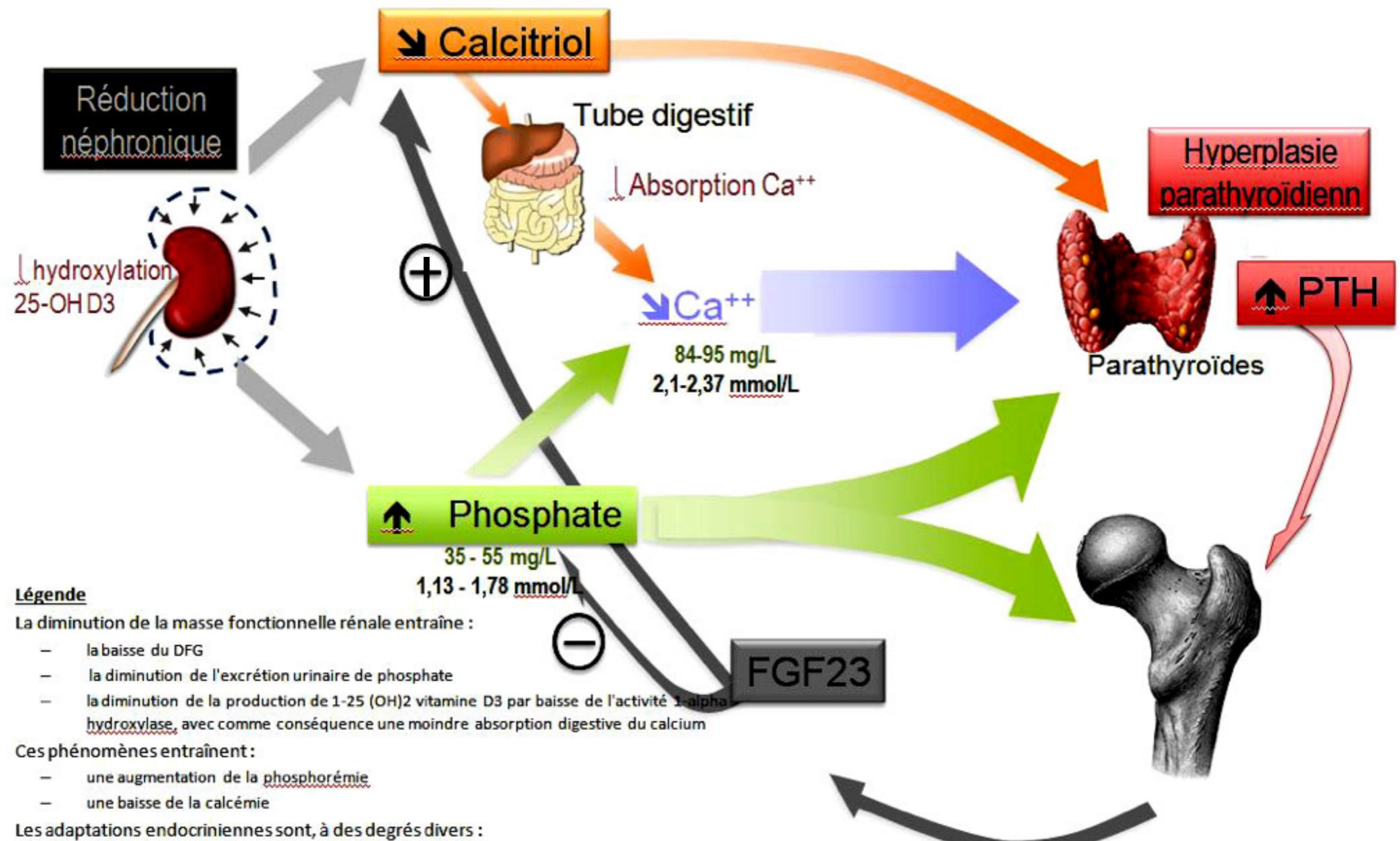


# **HYPERPARATHYROIDIE :**

## **Mécanismes et Options**

## **Thérapeutiques**

Jean-François CANTIN



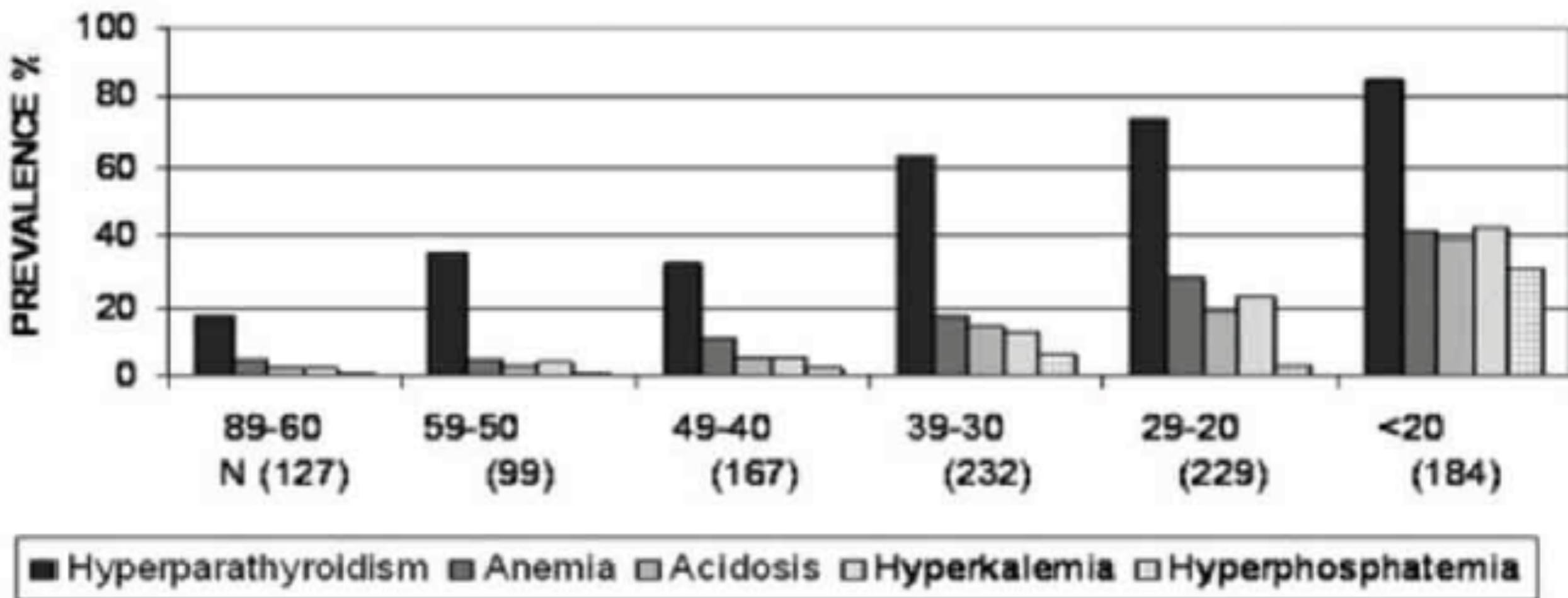
- une augmentation de la sécrétion de FGF23 par l'os, pour augmenter l'excrétion urinaire de phosphate
- une augmentation de la sécrétion de PTH, pour maintenir la calcémie, en mobilisant les réserves osseuses de calcium

# Les troubles du métabolisme phosphocalcique et osseux

## ★ Les troubles du métabolisme phosphocalcique

- une **hyperparathyroïdie secondaire**, précoce
- un **déficit en vitamine D active secondaire** à la diminution de l' activité 1-alpha hydroxylase rénale
- une **hypocalcémie**, tardive
- une **hyperphosphatémie**, tardive, liée à la diminution de l' excrétion rénale des phosphates
- l' **acidose métabolique** aggrave les lésions osseuses
- Une hormone d' origine osseuse, le FGF23, permet aux stades précoce de MRC (2 et 3) de maintenir l' excrétion rénale des phosphates malgré la baisse du DFG.

