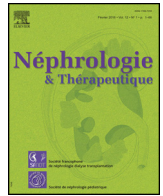




Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com


Métabolisme des phosphates

Stratégies visant à réduire la phosphatémie dans la maladie rénale chronique


Strategies aiming to control hyperphosphatemia in chronic kidney disease
Pablo Antonio Ureña Torres ^{a,*,b}^aService de néphrologie-dialyse, Ramsay-Général de santé, clinique du Landy, 21-23, rue du Landy, 93400 Saint-Ouen, France^bService des explorations fonctionnelles, hôpital Necker-Enfants-Malades, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

INFO ARTICLE

Mots clés :

Phosphate
 Calcium
 Insuffisance rénale chronique
 Dialyse
 PTH
 FGF23
 Chélateurs de phosphate

RÉSUMÉ

La maladie rénale chronique est associée à une rétention de phosphate. Les mécanismes sont complexes et l'augmentation précoce de la phosphatémie, en cas de maladie rénale chronique, n'est pas strictement liée à la quantité de phosphate alimentaire ni au degré de rétention urinaire de phosphate. Elle implique également l'activité des cotransporteurs intestinaux de sodium-phosphate, le degré de remodelage osseux et la rétention et/ou la libération de phosphate de l'os, et les mécanismes de régulation de la phosphaturie. En effet, l'augmentation de la phosphatémie n'est qu'un reflet des mécanismes complexes sous-jacents, et de nombreux facteurs importants jouent un rôle, notamment l'hormone parathyroïdienne, la vitamine D, le *fibroblast growth factor 23* (FGF23) et d'autres. L'hyperphosphatémie augmente le risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaires dans la maladie rénale chronique ainsi que chez les sujets ayant une fonction rénale normale. Les chélateurs intestinaux de phosphate sont prescrits chez les patients atteints de maladie rénale chronique et chez les patients dialysés pour prévenir l'absorption intestinale du phosphate alimentaire et réduire la phosphatémie. Les études contrôlées montrent que tous les chélateurs intestinaux de phosphate diminuent la phosphatémie et s'associent à une réduction du risque de mortalité de toutes causes et de cause cardiovasculaire. Cependant, plusieurs problèmes peuvent être soulignés avec les chélateurs intestinaux de phosphate actuellement disponibles, y compris l'induction d'un bilan calcique positif et d'une augmentation du risque de calcification cardiovasculaire pour les chélateurs à base de calcium, ou des coûts excessifs avec des chélateurs sans calcium. Les chélateurs intestinaux de phosphate à base de fer représentent une nouvelle classe potentiellement intéressante. Le but de cet article est de fournir une mise à jour des mécanismes physiopathologiques conduisant et entretenant l'hyperphosphatémie sérique dans la maladie rénale chronique et chez les patients dialysés, ainsi que sur les stratégies éducatives, nutritionnelles et thérapeutiques qui peuvent être entreprises pour contrôler l'hyperphosphatémie.

© 2017 Association Société de néphrologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Chronic kidney disease is known to be associated with phosphate retention. The mechanisms are complex and the early increase in serum phosphate levels in chronic kidney disease is not strictly related to the dietary phosphate load or to the degree of phosphate retention. It also implicates the activity of intestinal sodium-phosphate cotransporters, the degree of bone turnover and the retention and/or phosphate release from the skeleton, and the feedback mechanisms regulating the phosphaturia. Indeed, the increase in serum phosphate levels is only a reflection of underlying complex mechanisms, and many important factors play a role including parathyroid hormone, vitamin D, fibroblast growth factor 23 (FGF23), and others. Hyperphosphatemia increases the risk of cardiovascular morbidity and mortality in chronic kidney disease as well as in subjects with normal renal function. Oral phosphate binders are prescribed in patients with chronic kidney disease and in those treated by dialysis, to prevent intestinal

Keywords:

Phosphate
 Calcium
 Chronic kidney disease
 Dialysis
 PTH
 FGF23
 Phosphate binders

* Correspondance.

Adresse e-mail : urena.pablo@wanadoo.fr.

absorption of dietary phosphate and reduce serum phosphate. In prospective observational studies, they have been shown to decrease all-cause and cardiovascular mortality risk. However, different problems have been associated with currently available phosphate binders including the induction of a positive calcium balance and impaired outcomes with calcium-based phosphate binders or increased costs with non-calcium-based phosphate binders. Iron-based phosphate binders represent a new class of phosphate binders. The aim of this article is to provide an update review of the pathophysiological mechanisms leading and maintaining elevated serum phosphate levels in patients with chronic kidney disease and patients in dialysis, and the educational, nutritional, and therapeutic strategies that can be undertaken to control the hyperphosphatemia.

© 2017 Association Société de néphrologie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Le phosphore est un anion essentiel pour de nombreux processus cellulaires, et notamment le métabolisme énergétique, la composition minérale du squelette, des membranes cellulaires et des acides nucléiques. La répartition du phosphate dans l'organisme est la suivante : 85 % dans l'os, 9 % dans le compartiment intracellulaire (avec une concentration de phosphate intracellulaire entre 80 et 120 mmol/L, proche de celle du potassium) et seulement 0,02 % dans le plasma (soit environ 130 mg). Cela présuppose donc une régulation extrêmement fine de la phosphatémie, impliquant notamment les trois hormones clés du métabolisme phosphocalciques que sont l'hormone parathyroïdienne (ou parathormone), la vitamine D et le *fibroblast growth factor* 23 (FGF23), liées entre elles par des boucles de régulation multiples et complexes [1]. Cette régulation est tellement importante qu'il existe des données cliniques et génétiques supportant l'hypothèse que le phosphate joue un rôle clé dans le vieillissement rapide associé à la l'insuffisance rénale chronique. En effet, le phosphate impacte le métabolisme glucidique et le stress oxydatif, deux mécanismes étroitement impliqués dans le processus de vieillissement dans tout le règne animal. Chez les mammifères, il a été démontré une corrélation négative entre la longévité et la phosphatémie [2,3].

