



Pourquoi prescrire du calcium en 2014 chez les patients IRC?



Bulletin d'information

édito

Pourquoi prescrire du
CALCIUM
chez les patients IRC en 2014 ?



**3^{ÈMES} ASSISES
RENAL
PHARMA**

LA DIVISION MEDICAMENT DE FRESENIUS MEDICAL CARE

JEUDI 5 JUIN 2014

MAISON DES POLYTECHNICIENS
12, RUE DE POITIERS - 75007 PARIS
www.lesassisesrenalpharma.fr



Les Troisièmes Assises Renal Pharma ont réuni, le 5 juin dernier à Paris, un grand nombre de néphrologues français venus débattre sur le thème du calcium chez les patients IRC.

En effet la crainte d'un excès de calcium, d'une hypercalcémie et des calcifications cardiovasculaires a conduit à diaboliser le calcium à partir :

- de données physiopathologiques limitées en regard de la complexité des mécanismes de calcification cardio-vasculaire.
- d'études observationnelles ne pouvant montrer que des associations excluant tout lien de cause à effet.
- d'études interventionnelles, seule méthodologie permettant de montrer un lien de cause à effet.

Cette réunion interactive a permis de donner la parole à des experts français des troubles minéraux et osseux et de replacer dans un contexte clinique l'intérêt et la place des chélateurs calciques.

En voici la synthèse.

Page 2

ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES
PHYSIOPATHOLOGIE DU CALCIUM

Page 3

PHYSIOPATHOLOGIE DU CALCIUM
(suite)
ASPECTS THÉRAPEUTIQUES

Page 4

ASPECTS THÉRAPEUTIQUES
(suite)

Synthèse rédigée par Alix Faller (Reims)
en collaboration avec Jean-Philippe Bertocchio (Reims)

Aspects épidémiologiques

Selon les données DOPPS, le plus faible risque de mortalité selon la calcémie est compris entre 2,10 – 2,50 mmol/L.¹ Combe et coll. ont montré un sur-risque d'amputations pour les calcémies et phosphatémies extrêmes.² Ainsi, les recommandations KDIGO suggèrent de ramener les calcémies dans les valeurs normales c'est-à-dire entre 2,1 et 2,6 mmol/L.

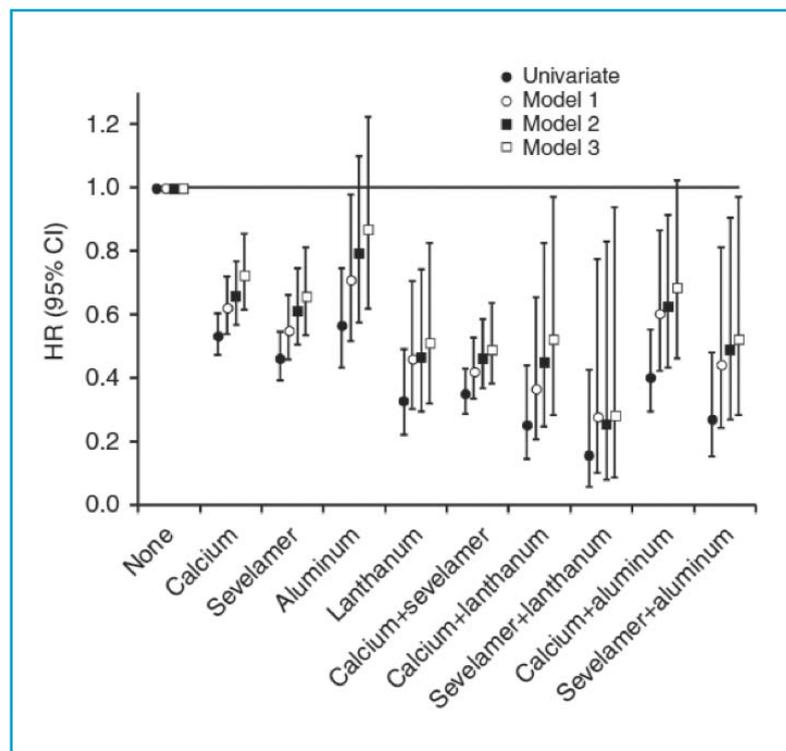
Les chélateurs du phosphate sont majoritairement prescrits aux patients "en bonne santé", c'est-à-dire ceux ayant un statut nutritionnel optimal (IMC, albuminémie et nPCR normaux). Après ajustement aux paramètres confondants pour évaluer l'effet de la phosphatémie per se, on observe une meilleure survie chez les patients ayant un profil nutritionnel correct et un chélateur du phosphate³.

