

traitement curatif de l'hyperparathyroïdie secondaire du dialysé par le UN ALFA INJECTABLE.

H. TREGUER, M. CARRE, S. CRENN, P. MOIGN.

Service Hémodialyse - QUIMPER.

INTRODUCTION

Depuis 1989, différents travaux ont permis d'étudier l'effet du UN ALFA Injectable dans le traitement curatif de l'hyperparathyroïdie secondaire du dialysé. Le UN ALFA INJECTABLE accroît la concentration de Calcitriol au niveau des récepteurs spécifiques des parathyroïdes entraînant une freination de la sécrétion d'hormone thyroïdienne.

I. GÉNÉRALITÉS

A. L'OSTÉODYSTROPHIE RÉNALE :

est un terme qui désigne à la fois l'atteinte du squelette rencontrée chez les insuffisants rénaux, les désordres phosphocalciques sanguins et les calcifications des tissus mous et des vaisseaux fréquemment associés.

Deux tableaux cliniques résumant cette ostéodystrophie rénale :

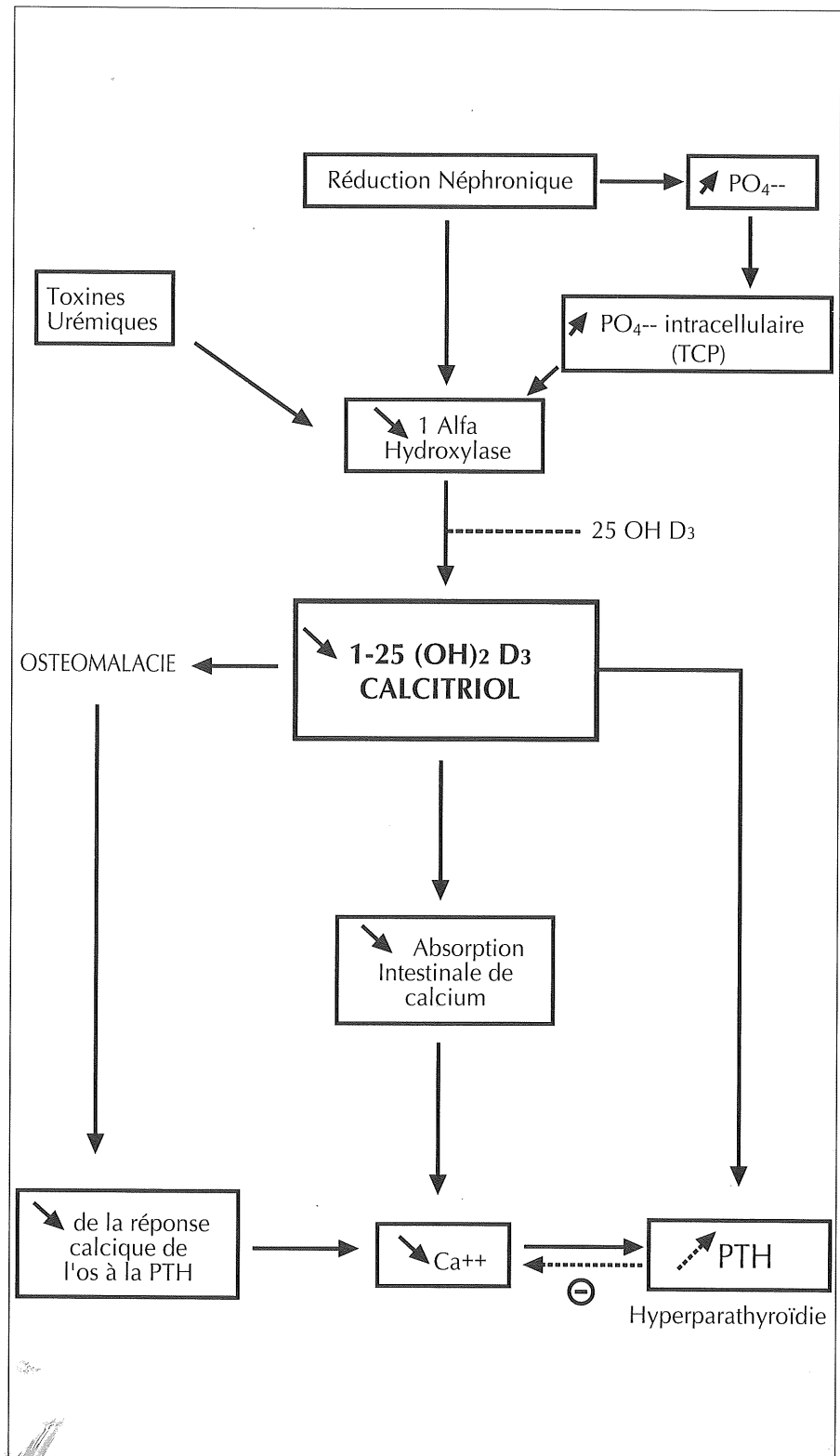
1- L'ostéomalacie :