La progression de la maladie rénale chronique entraîne l'altération des différentes fonctions rénales et l'apparition de nombreuses complications dont les troubles du métabolisme minéral et osseux, responsables en partie de l'augmentation du risque de morbidité et mortalité cardiovasculaire [4]. Si l'hyperparathyroïdie secondaire est précoce est presque constante, l'hyperphosphatémie, directement toxique pour l'endothélium et les vaisseaux sanguins, survient tardivement et les deux favorisent les calcifications vasculaires et augmentent le risque de mortalité [5]. Cela, aussi bien dans la population générale que chez les patients avec maladie rénale chronique. L'hormone parathyroïdienne et le FGF23 diminuent l'expression et la fonction des deux transporteurs tubulaires de phosphate NPT2a et NPT2c et permettent aux stades précoces de la maladie rénale chronique de maintenir l'excrétion rénale des phosphates malgré la baisse du débit de filtration glomérulaire. Or ces deux hormones ont des effets rénaux opposés vis-à-vis de la vitamine D, le FGF23 inhibe la 1 α -hydroxylase et la synthèse de vitamine D active ou calcitriol alors que l'hormone parathyroïdienne l'en stimule. On pourrait en déduire de cela que le FGF23 pourrait avoir un impact supérieur à celui de l'hormone parathyroïdienne dans la régulation de la phosphatémie puisqu'il diminue indirectement l'absorption intestinale de phosphate en plus de la réabsorption tubulaire rénale. La diminution de l'expression et la production rénale de klotho, le cofacteur du récepteur de FGF23, rend le tubule rénal proximal résistant à l'action phosphaturiante du FGF23 [6]. Il est de même avec l'action tubulaire de l'hormone parathyroïdienne, laquelle se

retrouve limitée en raison de la *down-regulation* de son récepteur de type I dans les cellules tubulaires rénales [7].

Aux stades avancés de la maladie rénale chronique et surtout chez les sujets dialysés, l'hyperphosphatémie est une complication courante [4,5]. Le dernier rapport trimestriel de l'United States Renal Data System (USRDS) a confirmé que la phosphatémie chez les patients dialysés était élevée (supérieure à 1,45 mM) chez un tiers d'entre eux (34 %), normale chez 50 à 60 % et basse chez 10 à 15 % des patients. Cette distribution est restée sensiblement inchangée depuis les deux dernières décennies malgré l'énorme développement de l'arsenal thérapeutique dans ce domaine, notamment avec l'advenue des chélateurs intestinaux de phosphate sans calcium, à base de lanthane ou de fer, des calcimimétiques et des activateurs du récepteur de la vitamine D moins hyperphosphatémiant [8]. Ce qui laisse supposer que les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la genèse et la persistance de l'hyperphosphatémie dans ce tiers des patients n'est pas totalement comprise, sans éliminer également la part non négligeable de la non-observance thérapeutique.

L'association entre phosphatémie et risque de mortalité chez les patients atteints de maladie rénale chronique traités par dialyse suit une courbe en U, comme illustré par les analyses de la cohorte DOPPS. Les phosphatémies les plus basses (inférieures à 1,00 mM) et les plus hautes (supérieures à 1,45 mM) augmentent le risque de mortalité de toutes causes et de causes cardiovasculaires [9,10]. Mais, un autre phénomène demande une attention particulière, il s'agit de l'évolution de la phosphatémie dans le temps car elle semble déterminante de la survie. Dans l'étude européenne prospective observationnelle « Current management of secondary hyperparathyroidism – a multicentre observational study » (COSMOS), si la phosphatémie augmentait en cours de suivi alors qu'elle était normale à l'inclusion, le risque de mortalité augmentait, or si la phosphatémie diminuait pendant l'étude alors qu'elle était haute à l'inclusion, le risque de mortalité cardiovasculaire diminuait de 10 à 15 %. En revanche, dans le groupe à phosphatémie normale à l'inclusion, si la phosphatémie baissait encore en dessous des valeurs normales pendant le suivi, le risque de mortalité inéluctablement augmentait, témoignant certainement d'un déficit nutritionnel [11].

Le contrôle de la phosphatémie, voire sa normalisation, est par conséquent un élément majeur dans la prise en charge précoce des troubles du métabolisme minéral et osseux de maladie rénale chronique. Depuis 2009, les nouvelles recommandations internationales Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) ne parlent plus de cible de phosphatémie mais de « tendre vers la normalité de la phosphatémie, ni de la mesure de la concentration circulante du produit phosphocalcique (CaxP) » [12]. Elles suggèrent que la correction de la phosphatémie soit par des mesures diététiques, soit par les chélateurs intestinaux de phosphate ou soit par les inhibiteurs de l'absorption intestinale de phosphate pourrait potentiellement améliorer la survie des

patients en dialyse, mais aucune étude randomisée et contrôlée ne l'a, pour l'instant, démontré. Les recommandations KDIGO, dans leur dernière version de 2016, soulignent aussi qu'il faudrait tenir compte des autres éléments des troubles du métabolisme minéral et osseux de la maladie rénale chronique tels que la présence ou l'absence de calcifications cardiovasculaires et/ou des troubles du remodelage osseux dans la décision du type de chélateur intestinal de phosphate qui serait prescrit pour un patient donné [12].

