



HAL
open science

Hyperphosphatémie et risque cardiovasculaire

Haïfa Rahabi-Layachi

► **To cite this version:**

Haïfa Rahabi-Layachi. Hyperphosphatémie et risque cardiovasculaire. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01291530

HAL Id: dumas-01291530

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01291530>

Submitted on 21 Mar 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Université de Picardie Jules Verne
UFR de pharmacie

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 08 Juin 2015

Par

Haïfa Rahabi-Layachi

Hyperphosphatémie et risque cardiovasculaire

Jury :

Président : Mr Saïd KAMEL

Membre : Mlle Isabelle SIX

Membre : Mr Eric HOUSIEAUX

Directeur : Mr Saïd KAMEL

Résumé :

L'hyperphosphatémie est l'un des plus importants facteurs de risque non-traditionnels liés à l'urémie qui est considéré comme facteur prédictif de la morbi-mortalité cardiovasculaire. A cet égard, différentes études épidémiologiques ont montré que des concentrations sériques élevées de phosphate étaient également associées aux maladies cardiovasculaires dans la population générale. Considérant les implications cliniques de l'hyperphosphatémie incontrôlée, les concentrations de phosphate doivent être maintenues dans une fourchette optimale malgré d'importantes fluctuations des apports alimentaire en phosphate. Ces considérations sont d'autant plus importantes puisque la teneur des aliments en phosphate est en augmentation, principalement en raison de la consommation accrue d'aliments transformés avec des additifs phosphatés. Les principales hormones et facteurs qui contribuent à la régulation rénale de phosphate comprennent l'hormone parathyroïdienne, le FGF23, klotho et la 1,25-dihydroxyvitamine D₃. Afin de contrôler la phosphatémie, il existe quatre principales stratégies; la restriction des apports alimentaires riches en phosphates, l'administration d'agents chélateurs de phosphate, le contrôle de l'hyperparathyroïdie et l'adéquation de la dialyse chez les patients en IRC terminale. Malgré toutes les stratégies disponibles, et l'introduction de nouvelles thérapeutiques sur le marché, le contrôle du phosphate sérique demeure difficile. Une meilleure compréhension des mécanismes d'altération du métabolisme du phosphate dans l'IRC peut aider à clarifier le rôle possible des excès de phosphate alimentaire comme facteur de risque dans la population générale.

Title and Abstract

Hyperphosphatemia and cardiovascular risk

Hyperphosphatemia is one of the most important uremia-related, non-traditional risk factor, which is considered as predictor of cardiovascular morbidity and mortality. In this regard, various epidemiological studies have shown that elevated serum phosphate concentrations were also associated with cardiovascular disease in the general population. Considering the clinical implications of uncontrolled hyperphosphatemia, phosphate levels should be maintained in an optimum range despite large fluctuations in dietary phosphate intake. These considerations are even more important in view of the increasing content of phosphate in food, mainly due to greater consumption of processed foods with phosphate additives. The main hormones and factors that contribute to the kidney regulation of phosphate include parathyroid hormone, FGF23, Klotho and 1,25-dihydroxyvitamin D₃. In order to control serum phosphate, there are four main strategies; dietary phosphate restriction, administration of phosphate binding agents, control of hyperparathyroidism and to insure adequacy of dialysis in patients with advanced CKD. Despite all the available strategies and the introduction of new therapies, serum phosphate control remains challenging. A better understanding of mechanisms of impaired phosphate metabolism in CKD can help clarify the possible role of excess dietary phosphate as a health risk factor in the general population.

Serment de Galien

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter, non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



Remerciements

Mesdames, Messieurs, les membres du jury

Je suis très honorée que le Pr Eric Housieaux et le Dr Isabelle Six aient accepté d'être les rapporteurs de cette thèse.

Mon directeur de thèse

Je tiens à exprimer mes remerciements au Pr Saïd Kamel pour sa disponibilité et son implication dans l'élaboration de ce travail ainsi que pour ses nombreux conseils et encouragements.

Ma famille, c'est dans ses racines que l'on puise son énergie

Je tiens à remercier mes parents (Hafiza et Ahmed Rahabi) qui ont toujours cru en moi, m'ont soutenu et sans qui je n'aurais jamais pu exister. Je ne pourrais jamais vous remercier assez pour tout ce que vous avez fait pour moi, je vous aime et aimerai toujours. Ce travail est pour vous...

Je remercie également, mes frères Skander et Jassim ainsi que ma belle-sœur et amie Myriam, sans oublier toute ma belle-famille (Layachi) pour leur soutien permanent et encouragements malgré la distance qui nous sépare.

Un très grand merci à toi mon homme, mon confident, toi qui m'a poussé à faire valider mes études de pharmacie et encouragé à aller jusqu'au bout. Un très grand merci pour ta patience, ton amour et ton aide précieuse.

Je finis par dédier ce travail à mes trésors Jihane et Rayan, vous êtes ma fierté et ma plus grande réussite. Vous avez toujours illuminé ma vie quand le bout du tunnel me paraissait loin. Vous étiez plus que patients, sachez que c'était pour la bonne cause et que vous avez largement contribué à l'aboutissement de ce travail.

Je vous aime ...

J'aimerais porter une mention spéciale à mon pays natal l'Algérie et surtout à la ville où j'ai grandi Annaba.

Sommaire

<i>Principales abréviations</i>	7
<i>Liste des Figures</i>	8
<i>Liste des Tableaux</i>	9
<i>Etat de l’art bibliographique</i>	10
1. Les maladies cardiovasculaires et le phosphate	11
1.1. Les facteurs de risque des maladies cardiovasculaires	11
1.1.1. Les facteurs de risque traditionnels.....	11
1.1.2. Les facteurs de risque non traditionnels	13
1.2. Le phosphate facteur de risque cardiovasculaire	14
1.2.1. Le phosphate	14
1.2.2. Les effets cardiovasculaires du phosphate.....	22
2. Les stratégies thérapeutiques	32
2.1. Les mesures diététiques	33
2.1.1. Les données nutritionnelles	33
2.1.2. La restriction alimentaire en phosphate.....	37
2.2. Les mesures pharmacologiques	40
2.2.1. Les chélateurs de phosphate	40
2.2.2. Le cinacalcet (MIMPARA®).....	42
2.2.3. Les nouvelles thérapeutiques	43
<i>Conclusion</i>	48
<i>Bibliographie</i>	50

Principales abréviations

CE : Cellule Endothéliale

CMLV : Cellule Musculaire Lisse Vasculaire

CV : CardioVasculaire

DE : Dysfonction Endothéliale

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

FGF23 : Fibroblast Growth Factor

HTA : HyperTension Artérielle

HVG : Hypertrophie Ventriculaire Gauche

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

NO : Nitric Oxide

NOS : Nitric Oxide Synthase

Pi : Phosphate inorganique

PTH : ParaThyroïde Hormone

ROS : Reactive Oxygen Species

Liste des Figures

Figure 1: Mécanismes potentiels de la relation entre le phosphate et les maladies cardiovasculaires.....	15
Figure 2: Les différentes formes du phosphate.....	16
Figure 3: Répartition et échange du phosphate dans l'organisme.	17
Figure 4: Le métabolisme du phosphate chez le sujet sain et insuffisant rénal	18
Figure 5: Les hormones intervenant dans l'homéostasie du phosphate.....	19
Figure 6: Les axes de régulation du phosphate.....	21
Figure 7: Dérégulation du métabolisme minéral lors de la maladie rénale.	23
Figure 8: La physiopathologie des calcifications vasculaires au cours de l'IRC.	24
Figure 9: Remodelage vasculaire pathologique en conditions pro-calcifiantes	25
Figure 10: Rôle du phosphate dans la calcification.	26
Figure 11: L'effet du phosphate sur la réactivité vasculaire.....	27
Figure 12: Le risque cardiovasculaire en fonction du phosphate chez les sujets à fonction rénale normale.....	29
Figure 13 : La relation entre les concentrations de phosphate et les évènements cardiovasculaires.....	30
Figure 14: Le rein principal déterminant de la phosphatémie.	32
Figure 15: Schéma hypothétique du rôle de Klotho et FGF23 dans les complications liées à l'hyperphosphatémie au cours de l'IRC.	47

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Influence des différentes options thérapeutiques sur les paramètres de l'équilibre phosphocalcique.....	33
Tableau 2 : Le contenu en phosphate de différents groupes alimentaires.	36
Tableau 3 : Lignes directrices pour le choix des aliments pauvres en phosphate.	39
Tableau 4 : Principales caractéristiques des différents chélateurs de phosphate.....	41

Etat de l'art bibliographique

Le phosphate joue un rôle important dans de nombreuses fonctions biologiques comme le métabolisme énergétique, la synthèse d'acides nucléiques, la signalisation cellulaire, et la minéralisation osseuse [1]. Bien que plus de 80% du phosphate total du corps soit stocké dans l'os et les dents, il se retrouve également dans les compartiments intracellulaires et dans le sérum. Chez l'homme, les niveaux de phosphate sérique sont maintenus dans des plages physiologiques *via* l'absorption intestinale du phosphate alimentaire, la formation osseuse, la résorption et l'excrétion rénale, ainsi que l'équilibre avec les réserves intracellulaires. En outre, le squelette agit comme un réservoir, ce qui permet un échange continu et équilibré du phosphate entre l'os et le sérum. Le phosphate est absorbé par voie intestinale soit par transport passif dépendant du gradient de concentration soit par transport actif *via* un co-transporteur sodium/phosphate dépendent type II (NPT2b). La réabsorption et l'excrétion rénale par l'intermédiaire des co-transporteurs NPT2a et NPT2c dans le tubule proximal contribuent de manière significative au maintien de l'homéostasie du phosphate [2]. Le phosphate est également un composant essentiel des cristaux d'hydroxyapatite, qui est le constituant inorganique majeur de l'os [3]. En présence d'une fonction rénale normale, le phosphate sérique est maintenu dans une fourchette étroite, malgré d'importantes fluctuations des apports alimentaire en phosphate. Ces considérations sont d'autant plus importantes puisque la teneur des aliments en phosphate est en augmentation, principalement en raison de la consommation accrue d'aliments transformés avec des additifs phosphatés. L'hyperphosphatémie est l'un des plus importants facteurs de risque non-traditionnels liés à l'urémie qui peut conduire à des troubles osseux et à des maladies cardiovasculaires. Par ailleurs, les études et données prospectives suggèrent que l'hyperphosphatémie est l'un des prédicteurs significatifs de la mortalité cardiovasculaire chez les patients avec maladie rénale et dans la population générale [4 , 5].

1. LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES ET LE PHOSPHATE

1.1. Les facteurs de risque des maladies cardiovasculaires

Il est maintenant clairement établi que le risque cardiovasculaire au cours de la maladie rénale chronique est significativement augmenté. Les études épidémiologiques ont permis d'identifier les facteurs de risque des maladies cardiovasculaires (CV) et de les classer en deux catégories: les facteurs de risque traditionnels et non traditionnels.

1.1.1. Les facteurs de risque traditionnels

1.1.1.1. *Age et sexe*

Le risque CV dans la population générale et chez les patients hémodialysés augmente avec l'âge. De plus, les hommes sont nettement plus exposés aux complications CV que les femmes avant la ménopause [6].

1.1.1.2. *Tabac*

Plusieurs études ont démontré l'effet néfaste du tabac chez les patients IRC, tant en terme de progression de la maladie rénale [6], qu'en terme de développement des maladies CV. De plus, les effets du tabac agissent en synergie avec d'autres facteurs de risque tels que le diabète et l'HTA et potentialisent alors la survenue de complications CV (infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, artériopathies périphériques) et de la mortalité [7].

1.1.1.3. *Sédentarité et obésité*

Il est bien établi dans la population générale que l'obésité constitue un facteur de risque des maladies CV. L'obésité est un phénomène en expansion, aussi bien dans la population générale qu'au cours de l'IRC [6]. L'indice de masse corporelle [IMC = poids (kg) / taille² (m)] est la mesure anthropométrique la plus utilisée pour évaluer l'obésité. Cependant, une autre mesure anthropométrique, la mesure du ratio taille / hanche, a été associée aux risques de maladies CV et de mortalité lors de l'IRC.

La sédentarité est un facteur reconnu d'augmentation du risque CV. En contrepartie, la pratique d'un exercice physique est associée à des effets anti-athérogènes, anti-ischémiques, anti-arythmiques, et anti-thrombotiques. La pratique de l'exercice physique permettrait d'améliorer la fonction artérielle, la fonction ventriculaire gauche et les capacités cardiaques. En outre, l'inflammation, le stress oxydant et la pression artérielle sont abaissés lors de la pratique d'une activité physique.

1.1.1.4. Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle (HTA) est un facteur de risque CV reconnu dans la population générale. L'HTA est un facteur de risque indépendant d'hypertrophie ventriculaire gauche, de dilatation ventriculaire, de maladie ischémique cardiaque et de cardiopathie congestive. L'effet délétère de l'HTA serait « masqué » par la mortalité précoce due aux autres facteurs de risque à court terme (âge, diabète, insuffisance cardiaque, malnutrition) [8]. Au cours de l'IRC, l'HTA est multifactorielle. En effet, elle dépend d'abord de l'excès de volume extracellulaire, mais également des facteurs structuraux (rigidité vasculaire, calcifications vasculaires) ou métaboliques (défaut de synthèse de vasodilatateurs, excès de synthèse de vasoconstricteurs, effets de l'érythropoïétine) peuvent également être impliqués [9].

1.1.1.5. Diabète et insulino-résistance

Le diabète est un facteur de risque indépendant des maladies CV. C'est également la première cause d'IRC dans de nombreux pays, et il existe un effet potentialisateur d'une pathologie sur l'autre. Le diabète, de par la présence d'une hyperglycémie, présente ses propres facteurs de risque des maladies CV, comme une augmentation de l'hémoglobine glyquée, du stress oxydant et de la micro-inflammation [10]. L'insulino-résistance, caractérisée par l'insensibilisation des récepteurs cellulaires à l'insuline, est un facteur prédictif de mortalité CV [11]. Les facteurs responsables de l'insulino-résistance lors de l'IRC sont multiples : l'accumulation de toxines urémiques, l'inflammation, les perturbations hormonales, l'acidose métabolique, la carbamylation de protéines (ex : l'insuline), l'anémie ou l'hypovitaminose D [12]. Les conséquences CV de l'insulino-résistance sont une altération de la fonction endothéliale vasculaire et une dyslipidémie chez les patients IRC.

1.1.1.6. Dyslipidémie

La dyslipidémie est probablement le facteur de risque de maladies CV et d'athérosclérose le plus reconnu au sein de la population générale. La dyslipidémie au cours de l'IRC est généralement caractérisée par une hypertriglycéridémie, des concentrations de cholestérol total et de LDL-cholestérol normaux et une diminution du HDL-cholestérol [13].

1.1.2. Les facteurs de risque non traditionnels

Les principaux facteurs de risque non traditionnels sont l'inflammation [14], la malnutrition [15] et le stress oxydant [16].

1.1.2.1. Inflammation et malnutrition

L'état inflammatoire chronique lors de l'IRC est associé à diverses complications, en particulier la majoration de l'anémie, la diminution de la masse maigre et l'altération de l'état nutritionnel. En effet de nombreux travaux ont montré qu'il existe chez les IRC des corrélations très nettes entre l'existence d'un syndrome inflammatoire et l'altération de l'état nutritionnel, notamment par la diminution de la synthèse des protéines nutritionnelle et l'augmentation de leur catabolisme [17]. De plus l'hémodialyse est associée à un état pro-inflammatoire et les concentrations de la protéine C réactive (CRP) et d'IL-6 prédisent la mortalité CV [18].

1.1.2.2. Stress oxydant

Le stress oxydant lié à l'IRC est à la fois dû à une surproduction d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) avec un rôle prépondérant du système NADPH oxydase/ myelopéroxydase renforcé par une diminution des défenses de l'organisme. Ce stress oxydant est observé dès les premiers stades de l'IRC et peut être majoré au cours de l'hémodialyse. Les protéines apparaissent comme des cibles privilégiées de ces perturbations métaboliques. Les protéines subissent des modifications directes sous l'action des radicaux libres oxygénés avec pour conséquence notamment l'oxydation des acides aminés. Ces protéines oxydées sont augmentées chez le patient IRC et ont été impliquées dans les complications à long terme telles que l'athérosclérose [19].

