

Revue générale et analyse prospective

## Place des nouveaux traitements de l'ostéodystrophie rénale : dérivés 1 $\alpha$ -hydroxylés de la vitamine D « non hypercalcémiant », complexants non calciques, non magnésiens et non aluminiques des phosphates, et calcimimétiques

### Place of new treatments for renal osteodystrophy: “non hypercalcemic” 1 $\alpha$ OH vitamin D derivatives, non calcic, magnesium, aluminic-phosphate-binder and calcimimetics

L. Harbouche<sup>a</sup>, I. Shahapuni<sup>a</sup>, M. Monge<sup>a</sup>, B. Araar<sup>a</sup>, K. Rahmouni<sup>a</sup>, R. Oprisiu<sup>a</sup>, J. Mansour<sup>a</sup>,  
C. Presne<sup>a</sup>, I. El Esper<sup>b</sup>, F. Boitte<sup>b</sup>, N. El Esper<sup>a</sup>, P. Morinière<sup>a</sup>, M. Brazier<sup>b</sup>, Z. Massy<sup>c</sup>,  
G. Choukroun<sup>a</sup>, A. Fournier<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Service de néphrologie médecine interne, CHU d'Amiens, hôpital Sud, avenue René-Laënnec, 80054 Amiens cedex 01, France

<sup>b</sup> Laboratoire d'hormonologie, service de médecine nucléaire, CHU d'Amiens, avenue René-Laënnec, 80054 Amiens cedex 01, France

<sup>c</sup> Inserm ERI-12, CHU et université de Picardie, France

Reçu le 28 juillet 2005 ; reçu en forme révisée le 1<sup>er</sup> septembre 2005 ; accepté le 20 septembre 2005

Disponible sur internet le 01 décembre 2005

#### Résumé

La biologie moléculaire a récemment démontré que l'activation du récepteur au calcium était prépondérante sur celle du récepteur de la vitamine D pour freiner la sécrétion et la synthèse de PTH et prévenir l'hyperplasie parathyroïdienne. De plus, alors qu'une délétion du gène du récepteur du calcium est létale, l'hyperparathyroïdie et les troubles de la minéralisation osseuse d'une souris dont le gène du récepteur de la vitamine D a été invalidé peuvent être contrôlés par une simple augmentation du rapport Ca/PO<sub>4</sub> dans l'alimentation. Il n'y a donc plus de justification dogmatique à augmenter la calcitriolémie à des valeurs supraphysiologiques malgré l'induction par l'urémie d'une résistance à la vitamine D. Cela est d'autant moins justifié qu'à la condition d'avoir des taux suffisants de calcidiol, les cellules parathyroïdiennes sont capables de synthétiser in situ du calcitriol, qui diminuera la transcription du gène de la PTH. Cela justifie la prévention précoce de l'hyperparathyroïdie (dès que le débit de filtration glomérulaire s'abaisse en dessous de 60 ml/min) par la supplémentation en vitamine D2 ou D3 ou de leurs dérivés 25 hydroxylés pour obtenir un taux de calcidiol suffisant ( $\geq 30$  ng/ml) et par un supplément oral de calcium pris avec les principaux repas pour, à la fois compenser la carence calcique induite par le régime hypophosphorémiant pauvre en laitages, et pour complexer les phosphates. La dose de ce supplément calcique ne sera limitée que par une élévation de la calcémie corrigée au-dessus de 2,37 mmol/l. Ce n'est que lorsque les concentrations sériques de calcium, phosphates et PTH dépassent les limites supérieures des fourchettes optimales recommandées par les NKF-KDOQI que l'on pourra avoir recours à un traitement complémentaire se présentant sous forme de deux stratégies alternatives, valables aussi bien avant le stade terminal de l'IRC qu'au stade de dialyse : 1) complexants non calciques des phosphates (ou nicotinamide inhibant l'absorption intestinale des phosphates) + dérivés 1 $\alpha$ -hydroxylés de la vitamine D ; 2) calcimimétiques (cinacalcet) + augmentation de la charge calcique orale pour corriger l'hypocalcémie (et si nécessaire par le bain de dialyse si le malade est dialysé). Ces deux alternatives sont justifiées : 1) par le fait que les dérivés 1 $\alpha$ -hydroxylés de la vitamine D ne sont utilisables sans risque qu'avec des complexants non calciques des phosphates ; 2) par le fait que le calcimimétique sensibilisant le récepteur parathyroïdien du calcium diminue les taux de PTH et donc la calcémie. En effet, la correction de cette hypocalcémie par un complexant calcique des phosphates plutôt que par un dérivé 1 $\alpha$ -hydroxylé de la vitamine D aura