De même Isakova et coll montrent que l'utilisation de chélateurs du phosphate est associée à une meilleure survie quel que soit le type de chélateur.⁴

Un apport protéique suffisant associé à une chélation des phosphates sont l'une des hypothèses de l'amélioration du pronostic sous chélateur.

De la même manière, l'étude COSMOS confirme que l'utilisation de chélateurs, calciques ou non calciques, seuls ou associés, est corrélée à une meilleure survie (Figure 1). Pour ces derniers il s'agit probablement d'un biais d'indication puisqu'ils sont prescrits en dernier recours chez des malades présentant de multiples co-morbidités.⁵

Figure 1 : risque relatif de mortalité toutes causes chez les patients recevant une prescription de chélateur du phosphate. (d'après l'étude COSMOS)



Physiopathologie du calcium

CALCIUM ET L'OS

Le squelette représente le principal stock en calcium de l'organisme. Sur les 800 à 1000 g de calcium présents dans l'os, environ 300 mg sont échangés chaque jour à l'état stable, réalisant un turn-over permanent.

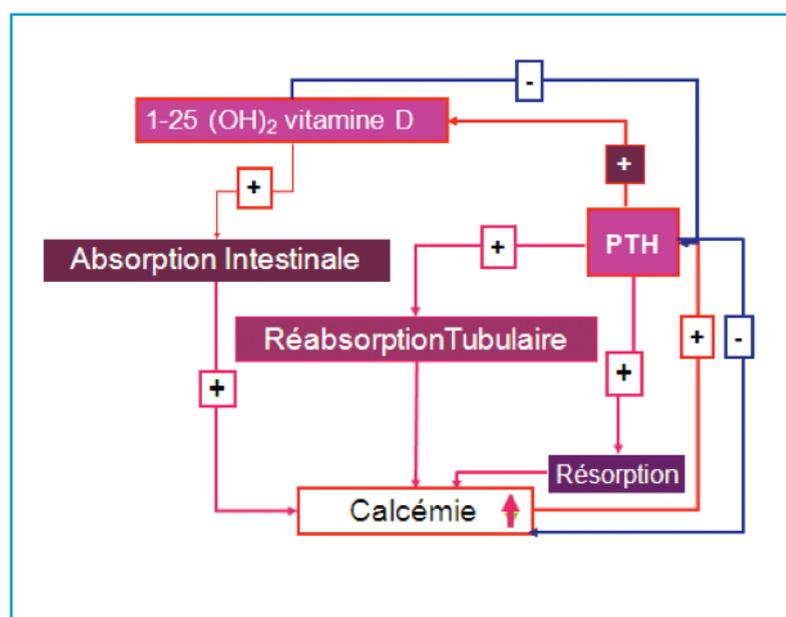
En cas d'hypocalcémie, la PTH est stimulée et agit d'abord dans le rein, puis dans l'intestin et en dernier lieu dans l'os. Le relargage de calcium par l'os se fait par la résorption, mais aussi par les ostéocytes et par des échanges de calcium à la périphérie des cristaux (Figure 2).