2. Stratégies pour contrôler la phosphatémie

Cependant, lorsque les malades atteints de maladie rénale chronique arrivent au stade de l'épuration extrarénale, le contrôle de la phosphatémie repose sur plusieurs mesures :

- le contrôle de l'hormone parathyroïdienne et du remodelage osseux ;
- le contrôle de l'acidose métabolique, de l'hyperglycémie et des échanges intercompartimentaux de phosphate ;
- l'optimisation de l'élimination de phosphate par la dialyse ;
- la réduction des aliments riches en phosphates ;
- le blocage du transport intestinal de phosphate par des molécules inhibant le cotransporteur sodium-phosphate NPT2b ou l'échangeur sodium-proton (NHE3) ;
- l'utilisation des chélateurs intestinaux de phosphate.

2.1. Contrôle de l'hormone parathyroïdienne

L'élévation de la concentration sérique de l'hormone parathyroïdienne et l'hyperparathyroïdie secondaire qui en résulte s'associe à un haut remodelage osseux, une libération de phosphate et à une augmentation de la phosphatémie. Cependant, l'hormone parathyroïdienne pourrait aussi augmenter la phosphatémie par des mécanismes extraosseux non encore élucidés, comme le suggère le fait que la perfusion de l'hormone parathyroïdienne chez des patients dialysés augmente la phosphatémie indépendamment du type de remodelage osseux normal/bas ou haut [13]. En outre, il existe depuis longtemps des données cliniques assez solides démontrant que le contrôle de l'hyperparathyroïdie secondaire par parathyroïdectomie réduit de façon significative la phosphatémie [14]. De même, les analyses regroupant des études faites avec le calcimimétique cinacalcet HCl dans le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire chez les patients dialysés montrent que la proportion des patients avec hyperphosphatémie est plus forte dans les quartiles de l'hormone parathyroïdienne les plus hauts. Également, que la phosphatémie est mieux contrôlée lorsque l'hormone parathyroïdienne est efficacement abaissée par le calcimimétique [15,16]. Le contrôle de l'hormone parathyroïdienne est par conséquent un élément indissociable de la prise en charge de l'hyperphosphatémie chez les patients dialysés.

2.2. Contrôle des échanges intercompartimentaux

La phosphatémie peut varier rapidement dans un sens comme d'un l'autre suite à des *shifts* ou redistribution du phosphore du secteur extracellulaire vers l'intracellulaire ou vice versa dans plusieurs situations cliniques. Par exemple, toute augmentation de l'activité de la phosphofructokinase donc de la glycolyse anaérobie peut conduire à une surconsommation de glucose et à une majoration du transfert intracellulaire. Des hypophosphatémies sévères peuvent ainsi s'observer lorsque des patients à risque de déplétion phosphatée tels que les diabétiques sont traités soit par des perfusions de glucose soit par de l'insuline [17]. L'alcalose

respiratoire et la correction d'une acidose respiratoire ou métabolique favorisent aussi l'entrée du phosphate dans les cellules et peuvent provoquer une hypophosphatémie. La correction rapide d'une acidose métabolique et l'augmentation de l'insuline endogène peut induire une hypophosphatémie aussi chez des sujets avec acidocétose alcoolique. La renutrition des patients dénutris peut également mener à un syndrome de renutrition inapproprié associant hypophosphatémie, hypokaliémie et hypomagnésémie entre autres [17]. Une hypophosphatémie peut se voir aussi dans des situations de stress et d'agression associées à une hypersécrétion de cathécholamines et de glucagon. À l'opposé, l'hyperphosphatémie peut résulter d'un transfert massif de phosphate du secteur intracellulaire vers l'extracellulaire. Les situations les plus courantes sont les états cataboliques tel que les infections (sepsis, hyperthermies) ; les lyses cellulaires aiguës (hépatites fulminantes, rhabdomyolyses, écrasements musculaires, lyse tumorale après chimiothérapie) ; anémies hémolytiques ; les acidoses respiratoires et métaboliques [17].

2.3. Optimisation de l'élimination du phosphate par la dialyse

Il est connu que les méthodes de dialyse traditionnelles ne permettent pas d'éliminer suffisamment le phosphate apporté par les aliments. En effet, une séance de dialyse ou d'hémodiafiltration de 4 heures, chez un patient franchement hyperphosphatémique (phosphatémie supérieure à 2,00 mM) permet d'épurer entre 600 et 900 mg de phosphate et n'a aucun impact majeur sur le contrôle de la phosphatémie [18]. Si le sujet n'est dialysé que trois fois par semaine, la quantité maximale de phosphate éliminée n'est que de 2700 mg. Par conséquent, même pour un patient respectant son régime et n'ingérant que 500 à 600 mg par jour de phosphate (4200 mg par semaine), la balance phosphatée sera largement positive de 1500 à 2000 mg par semaine. L'hémodialyse nocturne longue et l'hémodialyse quotidienne qui sont beaucoup plus efficaces posent encore des problèmes d'accessibilité.

