu'à 85 % en cas de prise de calcitriol. Les apports liés aux produits laitiers, également riches en phosphore semblent plus facile à contrôler, en tous les cas chez la plupart des patients.

- L'excrétion de phosphore par la dialyse est en revanche peu efficace puisque même les techniques à haute dialysance avec membranes à haute perméabilité ne peuvent extraire que 900 mg par séance. Il a été en plus suggéré que la clairance du phosphore soit réduite par l'apport d'EPO.

- L'administration de vitamine D et de ses dérivés augmentent, comme nous l'avons dit précédemment l'absorption digestive du phosphore.

L'hyperphosphorémie, en induisant une résistance osseuse à la PTH et au calcitriol, aggrave l'hyperparathyroïdisme secondaire. Elle a, d'autre part, été directement impliquée dans l'hyperplasie des glandes surrénales. Lorsque l'ostéodystrophie est installée, le turn-over osseux du calcium est limité et la régulation de la concentration plasmatique de calcium est de plus en plus difficile. A l'hyperphosphorémie, s'ajoute alors une hypercalcémie et donc une augmentation du produit phosphocalcique (CaxP). Tout apport sérique de calcium majorera alors forcément ce produit.

Ce que l'on observe en cas :

- D'augmentation des apports de calcium apporté par l'alimentation, par les chélateurs du phosphore contenant du calcium et par les bains de dialyse riches en calcium.
- D'immobilisation prolongée qui augmente le relargage osseux du calcium et du phosphore.

L'hyperphosphorémie et l'augmentation du produit phosphocalcique sont impliquées dans de nombreuses pathologies mettant en jeu le pronostic vital des patients dialysés. En effet, il a été montré que l'hyperphosphorémie était un facteur de risque indépendant de mortalité chez le dialysé : tout autre facteur de risque pris en compte, un patient ayant un phosphore $> 2,1$ mmol/l a un risque de mortalité augmenté de 27 % par rapport à un patient ayant une phosphorémie entre 0,77 et 2,1 mmol/l. De même un patient ayant un CaxP $> 5,81$ mmol²/L², a un risque de mortalité majoré de 34 % par rapport à un patient ayant un CaxP compris entre 3,47 et 4,20 mmol²/L². La mortalité et la morbidité de l'hyperphosphorémie et de l'augmentation du produit phosphocalcique sont la conséquence directe du dépôt dans les tissus viscéraux du calcium et du phosphore, amorphe ((CaMg)₃(PO₄)₂) ou sous forme d'hydroxyapatite (Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂). Ces dépôts sont appelés calcifications "métastatiques". On les retrouve dans le myocarde, le péricarde, l'aorte, les valves mitrales, les artères coronariennes et les petits vaisseaux périphériques (os, tissus mous, peau, poumon).

Elles sont responsables, en pathologie cardiovasculaire, première cause de mortalité chez le dialysé : d'arythmie, d'anomalie de la conduction, de dysfonction du VG, de sténose valvulaire, d'insuffisance cardiaque congestive et d'infarctus du myocarde. On peut les détecter par échographie et scanner conventionnel mais de nouvelles techniques d'imagerie ont

récemment été mises au point pour préciser leur localisation, étendue et évolution. Le scanner EBCT (electron beam computed tomography), par sa rapidité d'acquisition d'image, permet d'obtenir une image par battement cardiaque. En évaluant de manière précise, par exemple, les calcifications coronaires : supérieur à 400, celui-ci prédit avec plus de 90 % de spécificité une occlusion artérielle. Cet examen retrouve, comme dans les études nécropsiques, des calcifications des tissus cardiaques dans près de 60 % des dialysés. Ces calcifications sont également responsables de pathologies pulmonaires telles des anomalies d'échanges gazeux, une hypertension artérielle pulmonaire et une fibrose parfois responsable du décès du patient.

Elles sont impliquées, mais ceci est plus contesté, dans les calciphylaxies qui sont des lésions cutanées évoluant vers la nécrose et se compliquant fréquemment de sepsis mettant en jeu le pronostic vital des patients.

Enfin, elles sont responsables de calcifications périarticulaires très invalidantes, s'ajoutant aux différentes pathologies ostéo-articulaires rencontrées au cours de l'hyperparathyroïdisme secondaire : fracture par ostéopénie, enthesopathies et arthropathies érosives et spondylodisopathie destructives.

La fréquence et la gravité de ces pathologies montrent qu'il est essentiel d'essayer de normaliser la phosphorémie et le produit phosphocalcique chez les patients dialysés. Il faut également bien entendu garder à l'esprit l'importance du contrôle des autres facteurs de risque cardiovasculaire. Malheureusement, peu d'outils sont actuellement à notre disposition pour contrôler efficacement ces paramètres mais un certain nombre d'entre eux sont en cours d'évaluation et seront peut-être prochainement disponibles.