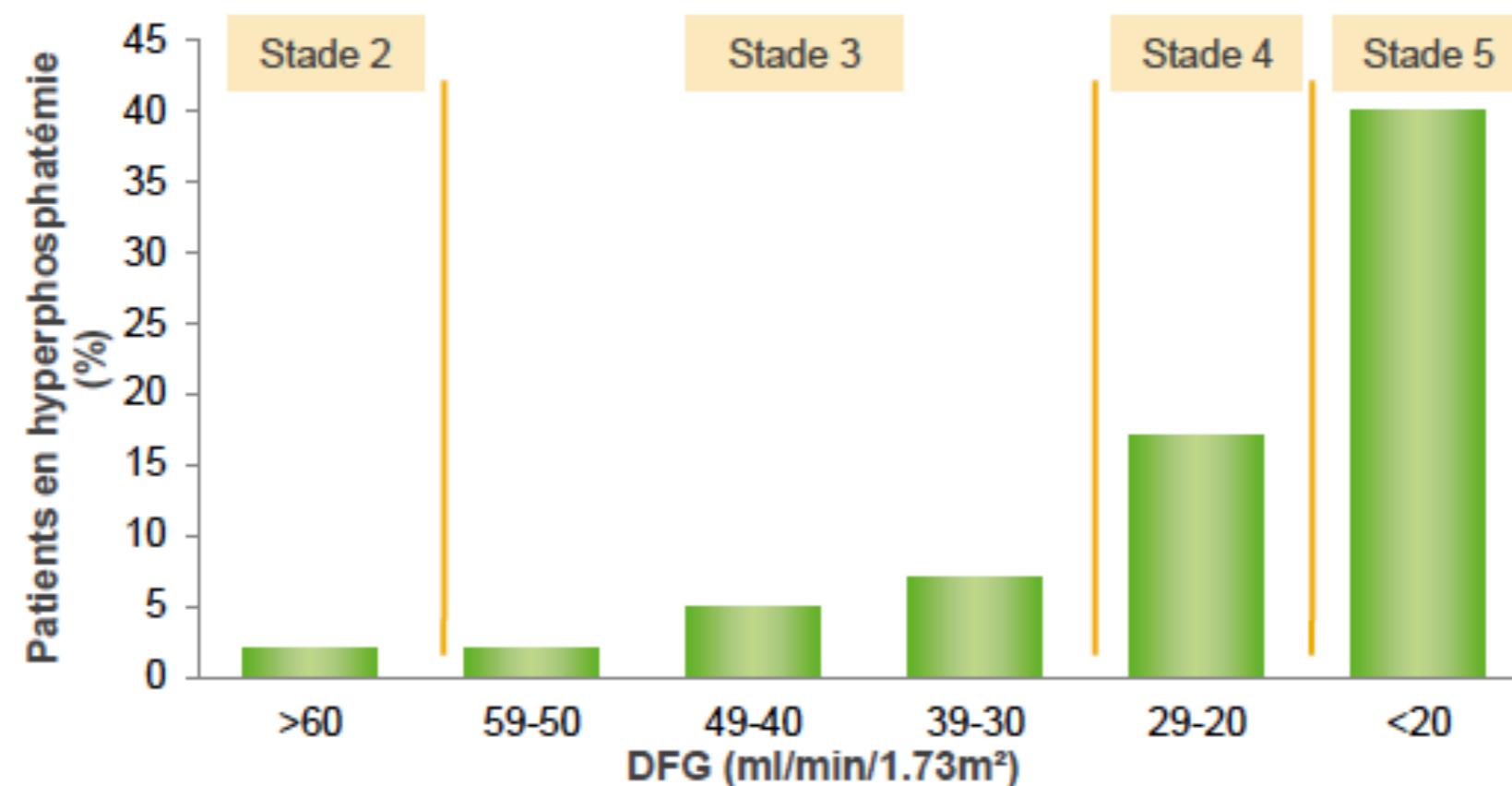
### mGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)



(Moranne JASN 20 (2009)p164-71)

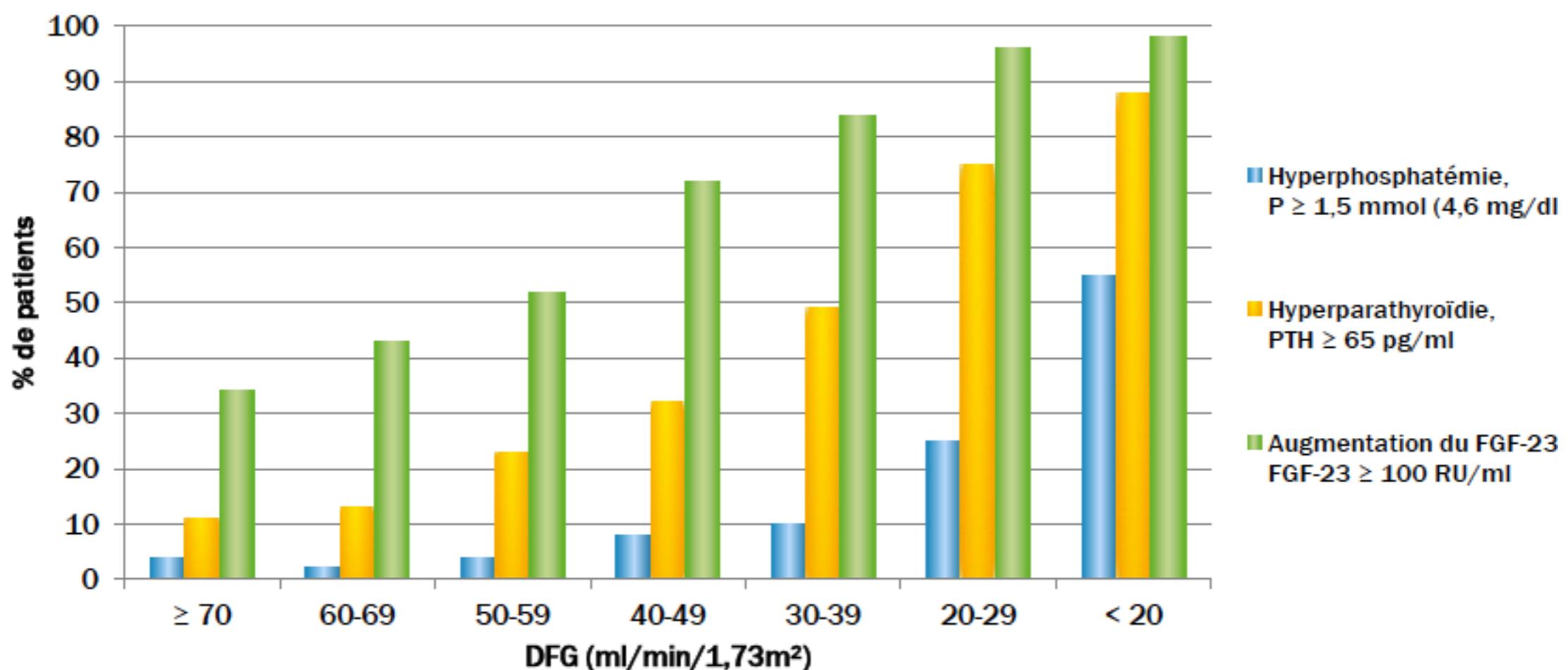
Prevalence des complications selon le stade de la maladie renale chronique

## Prévalence de l'hyperphosphatémie ( $> 46\text{mg/l}$ ou $1,5 \text{ mmol/l}$ ) en fonction du DFG<sup>1</sup>



1- Levin et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: Results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney International*; 2007; 71:31–38.