- ❖ Tous ces facteurs de risque n'expliquent que partiellement la survenue des maladies CV au cours de la maladie rénale chronique. C'est pourquoi d'autres facteurs de risque ont vu le jour notamment l'anémie, l'hyperhomocystéinémie et les **anomalies du bilan phosphocalcique**.

1.2. Le phosphate facteur de risque cardiovasculaire

1.2.1. Le phosphate

Le phosphate est l'un des éléments minéraux les plus importants dans l'organisme. C'est un nutriment essentiel pour tous les organismes vivants, car il est nécessaire pour diverses fonctions cellulaires et le développement des organes. Dans les fluides corporels, le phosphate est présent principalement sous forme de phosphate inorganique (Pi). Dans les cellules et les tissus, il se trouve dans une variété de substances organiques, y compris le sucre, les phosphoprotéines, les phospholipides, et joue un rôle crucial dans les processus vitaux [20, 21]. En effet, le phosphate joue un rôle important dans de nombreuses fonctions biologiques comme le métabolisme énergétique, la synthèse d'acides nucléiques, la signalisation cellulaire, et la minéralisation osseuse [1]. Des concentrations plasmatiques élevées de phosphate sont associées aux maladies cardiovasculaires et sont considérées comme un des facteurs responsables de ce surcroît de morbi-mortalité observée chez les patients IRC. Une dérégulation de l'homéostasie du phosphate chez l'homme peut engendrer différentes pathologies. Les conséquences cliniques de l'hypophosphatémie sévère, par exemple dans l'ostéomalacie induite par des tumeurs ou des formes familiales de rachitisme, impliquent des perturbations à la fois du métabolisme et des fonctions de minéralisation du phosphate. En revanche, l'hyperphosphatémie a plusieurs conséquences indésirables en relation directe avec la calcification vasculaire et augmente le risque de mortalité globale et cardiovasculaire. Bien qu'il soit maintenant admis que la surcharge en phosphate est une cause de lésions vasculaires, il existe différents mécanismes hypothétiques afin d'expliquer l'association entre les concentrations sériques de phosphate et le risque cardiovasculaire (Figure 1).

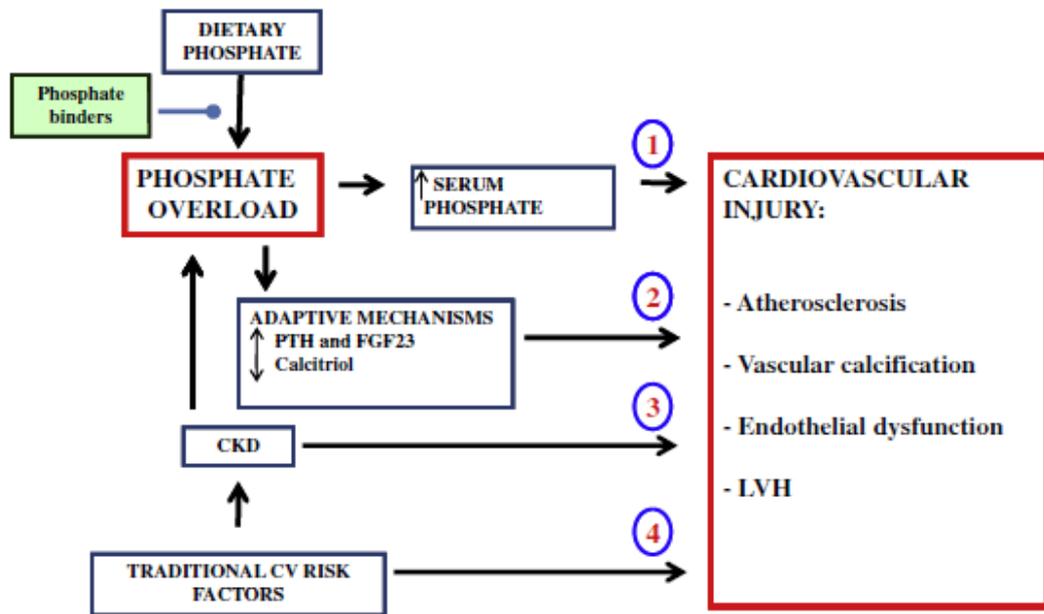


Figure 1: Mécanismes potentiels de la relation entre le phosphate et les maladies cardiovasculaires.

D'après [22].

1.2.1.1. Les différentes formes du phosphate

Le phosphate représente environ 1% du poids du corps et se répartit de façon inégale dans trois compartiments. L'os contient 85% du phosphate total tandis que le milieu intracellulaire contient environ 14% du phosphate de l'ensemble de l'organisme (sous forme inorganique et organique) et le milieu extracellulaire (milieu interstitiel et circulant) moins de 1% du phosphate total de l'organisme circulant essentiellement sous forme inorganique. Le phosphate en solution est théoriquement présent sous quatre formes chimiques : H_3PO_4 , H_2PO_4^- , HPO_4^{2-} , PO_4^{3-} , mais au pH physiologique, seules deux espèces sont quantitativement représentées : H_2PO_4^- et HPO_4^{2-} (Figure 2).

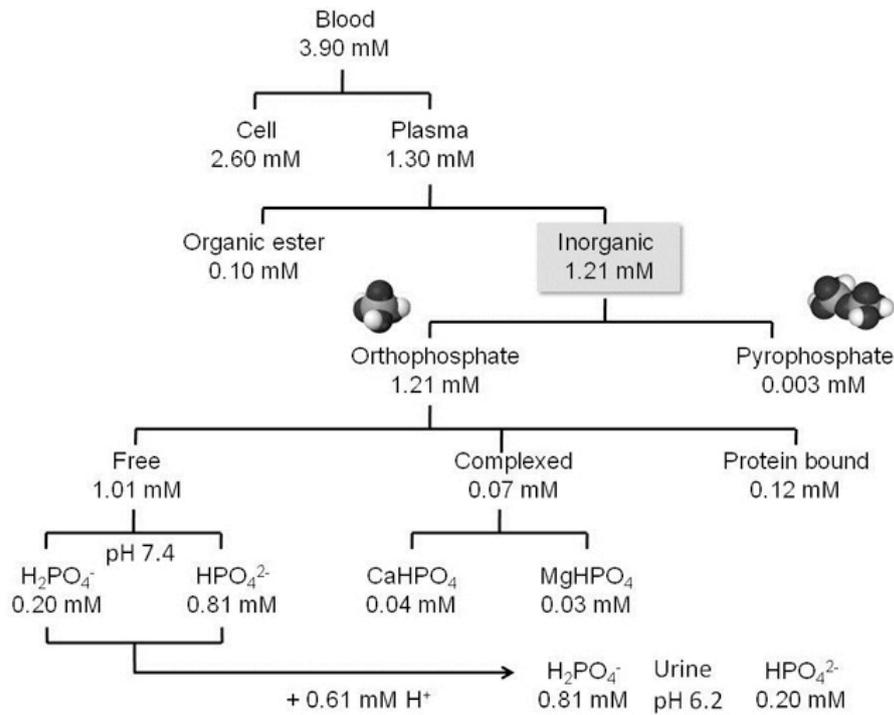


Figure 2: Les différentes formes du phosphate.

D'après [23].

1.2.1.2. Le métabolisme du phosphate

Le phosphate est l'un des anions les plus abondants chez l'homme. Il est apporté principalement par l'alimentation sous sa forme organique ou inorganique. Les apports alimentaires moyens varient entre 800 et 1 200 mg/24h [24] (Figure 3). La teneur des aliments en phosphate est extrêmement variable et dépend de l'espèce végétale, du stade végétatif et de la nature du sol. Les produits les plus riches en phosphate sont les laitages et les céréales mais également de nombreux additifs alimentaires. L'absorption du phosphate inorganique (Pi) se fait majoritairement par voie intestinale soit *via* un flux passif (85%) dépendant du gradient de concentration soit *via* un flux d'absorption active (15%) dépendant d'un co-transport sodium/phosphate [25]. Il existe trois types de co-transporteurs distincts de par leur structure, leur expression tissulaire et leurs caractéristiques biochimiques [26]. Les co-transporteurs de type I et II, principalement exprimés dans le rein et l'épithélium intestinal. Le principal transporteur intestinal du phosphate est le NPT2b, dans le rein, le NPT2a assure 70% de la réabsorption du phosphate au niveau du tubule proximal. En

revanche, les co-transporteurs de type III sont exprimés de façon ubiquitaire dans l'organisme et dans plupart des types cellulaires [27].

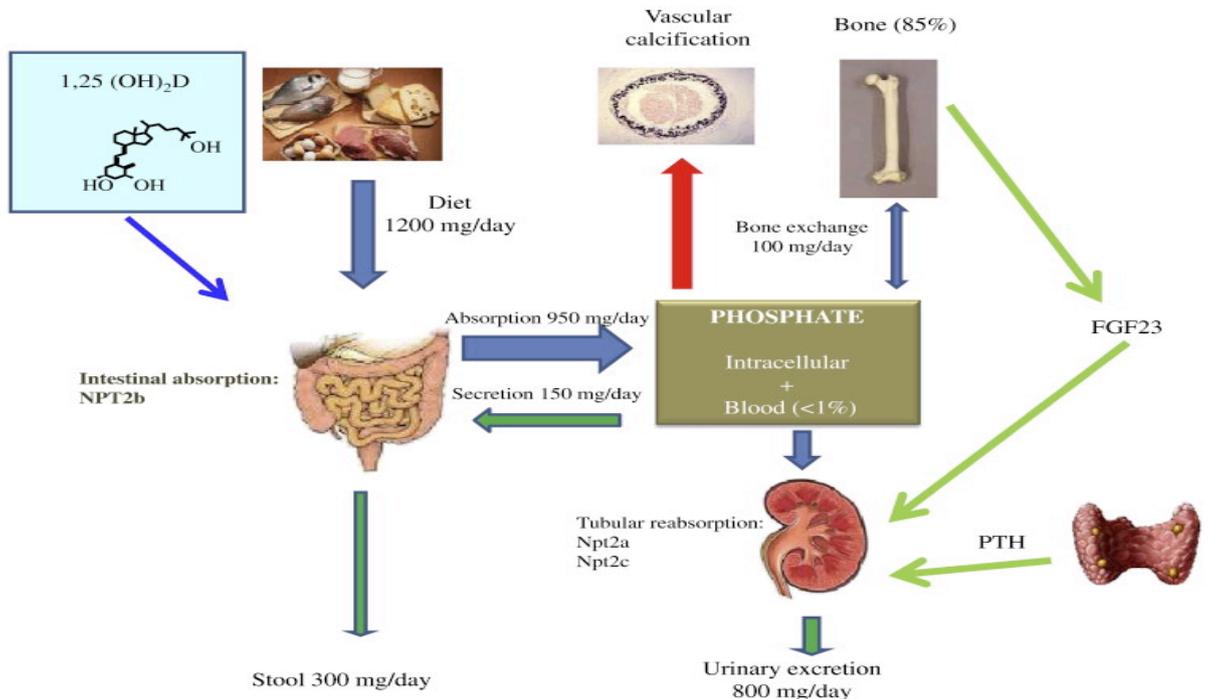


Figure 3: Répartition et échange du phosphate dans l'organisme.

D'après [22].

La forme organique du phosphate doit être hydrolysée enzymatiquement et libérée sous sa forme inorganique avant d'être absorbée. A noter que des apports importants de calcium, de magnésium ou d'aluminium diminuent l'absorption intestinale du phosphate en formant des complexes avec ce dernier et en l'empêchant de se fixer sur son transporteur. Dans des conditions normales, 80 à 90% du phosphate filtré est réabsorbé au niveau du rein *via* un transport actif Na/Pi dépendant [28, 29]. Bien que le rein soit le principal régulateur de l'homéostasie du phosphate, l'os sert également de réservoir de phosphate et peut donc contribuer à sa régulation.

Chez les adultes sains, l'apport de phosphate est équivalent à son excrétion dans les fèces et les urines, et le flux de phosphate entre le squelette et le phosphate extracellulaire est approximativement le même dans les deux directions. Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, la restriction alimentaire en phosphate est insuffisante pour compenser la diminution de son excrétion rénale, résultant en une balance positive du phosphate. En outre, l'os est souvent résorbé plus rapidement qu'il n'est formé en raison du remodelage osseux anormal dans l'insuffisance rénale. Ces

différentes anomalies peuvent conférer une prédisposition à la calcification vasculaire, en particulier lorsque les niveaux de phosphate sérique ne sont pas contrôlés de façon optimale (Figure 4).

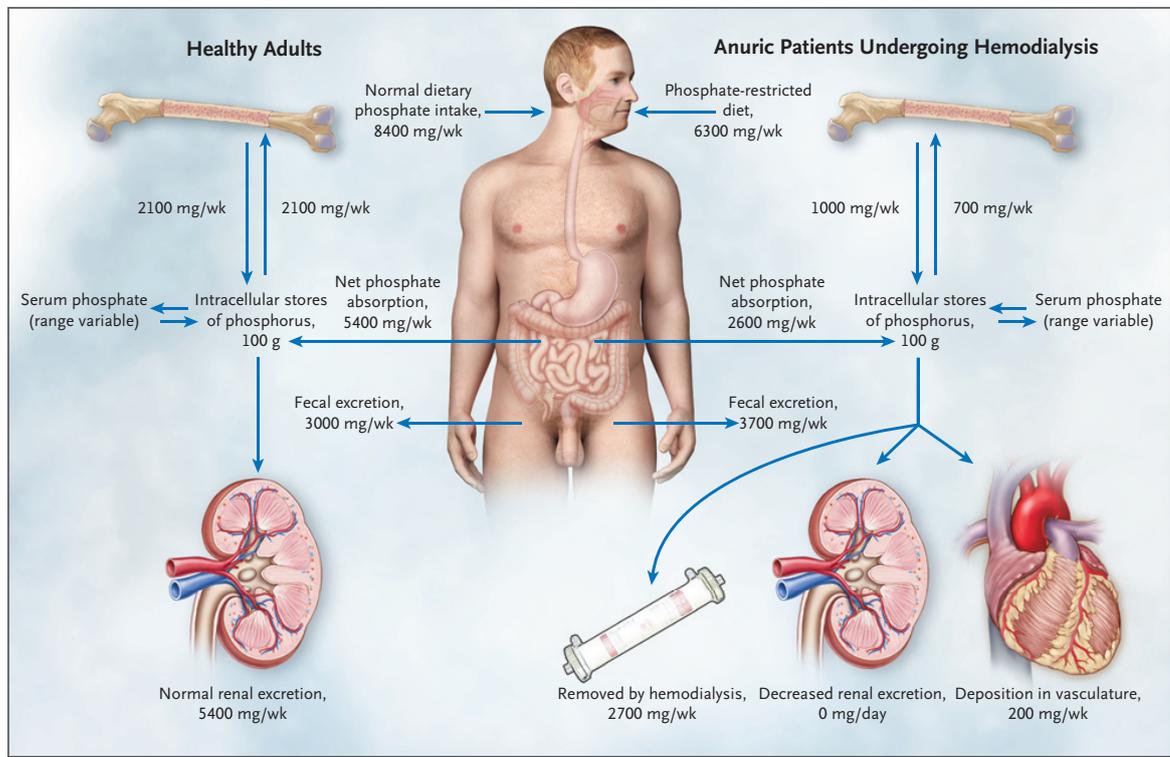


Figure 4: Le métabolisme du phosphate chez le sujet sain et insuffisant rénal
D'après [30].

1.2.1.3. La concentration plasmatique du phosphate

Le phosphate plasmatique est présent pour environ un tiers sous forme inorganique (Pi). Plus de 80% de ce phosphate est sous forme ionisée monobasique et dibasique, avec moins de 20% lié aux protéines et complexé au calcium et au magnésium. La totalité du phosphore de l'organisme étant présente sous forme de phosphate, la concentration de phosphate peut également être exprimée en concentration de phosphore-élément. Une mole de phosphate comprend une mole de phosphore : les deux modes d'expression sont équivalents [31]. Actuellement, la concentration de phosphore plasmatique « phosphorémie, ou phosphatémie » est le paramètre utilisé par les cliniciens pour évaluer l'état de phosphate dans le corps. La concentration plasmatique de phosphate chez l'adulte est de l'ordre de 0,8 à 1,5 mmol /L, soit 2,5 à 4,5 mg/dL.