2.4. Réduction des aliments riches en phosphate

La restriction des apports alimentaires en phosphore est souvent inefficace voire dangereuse à l'extrême, puisqu'elle peut entraîner une dénutrition et s'associer à une augmentation du risque de mortalité [19,20]. En outre, il est connu que la consommation de phosphate alimentaire, principalement phosphate inorganique, a considérablement augmenté au cours du siècle passé, à des niveaux bien au-dessus de la quantité quotidienne recommandée (700 mg par jour pour les adultes), en raison de son utilisation non réglementée comme additif alimentaire. Les additifs alimentaires sont utilisés pour aromatiser et conserver les aliments. Dans les sociétés occidentales, la préférence diététique individuelle, ainsi que le statut socio-économique, peuvent conduire à un surplus quotidien de 300 mg à 1000 mg de phosphate [21,22]. Il est à noter qu'un faible niveau socioéconomique, souvent observé chez les sujets dialysés, est lié aux phosphatémies les plus élevées, probablement en raison de la forte consommation d'aliments rapides, en conserves, peu coûteux, hautement transformés et de boissons gazeuses, tous très enrichis en phosphates [23]. Il faudra mettre l'accent aujourd'hui sur la restriction des additifs phosphatés plutôt que sur les protéines alimentaires [24]. Une étape importante serait la divulgation (obligatoire) de la teneur en phosphore sur les étiquettes de produits alimentaires les plus consommés. Encore mieux, il faudrait plus d'information sur le rapport phosphore/protéines des aliments. Il faut souligner ici que divers aliments, à faible teneur en phosphate, devraient faire partie des aliments essentiels du régime chez les patients atteints de maladie rénale chronique et dialysés : par exemple, les blancs

d'œufs sont une excellente source de protéines avec un faible rapport phosphore/protéines [25].

En somme, il est très difficile de concilier les apports protidiens quotidiens recommandés par les sociétés savantes (1,0 à 1,4 g/kg/j), lesquels s'associent à une meilleure survie en dialyse, avec une balance phosphatée neutre [20]. Ce qui amène obligatoire à introduire le traitement par un chélateur de phosphate intestinal.

2.5. Blocage du transport intestinal de phosphate

Les molécules capables de diminuer l'absorption intestinale de phosphate sont de deux types : (1) les inhibiteurs du cotransporteur sodium–phosphate NPT2b et (2) les inhibiteurs de l'échangeur sodium–proton (NHE3) actuellement en développement. Il est connu que la restriction alimentaire en phosphate ainsi que les chélateurs intestinaux de phosphate stimulent, par un effet réflexe, l'expression intestinale de NPT2b, pouvant ainsi stimuler parallèlement l'absorption intestinale du phosphate non fixé au chélateur, ce qui pourrait expliquer certains échecs du traitement par les chélateurs. L'adjonction d'un inhibiteur de NPT2b, comme le nicotinamide, aux chélateurs intestinaux de phosphate est une option valable.

2.6. Chélateurs intestinaux de phosphate

Les chélateurs intestinaux de phosphate sont parmi les médicaments les plus prescrits chez les patients dialysés. En 2016, plus de 80 % des patients du registre DOPPS reçoivent au moins un chélateur du phosphate. Ils sont prescrits seuls ou en combinaison et les plus prescrits sont ceux ne contenant pas de calcium, soit à base de polymères (sévélamer), soit à base de lanthane (40 à 50 %) ; à base de calcium (30 à 40 %) ; à base de fer et de magnésium (moins de 10 %) ou encore un petit nombre à base d'aluminium (moins de 10 %). Ils sont tous efficaces et capables de faire diminuer de manière significative la phosphatémie. Or, aucune étude n'a montré qu'un chélateur est plus efficace que les autres en termes du contrôle de la phosphatémie. Cependant, malgré la grande proportion de patients traités par ces chélateurs, plus de 40 % restaient avec une phosphatémie haute (supérieure à 1,45 mM) dans la plupart des études de cohorte, probablement en raison de la mauvaise observance thérapeutique due au grand nombre de comprimés ou gélules à ingérer [26]. En effet, le nombre moyen de comprimés, gélules ou tablettes par jour pour un patient dialysé est estimé entre 19 et 25, dont la moitié est représentée par les chélateurs de phosphate [26]. Quand les patients sont interrogés sur les causes de la mauvaise observance, plusieurs facteurs sont retrouvés : trop de comprimés, oublis, comprimés trop gros, problèmes de déglutition, mauvais goût, intolérance gastro-intestinale et impression de non-efficacité.

Les chélateurs de phosphate diffèrent entre eux quant à leur mode d'action, dans une certaine mesure, ainsi que dans leur capacité à se lier au phosphate intestinal. En outre, les chélateurs intestinaux de phosphate ne contenant pas de calcium sont associés à une diminution de la mortalité de l'ordre de 20 à 25 % par rapport à ceux qui en contiennent [27]. Cependant, ces résultats restent à confirmer car il n'y avait pas de groupe témoin traité par un placebo dans les études analysées.

2.6.1. Chélateurs à base d'aluminium

Les premiers chélateurs intestinaux du phosphate à être utilisés étaient les gels à base d'aluminium, moins chers, très puissants, mais qui ne sont que rarement utilisés aujourd'hui pour cause de toxicité neurologique (encéphalopathie aluminique), hématologique (anémie microcytaire) et osseuse (ostéopathie aluminique à bas remodelage).