Une carence en calcium prolongée entraîne donc une hyperparathyroïdie qui atteint la minéralisation secondaire et réalise de véritables "trous" dans la corticale osseuse. La PTH seule est un mauvais marqueur de l'activité osseuse : il faut lui associer les phosphatases alcalines osseuses (ou PALO, marqueur de l'activité ostéoblastique). En cas de discordance entre la clinique, la PTH et les PALO, la biopsie osseuse peut permettre de se rendre compte de la réalité.

À retenir

On ne peut interpréter une calcémie ou évaluer une balance calcique sans prendre en compte le statut vitaminique D des patients.

Figure 2 : Régulation de la calcémie : rôle de la PTH, du récepteur sensible au calcium et de la vitamine D (d'après la communication du Pr Lafage-Proust)



1. Tentori, F. 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. Off. J. Natl. Kidney Found.* 52, 519–530 (2008).

2. Combe, C. et al. The burden of amputation among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* 54, 680–692 (2009).

3. Lopes, A. A. et al. Phosphate binder use and mortality among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): evaluation of possible confounding by nutritional status. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* 60, 90–101 (2012).

4. Isakova, T. et al. Pilot study of dietary phosphorus restriction and phosphorus binders to target fibroblast growth factor 23 in patients with chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* 26, 584–591 (2011).

5. Cannata-Andía, J. B. et al. Use of phosphate-binding agents is associated with a lower risk of mortality. *Kidney Int.* 84, 998–1008 (2013).

CALCIUM ET LE SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE

Les calcifications cardiovasculaires représentent une complication fréquente de l'insuffisance rénale chronique. Elles sont retrouvées chez 83 % des patients hémodialysés.⁶ Elles sont associées à une élévation de la morbi-mortalité à tous les stades de l'IRC.⁷

La physiopathogénie est complexe et implique un processus inflammatoire avec "ossification" active de la paroi vasculaire. Les mécanismes physiopathogéniques sont complexes et imbriqués :

- Médiateurs de l'inflammation (RANKL, OPG, Fetuin A, Stress oxydatif...)⁸
- Modulateurs des calcifications (Fetuin A, MGP, Pyrophosphates...)⁹
- Facteurs endocriniens (PTH, FGF23, Vitamine D, Sclerostine...)¹⁰

Au début des années 2000, Goodman et coll ont été les premiers à mettre en évidence le lien entre de fortes doses de calcium élément et les calcifications cardio-vasculaires. Cependant les doses de calcium élément ne correspondent pas à la réalité des pratiques actuelles (> 6g/j de calcium élément).¹¹ Dans cette étude la prise de chélateurs calciques est associée à une sur freination de la PTH.

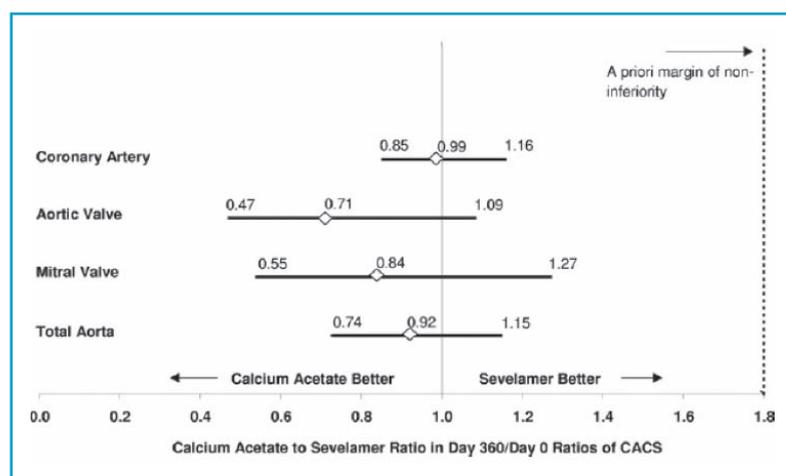
Par la suite, d'autres études (London et coll) ont corrélé l'apport en calcium sous forme de carbonate de calcium aux scores des calcifications cardiovasculaires en cas d'os adynamique. Le point intéressant est que cette corrélation n'existe pas si le turn-over osseux est élevé¹². Ce dernier point a également été retrouvé dans l'étude Treat to Goal. Les valeurs basses de PTH (<150ng/ml) sont associées aux calcifications vasculaires dans le groupe calcium, tandis que les valeurs hautes (>300pg/ml) sont associés aux calcifications dans le groupe sevelamer.^{13,14}