La phosphatémie varie au cours du nyctémère et de l'alimentation. Elevée à la naissance, la phosphatémie diminue avec l'âge, mais augmente légèrement chez la femme ménopausée [32]. Les perturbations du phosphate sérique sont bien reconnues pour avoir une pertinence clinique; les hypophosphatémies retrouvées dans le cadre de la malnutrition provoquent une faiblesse musculaire et fréquemment une perte de minéralisation osseuse, tandis que l'hyperphosphatémie dans les maladies rénales avancées conduit à la calcification vasculaire et à l'hyperparathyroïdie secondaire. Toutefois, des données récentes ont associé la morbi-mortalité cardiovasculaire au phosphate et aux hormones régulatrices du phosphate dans des populations avec ou sans antécédents de maladies cardiovasculaires [33]. Ces observations suggèrent un rôle potentiellement important pour l'axe du phosphate dans la maladie vasculaire.

1.2.1.4. La régulation hormonale du phosphate

Afin de maintenir l'homéostasie du phosphate, les concentrations extracellulaire et totale du corps en phosphate sont étroitement régulées par plusieurs hormones notamment l'hormone parathyroïdienne (PTH), la forme active de la vitamine D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, calcitriol), le facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF23), et Klotho (Figure 5).

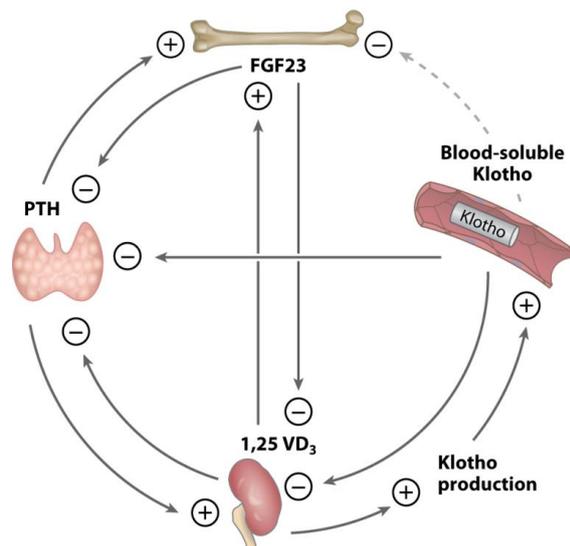


Figure 5: Les hormones intervenant dans l'homéostasie du phosphate.

D'après [23].

La PTH : la synthèse de la PTH par les glandes parathyroïdes permet de rétablir la calcémie, la phosphatémie et une calcitriolémie normale [34].

En conditions physiologiques, elle va provoquer une augmentation des taux sériques de calcium (Ca) par : relargage osseux par stimulation de l'activité ostéoclastique, augmentation de la résorption intestinale (production accrue de calcitriol), augmentation de la réabsorption rénale, augmentation de l'activité de la 1 alpha hydroxylase rénale ce qui permet une augmentation de la calcémie. De plus la PTH permet une diminution de la phosphatémie car l'augmentation de l'excrétion urinaire de phosphate dépasse les quantités issues du relargage osseux et de la réabsorption intestinale. La PTH est donc chez un individu sain une hormone hypercalcémiant et hypophosphatémiant.

Cependant, dans le cadre de l'insuffisance rénale, en raison de la baisse du nombre de néphrons fonctionnels, la synthèse de la vit D active et la capacité d'excrétion rénale du phosphate ainsi que la réabsorption de Ca diminuent. Ceci va aggraver l'hypocalcémie et aboutit à une synthèse accrue de PTH et par conséquent à une hyperparathyroïdie secondaire à l'IRC ce qui va être à l'origine de nombreuses complications osseuses et cardiovasculaires. D'autre part, cette hyperparathyroïdie secondaire va agir sur la phosphatémie par : augmentation du relargage osseux du Pi, augmentation de son excrétion rénale et augmentation de sa résorption intestinale.

Le calcitriol: en conditions physiologiques, la vitamine D joue de nombreux rôles : au niveau osseux, la vit D participe à la minéralisation ; au niveau intestinal, elle favorise l'absorption du Ca et du Pi ; au niveau des parathyroïdes, elle freine la sécrétion de PTH et au niveau rénal, elle favorise la réabsorption du Ca. Ainsi, le calcitriol, dont la synthèse se fait au niveau rénal va voir sa concentration diminuer au cours de l'IRC. Ce qui va aboutir à la baisse de l'absorption de Ca au niveau intestinal, une baisse de la réabsorption de Ca au niveau rénal, une augmentation de la synthèse de PTH ainsi qu'une diminution de la synthèse du co-transporteur NPT2b impliqué dans la réabsorption intestinal de Pi [35].

Le FGF23 : c'est un peptide de 251 acides aminés, membre de la famille des phosphatonines. Il est produit par les ostéoblastes et les ostéocytes et joue un rôle majeur dans l'homéostasie phosphocalcique. La production de FGF23 est stimulée par la vitamine D active et par le Pi. Le FGF23 se lie à son complexe récepteur (Klotho-FGFR) et induit une phosphaturie par suppression de l'expression des co-transporteurs NPT2a et 2c dans les tubules rénaux proximaux. En réponse à une

augmentation de la phosphatémie, il va y avoir une augmentation de la synthèse du FGF23 ce qui aboutit à une élimination accrue du phosphate au niveau rénal et une diminution de la synthèse du calcitriol. Cependant, les mécanismes exacts par lesquels le phosphate régule le FGF23 demeurent incertains [36].

Klotho : c'est une protéine qui se comporte comme un cofacteur du FGF23 d'une part et d'autre part, peut exercer des actions propres à savoir l'inhibition du co-transporteur NPT2a au niveau rénale et NPT2b au niveau intestinal ce qui conduit à la diminution de la phosphatémie [23]. Au cours de l'IRC, les taux de klotho sont désormais diminués ce qui va rendre plus difficile l'action du FGF23 notamment au niveau de la parathyroïde et par conséquent sur la synthèse de la PTH.

Plusieurs boucles de rétroaction sont mises en place entre ces principaux régulateurs du métabolisme minéral. La PTH fut la première hormone identifiée comme agent hypophosphatémiant. Sa sécrétion par la glande parathyroïde dépend du Ca^{2+} ionisé. Lorsque les concentrations plasmatiques de calcium ionisé sont faibles, la PTH est stimulée, favorisant ainsi la synthèse du calcitriol qui à son tour augmente l'absorption intestinale du Ca et du Pi et stimule la production du Klotho par le rein. La PTH conduit également à la rétention du calcium rénal et à une augmentation du remodelage osseux. Cette cascade d'évènements a lieu afin de restaurer l'hypocalcémie (Figure 6).

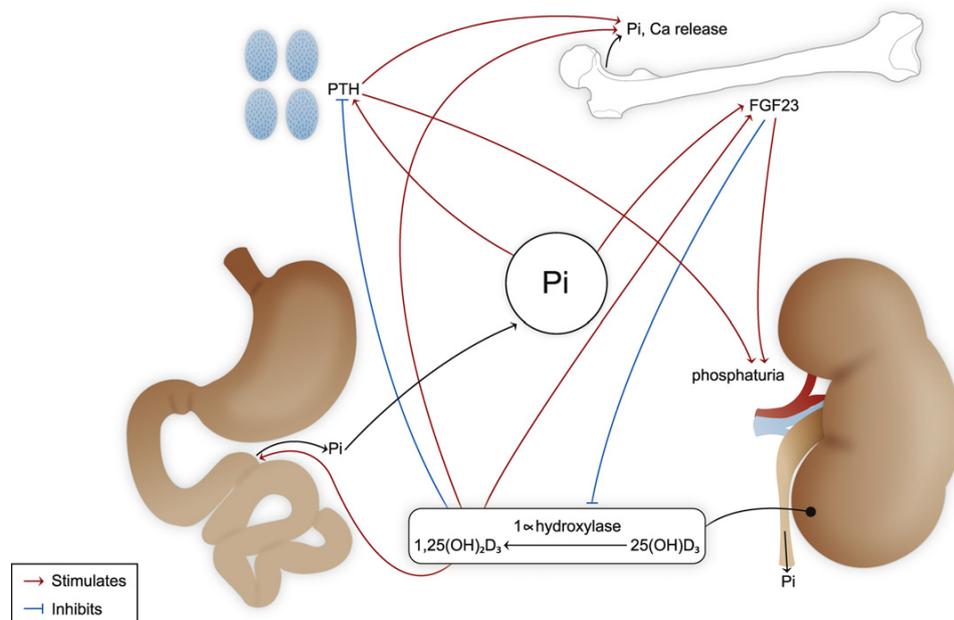


Figure 6: Les axes de régulation du phosphate.

D'après [33].

Lorsque les apports et/ou les concentrations plasmatiques du Pi sont augmentés, la synthèse osseuse du FGF23 est stimulée davantage. Avec son activité phosphaturique, le FGF23 induit la balance négative du Pi. Le FGF23 va supprimer la synthèse de la vitamine D soit directement ou indirectement par rétrocontrôle négatif sur la PTH de manière Klotho-dépendante puisque Klotho est censé supprimer la production du FGF23 par l'os. Klotho fonctionne comme un corécepteur du FGFR permettant au FGF23 de réprimer la synthèse de la PTH. Ainsi plusieurs boucles de rétroaction négatives ou positives, entre Klotho, FGF23, PTH et la vitamine D, se forment permettant une régulation du calcium et du phosphate [23].

1.2.2. Les effets cardiovasculaires du phosphate

L'hyperphosphatémie est plus fréquemment rencontrée chez les patients atteints de néphropathies chroniques, et les concentrations sériques de phosphate sont d'importants prédicteurs de la morbi-mortalité CV dans cette population [37]. A cet égard, différentes études épidémiologiques ont montré que des concentrations sériques élevées de phosphate étaient également associées aux maladies CV chez les sujets sains [38].

1.2.2.1. Dans la population IRC

Les maladies CV représentent la première cause de décès au cours de l'IRC. En effet, plus de 50% de la mortalité au cours de l'IRC est liée à des complications CV.

Il est maintenant admis que l'hyperphosphatémie est une cause de lésions vasculaires. En effet, la surcharge en phosphate et l'augmentation de la phosphatémie favorisent directement les lésions cardiovasculaires, y compris la calcification vasculaire et la rigidité artérielle, l'accélération de l'athérosclérose, la dysfonction endothéliale, et l'hypertrophie ventriculaire gauche. D'autre part, les mécanismes d'adaptation aux excès de phosphate, comme l'augmentation de FGF23 et de PTH, ou la réduction des concentrations de calcitriol, vont promouvoir les maladies cardiovasculaires (Figure 7).

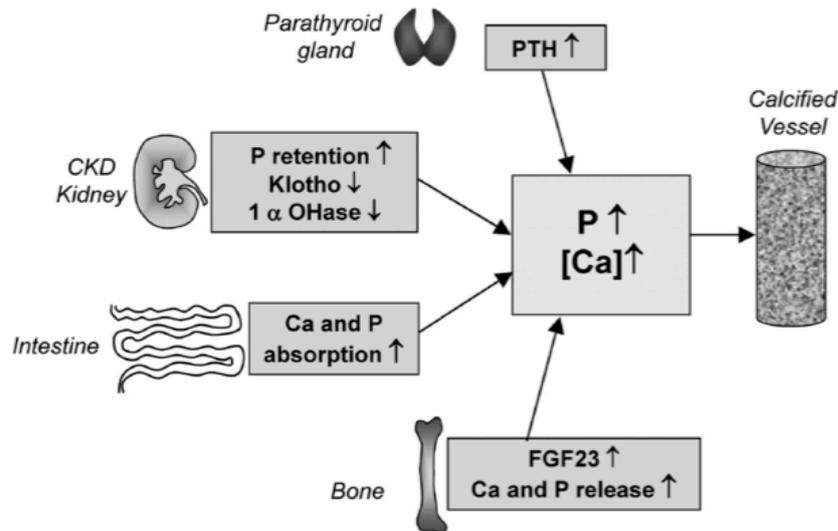


Figure 7: Dérégulation du métabolisme minéral lors de la maladie rénale.

D'après [39].

a) Calcifications vasculaires

Les calcifications vasculaires correspondent à un processus de minéralisation osseuse de la média et de l'intima de la paroi artérielle. Cela se traduit par la formation d'une matrice extracellulaire et de cristaux d'hydroxyapatite semblables à ceux présents dans les os. La calcification vasculaire est un phénomène qui a été observé il y a déjà maintenant plus d'un siècle. En effet, dès 1905, des chercheurs ont montré la présence de dépôts de calcium au niveau des grosses artères [40]. De plus le phosphate inorganique est l'un des principaux facteurs de régulation des calcifications vasculaires qui elles mêmes sont à l'origine d'une augmentation de la morbidité cardiovasculaire et des calcifications telle que la formation de la plaque d'athérome, l'infarctus du myocarde, les atteintes coronarienne et les ischémies dans les maladies vasculaires [41].

La prévalence de ces calcifications vasculaires est nettement plus importante chez le sujet âgé, les patients diabétiques et les insuffisants rénaux chroniques. Chez les patients IRC, la présence de ces calcifications est précoce (dès le stade 3 de l'IRC) et peut toucher jusqu'à 70% de cette population [42]. Leur présence est de l'ordre de 3 à 5 fois supérieure par rapport à la population générale, et est fortement corrélée à la mortalité CV [43] (Figure 8). Il est donc très important de limiter l'hyperphosphatémie chez ces patients car cela constitue une mesure clé dans la réduction des calcifications vasculaires.

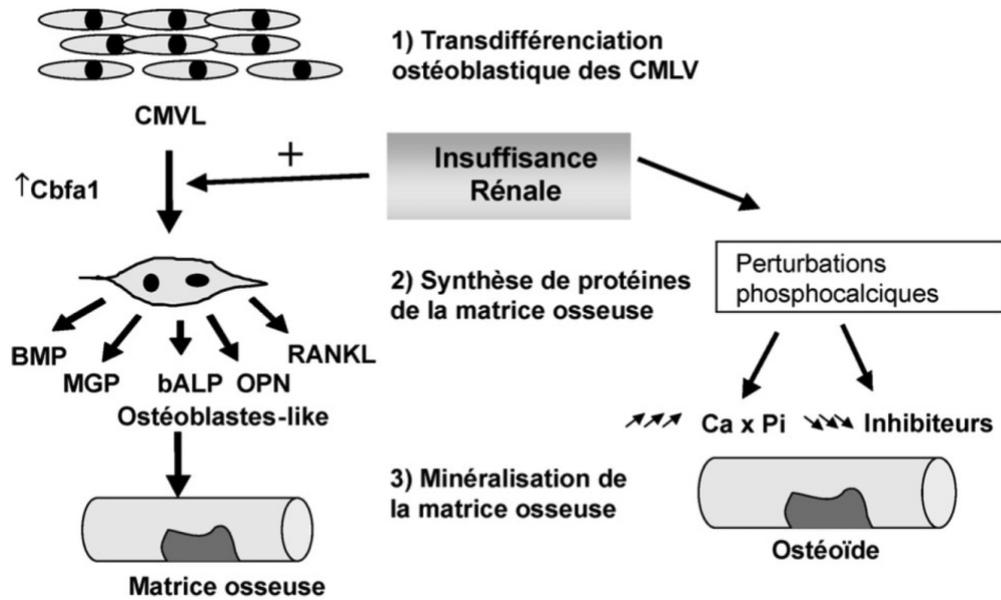
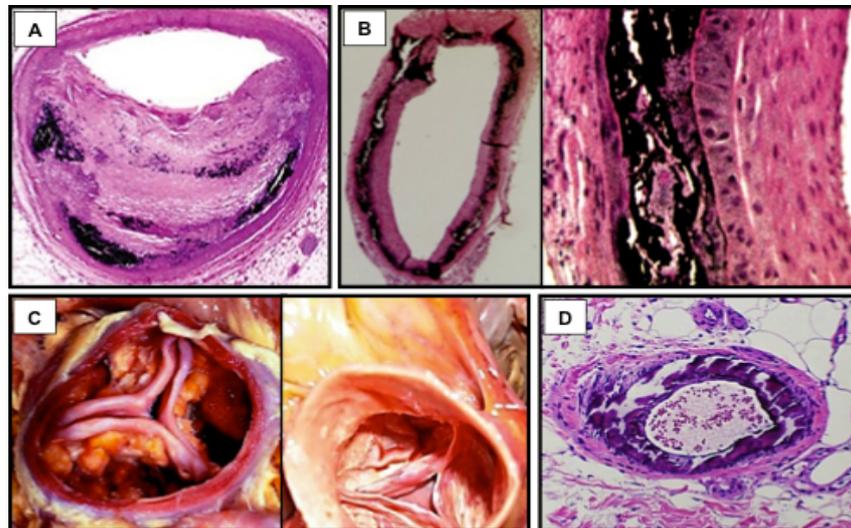


Figure 8: La physiopathologie des calcifications vasculaires au cours de l'IRC.