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [fournier.albert@chu-amiens.fr](mailto:fournier.albert@chu-amiens.fr) (A. Fournier).

l'avantage d'augmenter la baisse de la phosphorémie et de diminuer ainsi le risque vasculaire. Cela est particulièrement important chez l'insuffisant rénal non encore dialysé chez lequel la baisse de la PTH par le cinacalcet augmente la phosphatémie en augmentant la réabsorption tubulaire du phosphate.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

## Abstract

Molecular biology has recently evidenced that activation of parathyroid calcium receptor was preponderant on that of vitamin D receptor in suppressing parathyroid hormone (PTH) secretion and synthesis and preventing parathyroid hyperplasia. Furthermore, whereas calcium receptor gene deletion is lethal, the hyperparathyroidism and mineralization disorders induced in mice by vitamin D receptor gene deletion can be controlled simply by increasing the calcium/phosphate ratio in the diet to 2. Thus there is no more dogmatic justification for increasing serum calcitriol to supraphysiological levels in spite of the induction by uremia of a resistance to vitamin D. This is all the more less justified that parathyroid cell may produce in situ calcitriol, *provided serum calcidiol is sufficient*, so that synthesis of PTH may be decreased at its transcriptional step. These new physiopathological mechanisms justify to prevent early hyperparathyroidism (as soon as creatinine clearance decreases below 60 ml/min) by very simple means: supplementation of vitamin D2 or D3 or of their 25 hydroxylated metabolites in order to have a sufficient serum concentration of 25 OH vitamin D ( $\geq 30$  ng/dl) and oral calcium supplement given with the meals for both, compensating the calcium deficiency induced by the dairy product restriction (prescribed for limiting phosphate intake), and for complexing phosphates. The only limitation for this calcium supplement is the increase of albumin corrected serum calcium above 2.37 mmol/l. It is only when this rational basic treatment fails to maintain serum concentrations of Ca,  $\text{PO}_4$  and PTH below the upper limit of their optimal ranges recommended by the NKF-K/DOQI that 2 additional alternative therapeutical strategies may be considered: 1) Use of non-calcium-based oral phosphate binder (or nicotinamide which decreases sodium dependent phosphate absorption) +  $1\alpha$ -hydroxylated vitamin D derivatives; 2) Use of calcimimetics (cinacalcet) + increase of calcium load by the Ca-based- oral phosphate binder (and/or the dialysate if the patients is on dialysis). These 2 alternatives are justified by the facts that: 1)  $1\alpha$ -OH vitamin D can be used without hypercalcemic and hyperphosphatemic hazards only when combined with *non-calcium-based* oral phosphate binder; 2) Calcimimetics suppress PTH by sensitizing the parathyroid calcium receptor to extracellular calcium and induce an hypocalcemia which should be corrected by oral calcium and not by  $1\alpha$ -OH vitamin D in order to better control the hyperphosphatemia. This is particularly important in predialysis patients because in these patients the cinacalcet-induced PTH decrease is associated with an increase in serum phosphate because of increased phosphate tubular reabsorption.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Insuffisance rénale ; Hyperparathyroïdie ; Ostéopénie ; Calcifications vasculaires ; Calcémie ; Phosphatémie ; PTH ; Calcidiol ; Alfacalcidol ; Maxicalcitol ; Paricalcitol ; Doxercalciferol ;  $\text{Al}(\text{OH})_3$  ;  $\text{CaCO}_3$  ; Acétate de calcium ; HCl sevelamer ; Carbonate de lanthanum ; Hydroxyde de fer ; Citrate ferrique d'ammonium ; Nicotinamide ; Acide nicotinique ; Calcimimétique ; Récepteur du calcium ; Récepteur de la vitamine D

