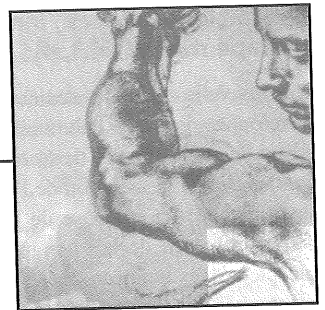


# LES COMPLICATIONS DE L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE



## Hyperparathyroïdie secondaire Progrès thérapeutiques - rôle de l'infirmière

Krystell PRUNIER - Dominique LE PRIOL - Annie LE BARS - Pascale LE THIEC - Vannes

### INTRODUCTION

Les anomalies du métabolisme du calcium et du phosphore dans l'insuffisance rénale chronique sont très fréquentes et exposent à plusieurs types de complications tant osseuses qu'extra-osseuses.

Nous ferons un bref rappel sur les aspects cliniques et épidémiologiques de ces complications puis nous ferons part de notre expérience d'un traitement innovant de l'hyperparathyroïdie secondaire, que sont les calcimimétiques.

### Les recommandations et les cibles du traitement

Les recommandations internationales (les K/DOQI américaines) publiées en 2003 (réf.1) donnent les niveaux des taux plasmatiques optimaux de parathormone (PTH) chez les patients présentant différents stades de dégradation de la fonction rénale. Ces taux de PTH sont de plus en plus élevés, au fur et à mesure que la clearance de la créatinine baisse et au stade terminal la PTH devrait être entre 150 et 300 pg/ml. Ces taux, quelque soit le niveau de fonction rénale, correspondent à une activité osseuse normale. Quand l'insuffisance rénale est installée et sévère, il existe une résistance osseuse à l'action de la PTH ce qui explique la nécessité de taux plus importants.

Outre la PTH, il est recommandé chez les dialysés de maintenir la calcémie, la phosphorémie, le produit Ca x P et le taux de bicarbonates plasmatiques dans des limites définies.

### Données épidémiologiques et cliniques

En référence à ces mêmes normes, une étude observationnelle (DOPPS), conduite chez 12000 patients dialysés dans 300 centres en Europe, aux USA et au Japon entre 1996 et 2004, montre que la majorité des patients, quelque soit le pays, ne répond pas à ces critères. En effet, plus de la moitié des dialysés a un taux de PTH < 150 pg/ml et que chez 20 à 30% environ des patients, la PTH est >300 pg/ml. Bref, plus de 70% des malades ont une activité osseuse "anormale" et environ la

moitié d'entre eux a un produit Ca x P et une phosphorémie non contrôlée.

En France le profil est quasiment le même, c'est-à-dire que plus de 70% des patients ne sont pas dans les normes recommandées. La situation la plus fréquente est une hyperparathyroïdie relative (PTH<150), témoin d'un remodelage ralenti (voire inhibé) de l'os, exposant au risque d'ostéopathie adynamique quand ce taux est <100 pg/ml. Sur le plan histologique, les dialysés sont exposés à essentiellement 3 types d'atteinte osseuse : l'excès d'hormone parathyroïdienne conduit à l'ostéite fibreuse ; à l'inverse la freination excessive de la PTH (en particulier par l'apport exagéré de calcium et/ou de vitamine D) entraîne une ostéopathie adynamique. La 3ème entité est l'ostéomalacie, qui peut être secondaire à la carence en vitamine D, ou à une acidose prolongée. L'intoxication aluminique, que l'on ne voit plus en France, génère une ostéopathie de type malacique ou adynamique.

On peut également observer des lésions intriquées et il s'agit dans ce cas d'ostéopathie mixte.

Sur le plan radiologique, l'hyperparathyroïdie se traduit par une résorption osseuse que l'on voit par exemple au niveau des houppes phalangiennes, et l'ostéomalacie ou même l'ostéopathie adynamique expose au risque accru de fractures au niveau du bassin par exemple.

Les complications extra-osseuses sont multiples et variées. Plusieurs organes peuvent être le siège de calcifications. Les calcifications artérielles, coronaires en particulier augmentent le risque de mortalité cardiovasculaire des dialysés.

Une étude prospective effectuée en 2003 sur 143 patients suivis pendant six ans (réf.2), montre que la survie cardiovasculaire est moins bonne chez les patients ayant un taux de PTH < 114 pg/ml. La mortalité de cause cardio-vasculaire est encore plus importante chez ceux ayant un taux de PTH >476 pg/ml.