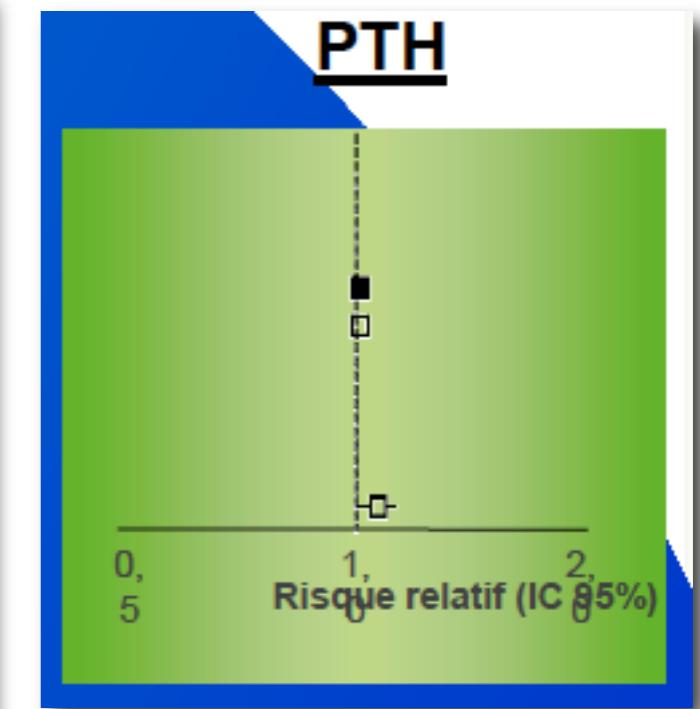
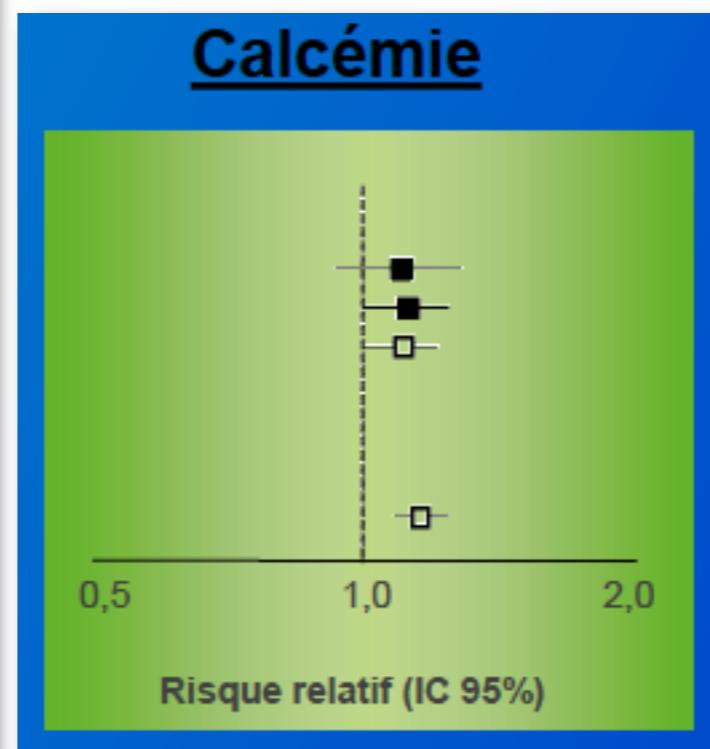
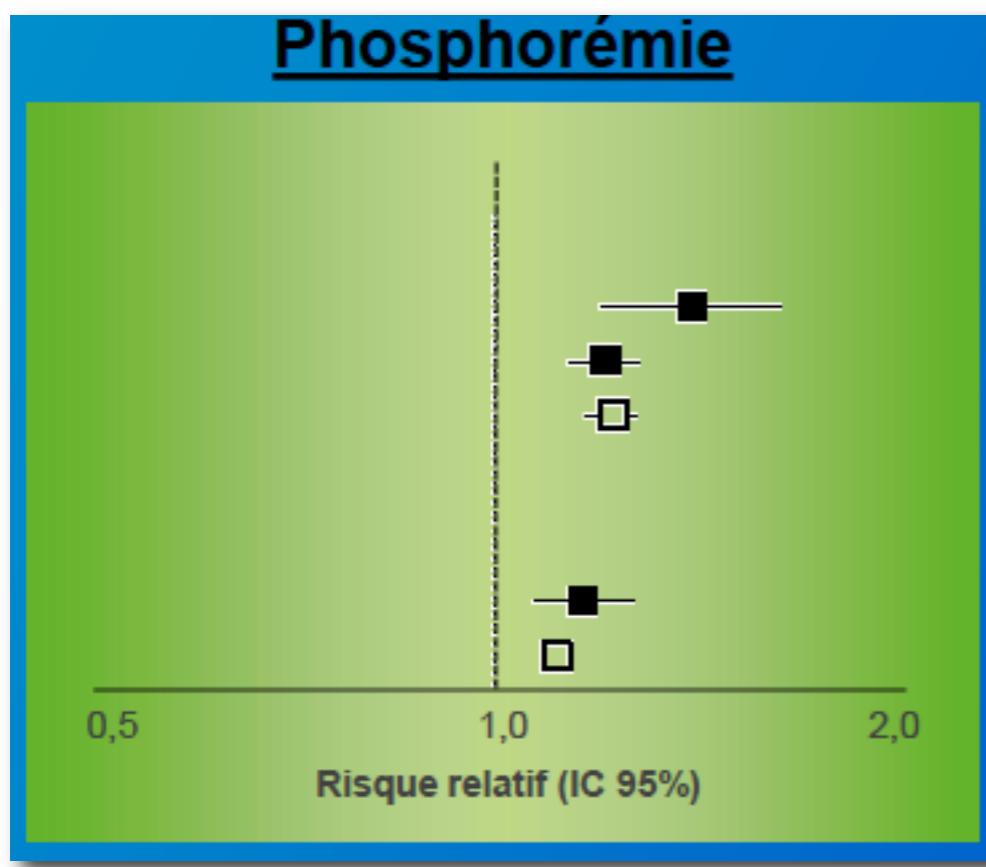
◆ Evolution de la phosphatémie, de la PTHi et de la concentration de FGF-23 en fonction du DFG



Etude prospective chez 3 659 patients MRC non dialysés stades 2 à 4 (Etude CRIC : Chronic Renal Insufficiency Cohort). Evaluation de la prévalence des anomalies du FG23, de la phosphatémie et de la PTH en fonction du DFG.

# Le Phosphore au centre des Troubles Minéraux Osseux

La phosphorémie est parmi les paramètres des TMO, celui qui est le plus corrélé à la mortalité

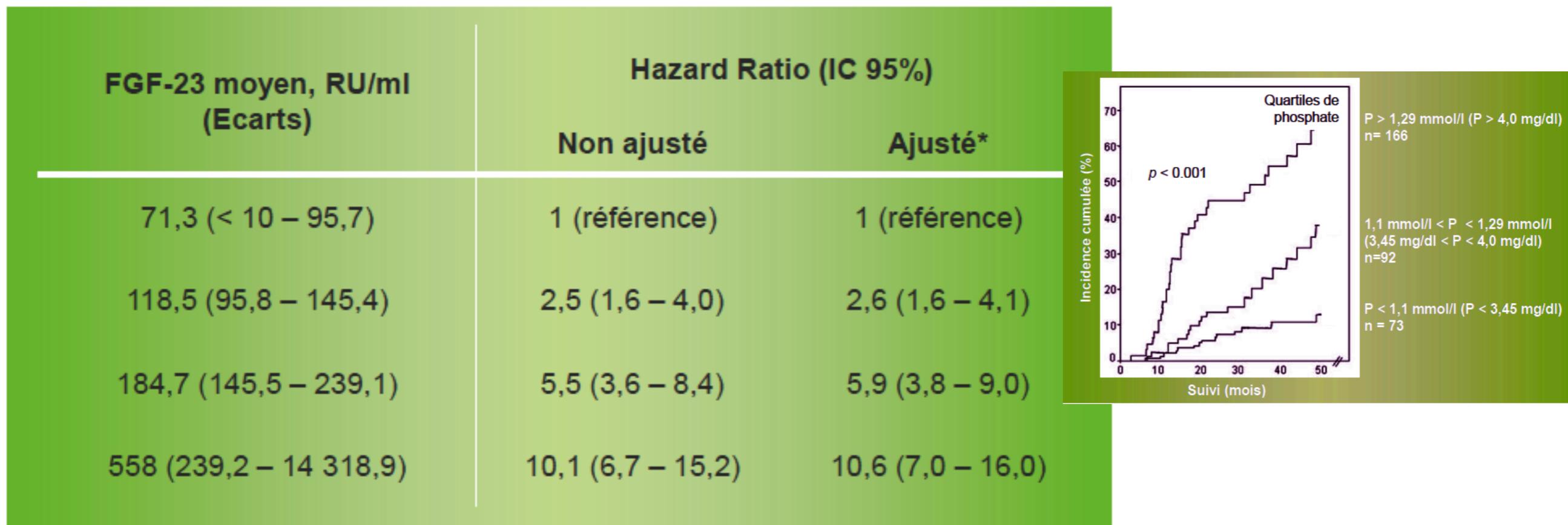


Méta analyse de 47 études chez 3 879 patients MRC. Détermination de l'association entre phosphatémie, taux de PTH, calcémie et risque de mortalité.