Elle met en évidence également le bénéfice de contrôler le LDL-cholestérol. Dans ce sens, l'étude prospective CARE 2 de Qunibi et coll compare un chélateur calcique et un chélateur non calcique en maintenant le LDL-cholestérol < 70 mg/dl et en évitant d'inclure des patients dont la PTH est haute. A la fin de l'étude il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes sur la progression des calcifications.¹⁵

À retenir

Les chélateurs calciques ne sont pas associés aux calcifications lorsque les doses sont en adéquation avec les besoins du patient et lorsqu'il n'y a pas d'os adynamique.

Figure 3 : Résumé des critères primaires et secondaires de l'étude CARE 2



Aspects thérapeutiques

CALCIUM ET DIALYSAT

Un bain riche en calcium et un contrôle de la phosphatémie abaissent la PTH de façon indépendante.

Un bain en calcium à 1,5 mmol/l assure une balance calcique neutre pendant la séance, contrairement au bain riche en calcium (1,75 mmol/l) qui apporte du calcium et au bain pauvre qui en fait perdre.

Le calcium étant réparti en trois pools (lié aux protéines, fixé aux anions organiques ou libre), Argiles et coll ont été les premiers à analyser l'évolution per-dialytique des pools calciques. Seuls sont diffusibles le pool ionisé et celui fixé par les acides organiques. Dans cette étude, les concentrations en calcium du dialysat de 1,5 et 1,75 mmol/l sont associées à une augmentation du calcium ionisé (iCa) pendant la séance de dialyse alors qu'elles sont inchangées pour une concentration de 1,25 mmol/l. La différence de concentration de iCa entre Di (dialysat entrant) et Do (dialysat sortant) est positive pour les concentrations du dialysat à 1,5 et 1,75 mmol/l. Ceci suggère que du calcium pourrait être transféré au patient pendant la séance. Cet apport est plus prononcé en HDF. Dans ce travail une concentration du dialysat à 1,25 mmol/l s'accompagne d'une élévation de la PTH versus un dialysat à 1,5 mmol/l. En parallèle, le groupe à 1,25 mmol/L nécessite un apport supplémentaire en carbonate de calcium et en Vitamine D active pour contrôler l'hyperparathyroïdie secondaire.

Cette même équipe a montré que le iCa ne permet pas d'évaluer correctement la balance calcique selon les différentes concentrations en calcium du dialysat du fait de la chélation du calcium par les acides organiques types phosphates. Cette chélation occasionne des

transferts de calcium per-dialytique entre les pools diffusibles et fausse l'évaluation de la balance.

Selon les données de DOPPS, le facteur temps est essentiel puisque les dialyses longues permettent de mieux contrôler la phosphatémie et d'obtenir une meilleure survie : chaque demi-heure non effectuée en dialyse augmente le risque de mortalité de 10% !¹⁶

À retenir

En pratique, le bain de dialyse doit s'adapter à la calcémie des patients : un bain à 1,5mmol/l pour la plupart, à 1,25 mmol/l en cas d'hypercalcémie et à 1,75 mmol/l en postparathyroïdectomies.

CALCIUM ET NUTRITION

Autant les apports calciques permettent d'augmenter la masse osseuse à la puberté¹⁷ et à maintenir cette masse chez les sujets âgés¹⁸, autant chez la femme adulte une supplémentation calcique peut aggraver le risque d'évènements cardiovasculaires.¹⁹

Cependant, le résultat de cette étude n'a pas été confirmé, ni par d'autres études ni par une méta-analyse. Dans tous les cas, la prise de calcium n'est nécessaire que lorsque les apports sont insuffisants.