- soit vitaminoprive, c'est-à-dire liée à une carence en Vitamine D active.
- soit aluminique, c'est-à-dire à un dépôt d'aluminium sur l'os.

2- L'hyperparathyroïdie secondaire :

manifestation la plus fréquente de l'ostéodystrophie rénale, dont voici le mécanisme physiologique.

B. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HYPERPARATHYROÏDIE DE L'INSUFFISANCE RÉNALE :



C. LE TRAITEMENT DE L'HYPERPARATHYROIDIE

peut se résumer ainsi :

1- Le contrôle de l'hyperphosphorémie :

→ par la **restriction des apports** (lait, fromage). Il est très difficile de contrôler l'hyperphosphorémie par l'alimentation, le phosphore entrant dans la composition des protéines et l'apport protidique du dialysé devant être d'au moins 1 g/kg/24 H pour éviter la dénutrition.

→ par l'administration des **chélateurs du phosphore** dans le tube digestif :

- soit sous forme d'**hydroxyde d'alumine** mais ce produit apporte une quantité non négligeable d'aluminium chez le dialysé avec risque d'intoxication aluminique.

- soit sous forme de **complexants calciques** à forte dose : Carbonate le plus souvent ou Acétate de calcium.

Divers médicaments sont sur le marché : CALCIDIA, OROCAL, SANDOCAL...

→ enfin, par l'**extraction du phosphore par la dialyse**, là également d'efficacité limitée.

2- Contrôle de l'hypocalcémie :

- par les suppléments calciques déjà cités

- par les dérivés actifs de la Vitamine D :

- DEDROGYL (250HD3)
- ROCALTROL ou CALCITRIOL (1-25 (OH) 2D3)
- UN ALFA (1 alpha OH D3)

3- La parathyroïdectomie est nécessaire lorsqu'il existe une hyperplasie majeure avec autonomisation des glandes parathyroïdiennes. En général, une parathyroïdectomie des 7/8° est réalisée.

Certains ont préconisé la parathyroïdectomie totale avec réimplantation de plusieurs fragments de parathyroïde au niveau de l'avant-bras, dans le long supinateur, afin d'éviter une hypoparathyroïdie sévère.

4- Enfin, tout récemment a été proposée la **freination de la sécrétion d'hormone parathyroïdienne par le CALCITRIOL IV ou par le UN ALFA INJECTABLE.**

II. PRÉSENTATION DU MÉDICAMENT ET PROTOCOLE D'ÉTUDE

Le UN ALFA sous forme injectable, ou Alfalacidol, est commercialisé depuis 1991 mais réservé à l'usage hospitalier. Il se présente en ampoules de 1 µg/0,5 ml ou 2 µg/1 ml qui doivent être conservées entre +2° et +8° et sorties du réfrigérateur 15 minutes avant utilisation. Coût : Ampoule de 1 µg : 40,00 Frs ; Ampoule de 2 µg : 70,00 Frs.

Parmi les effets indésirables de UN ALFA Injectable, on note le risque, chez l'insuffisant rénal, d'hyperphosphorémie et d'hypercalcémie entraînant des calcifications des tissus mous. Par ailleurs, si des manifestations d'hypersensibilité apparaissent, le traitement doit être interrompu.

La mise en place d'un traitement par UN ALFA Injectable nécessite un **suivi biologique** et notamment un bilan initial au cours duquel on dosera : la PTH, l'aluminémie, les phosphatases alcalines, la calcémie, la phosphorémie et le ionogramme sanguin.

