

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline

Nouvelles tendances de traitement par chélateurs de phosphate non-calciques

Les maladies cardiovasculaires font partie, chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, des causes principales de morbidité et de mortalité.¹ Outre les facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels, les troubles de l'équilibre minéral – en particulier l'hyperphosphatémie – y tiennent également une place importante. Lors d'un symposium organisé, avec le soutien de Sanofi, dans le cadre de la 50^e assemblée annuelle de la Société Suisse de Néphrologie, le Prof. Dr méd. Pierre-Yves Martin a expliqué les recommandations KDIGO actuelles relatives au traitement de l'hyperphosphatémie, qui sont considérées comme des références internationales.

Hyperphosphatémie et risque cardiovasculaire

De nombreuses études d'observation de grande envergure ont montré qu'une hyperphosphatémie chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) est associée à une augmentation significative de la mortalité totale et cardiovasculaire.^{2,3} Les calcifications vasculaires, qui surviennent plus tôt chez les patients atteints d'IRC et progressent plus rapidement que dans la population normale, constituent un facteur qui contribue de façon significative à l'augmentation du risque cardiovasculaire.^{4,5} Bien que les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels soient également pertinents pour le risque cardiovasculaire chez les patients présentant une IRC, ils ne permettent pas d'expliquer le risque très élevé. On suppose donc que des facteurs de risque non traditionnels, notamment l'hyperphosphatémie et d'autres perturbations de l'équilibre minéral, jouent un rôle essentiel.^{2,3} L'hyperphosphatémie semble être l'un des inducteurs les plus importants des calcifications vasculaires, mais elle contribue probablement indirectement au risque cardiovasculaire en augmentant le FGF-23 («fibroblast growth factor 23») et la parathormone (PTH) et en inhibant la synthèse de la vitamine D.^{2,3} Il est donc important de diagnostiquer et de traiter l'hyperphosphatémie à un stade précoce. Des chélateurs de phosphate à base de calcium sont disponibles à des fins thérapeutiques, mais ils

ont l'inconvénient de favoriser le développement de calcifications vasculaires,⁶ et il existe également des chélateurs de phosphate non-calciques, tels que le Sevelamer (p.ex. Renvela[®], Renagel[®]), le sucroferrique oxyhydroxide, le carbonate de lanthane ou le complexe de chlorure d'hydroxyde d'aluminium.

Lignes directrices KDIGO 2017

En 2017, la KDIGO a émis une nouvelle version des lignes directrices pratiques pour le diagnostic, l'évaluation et la prévention cliniques des troubles de l'équilibre minéral et osseux en cas d'insuffisance rénale chronique (IRC-TMO, insuffisance rénale chronique – troubles minéraux et osseux).⁷ Le Prof. Dr méd. Pierre-Yves Martin, médecin-chef en Néphrologie aux Hôpitaux universitaires de Genève, a expliqué les principales modifications au chapitre 4.1 portant le titre «Treatment of CKD-MBD targeted at lowering high serum phosphate and maintaining serum calcium» (Fig. 1) ainsi que les motifs de ces modifications.

Interaction significative entre PTH, calcium et phosphate

Le chapitre 4.1 commence par la nouvelle recommandation inscrite dans les lignes directrices, selon laquelle le traitement de l'IRC-TMO chez les patients atteints d'IRC au stade G3a–G5D devrait être fondé sur la mesure régulière des taux sériques de calcium, de phosphate et de PTH. Étant donné qu'il existe des interactions importantes entre les trois paramètres, les valeurs mesurées doivent être évaluées dans leur intégralité et l'indication du traitement ne doit pas être basée sur une valeur unique mais plutôt sur l'évolution au fil du temps.

Abaissement de valeurs de phosphate élevées

«La deuxième nouveauté est la recommandation de faire descendre les valeurs de phosphate élevées dans la plage normale chez tous les patients atteints d'IRC à partir du stade G3a», selon le Prof. Martin. Cette recommandation repose essentiellement sur une étude de cohorte prospective menée auprès de plus de 10 000 patients dialysés, qui a montré que la mortalité à un

Résumé des principales nouveautés dans les lignes directrices des KIGO sur le diagnostic, l'évaluation, la prévention et le traitement cliniques des troubles de l'équilibre minéral et osseux en cas de maladie rénale chronique (IRC-TMO). Inclut des interviews de trois experts reconnus. Commandez la brochure à l'adresse: ep.ch@sanofi.com ou www.sanoficonnect.ch



Recommandations des KDIGO

Chez les patients atteints d'IRC G3a-G5D:

- Nouveau** (4.1.1) Les traitements des IRC-TMO doivent être basés sur des évaluations en série des taux de phosphate, de calcium et de PTH, considérés ensemble. (non déterminé)
- Nouveau** (4.1.2) Il est suggéré que les taux élevés de phosphate sérique soient abaissés vers la normale. (2C)
- Nouveau** (4.1.3) Il est suggéré d'éviter une hypercalcémie chez les patients adultes. (2C)
 - (4.1.4) Pour les patients atteints d'IRC G5D, nous suggérons une concentration de calcium dans le dialysat entre 1,25 et 1,50 mmol/l (2,5 et 3,0 meq/l)(2C).
- Nouveau** (4.1.5) Les décisions concernant le traitement hypophosphorique doivent se baser sur une augmentation progressive ou persistante du phosphate sérique. (non déterminé)
- Nouveau** (4.1.6) Dans le cas des patients adultes recevant un traitement hypophosphorique, il est suggéré de limiter la dose des chélateurs de phosphate à base de calcium. (2B)
 - (4.1.7) Il est recommandé d'éviter l'utilisation à long terme de chélateurs de phosphate contenant de l'aluminium et, chez les patients sous dialyse, il est recommandé d'éviter la contamination du dialysat par l'aluminium pour prévenir l'intoxication par l'aluminium. (1C)
- Nouveau** (4.1.8) Il est suggéré de limiter l'apport nutritionnel de phosphate dans le traitement de l'hyperphosphatémie seule ou en association à d'autres traitements. (2D) Il est préférable de considérer la source de phosphate (p. ex., animal, végétal, additif) en faisant des recommandations diététiques. (non déterminé)
 - (4.1.9) Dans le cas des patients sous dialyse, il est suggéré une augmentation de l'élimination du phosphate dialytique dans le traitement de l'hyperphosphatémie persistante. (2C)

Fig. 1: Recommandations de la ligne directrice des KDIGO 2017⁷

an était significativement plus faible chez les patients traités avec un chélateur de phosphate que dans le groupe témoin sans chélateur de phosphate (risque relatif: 0,58; IC à 95%: 0,52-0,66; $p < 0,0001$).⁸ «Fait intéressant, le bénéfice était indépendant des valeurs de base et de suivi du phosphate sérique. Si vous prescrivez un chélateur de phosphate à un patient dans l'intention d'abaisser le taux sérique de phosphate, vous améliorez les chances de survie de votre patient», a constaté le Prof. Martin.

Nécessité d'éviter une hypercalcémie

La troisième innovation importante concerne la recommandation d'éviter une hypercalcémie chez les patients adultes atteints d'IRC à partir du stade G3a. L'étude menée par Block et al. auprès de plus de 26 000 patients dialysés, qui a montré que les patients présentant une valeur de PTH > 300 pg/ml (31,8 pmol/l) et des valeurs simultanément élevées de calcium et/ou de phosphate présentaient un risque significativement accru de mortalité et d'hospi-

talisation pour causes cardiovasculaires par rapport aux patients présentant une PTH dans la plage cible (< 300 pg/ml [31,8 pmol/l]) ainsi que des valeurs normales de calcium et de phosphate, a contribué à cette recommandation.⁹ «Il est donc important non seulement de traiter nos patients atteints d'hyperphosphatémie, mais aussi d'éviter une hypercalcémie», explique le Prof. Martin.

Utilisation restrictive des chélateurs de phosphate à base de calcium

Sur la base de trois essais contrôlés randomisés, la recommandation relative au choix du chélateur de phosphate a également été adaptée de sorte que l'utilisation de chélateurs de phosphate à base de calcium devrait être réduite. Block et al. ont montré, en effet, que si l'on peut réduire l'augmentation des concentrations de phosphate dans les IRC modérées au moyen de chélateurs de phosphate, ces derniers favorisent également la progression des calcifications vasculaires, cet effet étant plus prononcé dans les chélateurs de phosphate

à base de calcium.⁶ Et Di Iorio et al. ont découvert que le Sevelamer, chélateur de phosphate non-calcique (p. ex. Renvela[®], Renagel[®]), présentait un avantage par rapport aux chélateurs de phosphate à base de calcium en termes de mortalité totale et cardiovasculaire – avec un effet équivalent sur la réduction du phosphate.^{10, 11} ■

Compte-rendu:
Dr méd. **Sabina Ludin**
Rédactrice en chef

Source:

«New treatment trends, goals and fascinating cases in pre- and dialysis patients», symposium de la société sanofi-aventis (suisse) sa dans le cadre de l'assemblée annuelle de la Société Suisse de Néphrologie, 6-7 décembre 2018, Interlaken

Littérature:

