

Le Métabolisme phospho-calcique

Docteur Valérie De PRÉCIGOUT – Bordeaux

Les anomalies phosphocalciques et du métabolisme de la vitamine D sont fréquentes chez l'insuffisant rénal chronique (IRC) bien avant le stade de la dialyse et jouent un rôle fondamental dans le développement de l'hyperparathyroïdie.

Ces anomalies constituent un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire chez ces patients présentant déjà de nombreux facteurs de risque non spécifiques (âge, tabac, diabète...) ou spécifiques à l'IRC (troubles lipidiques, anémie, hyperhomocystéinémie, inflammation...)(1).

L'exposé sera centré plus particulièrement sur les anomalies phosphocalciques chez le patient dialysé.

L'HYPERPARATHYROÏDIE

L'hyperparathyroïdie même si elle ne constitue pas la seule pathologie osseuse chez l'IRC est l'une des plus fréquentes.

Physiopathologie

Elle doit être prévenue précocement en jouant sur tous les facteurs susceptibles de stimuler la synthèse ou la sécrétion de PTH, c'est à dire l'hypocalcémie, l'hyperphosphorémie et la carence en vitamine D (fig. 1).

A - Le calcium

L'hypocalcémie est fréquente au cours de l'IRC liée à la diminution des apports alimentaires en calcium et à la carence fréquente en vitamine D diminuant l'absorption digestive du calcium. La régulation de la sécrétion de la PTH par le calcium se fait par l'intermédiaire d'un récepteur membranaire situé sur les cellules parathyroïdiennes et sensible à différents ions di ou trivalents. La stimulation de ce récepteur par l'augmentation de la calcémie entraîne une diminution de la sécrétion de PTH. A l'inverse la diminution de la calcémie ionisée entraîne une augmentation de la sécrétion de PTH en quelques secondes, une augmentation de la synthèse de PTH en

quelques heures ou quelques jours et une prolifération des cellules parathyroïdiennes en quelques semaines.

B - Le phosphore

Les apports alimentaires en phosphore sont largement supérieurs aux capacités d'épuration par la dialyse. L'hyperphosphorémie est donc très fréquente chez l'IRC dialysé et contribue à majorer l'hyperparathyroïdie par plusieurs mécanismes (fig. 1) :

- Stimulation directe de la sécrétion et de la synthèse de PTH
- Aggravation de l'hypocalcémie
- Inhibition de l'action du calcitriol
- Inhibition encore hypothétique du récepteur du calcium

Outre ses actions délétères sur la PTH et la vitamine D, l'hyperphosphorémie est un acteur majeur dans la survenue des calcifications vasculaires en augmentant le produit phosphocalcique (fig. 2) (2). L'augmentation du risque relatif de mortalité en fonction de la phosphorémie chez le dialysé a été démontrée (3).

C - La vitamine D

La vitamine D est synthétisée au niveau de la peau sous forme inactive. Elle subit une première hydroxylation en position 25 (25(OH)Vitamine D) au niveau du foie puis une hydroxylation en position 1 au niveau du rein par l'hydroxylase pour donner la 1 α 25 dihydroxy vitamine D ou calcitriol, forme biologiquement active de la vitamine D. L'hydroxylation rénale est déficitaire chez l'IRC. La vitamine D favorise l'absorption digestive du calcium et du phosphore, la mobilisation du calcium et du phosphore de l'os permettant la minéralisation osseuse et joue un rôle fondamental sur les glandes parathyroïdes. Ainsi la carence en vitamine D active fréquente chez l'IRC entraîne une augmentation de la sécrétion et /ou synthèse de PTH par plusieurs mécanismes (fig. 1) :

- Diminution de l'absorption intestinale de calcium responsable d'une hypocalcémie.
- Inhibition de la sécrétion / synthèse de la PTH. L'action directe de la vitamine D se fait par l'intermédiaire d'un récepteur (VDR) dont le nombre est diminué au cours de l'IRC et particulièrement dans l'hyperplasie nodulaire des parathyroïdes expliquant l'échec du traitement médical par la vitamine D en cas d'hyper-parathyroïdie tertiaire (4).
- Résistance de l'os à l'action de la PTH.
- Rôle encore hypothétique sur le récepteur du calcium.

Conséquences cliniques de l'hyper-parathyroïdie

Elles sont multiples affectant en premier lieu l'os, la PTH jouant un rôle essentiel dans le renouvellement osseux et notamment dans la résorption osseuse. L'hyperparathyroïdie est responsable d'une ostéopénie avec une augmentation du risque fracturaire. La fibrose médullaire de l'hyperparathyroïdie explique la résistance fréquente à l'érythropoïétine et l'aggravation de l'anémie.