**Keywords:** Renal insufficiency; Hyperparathyroidism; Osteopenia; Vascular calcifications; Serum calcium-phosphate; PTH; Calcidiol; Calcitriol; Alfacalcidol; Maxicalcitol; Paricalcitol; Doxercalciferol;  $\text{Al}(\text{OH})_3$ ;  $\text{CaCO}_3$ ; Ca-acetate; HCl sevelamer; Lanthanum carbonate; Ferric hydroxyde; Ferric ammonium citrate; Nicotinamide; Nicotinic acid; Calcimimetics; Calcium and VDR receptor

## 1. Introduction

L'ostéodystrophie rénale est un terme générique pour désigner l'ensemble des perturbations du métabolisme phosphocalcique et de leurs conséquences sur le squelette (fragilité par ostéopénie) et sur les tissus mous (calcifications métastatiques au niveau des articulations, des vaisseaux et de certains viscères en particulier cœur et poumon). On en exclut cependant l'ostéoarthropathie des urémiques liée à l'amylose bêta-microglobulinique [1]. Ces perturbations sont dominées par l'hyperparathyroïdie secondaire *responsable d'une ostéite fibreuse*. En l'absence de tubulopathie spécifique, d'intoxication iatrogène ou environnementale (aluminium, strontium, cadmium), d'anorexie ou de carence profonde en vitamine D native, l'ostéite fibreuse est la seule ostéopathie directement en rapport avec la réduction néphronique, comme en témoigne le parallélisme de sa progression avec celle de l'insuffisance rénale, bien documentée dans le travail pionnier d'histopathologie osseuse réalisée par Malluche [2]. En l'absence d'iatrogénie, c'est également la seule maladie phosphocalcique de l'urémique à se compliquer naturellement de calcifications vasculaires diffuses, comme cela fut magistralement rapporté dans l'observation princeps d'Albright [3].

En effet, comme nous le verrons dans la troisième partie rappelant la physiopathologie et le traitement rationnel de base de l'hyperparathyroïdie secondaire de l'insuffisance rénale, les autres maladies cliniques osseuses rencontrées chez l'insuffisant rénal à savoir l'ostéomalacie et l'ostéopathie adynamique sont essentiellement iatrogéniques en rapport avec une intoxication par le dialysat (aluminium, strontium) ou par les complexants aluminiques des phosphates. En l'absence de ces intoxications, la diminution du remodelage osseux n'est que la conséquence d'un zèle excessif dans la freination de la sécrétion de PTH par le calcium et/ou les dérivés  $1\alpha$ -hydroxylés de la vitamine et ne donne pas d'ostéopathie fracturaire. Elle peut néanmoins être associée à une hypercalcémie en raison d'un mauvais suivi de ces traitements car la diminution du remodelage osseux peut diminuer la capacité de l'os à amortir les pics calcémiques postprandiaux [4].

Ce n'est qu'après avoir fait le point du traitement rationnel de l'hyperparathyroïdie que nous envisagerons ce que peuvent apporter les nouveautés telles que les nouveaux dérivés  $1\alpha$ -hydroxylés de la vitamine D qui seraient non hypercalcémisants et non hypophosphorémisants, les complexants non aluminiques, non magnésiens et non calciques des phosphates ainsi que les calcimimétiques.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8471994>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8471994>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)