2.6.2. Chélateurs à base de calcium

Les sels de calcium (carbonate et acétate) sont les chélateurs intestinaux de phosphate les plus donnés en première intention, aussi bien pour une question de coût que pour leur action bénéfique sur l'éventuelle correction d'une hypocalcémie légère. Le mode d'action consiste en une fixation sélective du phosphate dans le tube digestif en se dissociant en calcium et en leurs anions respectifs. Le calcium élément et le phosphate alimentaire forment alors un précipité phosphocalcique insoluble. L'absorption du phosphate s'en trouve ainsi bloquée et l'élimination fécale, facilitée. Cependant, une certaine quantité de calcium apportée par ces chélateurs à base de sels de calcium peut être absorbée et rendre la balance calcique positive. C'est pour cela qu'ils ont été incriminés, à tort ou à raison, dans la survenue d'une ostéopathie à bas remodelage appelée ostéopathie adynamique, mais également à la recrudescence de calcifications cardiovasculaires [28,29]. Par ailleurs, le carbonate de calcium peut n'est pas être très efficace chez les patients traités concomitamment par des inhibiteurs de la pompe à protons. Dans tous les cas, il est recommandé de ne pas administrer les sels de calcium à une dose supérieure à 1,5 g de calcium élément.

2.6.3. Sévélamer

Le sévélamer (chlorhydrate puis carbonate) est le premier polymère représentant des chélateurs non calciques. Il échange des ions chlorure contre des ions phosphate en milieu à pH élevé comme l'intestin grêle. Le complexe résultant de la liaison sévélamer–phosphate est insoluble et facilement éliminé par les selles. Il a une excellente affinité pour le phosphate, comparable à celle de l'hydroxyde d'aluminium et du carbonate de lanthane. Son efficacité en regard du contrôle de la phosphatémie a été largement démontrée, en plus ce chélateur a un effet favorable sur le profil lipidique, il est capable de faire baisser la concentration circulante du cholestérol total et du LDL. Il diminue également des marqueurs de l'inflammation telle que la protéine C réactive (CRP), l'acide urique et l'hémoglobine glyquée [30–33]. En outre, il a été démontré qu'il n'aggrave pas les calcifications vasculaires. Mieux, il pourrait atténuer leur formation et leur progression. Cependant, la prise de plusieurs comprimés de sévélamer sont nécessaires pour atteindre l'objectif désiré. C'est la raison pour laquelle 70 % des patients hémodialysés sont souvent infidèles à ce type de traitement. Des troubles gastro-intestinaux, une acidose métabolique (chlorhydrate) et une diminution des vitamines liposolubles (vitamine A, D, E, K) ont été observés chez un certain nombre de patients. En outre, le coût est élevé.

2.6.4. Carbonate de lanthane

Le carbonate de lanthane se dissocie dans la partie supérieure du tube digestif (milieu acide) où ses cations trivalents se fixent au phosphate alimentaire pour former des complexes phosphate–lanthane insolubles et non absorbables qui sont éliminés dans les selles. La fixation et l'élimination du lanthane se font indépendamment du pH, ce qui est l'explication probable de sa grande puissance en tant que chélateur de phosphate par rapport aux deux chélateurs calciques. Ce chélateur aurait également un effet favorable sur le risque de mortalité chez les sujets dialysés [34,35]. Le nombre de comprimés et leur goût ont un impact négatif sur l'observance, surtout pour ce qui est des comprimés à mâcher. La forme en poudre semble être mieux tolérée. L'effet indésirable majeur connu est l'apparition d'un œdème périphérique. Le lanthane est un cation trivalent appartenant aux éléments rares de la table de Mendeleïev, souvent comparés à tort avec d'autres métaux lourds comme l'aluminium. Ce qui a suggéré qu'il pourrait s'accumuler dans des tissus comme l'os et le cerveau tel que l'aluminium. Mais, plusieurs études chez l'animal urémique ont bien démontré que le lanthane ne s'accumule pas dans ces

organes et que l'absorption de lanthane par l'intestin est très minime, voire largement inférieure à celle de l'aluminium [35,36]. Comme le sévéler, le coût de ce chélateur de phosphate intestinal reste élevé et représente une limitation de son utilisation dans un bon nombre des pays.

2.6.5. Chélateurs contenant du magnésium

Les patients dialysés ont tendance à avoir une concentration sérique de magnésium basse, ce qui est associé à une augmentation du risque de mortalité. Il a été donc proposé un chélateur du phosphate combinant du carbonate de calcium avec du carbonate de magnésium [37]. L'apport de magnésium aurait pour effet, d'une part, de protéger contre les calcifications cardiovasculaires ; et d'autre part, de réduire les effets négatifs du carbonate de calcium. Le magnésium serait aussi capable de faciliter le contrôle de l'hormone parathyroïdienne en agissant comme un agoniste de récepteur sensible au calcium parathyroïdien, il aurait aussi des effets antiarythmiques au niveau cardiaque. Plusieurs études comparatives ont bel et bien démontré l'effet hypophosphatémiant des chélateurs à base de magnésium, cependant, il reste encore à démontrer par des études randomisées ses effets potentiellement bénéfiques sur la mortalité chez les patients dialysés. Ces produits possèdent un atout majeur, leur coût peu élevé en fait une indication pour les pays en voie de développement.