D'après [44].

✓ D'un point de vue histologique, plusieurs types de calcifications vasculaires existent.



Tout d'abord, la **calcification intimale (A)** ou athérosclérotique est caractérisée par un dépôt de calcium et de phosphate au niveau de l'intima avec des infiltrations de lipoprotéines, de macrophages et de cellules T et ce, dans un contexte inflammatoire précédé d'une dysfonction endothéliale. Cette calcification est associée à l'athérosclérose et à l'hypercholestérolémie.

La **calcification artérielle médiale (B)**, quant à elle, se retrouve au niveau de la média de la paroi vasculaire. Elle est souvent associée au diabète [45], à l'insuffisance rénale [46, 47] ainsi qu'au vieillissement [48]. Cette calcification est un processus actif et régulé, impliquant plusieurs types cellulaires notamment les cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV) médiales [49]. Cependant, elle ne fait pas intervenir de processus inflammatoires, et par conséquent aucune infiltration de macrophages ou de cellules T. La complication la plus fréquente est la rigidité artérielle responsable de l'élévation de la pression artérielle.

En plus des calcifications intimaux et médiales, il existe d'autres types de calcifications telles que la **calcification valvulaire (C)** caractérisée par un dépôt de calcium sur les valves cardiaques et ce, en réponse à un stress mécanique ou à l'inflammation. Cette calcification valvulaire est accompagnée non seulement d'une infiltration de macrophages et de cellules T mais également d'une accumulation de lipides. La **calciphylaxie (D)** vasculaire, quant à elle, est caractérisée par un dépôt de calcium et de phosphate au niveau des tissus mous suite à un déséquilibre phosphocalcique. Ce type de calcification est associé à l'insuffisance rénale terminale [50].

- ✓ Mécanismes physiopathologiques des calcifications induites par le phosphate inorganique

Les calcifications vasculaires se caractérisent par le dépôt d'une matrice minéralisée due en partie à la précipitation de P_i et de Ca dans la paroi vasculaire [39]. Ce processus résulte d'une perte de l'équilibre physiologique entre les inducteurs (tels que P_i , LDL oxydées...) et les inhibiteurs (MGP, PPI, CaR,...) de la calcification (Figure 9).

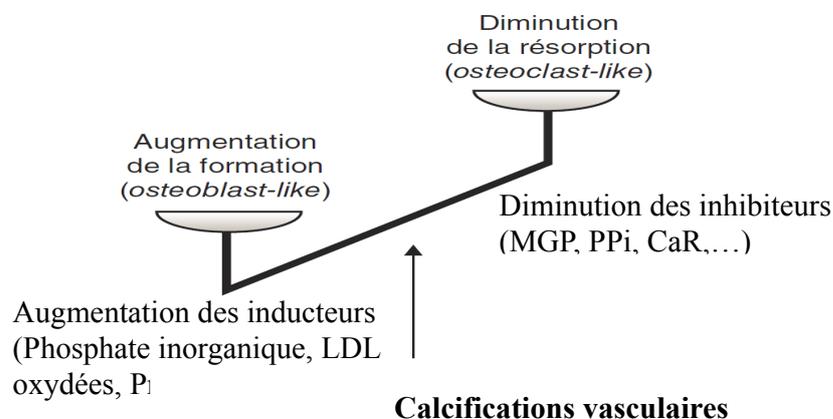


Figure 9: Remodelage vasculaire pathologique en conditions pro-calcifiantes

Adapté de [51].

Longtemps considéré comme un processus passif, il est maintenant admis que la calcification vasculaire est un processus actif de médiation cellulaire par la minéralisation des CML. Sous l'effet de différents stimuli tels que les concentrations élevées de Pi, la genèse de ces calcifications est un processus complexe impliquant d'une part, la mort cellulaire par apoptose ou nécrose des CML [52] les altérations nucléaires et la senescence de ces cellules [53] et d'autre part, la baisse de la prolifération des CMLV par arrêt du cycle cellulaire [54]. Enfin, ces stimuli peuvent induire le switch ostéochondrogénique des CMLV contractiles vers un phénotype synthétique. En effet, les CMLV cultivées avec des concentrations élevées de Pi perdent l'expression des gènes spécifiques des CMLV (α actine, SM22 α ...), et acquièrent un phénotype ostéochondrogénique avec des marqueurs ostéogéniques comme les phosphatases alcalines [55, 56]. Ces différentes voies mènent au dépôt de vésicules matricielles [57] et la minéralisation ou calcification vasculaire (Figure 10).

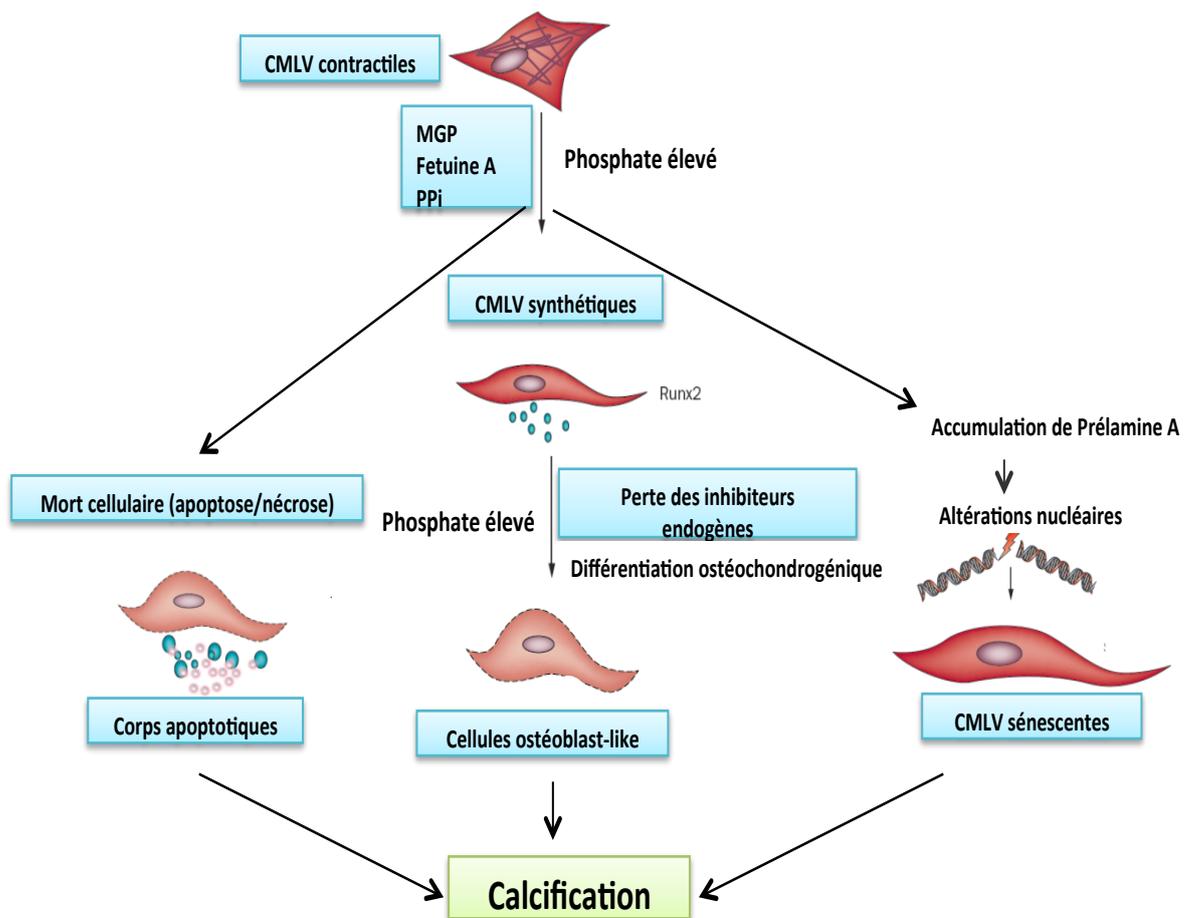


Figure 10: Rôle du phosphate dans la calcification.

Adapté de [58].

b) Dysfonction endothéliale

Les calcifications vasculaires induites par le phosphate ont été largement étudiées au cours des dernières années, alors que l'exploration de la participation du phosphate dans la dysfonction endothéliale (DE) est juste en train d'émerger. Les deux phénomènes partagent certains mécanismes sous-jacents communs et notamment l'apoptose des cellules endothéliales (CE) [59].

L'un des plus importants paramètres de la fonction endothéliale est la production du NO nécessaire à la vasodilatation. En outre, en augmentant les espèces réactives de l'oxygène (ROS) [60], le phosphate diminue l'expression de la NOS (nitric-oxide synthase) endothéliale et ainsi la biodisponibilité du monoxyde d'azote (NO) [61] et affecte la réactivité vasculaire par altération de la relaxation vasculaire endothélium-dépendante [60]. En effet, une alimentation enrichie en phosphate est capable d'augmenter la capacité de vasorelaxation des anneaux aortiques suggérant une modification de la fonction endothéliale sous l'effet d'une augmentation des apports alimentaires en phosphate. De plus, le phosphate stimule de façon dose dépendante la contraction des anneaux aortiques prélevés chez des souris normales et IRC et de façon intéressante, l'addition de diméthylthiourée, un inhibiteur de la production des espèces réactives de l'oxygène permet d'abolir les effets du phosphate suggérant que ces effets sont médiés par le stress oxydant (Figure 11).

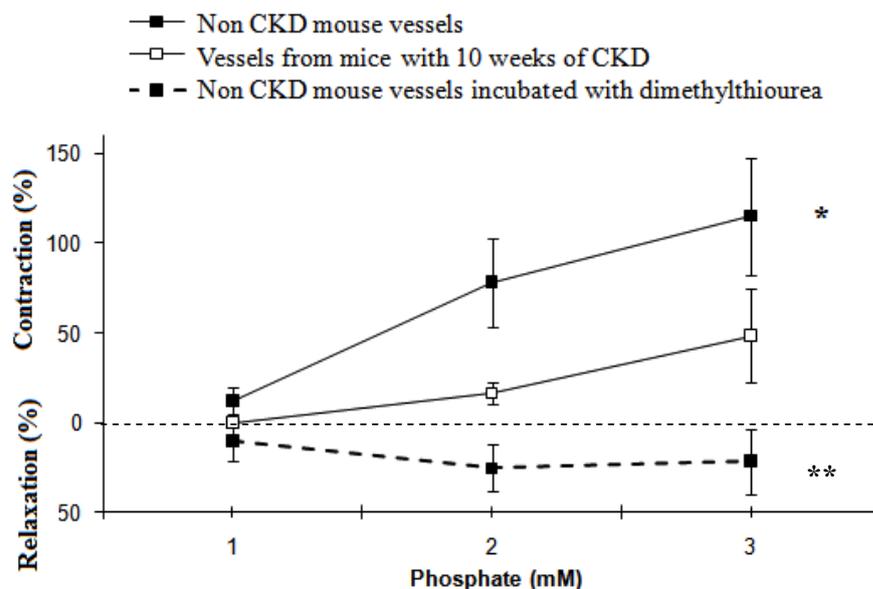


Figure 11: L'effet du phosphate sur la réactivité vasculaire

D'après [60].

c) Hypertrophie ventriculaire gauche (HVG)

Malgré l'efficacité de la dialyse, les patients atteints d'insuffisance rénale chronique ont une espérance de vie très réduite, ce qui est en grande partie dû au développement d'une atteinte cardiovasculaire précoce. L'étude échocardiographique montre une prévalence encore plus marquée des anomalies cardiaques lors de la mise en dialyse : 15% de dysfonction systolique, 50 à 60% de dysfonction diastolique, 36 % de dilatation ventriculaire gauche et jusqu'à 74% des patients présentent une hypertrophie ventriculaire gauche [62]. L'HVG serait responsable de 45% de la mortalité observée au cours de l'IRC [47]. De plus, la survie à 6 ans après la mise sous dialyse n'est que de 40% pour les patients présentant une HVG [63]. L'HVG est favorisée par différents facteurs de risque indépendants tels que l'âge, l'anémie mais aussi la présence de calcifications vasculaires, la surcharge volumique ou l'HTA. Dans les phases précoces de la maladie, ces deux derniers facteurs constituent des réponses adaptatives afin de maintenir un débit sanguin adéquat. De plus, la présence de fibrose, résultat d'une synthèse exacerbée de collagène et d'une dégradation inchangée ou diminuée de celui-ci, est un phénomène commun lors de l'HVG chez les patients IRC [64].

d) Autres effets directs du phosphate

L'hyperphosphatémie est impliquée directement dans divers phénomènes physiopathologiques notamment le remodelage vasculaire, les calcifications vasculaires et la dysfonction endothéliale (DE). Ces différents phénomènes impliquent à leur tour divers mécanismes moléculaires comme la prolifération, l'apoptose et la senescence des CMLV et cellules endothéliales (CE) [54]. De plus, le phosphate *in vitro* inhibe la différenciation des ostéoclastes en monocytes/macrophages suggérant que les calcifications vasculaires résultent d'un remodelage vasculaire [65]. D'autre part, le switch ostéochondrogénique des CMLV fait intervenir également les miRNA (miR-145/143, miR223,...) connus pour être impliqués dans la détermination du phénotype contractile des CMLV [66]

Dans une étude récente, Di Marco et al [67] ont montré que les concentrations élevées de Pi induisent le relargage de microparticules endothéliales, marqueurs des altérations endothéliales. Cette libération de microparticules a été accompagnée d'altération des cellules endothéliales, avec des propriétés thrombotiques, inflammatoires et anti-angiogéniques. Les résultats de mes travaux de recherche ont pu mettre en évidence que le Pi a un effet direct anti-angiogénique sur les CE et un

effet indirect pro-angiogénique via les CML intervenant sur la migration, la prolifération et la différenciation des CE. De même, nous avons pu montrer une augmentation de l'angiogenèse des gros vaisseaux (aorte) associée à la présence de calcifications vasculaires (données non encore publiées).

1.2.2.2. Dans la population générale

Plusieurs études ont montré que les concentrations sériques élevées de phosphate ainsi que les apports importants de phosphate sont associés significativement au risque cardiovasculaire et à la mortalité toutes causes confondues chez les sujets à fonction rénale normale [33, 68]. Cette relation semble être linéaire sans seuil minimal pour l'amélioration des effets cardiovasculaires [69] (Figure 12).

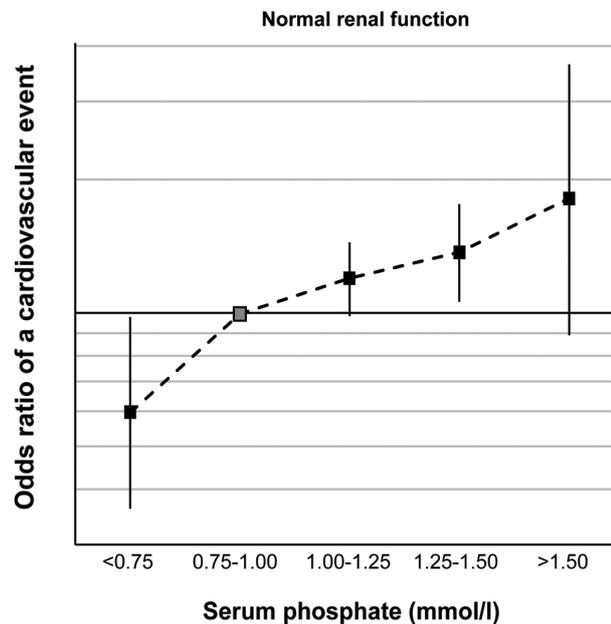


Figure 12: Le risque cardiovasculaire en fonction du phosphate chez les sujets à fonction rénale normale.