<b>Etudes</b>	<b>Phosphatémie mmol/l (mg/l)</b>	<b>Association d'une phosphatémie élevée avec</b>
The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study	1,13 (3,5)	Evénements cardio-vasculaires et mortalité
Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)	>1,29 (>4,0)	Index cheville-bras élevé chez des sujets sans évidence clinique de maladie cardiovasculaire
Framingham Offspring Study	1,13 - 2,0 (3,5- 6,2)	Risque cardiovasculaire augmenté chez des sujets sans maladie rénale chronique ou maladie cardiovasculaire connues
Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)	>1,29 (>4,0)	Evénements cardiovasculaires, considérés comme probablement non liés au régime alimentaire ou aux facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels. Chaque augmentation de 1 mg/dl (0,3 mmol/l) des taux de phosphore sérique était associée à une augmentation de 31 % du risque de survenue d'un premier événement cardiovasculaire majeur.
Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study	≥1,13 (≥3,5)	Risque accru de récidive d'insuffisance cardiaque, d'infarctus du myocarde ou d'un critère composite associant la survenue d'un décès d'origine coronarienne ou d'un infarctus du myocarde non fatal. Pas d'association significative avec la survenue d'un accident vasculaire cérébral. Chaque augmentation de 1 mg/dl (0,3 mmol/l) des taux de phosphore sérique était associée à une augmentation de 27 % de la mortalité toutes causes.

Adapté de Martin et al. Prevention and control of phosphate retention/hyperphosphatemia in CKD-MBD: What is normal, when to start, and how to treat? Clinical Journal of the American Society of Nephrology 2011 (6): 440–446.

## Evolution du risque d'insuffisance rénale chronique terminale en fonction de la concentration de FGF-23



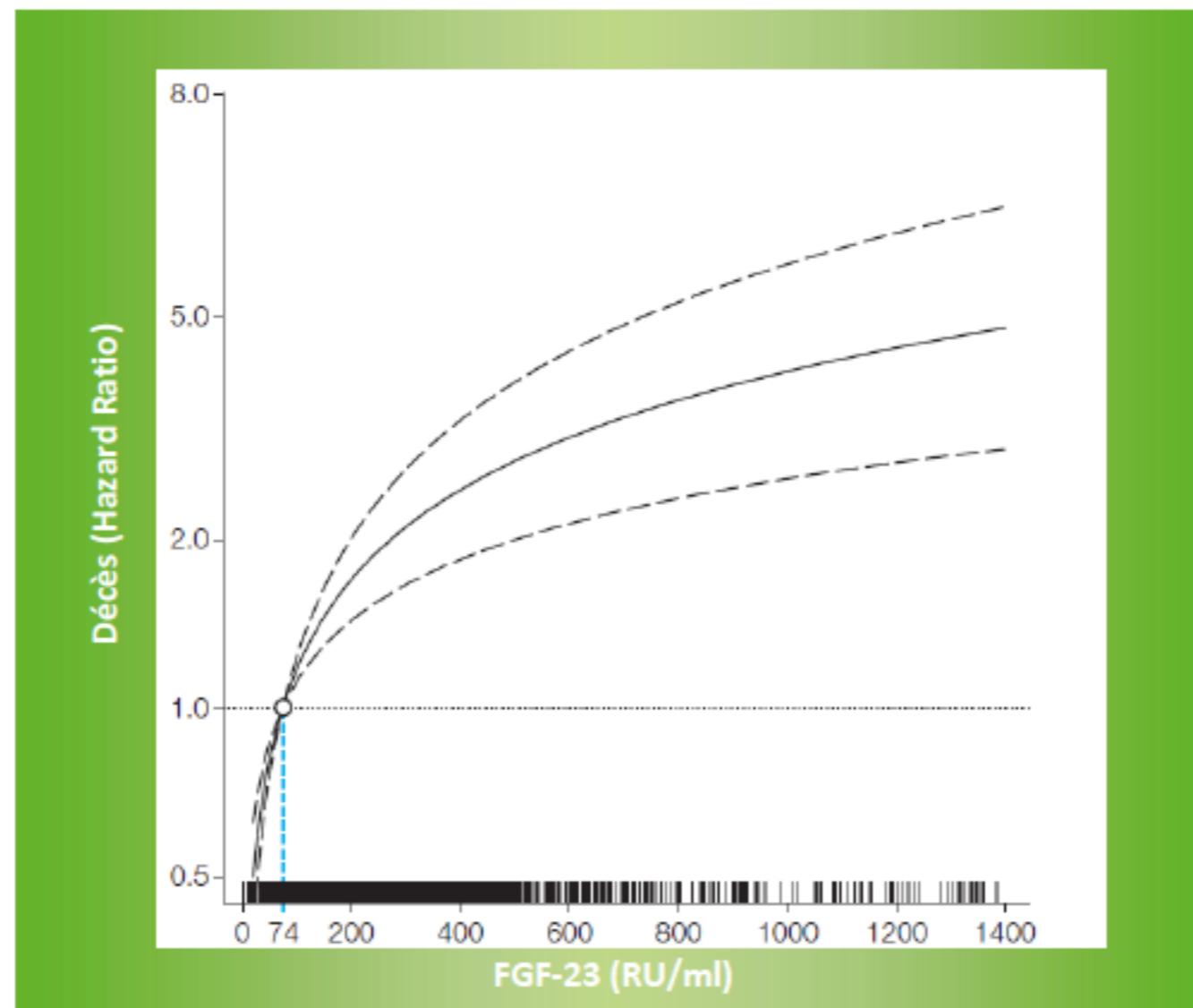
\*Ajustement sur âge, sexe, ethnies; Stratification par centre

Etude prospective chez 3 879 patients MRC stades 2 à 4. Détermination du rôle du FGF-23 comme facteur de risque de mortalité et d'évolution vers l'IRCT.