Chez le patient IRC dialysé ou non, les apports spontanés en calcium sont nettement en dessous de l'apport quotidien recommandé (1000 mg/j) et l'excrétion urinaire de calcium est également abaissée.²⁰ L'absorption digestive de calcium est diminuée par la malnutrition

6. Jean, G. et al. Peripheral vascular calcification in long-haemodialysis patients: associated factors and survival consequences. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* 24, 948-955 (2009).

7. Blacher, J., Guerin, A. P., Pannier, B., Marchais, S. J. & London, G. M. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 38, 938-942 (2001).

8. New, S. E. P. & Aikawa, E. Molecular imaging insights into early inflammatory stages of arterial and aortic valve calcification. *Circ. Res.* 108, 1381-1391 (2011).

9. Schoppet, M., Preissner, K. T. & Hofbauer, L. C. RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 22, 549-553 (2002).

10. Jean, G. et al. Increased levels of serum parathyroid hormone and fibroblast growth factor-23 are the main factors associated with the progression of vascular calcification in long-hour hemodialysis patients. *Nephron Clin. Pract.* 120, c132-138 (2012).

11. Goodman, W. G. et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N. Engl. J. Med.* 342, 1478-1483 (2000).

12. London, G. M. et al. Association of bone activity, calcium load, aortic stiffness, and calcifications in ESRD. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* 19, 1827-1835 (2008).

13. Chertow GM, Burke SK, Raggi P: Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002; 62: 245-252.

14. Chertow, G. M. et al. Determinants of progressive vascular calcification in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* 19, 1489-1496 (2004).

15. Qunibi, W. 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 Renigel Evaluation-2 (CARE-2) study. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* 51, 952-965 (2008).

16. Tentori, F. et al. Longer dialysis session length is associated with better intermediate outcomes and survival among patients on in-center three times per week hemodialysis: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* 27, 4180-4188 (2012).

17. Johnston, C. C. et al. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N. Engl. J. Med.* 327, 82-87 (1992).

18. Ensrud, K. E. et al. Low fractional calcium absorption increases the risk for hip fracture in women with low calcium intake. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann. Intern. Med.* 132, 345-353 (2000).

19. Bolland, M. J. et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ* 336, 262-266 (2008).

20. Craver, L. et al. Mineral metabolism parameters throughout chronic kidney disease stages 1-5-achievement of K/DOQI target ranges. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* 22, 1171-1176 (2007).

et par un déficit en vitamine D.^{21,22} Schématiquement la balance calcique est négative pour des apports alimentaires de 800mg/j de calcium et positive à 2000mg/j.²³

L'absorption digestive des phosphates dépend de la charge orale en calcium en raison de la complexation digestive calcium-phosphate. De plus 50% des phosphates alimentaires sont absorbés passivement par voie paracellulaire et 50% sont absorbés par voie transcellulaire (co transporteur NaPi) et probablement régulés hormonalement.

Les aliments les plus riches en phosphates ne sont pas forcément les plus riches en calcium, donc il faut individualiser l'alimentation en fonction des besoins du patient et la contribution d'une diététicienne à l'éducation thérapeutique des patients peut-être d'une grande aide.

Enfin, Il est à noter que les phosphates d'origine végétale sont moins absorbés et donc sont intéressants d'un point de vue nutritionnel.²⁴ En revanche, des quantités importantes de phosphates sont ajoutées dans les aliments préparés industriellement pour une meilleure conservation, une couleur plus attractive et un goût amélioré.²⁵

À retenir

Il est probable que 1000mg/j de calcium alimentaire permettraient d'obtenir une balance calcique neutre.