D'après [69].

Malgré la variabilité intra-individuelle dans la mesure du phosphate sérique, les risques rapportés liés aux concentrations élevées de phosphate sérique ne sont pas réellement différents de ceux attribués aux facteurs de risque vasculaires bien établis. Par exemple, dans la cohorte Framingham Offspring, il y avait une augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire de 31% pour chaque augmentation de 1 mg / dl (0,32 mM) de phosphate sérique [5]. D'autres études ont lié les concentrations élevées de phosphate sérique à l'anémie [70], aux maladies vasculaires périphériques

et à la survenue d'infarctus du myocarde, d'angine de poitrine, d'accident vasculaire cérébral et d'insuffisance cardiaque [5]. En outre, l'hyperphosphatémie a été associée d'une part à l'athérosclérose subclinique et au développement de calcifications artérielles [71] et d'autre part à l'augmentation de la masse ventriculaire gauche, de la rigidité artérielle [58, 72], et des pathologies coronariennes et occlusives [44, 73] (Figure 13). De plus, chez les diabétiques de type 2, le phosphate est associé à un risque élevé de mortalité d'origine cardiovasculaire [74].

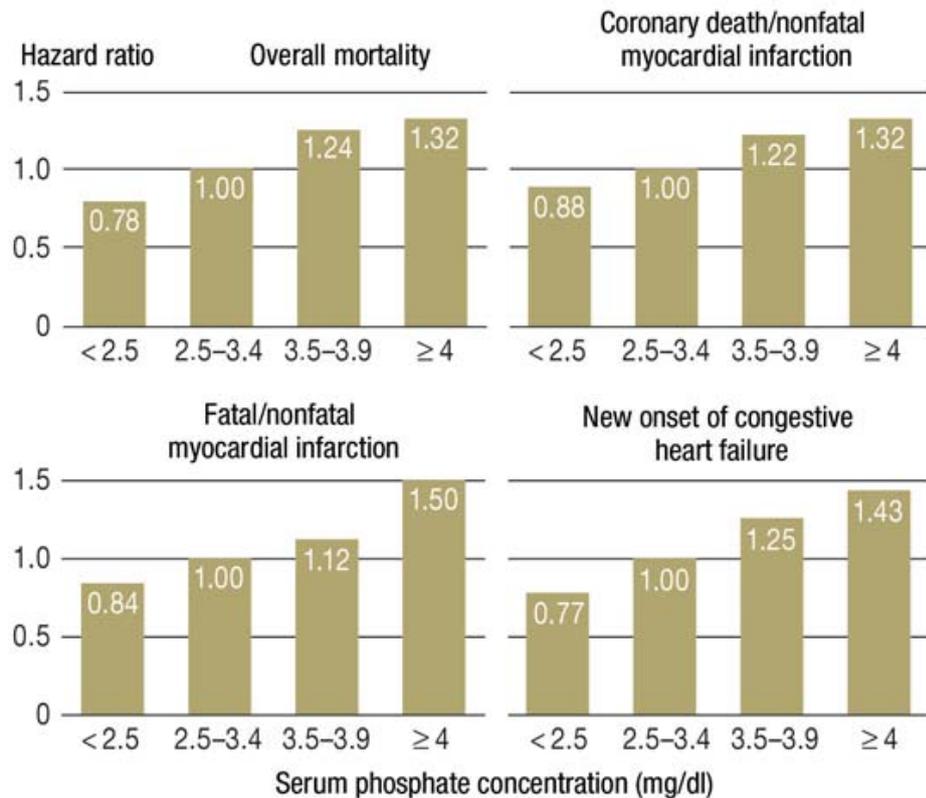


Figure 13 : La relation entre les concentrations de phosphate et les évènements cardiovasculaires.

D'après [73].

Les apports importants en phosphate, les concentrations élevées de phosphate sérique ainsi que les facteurs hormonaux qui en résultent, sont associés à une morbidité liée aux maladies CV y compris les calcifications artérielles. D'autres maladies chroniques comme l'obésité, l'hypertension et le cancer (pulmonaire), sont également associées à des concentrations élevées de phosphate [75-77].

Toutes ces données confirment que le phosphate est un facteur prédictif indépendant des maladies cardiovasculaires. Cependant, la pertinence clinique des données expérimentales devrait être étayée par d'autres études cliniques prospectives interventionnelle dans la population générale.

Etant donné le rôle central de l'apport alimentaire en phosphate dans la pathogenèse des troubles de l'homéostasie phosphocalcique et le lien étroit entre les troubles du métabolisme du phosphate et les maladies cardiovasculaires, la restriction de la consommation de phosphate peut représenter une solution efficace pour atténuer les effets cardiovasculaires indésirables dans la population générale. Bien que les données expérimentales soutiennent cette possibilité, le manque de biomarqueurs fiables de la consommation de phosphate et, par extension, le manque d'objectifs appropriés pour évaluer l'efficacité de la restriction alimentaire en phosphate au-delà des concentrations sériques complique la conception et l'initiation des études cliniques. L'émergence de nouveaux régulateurs du métabolisme du phosphate comme FGF23 et Klotho peut être plus spécifique de l'exposition excessive de phosphate alimentaire. Compte tenu de la teneur nettement élevée en phosphate des régimes occidentalisés, ces études devraient être une priorité dans les recherches futures.

2. LES STRATEGIES THERAPEUTIQUES

Le comportement rénal étant le principal déterminant de la phosphatémie, une hyperphosphatémie peut survenir lorsque la capacité du rein à éliminer le phosphate s'affaiblit par diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) et/ou augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium et/ou lorsque les entrées de phosphates augmentent dépassant la capacité d'élimination. La régulation de la phosphatémie est par conséquent différente chez le sujet ayant une fonction rénale normale ou légèrement altérée d'une part, et chez l'insuffisant rénal avancé ou le patient dialysé d'autre part (Figure 14).

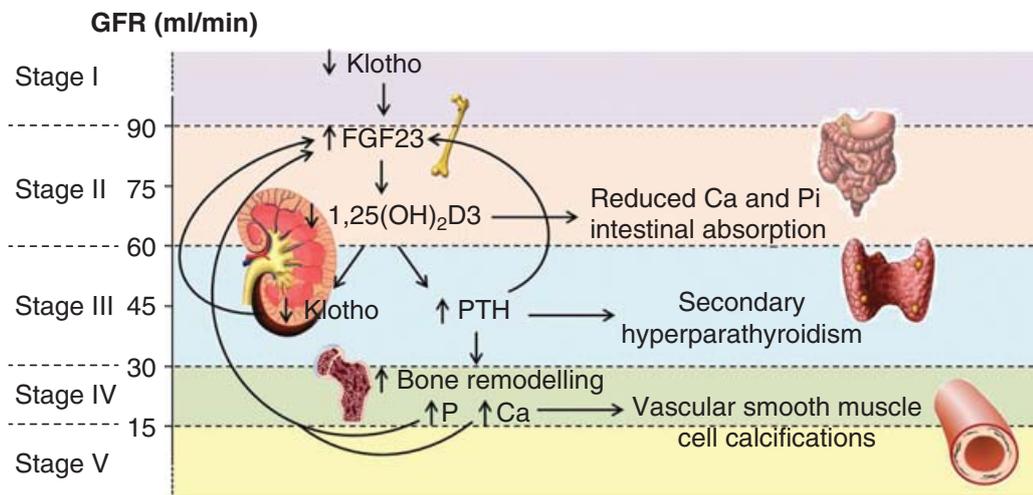


Figure 14: Le rein principal déterminant de la phosphatémie.

D'après [78].

Le traitement idéal devrait normaliser tous les paramètres intervenant dans la régulation de la phosphatémie à savoir le phosphate lui même, le FGF23, la PTH et le calcium (Tableau 1).

Actuellement, les thérapeutiques visant à faire baisser la phosphatémie sont basées sur deux principaux axes :

- les mesures diététiques
- les mesures pharmacologiques

Traitement	Calcium	Phosphore	PTH
Restriction du phosphore à 40 mmol/jour	=	↓	↓
Chélateurs du phosphore contenant du calcium	(↑)	↓	↓
Chélateurs du phosphore sans calcium	=	↓	(↓)
Calcitriol, paricalcitol	(↑)	(↑)	↓
Cinacalcet/parathyroïdectomie	↓	↑ pré-dialyse ↓ dialyse	↓↓
Dialyse, transplantation rénale	=	↓	(↓)

Tableau 1 : Influence des différentes options thérapeutiques sur les paramètres de l'équilibre phosphocalcique.

2.1. Les mesures diététiques

2.1.1. Les données nutritionnelles

Les apports recommandés en phosphate sont de 700 à 800 mg/jour. Cependant, les apports moyens actuels sont de l'ordre de 800 à 1200 mg/ jour, des valeurs qui restent largement sous-estimées.

Chez les sujets sains, comme chez les insuffisants rénaux, l'apport excessif en phosphate est considérée comme un perturbateur de la régulation hormonale du phosphate, du calcium, et de la vitamine D. Ceci conduit à l'altération de la masse osseuse, de la résorption osseuse et à un risque accru de fractures.

Contrairement au calcium, le phosphate est absorbé rapidement et efficacement avec un taux moyen d'efficacité de 60-80%. Chez les adultes sains, l'homéostasie du phosphate est maintenue par l'excrétion rénale. En supposant un rendement de 60% de l'absorption d'un régime mixte, des quantités égales de phosphate consommées dans une période de 24 h seront excrétées au cours de la même période de temps pour maintenir les concentrations sanguines dans une fourchette étroite. Le taux et l'efficacité de l'absorption à partir de différentes sources de nourriture dépendent du type de phosphate dans l'aliment. Il y a deux types de phosphate dans notre alimentation : organiques et inorganiques et ils se comportent très différemment en terme d'absorption et l'efficacité [79].

2.1.1.1. Le phosphate organique

Le phosphate se produit naturellement sous forme d'esters organiques dans de nombreux types d'aliments. C'est un composant des protéines (viande, poisson, saucisse), des phospholipides (produits laitiers), des œufs, des acides nucléiques et des autres constituants cellulaires, tels que les phytates dans la graine de céréales, les noix et les légumineuses. Le phosphate organique requiert un clivage enzymatique pour libérer le phosphate avant de pouvoir être absorbé, ralentissant ainsi la vitesse d'absorption (40 à 60% d'absorption) et réduisant l'efficacité.

2.1.1.2. Le phosphate inorganique

Ce sont des sels d'ortho, pyro et polyphosphates, largement utilisés dans l'industrie alimentaire. Ces sels de phosphate inorganique ajoutés aux aliments se dissocient facilement dans l'intestin et sont rapidement absorbés, hautement biodisponibles. L'acide phosphorique, couramment utilisé dans un grand nombre de produits, allant des boissons gazeuses au cola à la vinaigrette commerciale, a une efficacité d'absorption proche de 100%. Deux autres additifs, les mono et polyphosphates absorbés efficacement semblent être impliqués dans les effets négatifs sur l'os.

Le phosphate comme additif alimentaire

A ce jour, un risque évitable pour la santé n'a pas suffisamment attiré l'attention provient de l'utilisation accrue de phosphate comme additif alimentaire et conservateur. Les aliments typiques contenant de grandes quantités de phosphate ajouté sont les viandes traitées, le jambon, les saucisses, les poissons en conserves, les produits de boulangerie, les boissons au cola et autres boissons gazeuses. Des conseils diététiques sont d'autant plus difficile car la teneur en phosphate et, en particulier, le phosphate ajouté n'est pas indiquée sur l'emballage.

En effet, l'inexactitude des tables de composition des aliments existe pour plusieurs catégories d'aliments, y compris les produits à base de poulet et les viandes. D'après l'étude de Sullivan et al [80], les informations sur les étiquettes et les analyses chimiques directes de 38 produits de poulet, montrent que seulement 3 des 38 produits ne contenaient pas d'additifs phosphatés et le reste contenaient un ou plusieurs additifs phosphatés.

Un autre groupe a mené deux études similaires. Dans l'une d'entre elles [81], ils ont mesuré la teneur en phosphore de 44 produits alimentaires, y compris 30 articles réfrigérés ou congelés, de la viande cuisinée, de la volaille et du poisson. Ils ont

constaté que le rapport du phosphate à la teneur en protéines dans ces articles varie de 6,1 à 21,5 mg de phosphate/g de protéine. De plus, dans 19 produits alimentaires d'une étiquette énumérant le phosphate en tant qu'ingrédient, le rapport moyen du phosphate à la teneur en protéines était de 14,6 mg/g par rapport à 9,0 mg/g dans les 11 articles sans mention du phosphate comme ingrédient. Dans la deuxième étude [82], il a été observé que les viandes améliorées et les produits de volaille avaient un taux moyen phosphate/ protéines supérieur de 28,4% en comparaison avec celui des produits «naturels» non améliorés sans sels de phosphate. Ces exemples confirment l'inexactitude des bases de données des aliments actuels pour estimer l'apport réel de phosphate.

En outre, la teneur en phosphate dans les aliments transformés industriellement est beaucoup plus élevée que celle des aliments naturels, car les polyphosphates sont couramment utilisés comme additifs dans les aliments industriels (Tableau 2). Dans l'Union Européenne, le phosphate de sodium (E 339), phosphate de potassium (E 340), phosphate de calcium (E 341), les sels de diphosphate de l'acide orthophosphorique (E 450), triphosphate (E 451), et le polyphosphate (E 452) peuvent être ajoutés à la nourriture en tant que conservateurs, agents acidifiants, tampons d'acidité, et agents émulsifiants. Les sels de phosphate sont également ajoutés à de nombreux aliments tels que stabilisants ou amplificateurs de goût. Les boissons au cola et les boissons gazeuses aromatisées contiennent souvent de grandes quantités d'acide phosphorique (E 338) comme agent acidifiant. De tels agents abaissent le pH de l'alimentation et ainsi inhibent la croissance des levures, des champignons et des bactéries.

La restauration rapide et les plats préparés sont aujourd'hui les principaux contributeurs à la hausse de la consommation alimentaire de phosphate. En raison de l'utilisation accrue des additifs alimentaires, l'apport quotidien estimé des additifs alimentaires contenant du phosphate a plus que doublé depuis les années 1990, un peu moins de 500 mg/jour à 1000 mg/jour [83].

Les additifs phosphatés jouent un rôle particulièrement important dans l'industrie de la viande, où ils sont utilisés comme agents conservateurs. Ils sont également utilisés dans la production de fromage à pâte molle et en grandes quantités dans les boissons gazeuses aromatisées et dans le lait stérilisé, traité thermiquement, épaissi et en poudre. Une autre utilisation des phosphates consiste à empêcher l'agglomération des poudres alimentaires tels que le café en poudre et le pudding.