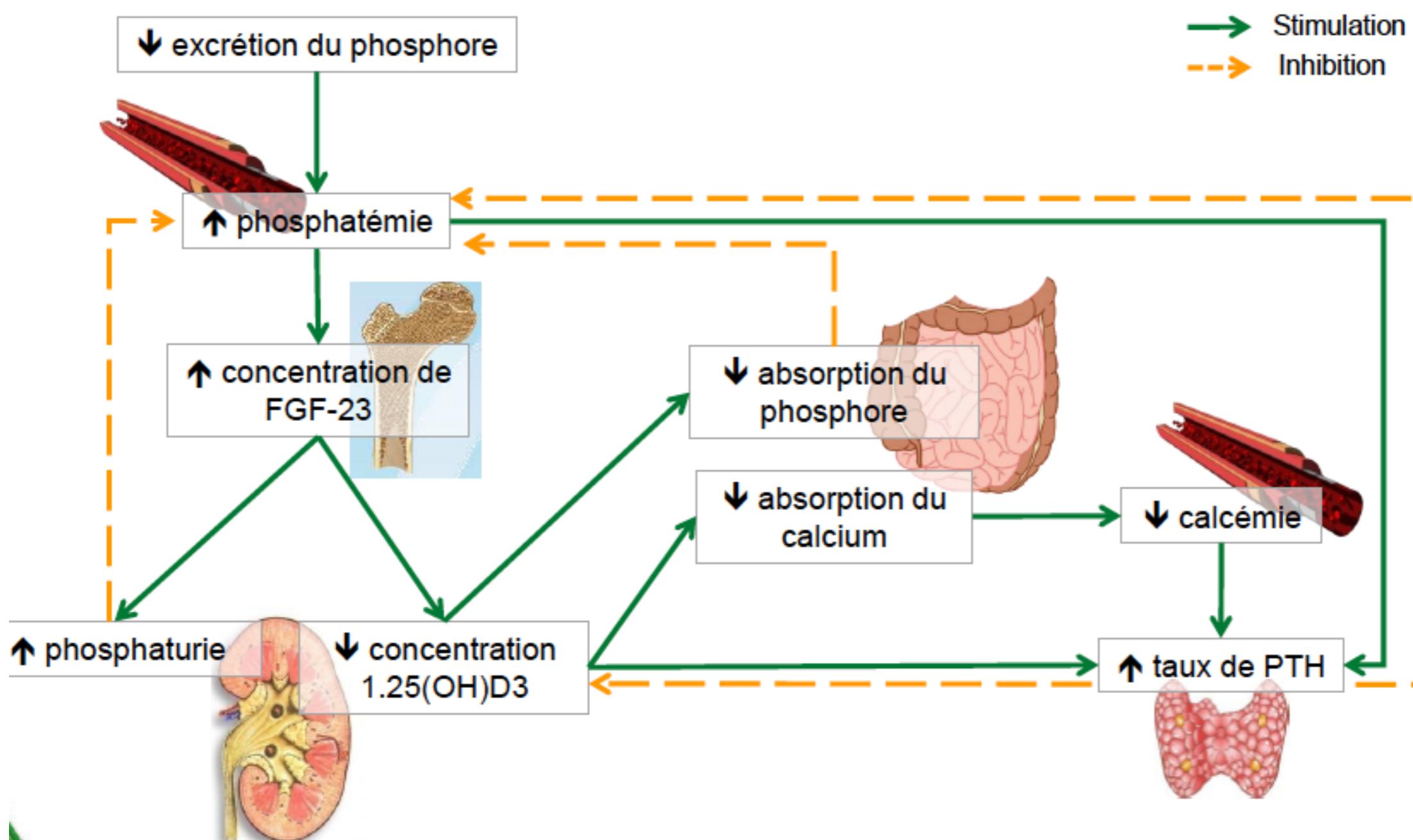
Isakova et al. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. Journal of the American Medical Association. 2011;305(23):2432-2439

Zoccali et al. Phosphate may promote CKD progression and attenuate renoprotective effect of ACE inhibition. Journal of the American Society of Nephrology ; 2011 ; 22 : 1923-30

## Evolution du risque de mortalité en fonction de la concentration de FGF-23



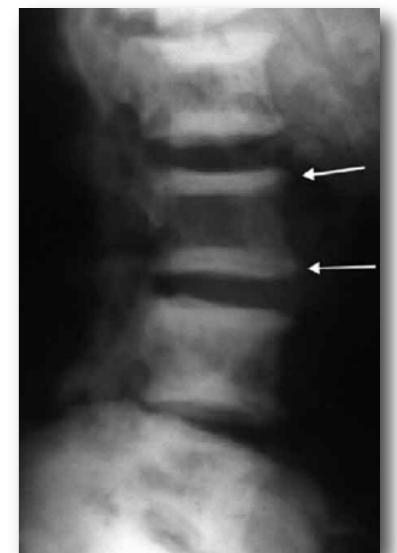
- Etude prospective chez 3 879 patients MRC stades 2 à 4. Détermination du rôle du FGF-23 comme facteur de risque de mortalité et d'évolution vers l'IRCT.



# Lésions Osseuses

★ Deux grands types de lésions osseuses peuvent s' associer à des degrés divers pour constituer **la maladie osseuse rénale (anciennement ostéodystrophie rénale)**

- I' **ostéomalacie** (diminution de la formation osseuse) secondaire au déficit en vitamine D :
  - ✓ signes cliniques : douleurs osseuses,
  - ✓ signes radiologiques : déminéralisation, stries de Looser-Milkman,
  - ✓ signes biologiques : diminution de la concentration de la  $1,25\text{-(OH)}_2\text{-vitamine D3}$

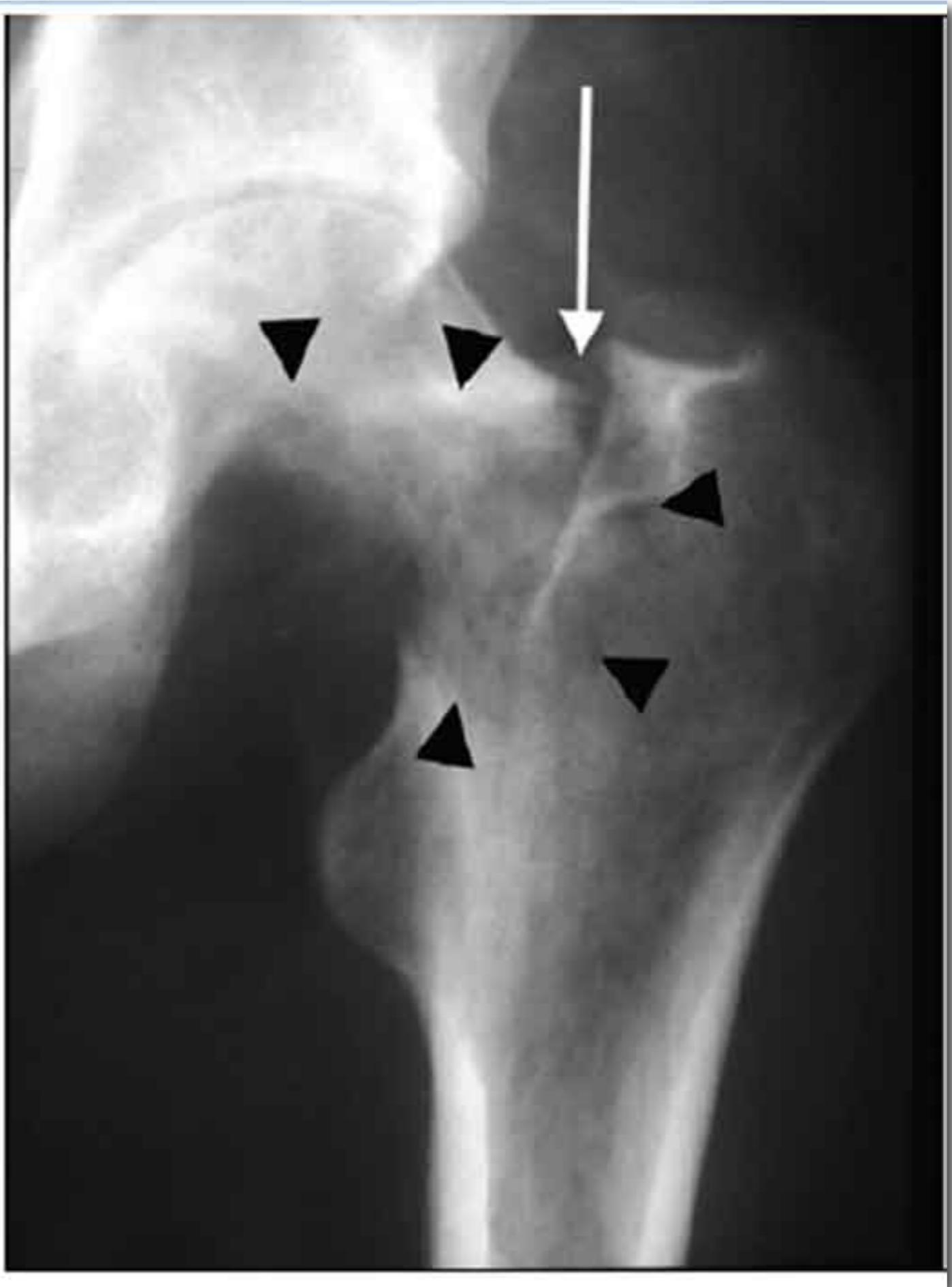


# Lésions Osseuses

★ Deux grands types de lésions osseuses peuvent s' associer à des degrés divers pour constituer **la maladie osseuse rénale (anciennement ostéodystrophie rénale)**