2.6.6. Colestilan

Le colestilan, une nouvelle résine, a démontré une capacité de chélation similaire que le sévéler. Comparé au placebo, ce médicament baisse de façon significative les niveaux de phosphate sanguin. En outre, comme le sévéler, il a aussi un effet favorable sur la baisse du cholestérol total et LDL, de l'HbA1c et de l'acide urique. La fréquence et la gravité des effets secondaires gastro-intestinaux doivent être notifiées car ils limitent son utilisation. Le coût moindre que celui du sévéler reste tout de même élevé.

2.6.7. Chélateurs à base de fer

Les nouveaux venus dans l'arsenal des chélateurs intestinaux de phosphate sont à base de fer. Ils existent sous deux formes galéniques : citrate ferrique et oxyhydroxyde sucroferrique [38]. Ils sont présentés comme sûrs et efficaces, en l'absence de recul suffisant.

2.6.7.1. Citrate ferrique. Le citrate ferrique agit en captant le phosphore alimentaire grâce aux molécules de fer, réduisant ainsi son absorption intestinale et augmentant l'excrétion dans les fèces. L'absorption du fer est assez significative avec le citrate ferrique, ce qui peut conduire à une réduction significative des besoins en fer et en érythropoïétine, aussi bien chez les patients traités par fer intraveineux que chez ceux dont la ferritine ou la saturation en transferrine sont élevées. Les effets secondaires liés au citrate ferrique sont surtout d'ordre gastro-intestinal, mis à part un risque de surcharge en fer pouvant être induite par ce produit.

2.6.7.2. Oxyhydroxyde sucroferrique. L'oxyhydroxyde sucroferrique procède par un échange de ligands entre le phosphore alimentaire et les groupes hydroxyles et/ou l'eau contenue dans sa molécule, empêchant ainsi l'absorption intestinale de phosphate. Cette molécule est composée de 21 % de fer, 30 % de sucrose, 30 % d'amidon et moins de 10 % d'eau, le principe de chélation étant de remplacer les radicaux hydroxyde (OH) par du phosphate [39]. Cette molécule a le même comportement que le lanthane, le sévéler ou l'aluminium, c'est-à-dire que sa capacité de chélation est optimale tout le long du tractus gastro-intestinal : elle est donc efficace quel que soit le pH. Pour l'oxyhydroxyde sucroferrique en effet, l'efficacité a été démontrée pour un pH compris entre 2,6 et 8,0. Pour trois comprimés, 0,5 g, la chélation

sera de 390 mg de phosphate. Même si la molécule est à base de fer, il y a très peu d'absorption intestinale de fer, de l'ordre de 0,4 % chez le volontaire sain, et quasiment 10 fois moins chez le patient hémodialysé, comme rapporté dans le rapport de l'Agence européenne du médicament (EMA) en 2014. In vivo dans les modèles animaux de maladie rénale chronique, l'adjonction d'oxyhydroxyde sucroferrique à 5 % dans l'alimentation prévient l'apparition et/ou la progression des calcifications vasculaires.

Dans les études cliniques initiales de non-infériorité, en comparant oxyhydroxyde sucroferrique (1,25 à 12,5 g/j) au sévéler (4,8 g/j), l'équivalence d'efficacité en termes de diminution de la phosphatémie de l'ordre de 1,3 à 1,4 mg/dL en analyse per protocole a été obtenue avec 1,5 g d'oxyhydroxyde sucroferrique contre 4,8 g de sévéler [40]. Les études cliniques suivantes de phase III ont là encore comparé l'oxyhydroxyde sucroferrique (PA21, 1 à 3 g/j) au sévéler (4,8 à 14,4 g/j), après un wash-out de 2 à 4 semaines et 24 semaines de traitement pour la phase initiale de l'étude avec un objectif principal de non-infériorité. La deuxième phase a consisté en une étude de supériorité avec une dose de maintenance (1500 mg par jour) ou une faible dose (250 mg par jour) de oxyhydroxyde sucroferrique. Au cours de la première phase de l'étude, les deux produits ont montré la même efficacité sur la diminution de la phosphatémie, de 2,4 à 2,5 mmol/L en début d'étude à 1,7 mmol/L en fin d'étude. La différence s'est faite en réalité sur le nombre de comprimés par jour, de huit en moyenne dans le groupe recevant le sévéler et trois dans le groupe recevant l'oxyhydroxyde sucroferrique [39,40]. D'ailleurs, dans cette étude, la compliance au traitement était un peu supérieure dans le groupe recevant l'oxyhydroxyde sucroferrique (83 %) par rapport au groupe recevant le sévéler (77 %). Aucune différence n'a été notée entre les deux groupes pour l'évolution de la ferritine, du coefficient de saturation de la transferrine, de l'hémoglobine et de l'hormone parathyroïdienne. En ce qui concerne le FGF23, les deux produits la faisaient également baisser significativement. À la 52^e semaine, les concentrations circulantes de FGF23 ont diminué de 47 % avec l'oxyhydroxyde sucroferrique et de 70 % avec le sévéler [39]. En fait, trois études avec l'oxyhydroxyde sucroferrique ont été publiées, montrant toutes un effet bénéfique sur la phosphatémie : une étude de phase I, une étude de dose optimale et une étude de phase III précédemment détaillée. Les effets indésirables de l'oxyhydroxyde sucroferrique incluaient des diarrhées précoces (20 % des patients, essentiellement au cours des premières semaines, effet secondaire qui s'amendait avec le temps) et des colorations noires des selles (15 %) alors que le sévéler induisait plus de nausées (11 %) et de constipation (7 %). À noter également que la lévothyroxine ne doit pas être donnée en même temps que l'oxyhydroxyde sucroferrique. En conclusion, l'oxyhydroxyde sucroferrique est le premier chélateur d'une nouvelle classe thérapeutique, avec une efficacité comparable au sévéler, mais avec moins de comprimés pour un même contrôle de la phosphatémie (ce qui est probablement très intéressant sur l'observance thérapeutique au long cours), peu de risque de surcharge martiale, et un profil de tolérance satisfaisant (diarrhée transitoire à l'initiation du traitement), dans un contexte où les données animales sont en faveur d'une prévention des calcifications vasculaires.