1 Wolf M: Mineral (Mal)Adaptation to Kidney Disease-- Young Investigator Award Address: American Society of Nephrology Kidney Week 2014. Clin J Am Soc Nephrol 2015; 10: 1875-85 **2** Tonelli M et al.: Oral phosphate binders in patients with kidney failure. N Engl J Med 2010; 362: 1312-24 **3** Block GA et al.: Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 2208-18 **4** Yamada S, Giachelli CM: Vascular calcification in CKD-MBD: roles for phosphate, FGF23, and Klotho. Bone 2017; 100: 87-93 **5** Sarnak MJ, Levey AS: Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. Am J Kidney Dis 2000; 35(Suppl 1): S117-31 **6** Block et al.: Effects of phosphate binders in moderate CKD. J Am Soc Nephrol 2012; 23: 1407-15 **7** KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl 2017; 7: 1-59 **8** Isakova T et al.: Phosphorus binders and survival on hemodialysis. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 388-96 **9** Block GA et al.: CKD-mineral and bone disorder and risk of death and cardiovascular hospitalization in patients on hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol 2013; 8: 2132-40 **10** Di Iorio B et al.: Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: a randomized study. Clin J Am Soc Nephrol 2012; 7: 487-93 **11** Di Iorio B et al.: Sevelamer versus calcium carbonate in incident hemodialysis patients: results of an open-label 24-month randomized clinical trial. Am J Kidney Dis 2013; 62: 771-8

Publication à titre onéreux

Avec l'aimable soutien de sanofi-aventis (suisse) sa

Information professionnelle abrégée de Renvela[®]: voir annonce à la page XX
SACH_SEC.19.02.0140

Renagel[®], PA: comprimés pelliculés contenant 800 mg de chlorhydrate de sevelamer. I: traitement de l'hyperphosphatémie chez le patient adulte en hémodialyse ou en dialyse péritonéale. P: posologie initiale définie individuellement en fonction de la concentration sérique de phosphate (1 à 2 comprimés 3 x jour). Ensuite, la posologie habituelle est de 1 à 5 comprimés par repas. CI: hypophosphatémie, occlusion intestinale, hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. MP: l'efficacité et la sécurité n'ont pas été étudiées chez les patients en insuffisance rénale exigeant une dialyse, chez les patients souffrant de troubles de la déglutition, de gastroparésie non traitée ou sévère, de diverticulose et de rétention du contenu gastrique, d'une maladie inflammatoire évolutive de l'intestin, de troubles de la motilité gastro-intestinale, et chez les patients ayant des antécédents chirurgicaux gastro-intestinaux. Par conséquent, Renagel doit être administré avec précaution et après une évaluation des bénéfices et des risques. Une occlusion intestinale et un iléus/subilésus ont été observés. La constipation peut être un syndrome précurseur. Un suivi attentif et une réévaluation du traitement sont donc nécessaires chez les patients constipés. L'administration exclusive pour le traitement de l'hyperparathyroïdisme n'est pas indiquée. En cas d'hyperparathyroïdisme secondaire, à utiliser uniquement dans le cadre d'un traitement habituel visant à réduire la concentration d'hormone parathyroïdienne intacte (PTH). Possibilité d'hypocalcémie ou d'hypercalcémie en cas d'insuffisance rénale. Surveiller la calcémie et si besoin, administrer une supplémentation calcique. Une carence en folates ne peut être exclue en cas de traitement à long terme. La chlorémie doit être contrôlée. Surveillance accrue des taux sériques de bicarbonate recommandée, car une aggravation de l'acidose métabolique a été signalée lorsque d'autres chélateurs de phosphate ont été remplacés par le chlorhydrate de sevelamer. Surveillance plus étroite des concentrations de TSH recommandée, car de très rares cas d'hypothyroïdisme ont été rapportés chez les patients ayant reçu de la lévothyroxine simultanément. Des cas d'affections inflammatoires gastro-intestinales sévères associées aux cristaux de sevelamer ont été rapportés. Dans ce cas, réexaminer le traitement. Possibilité d'augmentation de la concentration de phosphatase alcaline. Une absorption et une accumulation de chlorhydrate de sevelamer ne peuvent être exclues. IA: utilisation avec de la ciprofloxacine, de la lévothyroxine, des anti-arythmiques et anti-épileptiques. Baisse des taux de ciclosporine, mycophénolate mofétil et tacrolimus chez les patients transplantés. Augmentation des niveaux de phosphate en cas d'utilisation simultanée d'inhibiteurs de la pompe à protons. En présence de conséquences cliniquement significatives sur la biodisponibilité d'autres médicaments, prendre ces derniers 1 heure avant ou 3 heures après Renagel. Et: céphalées, hypotension, hypertension, prurit, douleurs gastro-intestinales, pharyngite. GA (Grossesse/Allaitement): Ne pas utiliser sauf en cas de nécessité absolue. Pr: 180 comprimés pelliculés dans un flacon en polyéthylène. Cat.rem.: B. TitLamm: sanofi-aventis (suisse) sa, 1214 Vernier. M.à.J: février 2018 (SACH_SEC.18.05.0343). Pour de plus amples informations, voir l'information destinée aux professionnels sur www.swissmedinfo.ch.