Outre le squelette et le système cardio-vasculaire, d'autres organes ou tissus sont altérés par l'excès d'hormone parathyroïdienne, comme

par exemple l'inhibition de l'érythropoïèse qui entraîne l'aggravation d'une anémie ou une résistance à l'action de l'EPO ; ou bien encore une altération du système immunitaire ce qui favorise les infections chez le dialysé.

### Le traitement usuel et ses complications

Le traitement classique, repose sur l'administration de vitamine D (en particulier le Un-Alfa®) pour freiner la synthèse de PTH ; l'administration de sels calciques (Calcidia®, Eucalcic® etc...) pour lutter contre l'hypocalcémie ainsi que l'hyperphosphorémie ; les chélateurs de phosphates (Renagel®) et le régime alimentaire pour contrôler l'hyperphosphorémie. Et puis en cas d'échec du traitement médical, on procède la parathyroïdectomie totale ou subtotale (c'est-à-dire qu'un fragment de glande parathyroïde est laissé en place)

Malheureusement le traitement classique expose à de nombreux effets secondaires : l'administration de vitamine D expose au risque d'hypercalcémie et d'hyperphosphorémie, et augmente donc le risque de calcifications extra-osseuses et de morbidité. Les chélateurs de PO4, comme le Renagel® sont plus ou moins bien tolérés sur le plan digestif, sans compter que beaucoup de patients ont du mal à avaler des dizaines de comprimés par jour en plus d'autres médicaments. Le régime alimentaire pauvre en phosphates, expose au risque d'apports protidiques insuffisants et au risque de dénutrition. Le traitement chirurgical a également ses limites : risque opératoire, d'hypo ou d'a-parathyroïdie, de récurrence imposant une 2ème voire une 3ème intervention etc...

Pour ces raisons, on comprend pourquoi le traitement classique peut être voué à l'échec ; échec qui explique en grande partie pourquoi la majorité des patients n'est pas dans les normes recommandées.

On comprend également la nécessité de développer d'autres traitements qui n'exposent pas au risque d'hypercalcémie ou d'hyperphosphorémie et qui permettent le contrôle efficace de l'hyperparathyroïdie secondaire.

## Les calcimimétiques : innovation thérapeutique (réf.3, 4)

Une nouvelle classe de médicaments a pu être développée grâce à une meilleure connaissance des mécanismes de la régulation de la synthèse et de la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne. La synthèse de la PTH se fait sous l'influence de la vitamine D qui a son récepteur dans le noyau de la cellule. La PTH est stockée dans des vésicules, et elle est relarguée dans la circulation quand le récepteur sensible au calcium est stimulé par le manque relatif de calcium dans le milieu extracellulaire.

Quand on administre de la vit D, celle-ci va inhiber la synthèse nucléaire de la PTH.

Quand on administre un médicament qui vient se fixer au niveau du récepteur sensible au calcium et qui simule la présence de calcium en quantité suffisante dans le milieu extracellulaire, la sécrétion de PTH est inhibée. Pour cette raison cette classe de molécules s'appelle calcimimétiques.

Les calcimimétiques ont vu le jour plusieurs années après que le récepteur sensible au calcium ait été découvert par Brown et collaborateurs en 1993.

Ce récepteur existe dans plusieurs tissus, en particulier au niveau des glandes parathyroïdes, du rein, du tube digestif, etc... Plusieurs molécules agissant sur ce récepteur ont été élaborées, dont le Cinacalcet hydrochloride qui fait l'objet de notre travail.

Cinacalcet HCl au nom commercial de MIMPARA® est disponible en pharmacie hospitalière depuis janvier 2005. Il s'agit de comprimés dosés à 30, 60 et 90 mg. L'indication officielle est le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire à l'insuffisance rénale. C'est un médicament qui a une forte liaison protidique et qui n'est pas éliminé par la dialyse.

Plusieurs essais cliniques publiés depuis 2003 rapportent l'efficacité de ce traitement (réf.5, 6, 7). Nous rapportons les résultats de l'étude publiée en 2004. C'est la plus récente et celle qui a inclus le plus de patients à travers le monde (USA, Canada, Europe, Australie). La parathormone moyenne atteint le taux cible (entre 150 et 300 pg/ml) vers le 3ème mois de traitement contrairement à celui des patients recevant un placebo (réf.8). Le produit Ca x P et la phosphorémie sont mieux contrôlés chez les patients recevant le calcimimétique.