- L' **ostéite fibreuse** (destruction osseuse accélérée) secondaire à l' hyperpara-thyroïdie :
  - ✓ signes cliniques : douleurs osseuses, fractures pathologiques
  - ✓ signes radiologiques : résorption des extrémités osseuses (phalanges et clavicules), lacunes au niveau des phalanges des doigts, déminéralisation,
  - ✓ signes biologiques : concentration de PTH à plus de 3 fois la normale

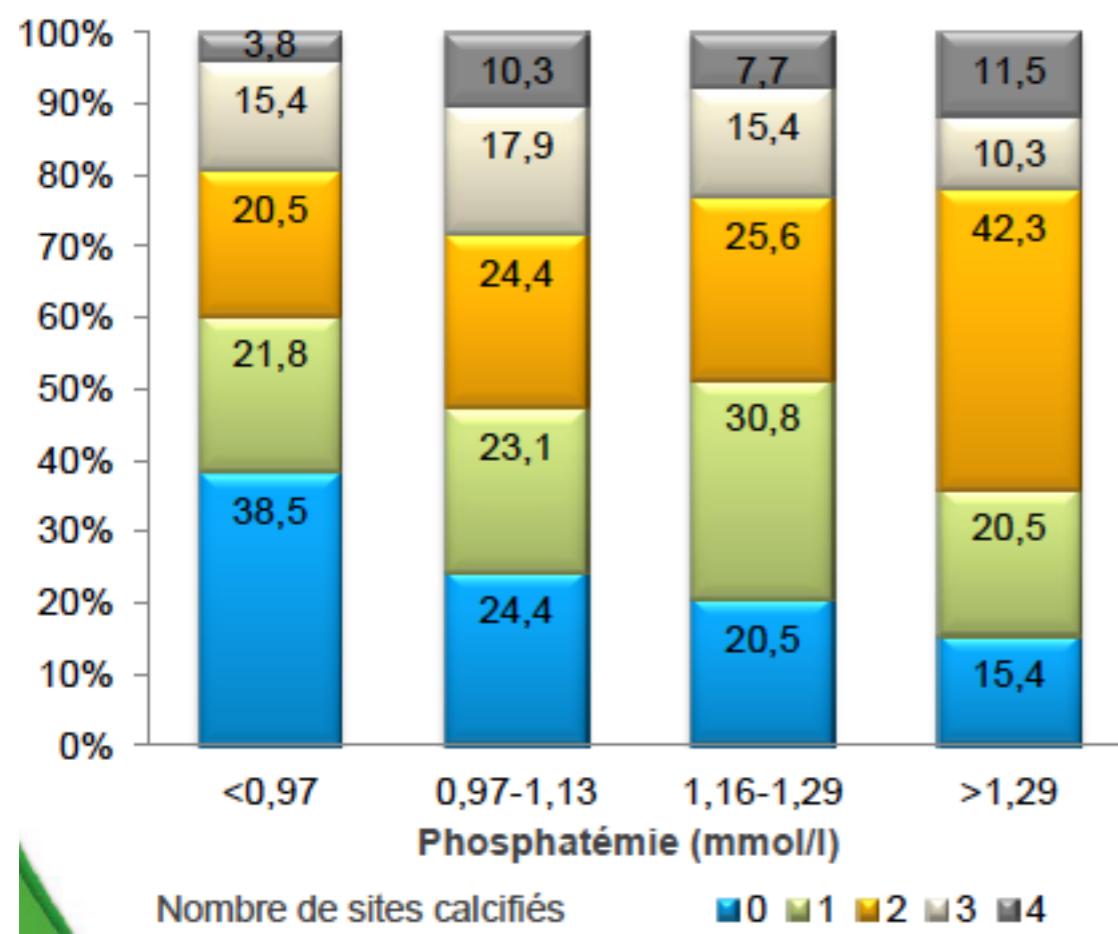








◆ Evolution du nombre de sites de calcifiés en fonction de la phosphatémie



◆ Augmentation de la prévalence des calcifications pour une augmentation de la phosphatémie de 0,323 mmol/l (10 mg/l)

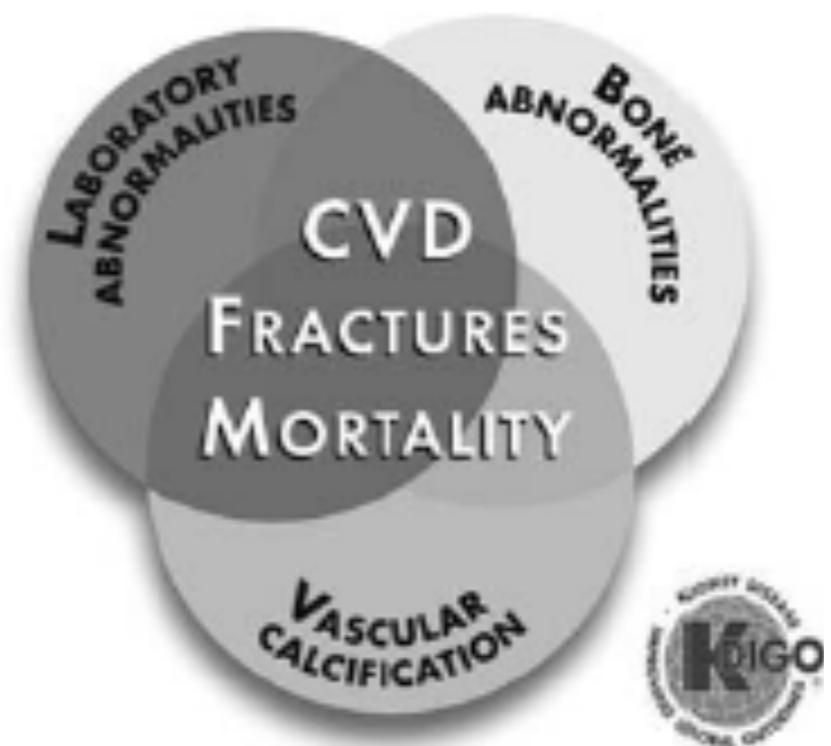
Site de calcification	Augmentation de la prévalence	<i>p</i>
Coronaires	21%	0,002
Aorte thoracique	33%	0,001
Valve aortique	25%	0,16
Valve mitrale	62%	0,007

Etude prospective chez 439 patients incidents aux stades 3 et 4. Détermination de l'impact de la phosphatémie sur la présence et la progression des calcifications vasculaires évaluées avec le score d'Agatston.