CALCIUM ET CHÉLATION DU PHOSPHATE

L'hyperphosphatémie est associée à un risque accru d'évènements cardio-vasculaires¹. Dans une cohorte française, une phosphatémie < 0,71 mmol/l est associée à une surmortalité (malnutrition), tout comme celle supérieure à 1.98 mmol/l.²⁶ (toxicité du phosphate, PTH, calcifications...).

En 2003, les recommandations KDOQI préconisaient une phosphatémie entre 1,13 -1,78 mmol/l en cas d'IRC et des apports en calcium à 2000 mg/j (500 mg d'origine alimentaire + 1500 mg d'origine médicamenteuse). Cependant elles n'étaient fondées que sur des études de morbi-mortalité observationnelles et un nombre d'études de balance calcique limitées et anciennes.

À retenir

En pratique les phosphatémies cibles sont actuellement entre 0.8 et 1.5 mmol/L. Lors d'un bilan nutritionnel il faut prendre en compte les phosphates cachés dans les plats cuisinés.

Plus récemment en 2009, les recommandations KDIGO, après les études DCOR, BRIC, CARE 2, suggèrent :

- (1) avant le stade de dialyse : de maintenir une phosphatémie dans les valeurs normales (du laboratoire - 1,45 mmol/L)
- (2) au stade de dialyse : de tendre vers ces valeurs normales

De plus, les experts de ce groupe abandonnent la limitation de l'apport calcique médicamenteux.

Les résultats des études interventionnelles de morbi-mortalité comparant chélateur calcique et chélateur non calcique sont négatifs,²⁷ tout comme l'ont été ceux de la première méta analyse de Tonelli.²⁸

Toutefois, une méta-analyse récente de JAMAL a inclus des études dont la méthodologie est critiquable²⁹. En effet, selon le Dr Jean le protocole de l'étude de Di Iorio comparant chélateurs calciques et non calciques ne reflète pas les pratiques actuelles. En effet, un chélateur calcique est donné à des patients non dialysés qui n'en auraient pas besoin en pratique clinique. De façon attendue 78% des patients dans le groupe chélateur calcique avaient une hypercalcémie,³⁰ et une moins bonne survie contrairement à ce qui est retrouvé dans les études de référence, à savoir l'étude DCOR et l'étude ARNOS.^{28,31}

En effet l'étude de la cohorte ARNOS démontre que les patients sous chélateurs calciques avaient une meilleure survie que les patients sous chélateurs non calciques.³¹ Il est à noter que dans le groupe calcium, les calcémies des patients étaient plus basses tout en restant dans l'intervalle de valeurs normales. Ceci suggère que dans la "vraie vie", les chélateurs calciques étaient prescrits aux patients qui en avaient besoin.

À retenir

En pratique courante, la prescription raisonnée de chélateurs calciques n'est probablement pas associée à une surmortalité ou aux calcifications vasculaires.

En pratique, il est important d'individualiser les prescriptions :

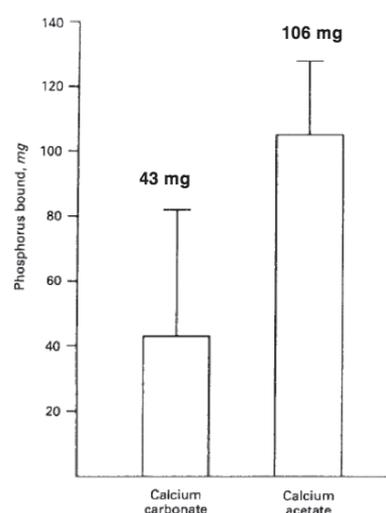
- ▶ des chélateurs calciques lorsqu'il existe une dette en calcium, par exemple en cas d'hypocalcémie post-parathyroïdectomies ou quand les marqueurs du remodelage osseux sont élevés
- ▶ des chélateurs calciques lorsque les marqueurs osseux sont normaux, après avoir supplémenté en vitamine D
- ▶ pas de chélateur calcique lorsque les marqueurs osseux sont bas et la calcémie haute