Les effets secondaires à la prise de MIMPARA® rapportent les données d'une étude publiée en 2003 et sont les mêmes que ceux publiés l'année dernière (réf. 7, 8). Les troubles digestifs (nausées, vomissements) sont plus fréquemment observés que sous placebo. L'hypocalcémie sévère (<1,75 mmol/l) est de 5% dans le groupe de patients sous Cinacalcet®.

Les autres événements indésirables sont statistiquement identiques dans les deux groupes de patients

## EXPÉRIENCE DE VANNES

### Patients et méthodes

Dans notre service, nous avons débuté ce traitement en mai 2004 chez des patients traités en centre et en autodialyse. Initialement, le produit est délivré grâce à une ATU (autorisation temporaire d'utilisation) nominative, puis à une ATU de cohorte (sous le contrôle de l'AFSSAPS) et ce jusqu'en janvier 2005. Depuis cette date, MIMPARA® est disponible en pharmacie hospitalière.

Actuellement 12 patients sont traités par MIMPARA®. Les sept premiers cas, inclus depuis environ un an maintenant, sont les plus sévères.

Les douze patients ont un âge moyen de 63 ans avec des extrêmes de 23 à 79 ans. Ils sont dialysés depuis 11,5 ans en moyenne, suite à une néphropathie glomérulaire (4 cas), interstitielle (2 cas), une polykystose rénale (3 cas), une atteinte vasculaire (1 cas). Dans 2 cas, la néphropathie est de nature indéterminée. 4 patients ont repris le traitement par dialyse après échec de transplantation.

Chez les douze patients l'indication du calcimimétique fait suite à l'échec du traitement usuel associant Un-Alfa®, sels calciques et Renagel®. 5 patients ont une récurrence d'hyperparathyroïdie sévère après une parathyroïdectomie effectuée plusieurs années auparavant. Dans deux cas, la chirurgie était exclue (insuffisance cardiaque sévère aggravant le risque anesthésique chez un patient ; et tissu parathyroïdien non détecté par les explorations isotopiques chez l'autre patient).

A l'inclusion, le taux moyen de PTH plasmatique est de 2000 pg/ml. La calcémie moyenne est élevée à 2,52 mmol/l et tous les patients ont une hyperphosphorémie marquée. Le produit Ca x P est bien au delà des 4,5 mmol/l souhaitées.

Nous avons conduit le traitement de la façon suivante : la dose initiale de MIMPARA® est d'un comprimé à 30 mg/j. Le médicament est pris en dehors de la séance de dialyse. La vitamine D, sous forme de Un-Alfa® est réintroduite, en fonction du produit phospho-calcique et si le patient n'a pas de calcification extra-osseuse. Les sels calciques et le Renagel® sont maintenus et les doses modulées en fonction des calcémies et phosphorémies. Tous les patients sont dialysés avec un bain "riche" en calcium à 1,75 mmol/l.

La calcémie et la phosphorémie sont dosées une fois par semaine et la PTH plasmatique une fois par mois.

## RÉSULTATS

L'évolution de la PTH sous ce traitement correspond à ce qui est observé dans les études rapportées. En effet dès le premier mois de traitement, le taux plasmatique de PTH chute, et au 3ème mois de traitement nous observons une réduction d'environ 50% en moyenne du taux initial et la décroissance se poursuit chez l'ensemble des patients pour atteindre le taux cible (entre 150 et 300 pg/ml).

La calcémie se normalise rapidement chez l'ensemble des patients dès les premières semaines de traitement. Nous n'avons noté aucune hypocalcémie < 1,75 mmol/l.

La phosphorémie décroît rapidement et ce dès le premier mois, et atteint parfois des chiffres en dessous d'1 mmol/l. Chez plusieurs patients la prise de Renagel® n'est plus nécessaire.

A ce jour, nous n'avons noté aucun événement indésirable important. Une patiente a décrit des troubles digestifs mineurs d'interprétation difficile, lors des premières prises. Le traitement est poursuivi chez cette patiente sans problème particulier. Chez deux patients, nous avons observé 3 épisodes d'hypocalcémie modérée (<2 mmol/l) lors de prélèvement systématique. Hypocalcémie asymptomatique et corrigée rapidement sous sels calciques.

MIMPARA® est actuellement administré avec un recul de 11 mois chez 5 patients, de 8 mois chez 3 patients, 6 mois dans 3 cas et 3 mois dans un cas. La dose de MIMPARA® est augmentée à 60 mg/j au 2ème mois dans un cas, et au 7ème mois de traitement dans un autre cas.