Evidemment l'hyperparathyroïdie est un facteur essentiel de l'augmentation des complications cardiovasculaires observées chez le dialysé en augmentant le produit phosphocalcique. L'augmentation des calcifications des coronaires chez le dialysé par rapport aux sujets du même âge coronariens ou non a été démontrée (5). Une corrélation directe entre le nombre d'artères calcifiées et le risque relatif de mortalité (RR) a été démontrée chez l'IRC dialysé (RR multiplié par 16 lorsque 4 artères sont calcifiées par rapport au groupe sans calcifications) (6).

LES DIFFÉRENTS TRAITEMENTS

Le traitement de l'hyperphosphorémie

La balance phosphorée positive chez le dialysé nécessite pratiquement toujours des traitements adjutants.

A - Réduction des apports phosphorés

La réduction des apports phosphorés chez le dialysé est souvent difficile à obtenir car des apports protidiques suffisants doivent être maintenus, la mortalité étant corrélée à l'albuminémie et donc à la dénutrition. Or ce sont les mêmes aliments qui apportent les protéines et le phosphore. L'aide d'une diététicienne est absolument indispensable afin notamment de dépister les apports phosphorés « cachés » par exemple dans les additifs alimentaires.

B - Efficacité de la dialyse

L'utilisation de dialyseurs ayant des clairances élevées n'a pas d'impact notable sur la phosphorémie. La concentration intracellulaire du phosphore est 50 fois plus élevée que la concentration extracellulaire (7). Le phosphore est donc éliminé rapidement du plasma en début de dialyse ce qui entraîne une diminution rapide du gradient sang-dialysat et donc une perte d'efficacité après les deux premières heures de dialyse (8). La dialyse quotidienne ou la dialyse nocturne prolongée permettent une amélioration de la balance phosphorée (8, 9).

C - Les chélateurs

Différents chélateurs peuvent être utilisés :

- L'hydroxyde d'aluminium n'est pratiquement plus utilisé en raison des risques d'intoxication aluminique qu'il entraîne avec ces conséquences osseuses et cérébrales.
- Les sels de magnésium sont très peu employés compte tenu de leur mauvaise tolérance digestive.
- Les sels de calcium sont actuellement largement utilisés. Ils doivent être administrés au moment des repas riches en phosphore comme tous les chélateurs en s'aidant au

besoin d'une diététicienne pour leur répartition. L'administration au moment des repas permet en outre de diminuer l'absorption digestive du calcium et donc les apports en calcium qui constituent un problème important avec ce type de chélateurs, favorisant probablement la survenue de calcifications vasculaires. De nombreuses spécialités sont disponibles.

- Le sevelamer (Renagel[®]) est un nouveau chélateur n'apportant ni aluminium ni calcium. Il est aussi efficace que le carbonate de calcium dans la correction de l'hyperphosphorémie sans induire d'hypercalcémie (10, 11, 12), mais nécessite souvent la prise d'un nombre important de comprimés. Il induirait ainsi probablement moins de calcifications vasculaires (11). D'autre part, il diminue le cholestérol total et le LDL cholestérol et augmente le HDL cholestérol (10, 12).

D - La vitamine D

Les buts du traitement par la vitamine D sont la correction d'une éventuelle carence en calcitriol et la freination de l'hyperparathyroïdie secondaire.

Les formes orales sont préférées en cas de carence en vitamine D avec essentiellement l'alfacalcidol (Un Alfa[®]) et le calcitriol (Rocaltrol[®]).

La forme injectable doit être préférée pour la freination de l'hyperparathyroïdie (Un Alfa[®] IV)

La vitamine D n'est pas efficace dans le traitement de l'hyperparathyroïdie autonomisée (forme nodulaire) en raison de la diminution du nombre de récepteurs VDR.

De nouveaux dérivés de la vitamine D moins hypercalcémiant sont à l'étude (4, 13).

E - Les calcimimétiques

Les calcimimétiques sont des agents capables de moduler l'action du récepteur du calcium en modifiant la conformation structurelle du récepteur et augmentant ainsi sa sensibilité au calcium ionisé : pour une même calcémie ionisée, la PTH est plus freinée donc plus basse (14).