3. Conclusion et perspectives

Un schéma thérapeutique pour la prescription des chélateurs intestinaux du phosphate dans la prise en charge de l'hyperphosphatémie peut être ainsi proposé (Tableau 1) : débiter par un chélateur à base de calcium si la calcémie, l'hormone parathyroïdienne et l'absence de calcification cardiovasculaire le permettent, sans dépasser 1,5 à 2 g de calcium élément par jour. En cas

Tableau 1

Schéma thérapeutique pour la prescription des chélateurs intestinaux du phosphate dans la prise en charge de l'hyperphosphatémie des patients dialysés.

Hormone parathyroïdienne	Calcémie	Calcifications vasculaires	Chélateur calcique	Chélateur non calcique
Normale ou basse	Normale ou basse	Oui	+	+
		Non		+/-
	Haute	Oui		+
Haute	Normale ou basse	Non	+/- +	+
		Oui		+/-
		Non		+
	Haute	Oui		+
		Non		+

d'insuffisance d'efficacité, il convient, soit de rajouter un chélateur non calcique au chélateur calcique, soit de substituer le chélateur calcique par un non calcique. Il reste, bien entendu, loisible à chaque prescripteur de donner en première intention, le chélateur de son choix car il n'existe aucune recommandation solide sur le sujet.

Pour que ces chélateurs intestinaux de phosphate soient le plus efficace possible, ils doivent toujours être pris lors d'un repas ou d'une collation et de préférence au milieu du repas ou de la collation.

Finalement, le chélateur intestinal de phosphate doit être adapté au patient et le meilleur chélateur est et reste celui que le patient prend !

Financements

Financements pour la recherche clinique par les laboratoires Abbvie, Amgen, Fresenius, Hémotech, Sanofi-Aventis, Vitor-Pharma.