Afin de maintenir dans les limites de la normale CaxP, il faut :

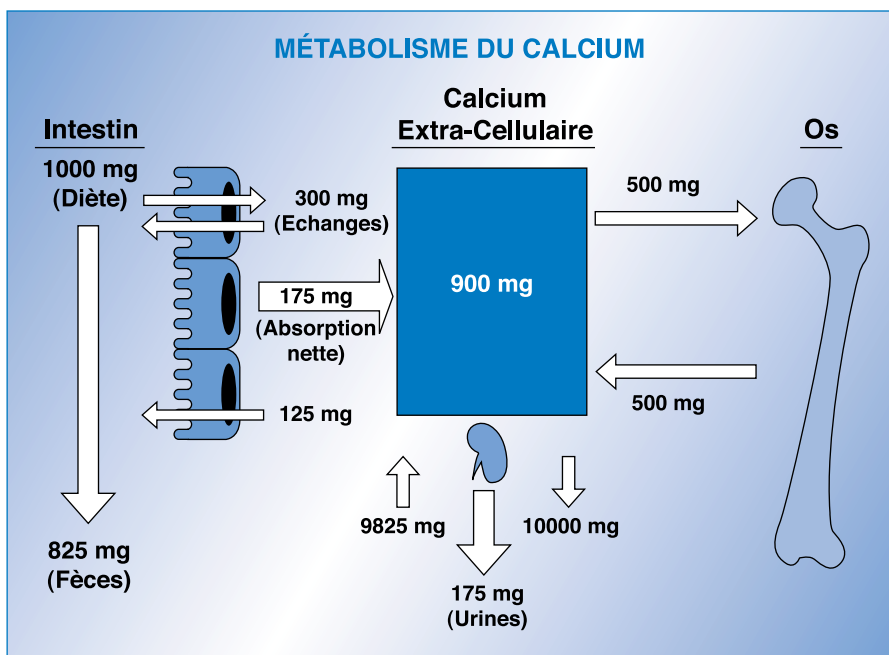
- *Contrôler les apports de calcium* : en prescrivant un régime ne dépassant pas 1 g de calcium par jour, en utilisant des bains de dialyse pauvres en calcium (2,5 mEq/l) et en limitant l'utilisation des chélatants du phosphore contenant du calcium.

- *Contrôler les apports de phosphore*. Les sels d'aluminium, chélateurs digestifs du phosphore, ont été définitivement abandonnés en raison de leur toxicité. L'aluminium inhibe, en effet, directement la différenciation des ostéoblastes et est responsable d'une hyperparathyroïdie par toxicité directe sur les glandes parathyroïdiennes. De nouvelles molécules, ayant une forte affinité pour le phosphore mais ne contenant ni aluminium ni calcium ont récemment été mises sur le marché. Le sevelamer hydrochloride (RenaGel®) a été montré efficace pour baisser la phosphorémie et la PTH sans modifier la calcémie. Il a, d'autre part, un effet positif sur le bilan lipidique en diminuant les LDL et augmentant les HDL cholestérol. Un autre membre de cette famille, le lanthanum carbonate est en cours d'évaluation. Lorsque la phosphorémie n'est vraiment plus contrôlée alors il est parfois nécessaire de prolonger les temps de dialyse voire d'avoir recours à la dialyse nocturne.

Afin de contrôler l'hyperparathyroïdisme, de nouvelles molécules sont en cours d'étude :

- Les nouveaux analogues de la vitamine D tels que la 19-Nor-1,25dihydroxyvitamin D2 (paricalcitol ou Zemplar®) et le 1 α hydroxyvitamine D2 (doxercaliferol ou Hectorol®). De par leur action plus sélective, ces molécules pourraient diminuer le taux de PTH de 30 % à 6 semaines et de 60 % à 12 semaines sans augmenter l'incidence d'hypercalcémie ni d'hyperphosphorémie.

- Les calcimimétiques qui sont des agonistes des récepteurs calciques des glandes parathyroïdiennes. Ces molécules pourraient contrôler le taux de PTH sans induire d'hyperphosphorémie ou d'augmentation du produit phosphocalcique.



**Recommandations
chez le patient dialysé :**

- CaxP < 55 mg²/dl²
ou < 4,44 mmol²/l²
- P : 2,5-5,5 mg/dl ou 1,0-1,6 mmol/l
- Ca 9,2-9,6 mg/dl
- PTH < 100-200 pg/ml

Le prochain numéro de
**“Échanges de
l'AFIDTN”**
paraîtra en mars 2002.

Envoyez-nous vos articles,
courriers ou annonces
avant le 20 décembre 2001

B.P. 90
76233 Bois Guillaume Cedex
Télécopie 02.35.59.86.25
e.mail : afidtn@wanadoo.fr