# Desordres minéraux et Osseux associés à la MRC

Les anomalies biologiques,  
osseuses et vasculaires,  
contribuent ensemble à la  
morbilité et la mortalité des  
patients atteints d'IRC

CHRONIC KIDNEY DISEASE—  
MINERAL AND BONE DISORDER



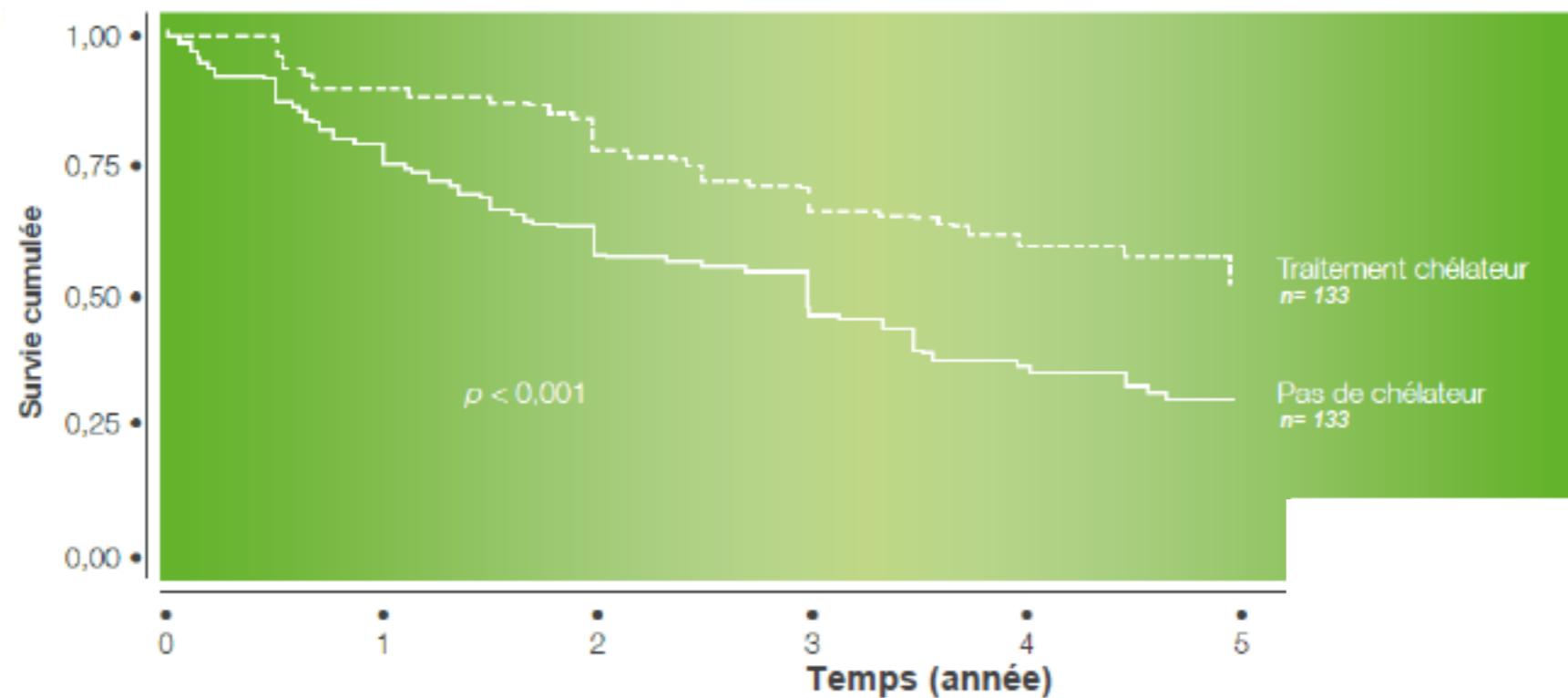
**CKD-MBD**

+ HTA et Anémie réfractaire

# Prévention et Traitement des troubles phosphocalciques

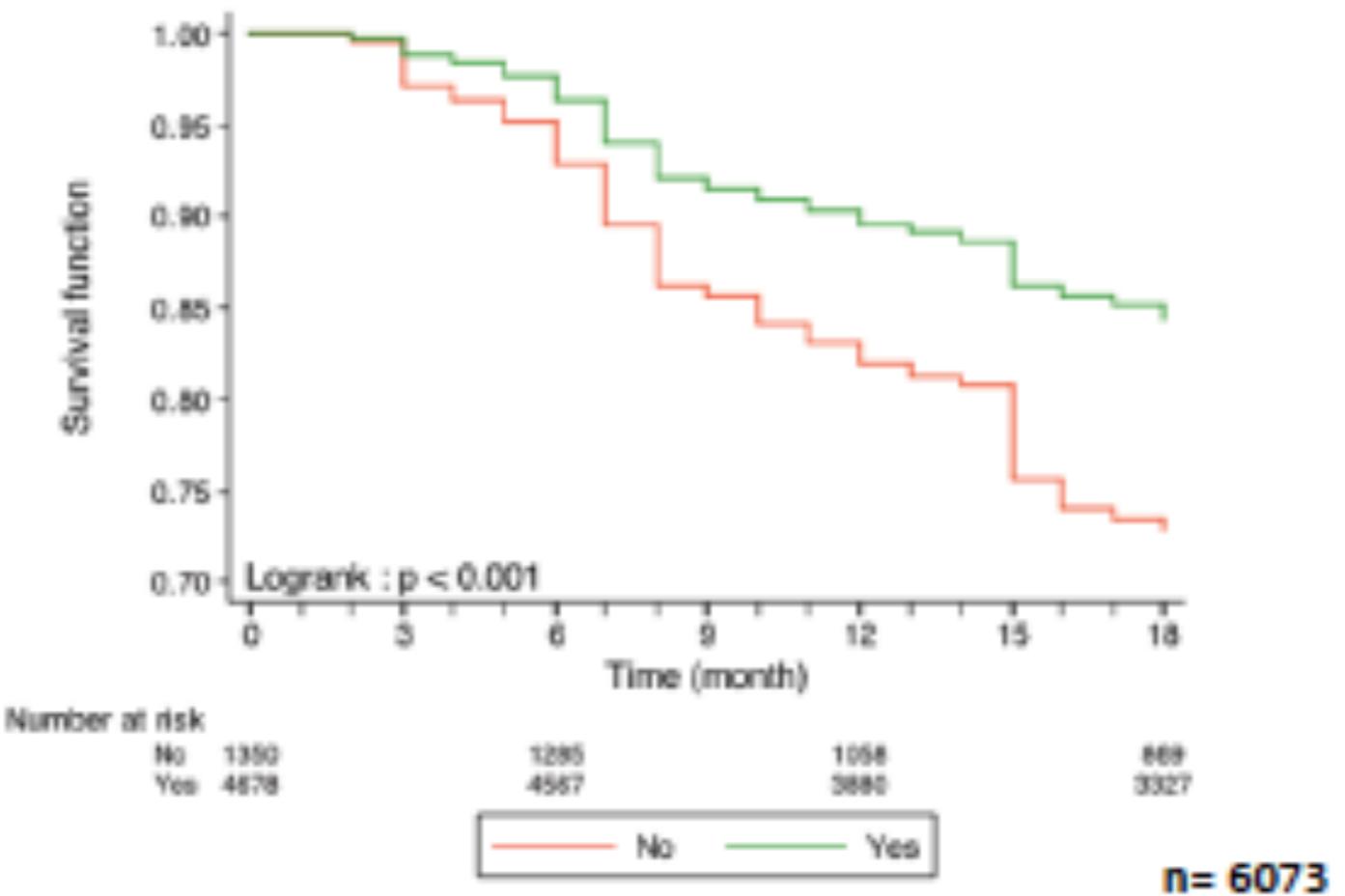
- ★ L' armada thérapeutique comporte :
  - ✓ Des apports calciques suffisants de l' ordre d' 1 g/jour en calcium élément
  - ✓ Des apports en vitamine D3 naturelle (ex. Uvedose®) en cas de carence documentée, et éventuellement en 1-alpha OH-vitamine D3 (Un-Alfa®) ou 1,25-(OH)2-vitamine D3 (Rocaltrol®) en l' absence d' hyper-phosphatémie
  - ✓ Une restriction des apports alimentaires en phosphore
  - ✓ Des complexants du phosphore à base de carbonate de calcium (Eucalcic®, Orocal®, Fixical®, Calcidia®...) ou sans calcium (Renvela®, Renagel® et Fosrenol®) sont également efficaces.
  - ✓ Les calcimimétiques : Cinacalcet (Mimpara®) permettant chez le sujet dialysé de faire baisser la sécrétion de PTH
  - ✓ Les gels d' aluminium ne doivent plus être utilisés (toxicité neurologique et osseuse)

## Comparaison des courbes de survie de patients non dialysés prenant ou non un chélateur de phosphore<sup>1</sup>



Etude rétrospective chez 1 188 patients âgés (âge moyen : 69 ans) stades **1 à 5ND**. Evaluation de l'association entre la prise de chélateurs de phosphore et la mortalité toutes causes.