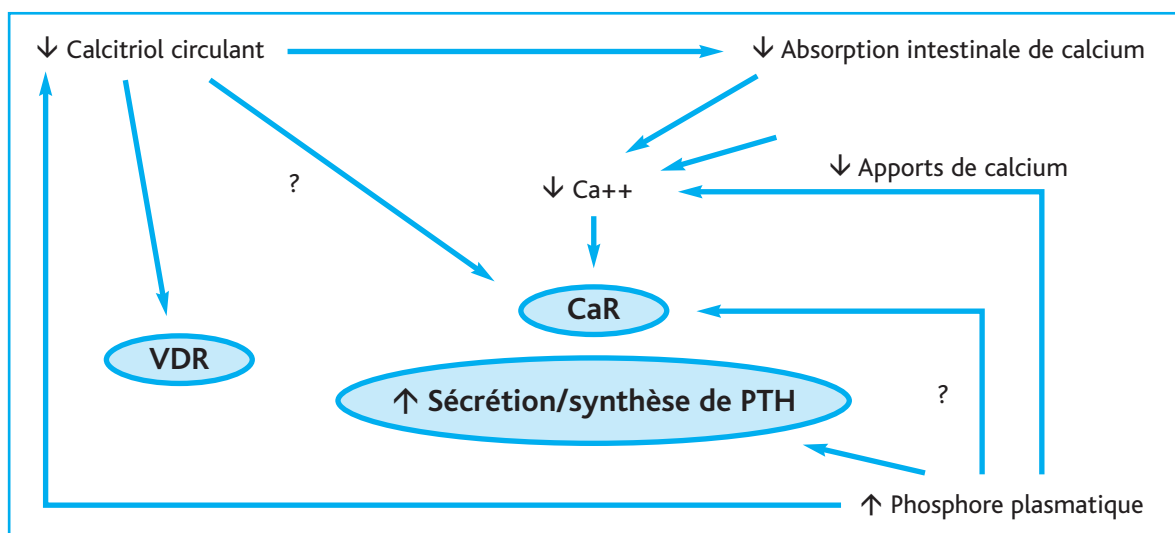
CONCLUSION

Les troubles phosphocalciques constituent un facteur de risque cardiovasculaire majeur chez l'IRC. Le traitement qui constitue parfois un véritable challenge, doit viser à maintenir un produit phosphocalcique normal, une PTH entre 2 et 3 fois la normale et à corriger une carence en vitamine D.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] C. Zoccali, F. Mallamaci, G. Tripepi - Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease - *Kidney Int.*, 2003, 63 suppl 85, S105-S110
- [2] M. Rufino, S. Garcia, A. Jiménez, A. Alvarez, R. Miquel, P. Delgado, D. Marrero, A. Torres, D. Hernandez, V. Lorenzo - Heart valve calcification and calcium/phosphorus product in hemodialysis patients : analysis of optimum values for its prevention - *Kidney Int.*, 2003, 63 suppl85, S115-S118
- [3] G. A. Block, T. E. Hulbert-Shearon, N. W. Levin, F. K. Port - Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study - *Am J Kidney Disease*, 1998, 31, 607-617
- [4] H. H. Malluche, H. Mawad, N. J. Koszewski - Update on vitamine D and its newer analogues: actions and rationale for treatment in chronic renal failure - *Kidney Int.*, 2002, 62, 367-374

Fig. 1 : Physiopathologie de l'hyperparathyroïdie chez l'insuffisant rénal chronique



- [5] J. Braun, M. Oldendorf, W. Moshage, R. Heidler, E. Zeitler, F. C. Luft - Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients - Am J Kidney Disease, 1996, 27, 394-401
- [6] J. Blacher, A. P. Guerin, B. Pannier, S. J. Marchais, G. M. London - Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in ESRD - Hypertension, 2001, 38, 938-942
- [7] R. Pohlmeier, J. Vienken - Phosphate removal and hemodialysis conditions - Kidney Int., 2001, 59 suppl 78, S190-S194
- [8] I. Mucsi, G. Hercz, R. Uldall, M. Ouwendyk, R. Francoeur, A. Pierratos - Control of serum phosphate without any phosphate binders in patients treated with nocturnal hemodialysis - Kidney Int., 1998, 53, 1399-1404
- [9] R. M. Lindsay, F. Alhejaili, G. Nesrallah, R. Leitch, L. Clement, P. Heidenheim, C. Kortas - Calcium and phosphate balance with quotidian hemodialysis - Am J Kidney Disease, 2003, 42 suppl1, S24-S29
- [10] J. G. Hervas, D. Prados, S. Cerezo - Treatment of hyperphosphatemia with sevelamer hydrochloride in hemodialysis patients : a comparison with calcium acetate - Kidney Int., 2003, 63 suppl 85, S69-S72
- [11] G. M. Chertow, S. K. Burke, P. Raggi - For the TREAT TO GOAL WORKING GROUP - Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients - Kidney Int., 2002, 62, 245-252
- [12] E. A. Slatopolsky, S. K. Burke, M. A. Dillon and THE RENAGEL STUDY GROUP - Renagel, a nonabsorbed calcium- and aluminium- free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone - Kidney Int., 1999, 55, 299-307
- [13] E. Slatopolsky, J. Finch, A. Brown - New vitamin D analogs - Kidney Int, 2003, 63 suppl 85, S83-S87
- [14] W. G. Goodman, G. A. Hdadik, S. A. Turner, P. W. Blaisdell, D. A. Goodkin, W. Liu, Y. M. Barri, R. M. Cohen, J. W. Coburn - The calcimimetic agent AMG073 lowers plasma parathyroid hormone levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism - J Am Soc Nephrol, 2002, 13, 1017-1024

Valérie de PRÉCIGOUT
Praticien hospitalier
Service d'hémodialyse
Hôpital Pellegrin - CHU Bordeaux

Fig. 2 : Effets délétères de l'hyperphosphorémie