Le Pr Brunet a partagé l'expérience de son équipe au CHU de la Conception à Marseille. Il a remplacé le carbonate de calcium par l'acétate de calcium chez 50 patients hémodialysés, et introduit l'acétate de calcium à 6 patients non traités. L'objectif était de d'obtenir une chélation efficace en réduisant l'apport de calcium élément. Six mois après, toute chose restant égale par ailleurs (hormis le taux de 25 OH Vit. D significativement supérieur du fait d'une supplémentation accrue en vitamine D native), le contrôle de la phosphatémie était identique et l'apport de calcium élément réduit de 60%. Parmi les autres critères, la PTH était significativement abaissée (rôle de la vitamine D native ?), tandis que la calcémie et le nombre d'épisodes d'hypercalcémie étaient similaires.

L'expérience de La Conception confirme des résultats d'essais cliniques anciens. D'abord l'étude de Mai et coll a montré que, dans l'intestin, l'acétate de calcium lie plus de phosphates que le carbonate de calcium (106 vs 43 mEq de phosphate), pour un apport identique en calcium élément (Figure 4).³²

De la même manière, Djerad et coll ont montré que l'acétate de calcium contrôle l'hyperphosphatémie aussi efficacement que le carbonate de calcium pour un apport de calcium élément réduit de moitié.³³ En effet, l'acétate de calcium apporte 253mg de calcium élément par gramme contre 400mg pour le carbonate de calcium.

Figure 4 : Capacité de chélation du phosphate entre le carbonate de calcium et l'acétate de calcium pour un gramme de calcium élément (d'après l'étude Mai)



21. Viaeane, L., Meijers, B. K. I., Vanreterghem, Y. & Evenepoel, P. Evidence in favor of a severely impaired net intestinal calcium absorption in patients with (early-stage) chronic kidney disease. *Am. J. Nephrol.* 35, 434–441 (2012).
 22. Armas, L. A. G., Zena, M., Lund, R. & Heaney, R. P. Calcium absorption response to cholecalciferol supplementation in hemodialysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN* 8, 1003–1008 (2013).
 23. Hill, K. M. et al. Oral calcium carbonate affects calcium but not phosphorus balance in stage 3-4 chronic kidney disease. *Kidney Int.* 83, 959–966 (2013).
 24. Moe, S. M. et al. Vegetarian Compared with Meat Dietary Protein Source and Phosphorus Homeostasis in Chronic Kidney Disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN* 6, 257–264 (2011).
 25. Carrigan, A. et al. Contribution of food additives to sodium and phosphorus content of diets rich in processed foods. *J. Ren. Nutr. Off. J. Coun. Ren. Nutr. Natl. Kidney Found.* 24, 13–19, 19e1 (2014).
 26. Fouque, D. et al. Control of mineral metabolism and bone disease in haemodialysis patients: which optimal targets? *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* 28, 360–367 (2013).
 27. Suki, W. N. et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 72, 1130–1137 (2007).
 28. Tonelli, M. et al. Systematic review of the clinical efficacy and safety of sevelamer in dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* 22, 2856–2866 (2007).
 29. Jamal, S. A. 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* 382, 1268–1277 (2013).
 30. Di Iorio, B., Bellasi, A., Russo, D. & INDEPENDENT Study Investigators. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: a randomized study. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN* 7, 487–493 (2012).
 31. Jean, G. et al. Calcium carbonate, but not sevelamer, is associated with better outcomes in hemodialysis patients: results from the French ARNOS study. *Hemodial. Int. Int. Symp. Home Hemodial.* 15, 485–492 (2011).
 32. Mai, M. L. et al. Calcium acetate, an effective phosphorus binder in patients with renal failure. *Kidney Int.* 36, 690–695 (1989).
 33. Djerad, M. et al. [Comparison of calcium acetate and calcium carbonate for the control of predialysis hyperphosphatemia]. *Néphrologie* 12, 193–197 (1991).