La vit D (Un-Alfa®) est prescrite dans 5 cas sur douze (3 fois par voie IV et 2 fois par voie orale).

Le Renagel® est suspendu chez 7 patients et les sels calciques sont nécessaires chez l'ensemble des patients à la dose de 0.5 à 1.5 g/j

### Arbre décisionnel : place des calcimimétiques

Nous proposons cet arbre décisionnel thérapeutique en fonction du niveau de parathormone et du produit phosphocalcique, avec comme objectif d'atteindre les cibles recommandées.

Nous proposons l'utilisation de calcimimétique de façon systématique quand le taux de PTH est >300 pg/ml associé à un produit Ca x P > 4,5 mmol/l

En l'absence de calcification extra-osseuse et si le produit Ca x P est contrôlé, nous pouvons associer vit D et calcimimétique.

Si le taux de PTH est < 150 pg/ml, le traitement par calcimimétique et/ou vit D est réduit ou même suspendu.

## RÔLE DE L'INFIRMIÈRE

Quel est le rôle de l'infirmière dans la prise en charge de ces patients ? Elle fait les prélèvements sanguins hebdomadaires, pour la surveillance des calcémies, phosphorémies, et mensuels pour la PTH. Elle vérifie que le patient prend bien son traitement calcimimétique, et veille à son approvisionnement régulièrement (ordonnance mensuelle).

Elle vérifie également que le reste du traitement est correctement suivi par le patient et fait les injections intraveineuses de Un-Alfa® aux malades qui en reçoivent.

Elle interroge les patients et note tout événement, en particulier tout ce qui pourrait être secondaire à la prise du calcimimétique (nausées, vomissements, signe d'hypocalcémie etc...)

Avec l'aide de notre diététicienne, des conseils sont donnés aux malades sur leur alimentation. Cette étape est importante car le traitement par calcimimétique induit une baisse de la phosphorémie et de la calcémie. De ce fait la restriction imposée aux patients avant ce traitement doit être modulée afin d'assurer un apport protidique et phosphocalcique suffisant.

L'infirmière suit les résultats biologiques et participe à l'élaboration des décisions thérapeutiques en "staff".

## CONCLUSION

Notre expérience avec ce traitement innovant est positive car MIMPARA® est efficace, même dans les cas d'hyperparathyroïdie très sévère. Il est jusqu'alors, bien toléré chez l'ensemble de nos patients. Ce traitement permet de réduire ou de suspendre chez la majorité des malades les apports de vitamine D et de chélateurs de phosphates.

Grâce à un protocole rigoureux, l'équipe soignante est particulièrement impliquée. La prise en charge de cette pathologie s'en trouve améliorée, en particulier sur le plan de l'adhésion des malades à leur traitement. Pour nous, cette participation active incite à améliorer nos connaissances et à élargir le champ de nos compétences.

Krystell PRUNIER  
Dominique LE PRIOL  
Annie LE BARS  
Pascale LE THIEC  
Delphine LINO  
Bernadette TASCON  
Infirmières

Victorio MENOYO  
Malik TOUAM  
Néphrologues  
ECHO

Centre Hospitalier Bretagne Atlantique  
Vannes

## RÉFÉRENCES

1. / Clinical Practice Guidelines for Bone metabolism and Disease in Chronic kidney Disease NKF-K/DOQI, Am J Kidney Dis, 2003, suppl 3, S10-S201
2. Higher impact of mineral metabolism on cardiovascular mortality in a European haemodialysis population MP. Marco et coll, Kidney Int, 2003, suppl 85, S111-S114
3. Calcimimétiques J. Cunningham, Actual. Néphrol. Hôp. Necker, Flammarion, 2003
4. Calcimimetic agents for the treatment of secondary hyperparathyroidism WG. Goodman, Semin Nephrol, 2004, 24: 460-3
5. The impact of calcimimetics on mineral metabolism and secondary hyperparathyroidism in end-stage-renal disease GA. Block, Kidney Int, 2003, 64, suppl 87, S131-S136
6. The calcimimetic AMG 073 reduces parathyroid hormone and calcium x phosphorus in secondary hyperparathyroidism JS. Lindberg et coll, Kidney Int, 2003, 63: 248-54
7. The calcimimetic AMG 073 as a potential treatment for secondary hyperparathyroidism of end-stage renal disease LD. Quarles et coll, J Am Soc Nephrol, 2003, 14: 575-83
8. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis GA. Block et coll, N Engl j Med, 2004, 350: 1516-25