	Portion size	mg of phosphate	Presence of phosphate additives
Meat, sausages, fish, poultry			
Pork, veal, beef, lamb	150 g	200–300	-/+ (frozen products)
Cold cuts	50 g	50–100	+ (labeling)
Sausages (frankfurters, knockwurst, veal sausages, frying sausages, etc.)	150 g	200–300	+ (labeling)
Fish, seafood	150 g	300–400	-/+ (canned products)
Cheese, dairy products, eggs			
Soft cheese (camembert, gorgonzola, mozzarella, butterkäse, etc.)	50 g	100–200	-/+
Hard and sliced cheese (edam, gouda, emmentaler, raclette, etc.)	50 g	200–300	-/+
Processed/parmesan/American cheese	50 g	400–500	++
Milk, regardless of fat content	200 mL	100–200	-
Yoghurt, regardless of fat content	150 g	100–200	-/+
Quark cheese, regardless of fat content	150 g	200–300	-
Egg (hen's)	60 g	100–200	-
Vegetable spread for bread	100 g	100–200	+
Vegetables, fruit, baked goods, additives for baking			
Potatoes, rice, noodles, semolina	150 g	50–100	-
Salad, fruit	150 g	0–50	-
White bread	100 g	50–100	-/+ (baking mix)
Whole-wheat bread	100 g	100–200	-/+ (baking mix)
Peanuts, almonds, pistachios	100 g	400–500	-
Chocolate (whole milk)	50 g	100–200	-/+
Baker's yeast	cube	200–300	+
Baking powder	packet	1500	++
Beverages			
Cola, mixed drinks containing cola	200 mL	50–100	++
Beer	200 mL	50–100	-/+
Fruit juice (non-perishable)	200 mL	50–100	+
Coffee	150 mL	0–100	-/+ (instant products)
Cocoa powder	20 g	100–200	+

Tableau 2 : Le contenu en phosphate de différents groupes alimentaires.

D'après [84].

2.1.2. La restriction alimentaire en phosphate

La base de tout traitement est aujourd'hui encore la restriction en phosphate. De nombreux aliments contiennent du phosphate « inutile », sous forme par exemple de phosphate de sodium comme agent conservateur. De plus, la restriction phosphatée a ses limites vu que la teneur des aliments en phosphate est en étroite corrélation avec celle en protéines et qu'une diminution de l'apport en phosphate à moins de 1g par jour est pratiquement impossible sans carence nutritionnelle en protéines. C'est pourquoi, en raison du risque de malnutrition protéique, une restriction en phosphate judicieuse et équilibrée nécessite un conseil diététique individualisé et professionnel.

Bien que contraignantes, les mesures diététiques constituent l'un des axes majeurs de la prise en charge des patients dialysés. En effet, le phosphate étant fortement accumulé lors de l'IRC, il sera recommandé aux patients de privilégier une alimentation pauvre en phosphate afin de limiter l'hyperphosphatémie. Pour cela, il est déconseillé de consommer de manière trop fréquente des fromages ou produits laitiers ainsi que de la viande et du poisson. De plus, le phosphate est retrouvé en grande quantité dans les repas fast-food, les sodas ainsi que dans le foie de bœuf ou de poulet. De manière générale, il est recommandé de consommer 1g/Kg/j de protéines lorsque le DFG est supérieur à 20mL/min et 0,6 à 0,7 g/Kg/j lorsque le DFG est en dessous de 20 mL/min.

Une fiche d'aide alimentaire peut être donnée aux patients afin de les orienter dans leur choix vers des produits à faible teneur en phosphate (Tableau 3).

Lignes directrices quant au phosphore pour le choix des aliments	
Au lieu de ces aliments riches en phosphore	vous pouvez manger ces aliments à plus faible teneur en phosphore
Produits laitiers et succédanés laitiers	
8 onces de lait	8 onces de colorant à café ou 4 onces de lait
½ tasse de crème glacée	½ tasse de sorbet ou 1 sucette glacée
½ tasse de crème anglaise ou de pouding préparé avec du lait	½ tasse de crème anglaise ou de pouding préparé avec du colorant à café
Fromage fondu à tartiner	¼ tasse de fromage cottage ou de fromage à la crème
Bleu et féta	Cheddar, mozzarella ou suisse – maximum de 1 oz (la grosseur d'un pouce) à tous les deux jours
Yogourt	Gelée dessert, compote de pommes
Lait malté	Thé, cidre chaud
Boissons au soya	Boissons à base de lait de riz non enrichi
Crème fouettée, crème glacée	Sorbet
Pains et produits céréaliers	
Céréales de son, granola	Céréales sans son, céréales de blé filamenté, céréales de riz, flocons de maïs, crème de blé ou crème de riz
Riz brun	Riz blanc, orge, couscous
Biscuits : achetés au magasin, préparations et réfrigérés	Biscuits : faits maison (utilisez un succédané de la poudre à lever, voir plus bas**))
Pain : à grains entiers, à 100 % de blé entier, multigrains, de seigle noir	Pain : blanc, à 60 % de blé entier, de blé concassé, de seigle pâle ou au levain
Crêpes et gaufres : commerciales, préparations et congelées	Crêpes et gaufres maison
Muffins : toutes les sortes achetées en magasin, préparations, faits maison au son et au son d'avoine	Muffins : faits maison, préparés avec de la farine blanche (utilisez un succédané de la poudre à lever, voir plus bas**))

Lignes directrices quant au phosphore pour le choix des aliments	
Au lieu de ces aliments riches en phosphore	vous pouvez manger ces aliments à plus faible teneur en phosphore
Viandes et autres aliments protéiques	
Carpe, langouste, foie de bœuf, foie de poulet, œufs de poisson, abats, huîtres, sardines	Bœuf non assaisonné, poulet, porc, dinde, veau, poisson, œufs
Fruits et légumes	
Haricots de Lima ou pinto	Macédoine de légumes ou haricots verts
Fruits secs, pruneaux, jus de pruneau	Fruits frais ou en conserve, comme des pommes, des poires, des petits fruits, du raisin, du melon d'eau, des ananas
Boissons	
Colas	Boissons gazeuses autres que des colas (soda au gingembre, boisson gazeuse à saveur de citron/de lime, racinette)
Alcool : bière, stout, ale	Alcool : gin, vodka, whisky, vin Note : il faut suivre les conseils du médecin concernant la consommation d'alcool
Jus frais ou congelés enrichis de calcium	Limonade (sans ajout de phosphates)
Thé glacé avec des phosphates sous forme d'additifs	Thé glacé maison
Cacao, chocolat chaud	Thé, cidre chaud
Collations et aliments divers	
Arachides	Maïs soufflé non salé
Noix, beurre d'arachide, graines de sésame ou de tournesol ; évit ez les graines de citrouille	Maïs soufflé non salé, bretzels non salés, croustilles de maïs non salées
Tablettes de chocolat	Bonbons durs, bonbons à saveur de fruit, bonbons haricot
	Confiture*, gelée* et miel*
* Ces aliments sont riches en sucre. Il faut les éviter ou se restreindre si vous êtes atteint de diabète.	
** Comme la poudre à lever est riche en phosphore, essayez ce succédané : ¼ c. à thé de bicarbonate de sodium + ½ c. à thé de crème de tarte <i>au lieu</i> de 1 c. à thé de poudre à lever	

Tableau 3 : Lignes directrices pour le choix des aliments pauvres en phosphate.

D'après [85].

2.2. Les mesures pharmacologiques

2.2.1. Les chélateurs de phosphate

La prise en charge de l'hyperphosphatémie chez les patients dialysés demeure problématique en raison de l'observance insuffisante dont font preuve les patients. En plus des mesures diététiques, cette prise en charge repose en grande partie sur l'utilisation des chélateurs de phosphate [30]. Ces derniers diffèrent entre eux quant à leur mode d'action dans une certaine mesure; quant aux doses requises pour l'atteinte des taux cibles de la *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)*; quant au risque de conséquences délétères; et quant au nombre de comprimés à prendre pour que l'hyperphosphatémie soit maîtrisée [86].

On distingue au sein des chélateurs de phosphate deux grandes classes (Tableau 4):

- Les chélateurs calciques: Carbonate de calcium (CALCIDIA[®], EUCALCIC[®]), Acétate de calcium (PHOSPHOSORB[®]), et le carbonate de magnésium (OsvaRen[®]) présentent l'inconvénient de provoquer une hypercalcémie surtout lorsqu'ils sont administrés conjointement au calcitriol qui favorise l'absorption du calcium par le tube digestif.
- Les chélateurs non calciques : l'hydroxyde d'aluminium fut dans les années 80 le premier à être utilisé comme chélateur de phosphate et a été pendant longtemps le traitement de choix en raison de sa tolérance et de son efficacité. Cependant, son utilisation a été associée à une toxicité systémique de l'aluminium, se manifestant par des encéphalopathies, ostéomalacie et d'anémie [87]. En raison de ces multiples effets indésirables, l'utilisation de l'hydroxyde d'aluminium n'est pas recommandée à l'exception de certains cas particuliers avec surveillance précise de la concentration sanguine d'aluminium. L'objectif étant de prévenir également les calcifications vasculaires, d'autres chélateurs sans calcium ont vu le jour. D'une part, le sevelamer (chlorhydrate de sevelamer RENAGEL[®] et le carbonate de sevelamer RENVELA[®]) qui en plus du phosphate, peut se fixer à un certain nombre d'anions, y compris les sels biliaires ce qui vient compromettre l'efficacité de cet agent. D'autre part, le carbonate de lanthanum ou le lanthane (FOSRENOL[®]) qui est extrêmement efficace mais qui présente

l'inconvénient potentiel que le gros cation lanthanum est lui aussi résorbé mais en très faibles proportions.

	Indications	Posologie moyenne (réparties en 3 prises)	Avantages vs inconvénients
Acétate ou carbonate de calcium, Carbonate de magnésium	Hyperphosphatémie Ostéodystrophie rénale.	PHOSPHOSORB [®] (660 mg), 9 à 12 comprimés/ jour. CALCIDIA [®] (1,54 g), EUCALCIC [®] (3g/15mL) 2 à 3 sachets/ jour. OsvaRen [®] (435mg d'acétate de Ca/235mg carbonate de Mg) 3 à 10 comprimés/ jour.	-Efficaces, peu coûteux, bonne tolérance. -Risque d'hypercalcémie (moindre avec les sels de Mg), et de détérioration des calcifications vasculaires, risque d'hypermagnésie.
Chlorhydrate ou carbonate de Sevelamer	Hyperphosphatémie	RENAGEL [®] (800mg), REVELA [®] (800mg/cp, 2,4 g/sachet), entre 6 et 9 comprimés ou entre 2 et 3 sachets / jour.	-Pas de risque d'hypercalcémie. -Très coûteux, beaucoup de troubles gastro-intestinaux.
Lanthane	Hyperphosphatémie	FOSRENOL [®] (250,500, 750, 1000 mg) 3 à 6 comprimés/ jour.	-Pas de risque d'hypercalcémie. -Très coûteux, accumulation tissulaire.

Tableau 4 : Principales caractéristiques des différents chélateurs de phosphate

Bien que de nombreuses études montrent que l'hyperphosphatémie devrait être corrigée chez les patients à un stade avancé d'IRC, le rôle positif des chélateurs de phosphate sur la morbidité cardiovasculaire et la mortalité des patients IRC au stade 3 et 5 est toujours à étudier. Des données de la Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS), ainsi que l'étude COSMOS, ont montré que l'utilisation de chélateurs de phosphate a été associée à une réduction de 25% de la mortalité globale après ajustement du phosphate sérique et autres variables [88, 89].

La question de savoir si les chélateurs calciques contribuent à l'augmentation de la morbi-mortalité et les calcifications CV chez les patients souffrant d'IRC a longtemps était débattue [30], mais de plus en plus de données étayent cette hypothèse. En effet, plusieurs études et méta-analyses rapportent actuellement que les chélateurs de phosphate non calciques sont associés à une baisse significative du risque de mortalité toutes causes confondues en comparaison avec les chélateurs du phosphate calciques [90]. Or, les sels de magnésium seuls ou en combinaison avec les sels de calcium semblent avoir un effet inhibiteur des calcifications et d'athérosclérose et donc par conséquent, améliorent la survie chez les patients IRC dialysés [17]. Ces études donnent tout lieu de croire qu'un chélateur de phosphate sans calcium devrait être privilégié chez les patients présentant un processus de calcification CV et qu'un chélateur de phosphate pourrait bien être nécessaire plus tôt qu'on ne le pense en présence d'IRC [91]. Cependant, ces chélateurs nécessitent la prise d'un grand nombre de comprimés. Or, les schémas complexes finissent par mener le patient à la non observance de son traitement. C'est pourquoi, la diminution du nombre de comprimés à prendre améliorerait la maîtrise de l'hyperphosphatémie chez les patients souffrant d'IRC et favoriserait l'observance du traitement.

L'impact de la diminution de la phosphatémie sur la survenue des complications liées au phosphate notamment cardiovasculaires et osseuses n'a pas encore bien été étudié dans des essais cliniques contrôlés randomisés de grande taille. Plusieurs études ont pu montrer le rôle des chélateurs de phosphate dans l'abaissement des taux d'hormone PTH (chélateurs calcique, sevelamer) et du FGF23 (chélateurs non calciques : sevelamer et carbonate de lanthanum) [92]. Cependant, de toute évidence, des études supplémentaires dans les grandes cohortes de patients atteints IRC avant et après le début du traitement par dialyse sont nécessaires pour répondre à la question de savoir si des chélateurs de phosphate devraient être donnés dès le début ou pas et si les chélateurs calciques ou non calciques devraient être l'option préférée [93].

2.2.2. Le cinacalcet (MIMPARA®)

Le cinacalcet est un agent calcimimétique qui abaisse directement la sécrétion de PTH en augmentant la sensibilité du récepteur sensible au calcium (CaR) à l'activation par le calcium extracellulaire de la parathyroïde. Le cinacalcet engendre également une baisse de synthèse du calcitriol et du FGF23. Son utilisation au cours

de l'IRC permet une diminution de l'hyperparathyroïdie secondaire par diminution de la PTH associée à une diminution de la calcémie [94].

L'utilisation du cinacalcet peut avoir des effets opposés sur la phosphatémie en fonction du stade d'IRC des patients. En effet, chez les patients dialysés, l'effet du cinacalcet sur la phosphatémie résulte d'une diminution du relargage osseux de phosphate mais aussi d'une baisse de son absorption intestinale aboutissant à une diminution des concentrations de phosphate [95]. En revanche, chez les patients non dialysés (stades 3 et 4 d'IRC), le cinacalcet a été associé à une hyperphosphatémie qui peut être en partie due à la diminution de la PTH qui réduit à son tour l'excrétion urinaire de phosphate [74].

Il est donc nécessaire de réaliser plusieurs études afin de comprendre l'ensemble des effets du cinacalcet chez les patients atteints d'IRC et de son effet bénéfique ou pas sur la survenue de calcifications, des fractures osseuses et des complications cardiovasculaires. Son utilisation en France reste très faible en raison des coûts importants de cette molécule.

2.2.3. Les nouvelles thérapeutiques

2.2.3.1. Nicotinamide/Niacinamide :

La nicotinamide est un dérivé hydrosoluble de l'acide nicotinique (niacine ou vitamine B3) qui peut être une bonne alternative aux chélateurs de phosphate. En effet, des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que la nicotinamide diminuait l'hyperphosphatémie en inhibant le co-transporteur sodium phosphate intestinal et au niveau du tubule proximal rénal [19]. Plusieurs autres études cliniques récentes, ont confirmé l'effet potentiel de la nicotinamide dans le contrôle et la diminution du phosphate sérique chez les patients dialysés [96]. Les principaux effets indésirables observés sont les troubles intestinaux et une thrombocytopenie qui doit être réévaluée dans d'autres études à plus long terme. Néanmoins, la nicotinamide peut être une alternative intéressante aux chélateurs dans le traitement des hyperphosphatémie chez les patients dialysés en raison de son mécanisme d'action, son rapport efficacité-coût et le nombre réduits de comprimés à prendre permettant une bonne observance.