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Torres PA, De Brauwere DP. Three feedback loops precisely regulating serum phosphate concentration. *Kidney Int* 2011;80(5):443–5.
- [2] Farr JN, Khosla S. Skeletal changes through the lifespan – from growth to senescence. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11(9):513–21.
- [3] Kuro-o M. A potential link between phosphate and aging – lessons from Klotho-deficient mice. *Mech Ageing Dev* 2010;131(4):270–5.
- [4] Cozzolino M, Urena-Torres P, Vervloet MG, Brandenburg V, Bover J, Goldsmith D, et al. Is chronic kidney disease-mineral bone disorder (CKD-MBD) really a syndrome? *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1815–20.
- [5] Moranne O, Froissart M, Rossert J, Gauci C, Boffa JJ, Haymann JP, et al. Timing of onset of CKD-related metabolic complications. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(1):164–71.
- [6] Urena-Torres P, Prie D, Keddad K, Preston P, Wilde P, Wan H, et al. Changes in fibroblast growth factor 23 levels in normophosphatemic patients with chronic kidney disease stage 3 treated with lanthanum carbonate: results of the PREFECT study, a phase 2a, double blind, randomized, placebo-controlled trial. *BMC Nephrol* 2014;15:71.
- [7] Urena P, Kubrusly M, Mannstadt M, Hruby M, Trinh MM, Silve C, et al. The renal PTH/PTHrP receptor is down-regulated in rats with chronic renal failure. *Kidney Int* 1994;45(2):605–11.
- [8] Shinar Y, Foley RN, Collins AJ. Calcium, phosphorus, parathyroid hormone, and cardiovascular disease in hemodialysis patients: the USRD waves 1, 3, and 4 study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(6):1788–93.
- [9] Port FK, Eknoyan G. The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) and the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI): a cooperative initiative to improve outcomes for hemodialysis patients worldwide. *Am J Kidney Dis* 2004;44(5 Suppl. 2):1–6.
- [10] Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2008;52(3):519–30.
- [11] Fernandez-Martin JL, Martinez-Cambor P, Dionisi MP, Floege J, Ketteler M, London G, et al. Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(9):1542–51.
- [12] KDIGO. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009;113:S1–30.
- [13] Wesseling-Perry K, Harkins GC, Wang HJ, Elashoff R, Gales B, Horwitz MJ, et al. The calcemic response to continuous parathyroid hormone (PTH)(1–34) infusion in end-stage kidney disease varies according to bone turnover: a potential role for PTH(7–84). *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(6):2772–80.
- [14] Urena P, Basile C, Grateau G, Lacour B, Vassault A, Bourdeau A, et al. Short-term effects of parathyroidectomy on plasma biochemistry in chronic uremia. *Kidney Int* 1989;36(1):120–6.
- [15] Frazao JM, Braun J, Messa P, Dehmel B, Mattin C, Wilkie M. Is serum phosphorus control related to parathyroid hormone control in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism? *BMC Nephrol* 2012;13:76.
- [16] Zitt E, Rix M, Urena-Torres P, Fouque D, Jacobson SH, Petavy F, et al. Effectiveness of cinacalcet in patients with recurrent/persistent secondary hyperparathyroidism following parathyroidectomy: results of the ECHO study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(6):1956–61.
- [17] Ritz E, Haxsen V, Zeier M. Disorders of phosphate metabolism – pathomechanisms and management of hypophosphataemic disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003;17(4):547–58.
- [18] Locatelli F, Altieri P, Andrucci S, Sau G, Bolasco P, Pedrini LA, et al. Phosphate levels in patients treated with low-flux haemodialysis, pre-dilution haemofiltration and haemodiafiltration: post hoc analysis of a multicentre, randomized and controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(6):1239–46.
- [19] Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA. Let them eat during dialysis: an overlooked opportunity to improve outcomes in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2013;23(3):157–63.
- [20] Kovesdy CP, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Management of protein-energy wasting in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: reconciling low protein intake with nutritional therapy. *Am J Clin Nutr* 2013;97(6):1163–77.
- [21] Kwak SM, Kim JS, Choi Y, Chang Y, Kwon MJ, Jung JG, et al. Dietary intake of calcium and phosphorus and serum concentration in relation to the risk of coronary artery calcification in asymptomatic adults. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34(8):1763–9.
- [22] Chang AR, Lazo M, Appel LJ, Gutierrez OM, Grams ME. High dietary phosphorus intake is associated with all-cause mortality: results from NHANES III. *Am J Clin Nutr* 2014;99(2):320–7.
- [23] Uribarri J, Calvo MS. Hidden sources of phosphorus in the typical American diet: does it matter in nephrology? *Semin Dial* 2003;16(3):186–8.
- [24] Shinaberger CS, Greenland S, Kopple JD, Van Wyck D, Mehrotra R, Kovesdy CP, et al. Is controlling phosphorus by decreasing dietary protein intake beneficial or harmful in persons with chronic kidney disease? *Am J Clin Nutr* 2008;88(6):1511–8.
- [25] Kalantar-Zadeh K, Gutekunst L, Mehrotra R, Kovesdy CP, Bross R, Shinaberger CS, et al. Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(3):519–30.
- [26] Chiu YW, Teitelbaum I, Misra M, de Leon EM, Adzize T, Mehrotra R. Pill burden, adherence, hyperphosphatemia, and quality of life in maintenance dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(6):1089–96.
- [27] Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, Mendelsohn 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.
- [28] Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, Mehta R, Lindbergh J, Dreisbach A, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005;68(4):1815–24.
- [29] McIntyre CW, Patel V, Taylor GS, Fluck RJ. A prospective study of combination therapy for hyperphosphataemia with calcium-containing phosphate binders and sevelamer in hypercalcaemic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(9):1643–8.
- [30] Qunibi W, Moustafa M, Muenz LR, He DY, Kessler PD, Diaz-Buxo JA, et al. A 1-year randomized trial of calcium acetate versus sevelamer on progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients with comparable lipid control: the Calcium Acetate Renal Evaluation-2 (CARE-2) study. *Am J Kidney Dis* 2008;51(6):952–65.
- [31] St Peter WL, Liu J, Weinhandl E, Fan Q. A comparison of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality, hospitalization, and morbidity in hemodialysis: a secondary analysis of the Dialysis Clinical Outcomes

- Revisited (DCOR) randomized trial using claims data. *Am J Kidney Dis* 2008;51(3):445–54.
- [32] Suki WN. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients: results of a randomized clinical trial. *J Ren Nutr* 2008;18(1):91–8.
- [33] 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.
- [34] Behets GJ, Verberckmoes SC, D'Haese PC, De Broe ME. Lanthanum carbonate: a new phosphate binder. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13(4):403–9.
- [35] Hutchison AJ, Barnett ME, Krause R, Siami GA, Lanthanum Carbonate Study G. Lanthanum carbonate treatment, for up to 6 years, is not associated with adverse effects on the liver in patients with chronic kidney disease Stage 5 receiving hemodialysis. *Clin Nephrol* 2009;71(3):286–95.
- [36] Behets GJ, Dams G, Vercauteren SR, Damment SJ, Bouillon R, De Broe ME, et al. Does the phosphate binder lanthanum carbonate affect bone in rats with chronic renal failure? *J Am Soc Nephrol* 2004;15(8):2219–28.
- [37] Sheikh MS, Maguire JA, Emmett M, Santa Ana CA, Nicar MJ, Schiller LR, et al. Reduction of dietary phosphorus absorption by phosphorus binders. A theoretical, in vitro, and in vivo study. *J Clin Invest* 1989;83(1):66–73.
- [38] Negri AL, Urena-Torres PA. Iron-based phosphate binders: do they offer advantages over currently available phosphate binders? *Clin Kidney J* 2015;8(2):161–7.
- [39] Floege J, Covic AC, Ketteler M, Rastogi A, Chong EM, Gaillard S, et al. A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients. *Kidney Int* 2014;86(3):638–47.
- [40] Geisser P, Philipp E. PA21: a novel phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2010;74(1):4–11.