1- Kovesdy et al. Outcomes associated with phosphorus binders in men with non-dialysis-dependent CKD. American Journal of Kidney Diseases 2010 (November), Vol 56, No 5: pp 842-851.



- 4 Survie des patients dialysés en fonction de l'utilisation de chélateurs du phosphore<sup>2</sup>

2- Fouque et al. All-Cause Mortality Factors in a Large French Cohort of Hemodialysis (HD) Patients: (Intermediate Analysis at 18 Months). Poster ASN 2009

# Prévention et traitement des troubles phosphocalciques

## ★ les objectifs du traitement :

- ✓ une calcémie normale
- ✓ une phosphorémie inférieure à 1,5 mmol/L
- ✓ une PTH entre 2 et 6 fois la borne supérieure de la normale

L'accumulation du phosphore est maintenant considérée comme l'élément déclenchant de la cascade de TMO

Dès le stade 3, les KDIGO recommandent de traiter l'hyperphosphatémie car elle est associée à

- ◆ l'aggravation plus rapide de la MRC
- ◆ l'augmentation du risque de calcifications vasculaires
- ◆ l'augmentation du risque de mortalité

# Traiter l'hyperphosphorémie dès le stade 3 de la MRC

**Limiter l'apport en phosphore<sup>1</sup>** à 800 à 1000mg/jour, tout en conservant un apport en protéines suffisant (1,1g/kg/jour) et une alimentation équilibrée

Limiter l'absorption du phosphore à l'aide de chélateurs<sup>1</sup> :

- ◆ A choisir selon le stade de MRC, de la présence d'autres TMO-MRC, des traitements associés et du profil des effets secondaires
  - ◆ limiter la dose des chélateurs calciques du phosphore et/ou la dose de calcitriol ou d'analogues de la vitamine D en cas d'hypercalcémie persistante ou récidivante .
  - ◆ réduire la dose des chélateurs du phosphore à base de calcium lorsqu'il y a des calcifications artérielles et/ou une maladie osseuse adynamique et/ou un taux de PTH continuellement bas.

1- KDIGO CKD MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) Kidney International 2009, 76 (Suppl 113)S1-S130

## 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

Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, Mendelsohn DC, Chatterley T, Dorgan M, Lok CE, Fitchett D, Tsuyuki RT  
Lancet 2013; 382(9900): 1268-1277

### Results of the review

Eighteen studies (7,564 patients, range 31 to 2,103) were included in the review; 10 were included in the previous review and eight were new. Fourteen studies were RCTs, two were observational studies, one was a retrospective cohort study and one was a cross-sectional study. Follow-up ranged from zero (in a cross-sectional study) to 44 months. Risk of bias was considered to be low in five studies, high in six studies and unclear in three studies; the risk of bias tool was considered not applicable in four studies. Only one RCT was blinded.

Patients who received non-calcium-based phosphate binders had a statistically significant reduction of 22% in all-cause mortality compared with calcium-based phosphate binders (RR 0.78, 95% CI 0.61 to 0.98;  $I^2=43\%$ ; 11 RCTs; 4,622 patients); results were similar in three non-RCTs (RR 0.89, 0.78 to 1.00;  $I^2=0\%$ ). Results of subgroup analyses were reported.

Patients who received non-calcium-based phosphate binders had a statistically significant reduction in vascular calcification (mean difference in Agatston score -95.26, 95% CI -146.68 to -43.84; seven RCTs;  $I^2=0\%$ ). No studies reported on fractures or vascular compliance.

### CRD commentary

The review addressed a clear question supported by reproducible inclusion criteria. Several relevant sources were searched. There were no language restrictions. Unpublished studies were not included and this risked publication bias. Each stage of the review was conducted in duplicate which reduced risks of error and bias. Appropriate criteria were used to assess the quality of the RCTs; the quality of the non-RCTs was not assessed. The authors stated that RCTs were considered at a low risk of bias when all six domains were rated low on the Cochrane risk of bias tool; only one RCT reported blinding so it was unclear how five trials were rated as low risk of bias.

Methods of synthesis seemed appropriate. The two largest RCTs reported non-significant results but these trials were at a high risk of bias. It was unclear which domain these two RCTs failed so the importance of the bias and its potential impact on the results of those RCTs was uncertain and made the results of the meta-analysis difficult to assess.

This was a generally well-conducted review. The authors' conclusion may be overly strong because RCTs with zero events in both arms were not considered in the pooled results (were these included the pooled estimate would have moved towards the line of no effect and the result would likely have become non-significant). Also the pooled results were affected by small studies with imprecise results.

# Les Calcimimétiques

- Mimpara a permis de multiplier par sept le nombre de patients atteignant les valeurs cibles préconisées par les groupes d'experts internationaux (K/DOQI)
- Baisse du nombre d' indication de parathyroidectomie
- Effets sur la mortalité cardio vasculaire à débattre
  - [PLoS Med.](#). 2013;10(4):e1001436. doi: 10.1371/journal.pmed.1001436. Epub 2013 Apr 30.
  - Cinacalcet in patients with chronic kidney disease: a cumulative meta-analysis of randomized controlled trials.
  - [Palmer SC](#)<sup>1</sup>, [Nistor I](#), [Craig JC](#), [Pellegrini F](#), [Messa P](#), [Tonelli M](#), [Covic A](#), [Strippoli GF](#).
  - [J Am Heart Assoc.](#). 2014 Nov 17;3(6). pii: e001363. doi: 10.1161/JAHA.114.001363.
- Effects of Cinacalcet on Atherosclerotic and Nonatherosclerotic Cardiovascular Events in Patients Receiving Hemodialysis: The EVAluation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events (EVOLVE) Trial.
- [Wheeler DC](#)<sup>1</sup>, [London GM](#)<sup>2</sup>, [Parfrey PS](#)<sup>3</sup>, [Block GA](#)<sup>4</sup>, [Correa-Rotter R](#)<sup>5</sup>, [Dehmel B](#)<sup>6</sup>, [Drüeke TB](#)<sup>7</sup>, [Floege J](#)<sup>8</sup>, [Kubo Y](#)<sup>6</sup>, [Mahaffey KW](#)<sup>9</sup>, [Goodman WG](#)<sup>6</sup>, [Moe SM](#)<sup>10</sup>, [Trotman ML](#)<sup>6</sup>, [Abdalla S](#)<sup>9</sup>, [Chertow GM](#)<sup>9</sup>, [Herzog CA](#)<sup>11</sup>; [EVAluation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events \(EVOLVE\) Trial Investigators](#).

# Données cliniques et littérature

## NDT – Mars 2014

« Short daily hemodialysis is associated with lower plasma FGF23 levels when compared with conventional hemodialysis »\*

Le FGF23 (fibroblast growth factor) est une protéïne synthétisée par l' os en réponse à l' hyperphosphatémie. Son taux plasmatique est augmenté au cours de l' IRC modérée ainsi que chez le patient dialysé, corrélé à un risque cardio-vasculaire accru (HVG, calcifications vasculaires...)

Conclusion: « Les taux de FGF23 sont significativement plus bas chez les patients traités en HDQ sur cycleur vs patients traités en HD conventionnelle ».

\* J.Zaritsky and al.

## Hyperphosphorémie et observance : quels enjeux ?

- L'accumulation de phosphore est corrélée à l'augmentation :
  - des événements cardiovasculaires\*
  - du risque de mortalité\*
- Les maladies cardiovasculaires sont la **première cause de décès** des patients dialysés (27%)\*\*
- Améliorer l'**observance** est un enjeu majeur
- A cette fin, le rôle de l'équipe soignante est essentiel