2.2.3.2. Fer :

Depuis plusieurs années, des efforts ont été fait pour introduire du fer en tant que chélateur de phosphate. En 1996, le fer-dextran a été présenté comme un substitut

pour le carbonate de calcium, mais sa capacité de liaison au phosphate s'est avérée faible à bas pH. Récemment, les résultats d'études, sur lesquels repose l'autorisation de mise sur le marché d'oxyhydroxyde de fer (III) polynucléaire (PA-21, VELPHORO[®]) dans 28 pays de l'UE ainsi que les Etats-Unis, ont montré que Velphoro[®] permettait de contrôler efficacement l'hyperphosphatémie avec moins de comprimés que le sevelamer, le traitement de référence actuel pour les patients atteints d'IRC et placés sous dialyse [97]. Ce médicament sous forme de comprimé à croquer, toujours non commercialisé en France, a reçu un avis favorable de l'agence européenne des médicaments pour son AMM dans l'indication « *contrôle du taux de phosphate sérique chez les patients adultes atteints de néphropathie chronique (NPC) sous hémodialyse (HD) ou sous dialyse péritonéale (DP). Velphoro doit être utilisé dans le cadre d'une approche thérapeutique multiple, qui peut inclure un supplément en calcium, de la 1,25 dihydroxyvitamine D₃ ou l'un de ses analogues, ou des calcimimétiques pour contrôler le développement de l'ostéodystrophie rénale* » [98]. Les événements indésirables les plus fréquents sont l'hypophosphatémie, la diarrhée et la décoloration des selles qui surviennent tôt pendant le traitement, mais diminuent au cours du temps. Chez certains patients dialysés, la non-observance du traitement due à une posologie lourde et à une faible tolérance semble être un facteur déterminant dans l'échec du contrôle du taux sérique de phosphate. En effet, La posologie moyenne pour le contrôle de l'hyperphosphatémie n'était que de 3 comprimés par jour après 24 semaines pour Velphoro[®] contre 8 comprimés pour le carbonate de sevelamer. Le Velphoro[®] est donc susceptible d'améliorer l'observance des patients et la régulation de la phosphatémie grâce à sa capacité élevée à se lier au phosphate et à sa faible charge médicamenteuse. Il est à noter qu'il existe d'autres molécules en développement contenant du fer et qui sont testées chez l'homme dans des études cliniques notamment le fermagate, PT20, SBR759 et Zerenex [99].

2.2.3.3. *Colestilan*

Colestilan (BindRen[®]) est une résine échangeuse d'anions qui a été largement utilisé pendant de nombreuses années en tant que médicament anti-hypercholestérolémique au Japon. Il est non calcique et, en dehors de ses propriétés de liaison des acides biliaires, a également des propriétés liant les phosphates. Récemment, de grandes études randomisées et contrôlées ont examiné l'efficacité et la sécurité des colestilan *versus* placebo chez les patients dialysés [100]. Le

médicament a montré une efficacité dans le contrôle des taux de phosphate sanguin chez les patients dialysés présentant une insuffisance rénale chronique. BindRen[®] est disponible sous la forme de comprimés (1 g) et de granulés (sachets contenant 2 ou 3 g). La dose initiale recommandée de BindRen[®] est de 6 à 9 g par jour, divisée en trois doses égales prises avec les repas ou immédiatement après et qui doit être ajustée toutes les deux à trois semaines. Ce médicament a reçu un avis favorable de l'agence européenne des médicaments à l'octroi d'une AMM dans l'indication « *le contrôle de l'hyperphosphatémie chez des adultes présentant une insuffisance rénale chronique et sous dialyse* » mais n'est toujours pas commercialisé en France.

2.2.3.4. Bixalomer

C'est un amine, polymère non résorbable commercialisé récemment au Japon sous la dénomination « kiklin ». Il diminue les concentrations sériques de phosphate en liant le phosphate alimentaire et en inhibant son absorption. Le Bixalomer permet d'obtenir un contrôle de la phosphatémie semblable à celui obtenu avec le chlorhydrate de sevelamer. Il semble être associé à de moindres troubles gastro-intestinaux et n'augmente pas le risque d'acidose métabolique en comparaison avec le sevelamer [101]. Ainsi, le bixalomer pourrait être une bonne stratégie dans le traitement de l'hyperphosphatémie.

2.2.3.5. RenaGumTM

C'est une gomme à mâcher contenant du chitosan, un polysaccharide naturel qui se lie au phosphate salivaire et dans le tractus gastro-intestinal et l'élimine par les selles. Cette gomme n'est pas à administrer seule mais en association aux thérapies standards de base c'est à dire aux chélateurs de phosphate. Il a été observé qu'elle contribue de manière significative à la réduction de la phosphatémie chez les patients hémodialysés ainsi que les patients IRC non dialysés [102].

2.2.3.6. Vers de nouvelles stratégies thérapeutiques ?

Klotho, FGF23 ?

Les données récentes concernant Klotho offrent de bons espoirs quant à son avenir thérapeutique de molécules mimant son action ou Klotho recombinant. Il est désormais connu que Klotho ne se comporte pas seulement comme un cofacteur de FGF23 mais peut également exercer des actions propres [23]. Ces fonctions incluent notamment, l'inhibition du co-transporteur sodium phosphate au niveau rénal et

intestinal ce qui conduit à la diminution de la phosphatémie. De plus, klotho réduit le stress oxydatif faisant de lui un facteur important de protection vasculaire. Il a été également montré que Klotho se comportait comme un inhibiteur de la formation des calcifications vasculaires et inhibe aussi l'apoptose et la senescence. Au niveau osseux, la baisse de l'expression de Klotho chez les souris aboutit à de nombreux désordres incluant l'ostéoporose, l'athérosclérose, la présence de calcifications et une survie réduite. Par ailleurs, on sait désormais que son taux est diminué au cours de l'IRC, et ce dès le stade 2 [103]. Les hypothèses actuellement évoquées pour expliquer la baisse de Klotho au cours de l'IRC incluent l'hyperphosphatémie, un état pro-inflammatoire, la hausse du FGF23 et les toxines urémiques. Cependant, la mesure de Klotho dans le sang n'apparaît pas être un bon marqueur à utiliser chez les patients IRC car il ne reflétait certainement pas les taux présents au niveau tissulaire [86]. Malheureusement, la réalisation de la mesure de Klotho cellulaire ou lié à la membrane est très difficile à réaliser sur des études épidémiologiques de grande taille. Il faudra ainsi d'autres études sur l'évolution des taux de Klotho au cours de l'IRC afin de comprendre les effets FGF23-dépendants et indépendants de Klotho [104]. En effet, bien qu'ils ne soient pas les seuls responsables, ces deux composés semblent jouer un rôle déterminant dans l'ensemble des complications liées à l'hyperphosphatémie observées chez les patients atteints d'IRC (Figure 15). C'est pourquoi, les recherches actuelles visent à étudier l'impact que pourraient avoir des thérapeutiques visant à augmenter les taux de Klotho et baisser les taux de FGF23.

Une des pistes en cours de développement à l'heure actuelle est l'élaboration d'anticorps anti-FGF23 de manière à réduire son taux chez les patients atteints d'IRC. Cependant, les résultats des différentes études sur le rôle de ces Ac anti-FGF23 dans la régulation de la phosphatémie restent controversés et sont plutôt en faveur d'une augmentation de la phosphatémie. D'autres études sont donc nécessaires pour évaluer l'impact réel de la neutralisation du FGF23 chez les patients atteints d'IRC à différents stades avec un contrôle phosphaté adapté.

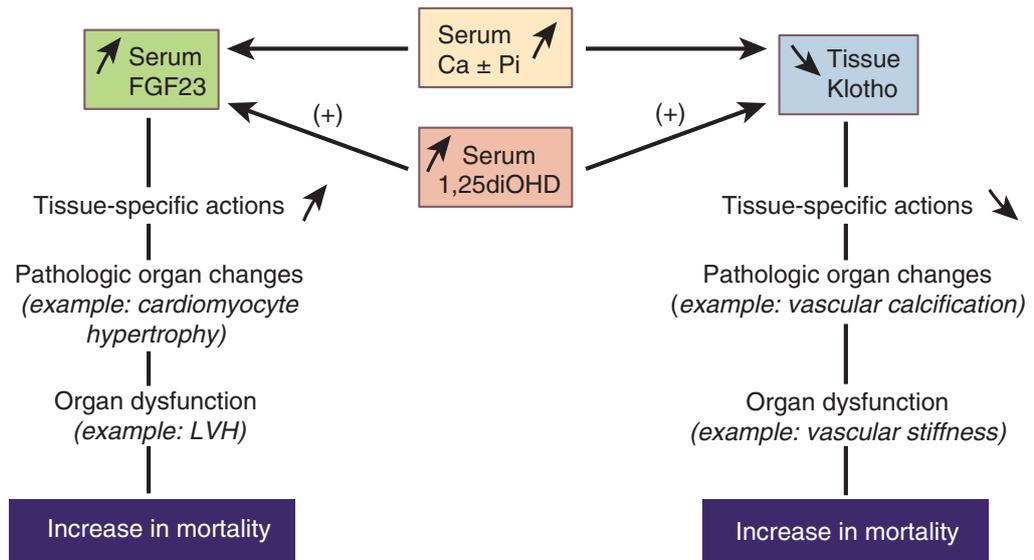


Figure 15: Schéma hypothétique du rôle de Klotho et FGF23 dans les complications liées à l'hyperphosphatémie au cours de l'IRC.

D'après [86].

Les nouveaux chélateurs de phosphate en cours de développement ou récemment lancés doivent démontrer leur non infériorité et meilleure tolérance que les médicaments déjà utilisés. En outre, une connaissance plus détaillée des mécanismes impliqués dans le développement des calcifications vasculaires et de la maladie minérale osseuse liée à l'IRC fournira dans l'avenir de nouvelles cibles thérapeutiques et de nouvelles perspectives pour le traitement du déséquilibre du phosphate.

Conclusion

Étant donné les limites des stratégies actuelles, contrôler l'hyperphosphatémie reste difficile. L'apport alimentaire en phosphate joue un rôle central dans la pathogenèse des troubles du métabolisme phosphocalcique et des maladies cardiovasculaires dans la population générale et IRC. Compte tenu de la teneur nettement élevée en phosphate des régimes occidentalisés, des études devraient être une priorité dans les recherches futures et les efforts actuels doivent être affinés. La limitation des apports en phosphate pourrait être facilitée par l'étiquetage à grande échelle de la teneur des aliments en phosphate et l'amélioration des connaissances de la biodisponibilité du phosphate ingéré dans divers aliments. Ceci doit être couplé à une campagne de sensibilisation du grand public aux questions liées à la consommation de phosphate. Cependant, le manque de biomarqueurs fiables de cette consommation complique la conception des études cliniques. L'émergence de nouveaux régulateurs du métabolisme du phosphate comme le FGF23 et Klotho peut être plus spécifique de l'exposition excessive en phosphate alimentaire. En effet, bien qu'ils ne soient pas les seuls responsables, ces deux composés semblent jouer un rôle déterminant dans l'ensemble des complications liées à l'hyperphosphatémie observées chez les patients atteints d'IRC. D'autres études sont donc nécessaires pour évaluer l'impact réel que pourraient avoir des thérapeutiques visant à augmenter les taux de Klotho et baisser les taux de FGF23. D'autre part, alors que les chélateurs de phosphate ont été le pilier dans la pratique clinique pour limiter l'absorption du phosphate, de nouvelles approches commencent à émerger ciblant directement les mécanismes de transport intestinal et rénal du phosphate. Des études supplémentaires seront donc nécessaires afin de parvenir à une inhibition efficace du transport du phosphate et ainsi à une diminution de la phosphatémie. De plus, le développement de nouveaux agents contrôlant de façon efficace l'hyperparathyroïdie va également être une approche importante dans la maîtrise de la libération du phosphate par le squelette lors du remodelage osseux. D'autres efforts visant à optimiser l'élimination des phosphates par dialyse devraient être encouragés. Le développement de méthodes pour quantifier l'élimination des phosphates à chaque traitement de dialyse serait également important, car cela pourrait être un indice utile de l'adéquation de la

dialyse. Bien que ces considérations devraient être appliquées aux patients en dialyse, il est important de noter que les effets indésirables associés à la rétention de phosphate et de l'hyperphosphatémie soulèvent la question de savoir quand, dans le cadre de l'IRC, ces stratégies doivent être envisagées et mises en œuvre. Les agents actuels ne sont pas largement utilisés dans les premiers stades de la maladie rénale chronique, bien que expérimentalement, une restriction efficace de phosphate réduit le développement de l'hyperparathyroïdie. En outre, de toute évidence, des études supplémentaires dans les grandes cohortes de patients atteints d'IRC avant et après le début du traitement par dialyse sont nécessaires pour assurer que de telles stratégies peuvent être mises en œuvre en toute sécurité dans les premiers stades de la maladie rénale chronique.

A ce jour, un risque évitable pour la santé n'a pas suffisamment attiré l'attention provient de l'utilisation accrue de phosphate comme additif alimentaire et conservateur. Ainsi, non seulement les patients atteints d'insuffisance rénale doivent être mis sous un régime alimentaire faible en phosphate; mais les patients atteints de maladies cardiovasculaires et même la population générale devraient également réduire leur consommation de phosphate.

Bibliographie

1. Takeda, E., et al., *Inorganic phosphate homeostasis and the role of dietary phosphorus*. *J Cell Mol Med*, 2004. **8**(2): p. 191-200.
2. Marks, J., E.S. Debnam, and R.J. Unwin, *Phosphate homeostasis and the renal-gastrointestinal axis*. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010. **299**(2): p. F285-96.
3. Bonjour, J.P., *Calcium and phosphate: a duet of ions playing for bone health*. *J Am Coll Nutr*, 2011. **30**(5 Suppl 1): p. 438S-48S.
4. Bellasi, A., et al., *Chronic kidney disease progression and outcome according to serum phosphorus in mild-to-moderate kidney dysfunction*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011. **6**(4): p. 883-91.
5. Dhingra, R., et al., *Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community*. *Arch Intern Med*, 2007. **167**(9): p. 879-85.
6. Parikh, N.I., et al., *Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: overall burden and rates of treatment and control*. *Arch Intern Med*, 2006. **166**(17): p. 1884-91.
7. Paraskevas, K.I., et al., *Cardiovascular events in chronic dialysis patients: emphasizing the importance of vascular disease prevention*. *Int Urol Nephrol*, 2010. **42**(4): p. 999-1006.
8. Charra, B., [Does hypertension impact on the mortality of hemodialysis patients?]. *Nephrol Ther*, 2007. **3 Suppl 3**: p. S162-9.
9. Cohen, E.P. and J.M. Krzesinski, [The physiopathology of dialysis-associated hypertension]. *Nephrol Ther*, 2007. **3 Suppl 3**: p. S150-5.
10. Kim, Y.L., *Can we overcome the predestined poor survival of diabetic patients? Perspectives from pre- and post-dialysis*. *Perit Dial Int*, 2007. **27 Suppl 2**: p. S171-5.
11. Guebre-Egziabher, F., E. Kalbacher, and D. Fouque, [Insulin resistance and inflammation in chronic kidney diseases]. *Nephrol Ther*, 2009. **5 Suppl 5**: p. S346-52.
12. Chauveau, P., V. Rigalleau, and M. Aparicio, [Insulin resistance and chronic kidney disease]. *Nephrol Ther*, 2008. **4**(7): p. 568-74.
13. Vaziri, N.D., *Causes of dysregulation of lipid metabolism in chronic renal failure*. *Semin Dial*, 2009. **22**(6): p. 644-51.
14. Filiopoulos, V. and D. Vlassopoulos, *Inflammatory syndrome in chronic kidney disease: pathogenesis and influence on outcomes*. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2009. **8**(5): p. 369-82.
15. Kalantar-Zadeh, K., et al., *Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients*. *Am J Clin Nutr*, 2004. **80**(2): p. 299-307.
16. Morena, M., et al., *Overproduction of reactive oxygen species in end-stage renal disease patients: a potential component of hemodialysis-associated inflammation*. *Hemodial Int*, 2005. **9**(1): p. 37-46.

17. Sakaguchi, Y., et al., *Magnesium modifies the cardiovascular mortality risk associated with hyperphosphatemia in patients undergoing hemodialysis: a cohort study.* *PLoS One*, 2014. **9**(12): p. e116273.
18. Barreto, D.V., et al., *Plasma interleukin-6 is independently associated with mortality in both hemodialysis and pre-dialysis patients with chronic kidney disease.* *Kidney Int*, 2010. **77**(6): p. 550-6.
19. Cheng, S.C., et al., *A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of niacinamide for reduction of phosphorus in hemodialysis patients.* *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008. **3**(4): p. 1131-8.
20. Takeda, E., et al., *Molecular mechanisms of mammalian inorganic phosphate homeostasis.* *Adv Enzyme Regul*, 2000. **40**: p. 285-302.
21. Weiner, M.L., et al., *Toxicological review of inorganic phosphates.* *Food Chem Toxicol*, 2001. **39**(8): p. 759-86.
22. Gonzalez-Parra, E., et al., *Phosphate: a stealthier killer than previously thought?* *Cardiovasc Pathol*, 2012. **21**(5): p. 372-81.
23. Hu, M.C., et al., *Fibroblast growth factor 23 and Klotho: physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism.* *Annu Rev Physiol*, 2013. **75**: p. 503-33.
24. Pointillart, A., A. Fourdin, and N. Fontaine, *Importance of cereal phytase activity for phytate phosphorus utilization by growing pigs fed diets containing triticale or corn.* *J Nutr*, 1987. **117**(5): p. 907-13.
25. Cross, H.S., H. Debiec, and M. Peterlik, *Mechanism and regulation of intestinal phosphate absorption.* *Miner Electrolyte Metab*, 1990. **16**(2-3): p. 115-24.
26. Takeda, E., et al., *Sodium-dependent phosphate co-transporters.* *Int J Biochem Cell Biol*, 1999. **31**(3-4): p. 377-81.
27. Forster, I., et al., *Phosphate transporters in renal, gastrointestinal, and other tissues.* *Adv Chronic Kidney Dis*, 2011. **18**(2): p. 63-76.
28. Berndt, T.J., S. Schiavi, and R. Kumar, *"Phosphatonins" and the regulation of phosphorus homeostasis.* *Am J Physiol Renal Physiol*, 2005. **289**(6): p. F1170-82.
29. Hruska, K.A., et al., *Hyperphosphatemia of chronic kidney disease.* *Kidney Int*, 2008. **74**(2): p. 148-57.
30. Tonelli, M., N. Pannu, and B. Manns, *Oral phosphate binders in patients with kidney failure.* *N Engl J Med*, 2010. **362**(14): p. 1312-24.
31. Torres, P.U., *Hyperphosphatémie dans l'insuffisance rénale chronique.* John Libbey Eurotext ed. *Pathologie Science*2004.
32. Huang, C.L. and O.W. Moe, *Clinical assessment of phosphorus status, balance and renal handling in normal individuals and in patients with chronic kidney disease.* *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2013. **22**(4): p. 452-8.
33. Ellam, T.J. and T.J. Chico, *Phosphate: the new cholesterol? The role of the phosphate axis in non-uremic vascular disease.* *Atherosclerosis*, 2012. **220**(2): p. 310-8.
34. Hagstrom, E., et al., *Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community.* *Circulation*, 2009. **119**(21): p. 2765-71.
35. Jean, G., et al., *[Guidelines for vitamin D prescription in dialysis patients].* *Nephrol Ther*, 2009. **5**(6): p. 520-32.
36. Tejwani, V. and Q. Qian, *Calcium regulation and bone mineral metabolism in elderly patients with chronic kidney disease.* *Nutrients*, 2013. **5**(6): p. 1913-36.

37. 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*, 2008. **52**(3): p. 519-30.
38. Larsson, T.E., et al., Conjoint effects of serum calcium and phosphate on risk of total, cardiovascular, and noncardiovascular mortality in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010. **30**(2): p. 333-9.
39. Shanahan, C.M., et al., Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate. *Circ Res*, 2011. **109**(6): p. 697-711.
40. Klotz, O., Studies Upon Calcareous Degeneration : I. The Process of Pathological Calcification. *J Exp Med*, 1905. **7**(6): p. 633-74.
41. Giachelli, C.M., Vascular calcification: in vitro evidence for the role of inorganic phosphate. *J Am Soc Nephrol*, 2003. **14**(9 Suppl 4): p. S300-4.
42. Sumida, Y., et al., Carotid artery calcification and atherosclerosis at the initiation of hemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol*, 2010. **73**(5): p. 360-9.
43. Chillon, J.M., et al., Pathophysiological mechanisms and consequences of cardiovascular calcifications: role of uremic toxicity. *Ann Pharm Fr*, 2009. **67**(4): p. 234-40.
44. Narang, R., et al., Serum calcium, phosphorus and albumin levels in relation to the angiographic severity of coronary artery disease. *Int J Cardiol*, 1997. **60**(1): p. 73-9.
45. Lehto, S., et al., Medial artery calcification. A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996. **16**(8): p. 978-83.
46. Ibels, L.S., et al., Arterial calcification and pathology in uremic patients undergoing dialysis. *Am J Med*, 1979. **66**(5): p. 790-6.
47. Wright, J. and A. Hutchison, Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Vasc Health Risk Manag*, 2009. **5**: p. 713-22.
48. Blumenthal, H.T., A.I. Lansing, and P.A. Wheeler, Calcification of the Media of the Human Aorta and Its Relation to Intimal Arteriosclerosis, Ageing and Disease. *Am J Pathol*, 1944. **20**(4): p. 665-87.
49. Massy, Z.A., et al., Impact of inflammation and oxidative stress on vascular calcifications in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*, 2005. **20**(3): p. 380-2.
50. Vattikuti, R. and D.A. Towler, Osteogenic regulation of vascular calcification: an early perspective. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004. **286**(5): p. E686-96.
51. Massy, Z.A., [Anomalous mineralization: how and why cardiovascular tissue can mineralize it?]. *Nephrol Ther*, 2013. **9**(4): p. 249-52.
52. Son, B.K., et al., Statins protect human aortic smooth muscle cells from inorganic phosphate-induced calcification by restoring Gas6-Axl survival pathway. *Circ Res*, 2006. **98**(8): p. 1024-31.
53. Giachelli, C.M., et al., Vascular calcification and inorganic phosphate. *Am J Kidney Dis*, 2001. **38**(4 Suppl 1): p. S34-7.
54. Rahabi-Layachi, H., et al., Distinct effects of inorganic phosphate on cell cycle and apoptosis in human vascular smooth muscle cells. *J Cell Physiol*, 2014.
55. Massy, Z.A., et al., The pathophysiology of vascular calcification: are osteoclast-like cells the missing link? *Diabetes Metab*, 2008. **34 Suppl 1**: p. S16-20.

56. Lau, W.L., et al., *Direct effects of phosphate on vascular cell function. Adv Chronic Kidney Dis*, 2011. **18**(2): p. 105-12.
57. Chen, N.X., et al., *Annexin-mediated matrix vesicle calcification in vascular smooth muscle cells. J Bone Miner Res*, 2008. **23**(11): p. 1798-805.
58. Ix, J.H., et al., *Serum phosphorus concentrations and arterial stiffness among individuals with normal kidney function to moderate kidney disease in MESA. Clin J Am Soc Nephrol*, 2009. **4**(3): p. 609-15.
59. Di Marco, G.S., et al., *Increased inorganic phosphate induces human endothelial cell apoptosis in vitro. Am J Physiol Renal Physiol*, 2008. **294**(6): p. F1381-7.
60. Six, I., et al., *Effects of phosphate on vascular function under normal conditions and influence of the uraemic state. Cardiovasc Res*, 2012. **96**(1): p. 130-9.
61. Peng, A., et al., *Adverse effects of simulated hyper- and hypo-phosphatemia on endothelial cell function and viability. PLoS One*, 2011. **6**(8): p. e23268.
62. Kunz, K., et al., *Uraemic cardiomyopathy. Nephrol Dial Transplant*, 1998. **13 Suppl 4**: p. 39-43.
63. Parfrey, P.S., et al., *Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. Nephrol Dial Transplant*, 1996. **11**(7): p. 1277-85.
64. Mark, P.B., et al., *Redefinition of uremic cardiomyopathy by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging. Kidney Int*, 2006. **69**(10): p. 1839-45.
65. Mozar, A., et al., *High extracellular inorganic phosphate concentration inhibits RANK-RANKL signaling in osteoclast-like cells. J Cell Physiol*, 2008. **215**(1): p. 47-54.
66. Rangrez, A.Y., et al., *miR-143 and miR-145: molecular keys to switch the phenotype of vascular smooth muscle cells. Circ Cardiovasc Genet*, 2011. **4**(2): p. 197-205.
67. Di Marco, G.S., et al., *High phosphate directly affects endothelial function by downregulating annexin II. Kidney Int*, 2013. **83**(2): p. 213-22.
68. Dominguez, J.R., et al., *Relationships between serum and urine phosphorus with all-cause and cardiovascular mortality: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study. Am J Kidney Dis*, 2013. **61**(4): p. 555-63.
69. McGovern, A.P., et al., *Serum phosphate as a risk factor for cardiovascular events in people with and without chronic kidney disease: a large community based cohort study. PLoS One*, 2013. **8**(9): p. e74996.
70. Wojcicki, J.M., *Hyperphosphatemia is associated with anemia in adults without chronic kidney disease: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): 2005-2010. BMC Nephrol*, 2013. **14**: p. 178.
71. Foley, R.N., et al., *Serum phosphorus levels associate with coronary atherosclerosis in young adults. J Am Soc Nephrol*, 2009. **20**(2): p. 397-404.
72. Saab, G., et al., *Association of serum phosphorus with left ventricular mass in men and women with stable cardiovascular disease: data from the Heart and Soul Study. Am J Kidney Dis*, 2010. **56**(3): p. 496-505.
73. Tonelli, M., et al., *Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. Circulation*, 2005. **112**(17): p. 2627-33.
74. Chonchol, M., et al., *Serum phosphorus and cardiovascular mortality in type 2 diabetes. Am J Med*, 2009. **122**(4): p. 380-6.

75. Grethen, E., et al., *Vitamin D and hyperparathyroidism in obesity. J Clin Endocrinol Metab*, 2011. **96**(5): p. 1320-6.
76. Alonso, A., et al., *Dietary phosphorus, blood pressure, and incidence of hypertension in the atherosclerosis risk in communities study and the multi-ethnic study of atherosclerosis. Hypertension*, 2010. **55**(3): p. 776-84.
77. Jin, H., et al., *High dietary inorganic phosphate increases lung tumorigenesis and alters Akt signaling. Am J Respir Crit Care Med*, 2009. **179**(1): p. 59-68.
78. Cernaro, V., et al., *The future of phosphate binders: a perspective on novel therapeutics. Expert Opin Investig Drugs*, 2014. **23**(11): p. 1459-63.
79. Calvo, M.S. and K.L. Tucker, *Is phosphorus intake that exceeds dietary requirements a risk factor in bone health? Ann N Y Acad Sci*, 2013. **1301**: p. 29-35.
80. Sullivan, C.M., J.B. Leon, and A.R. Sehgal, *Phosphorus-containing food additives and the accuracy of nutrient databases: implications for renal patients. J Ren Nutr*, 2007. **17**(5): p. 350-4.
81. Sherman, R.A. and O. Mehta, *Dietary phosphorus restriction in dialysis patients: potential impact of processed meat, poultry, and fish products as protein sources. Am J Kidney Dis*, 2009. **54**(1): p. 18-23.
82. Sherman, R.A. and O. Mehta, *Phosphorus and potassium content of enhanced meat and poultry products: implications for patients who receive dialysis. Clin J Am Soc Nephrol*, 2009. **4**(8): p. 1370-3.
83. Kalantar-Zadeh, K., et al., *Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol*, 2010. **5**(3): p. 519-30.
84. Ritz, E., et al., *Phosphate additives in food--a health risk. Dtsch Arztebl Int*, 2012. **109**(4): p. 49-55.
85. rein, L.f.c.d., *le phosphate et l'insuffisance rénale chronique*, 2010.
86. Drueke, T.B. and Z.A. Massy, *Circulating Klotho levels: clinical relevance and relationship with tissue Klotho expression. Kidney Int*, 2013. **83**(1): p. 13-5.
87. Drueke, T.B., *Intestinal absorption of aluminium in renal failure. Nephrol Dial Transplant*, 2002. **17 Suppl 2**: p. 13-6.
88. 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*, 2012. **60**(1): p. 90-101.
89. Cannata-Andia, J.B., et al., *Use of phosphate-binding agents is associated with a lower risk of mortality. Kidney Int*, 2013. **84**(5): p. 998-1008.
90. 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*, 2013. **382**(9900): p. 1268-77.
91. Block, G.A., et al., *Effects of phosphate binders in moderate CKD. J Am Soc Nephrol*, 2012. **23**(8): p. 1407-15.
92. Cancela, A.L., et al., *Fibroblast growth factor 23 in hemodialysis patients: effects of phosphate binder, calcitriol and calcium concentration in the dialysate. Nephron Clin Pract*, 2011. **117**(1): p. c74-82.
93. Allison, S.J., *Chronic kidney disease: calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders: effect on mortality in patients with CKD. Nat Rev Nephrol*, 2013. **9**(9): p. 491.

94. *Yousaf, F. and C. Charytan, Review of cinacalcet hydrochloride in the management of secondary hyperparathyroidism. Ren Fail, 2014. 36(1): p. 131-8.*
95. *Zitt, E., et al., Serum phosphorus reduction in dialysis patients treated with cinacalcet for secondary hyperparathyroidism results mainly from parathyroid hormone reduction. Clin Kidney J, 2013. 6(3): p. 287-294.*
96. *Lenglet, A., et al., Use of nicotinamide to treat hyperphosphatemia in dialysis patients. Drugs R D, 2013. 13(3): p. 165-73.*
97. *Wuthrich, R.P., et al., Randomized clinical trial of the iron-based phosphate binder PA21 in hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol, 2013. 8(2): p. 280-9.*
98. *(EMA), A.e.d.m., 2014.*
99. *Wu-Wong, J.R. and M. Mizobuchi, Is there a need for new phosphate binders to treat phosphate imbalance associated with chronic kidney disease? Expert Opin Investig Drugs, 2014. 23(11): p. 1465-75.*
100. *Locatelli, F., N. Dimkovic, and G. Spasovski, Evaluation of colestilan in chronic kidney disease dialysis patients with hyperphosphataemia and dyslipidaemia: a randomized, placebo-controlled, multiple fixed-dose trial. Nephrol Dial Transplant, 2013. 28(7): p. 1874-88.*
101. *Akizawa, T., et al., Randomized controlled trial of bixalomer versus sevelamer hydrochloride in hemodialysis patients with hyperphosphatemia. Ther Apher Dial, 2014. 18(2): p. 122-31.*
102. *Block, G.A., et al., Effect of salivary phosphate-binding chewing gum on serum phosphate in chronic kidney disease. Nephron Clin Pract, 2013. 123(1-2): p. 93-101.*
103. *Koh, N., et al., Severely reduced production of klotho in human chronic renal failure kidney. Biochem Biophys Res Commun, 2001. 280(4): p. 1015-20.*
104. *Olauson, H., et al., New insights into the FGF23-Klotho axis. Semin Nephrol, 2014. 34(6): p. 586-97.*

Résumé :

L'hyperphosphatémie est l'un des plus importants facteurs de risque non-traditionnels liés à l'urémie qui est considéré comme facteur prédictif de la morbi-mortalité cardiovasculaire. A cet égard, différentes études épidémiologiques ont montré que des concentrations sériques élevées de phosphate étaient également associées aux maladies cardiovasculaires dans la population générale. Considérant les implications cliniques de l'hyperphosphatémie incontrôlée, les concentrations de phosphate doivent être maintenues dans une fourchette optimale malgré d'importantes fluctuations des apports en phosphate alimentaire. Ces considérations sont d'autant plus importantes puisque la teneur des aliments en phosphate est en augmentation, principalement en raison de la consommation accrue d'aliments transformés avec des additifs phosphatés. Les principales hormones et facteurs qui contribuent à la régulation rénale de phosphate comprennent l'hormone parathyroïdienne, le FGF23, klotho et la 1,25-dihydroxyvitamine D₃ (1,25 (OH) 2D₃). Il y a quatre principales stratégies pour contrôler la phosphatémie; la restriction des apports alimentaires riches en phosphates, l'administration d'agents chélateurs de phosphate, le contrôle de l'hyperparathyroïdie et l'adéquation de la dialyse chez les patients en IRC avancée. Malgré toutes les stratégies disponibles, et l'introduction de nouvelles thérapeutiques sur le marché, le contrôle du phosphate sérique demeure difficile, et l'hyperphosphatémie continue d'être extrêmement fréquente chez les patients en IRC. Une meilleure compréhension des mécanismes d'altération du métabolisme du phosphate dans l'IRC peut aider à clarifier le rôle possible de l'excès de phosphate alimentaire comme facteur de risque dans la population générale.