Pendant le premier mois de traitement, la calcémie et la phosphorémie sont dosées avant chaque dialyse puis un contrôle hebdomadaire de la calcémie, de la phosphorémie et des phosphatases alcalines suffit.

Le contrôle de la parathormone se fait tous les 15 jours.

Lors du traitement par UN ALFA Injectable, on utilise un bain de dialyse appauvri en calcium dont la teneur est de 1,25 mmol/l et l'on supprime un éventuel traitement par Hydroxyde d'Alumine pour éviter tout risque d'intoxication aluminique.

Les injections de UN ALFA se font selon un **PROTOCOLE** établi de la façon suivante :

- **lors de la 1^{ère} semaine** : administration d'une dose de 1 µg de UN ALFA après restitution à la fin de chaque dialyse. L'injection se fait dans la tubulure de l'aiguille veineuse et est suivie d'un rinçage lent (environ 30 secondes) avec 10 ml de sérum physiologique.
- **lors de la 2^{ème} semaine** : administration de 2 µg de UN ALFA après chaque séance toujours selon le même protocole.

- **lors de la 3^{ème} semaine** : administration de 3 µg de UN ALFA après chaque dialyse.

Un traitement à base de Carbonate de Calcium est prescrit au patient afin de contrôler le métabolisme phospho-calcique. Les ajustements des doses de Carbonate de Calcium et de UN ALFA Injectable se font pour chaque patient en fonction de la calcémie et de la phosphorémie pré-dialytiques.

III. OBSERVATIONS

Dans notre service, nous avons repris le dossier des patients présentant une hyperparathyroïdie mal contrôlée par le traitement médical standard et nous avons pu définir trois types d'indication au traitement par le UN ALFA Injectable :

- tout d'abord les hyperparathyroïdies très évoluées pour lesquelles la parathyroïdectomie est refusée par le patient.

- Ensuite, les hyperparathyroïdies modérées ne justifiant pas encore la parathyroïdectomie (PTH entre 300 et 500 pg/ml).

- Enfin, les récurrences d'hyperparathyroïdies chez des patients ayant déjà subi une parathyroïdectomie.

Trois patients ont été sélectionnés, l'un deux présentant une hyperparathyroïdie assez évoluée avec un taux de parathormone à 670 pg/ml ; les deux autres présentant une récurrence d'hyperparathyroïdie après intervention.

1^{ère} OBSERVATION :

Monsieur LAN : Patient âgé de 26 ans, hémodialysé en août 1986 à la suite d'une glomérulonéphrite membrano-proliférative et greffé en avril 1987 ; la récurrence de la maladie initiale sur le greffon va entraîner une dégradation progressive de la fonction rénale. Des troubles phospho-calciques apparaissent en avril 1991 : une hypocalcémie traitée par la prise de Carbonate de Calcium, ainsi qu'une hyperphosphorémie. La PTH est alors modérée à 280 pg/ml. L'hyperparathyroïdie se développe au fur et à mesure de la dégradation de la fonction rénale.

Deux mois après la reprise en hémodialyse, qui a eu lieu en septembre 1991, la PTH atteint 500 pg/ml. Ce patient est alors dialysé sur BIOSPAL 2400 et bain bicarbonate à raison de 3 fois 4 heures par semaine.

En mars 1992, soit 6 mois après sa reprise en dialyse, le patient se plaint de douleurs articulaires au niveau du pouce droit. Les radios montrent une calcification avec une petite érosion de l'os. Un bilan d'hyperparathyroïdie est réalisé : l'échographie cervicale montre une hyperplasie des parathyroïdes confirmée par la scintigraphie. Des clichés des mains, du bassin, des épaules révèlent de nombreuses calcifications. La parathormone atteint alors 670 pg/ml.

Devant les hésitations du patient pour l'intervention sur les parathyroïdes, **on envisage le traitement par UN ALFA Injectable. Celui-ci débute en juin 1992.**

La dose de UN ALFA Injectable est progressivement augmentée jusqu'à l'obtention d'une dose de 9 µg/semaine. Dans le même temps, l'administration de Carbonate de Calcium est aussi augmentée jusqu'à 80 g/semaine, soit 3 sachets de CALCIDIA par jour.

La calcémie est assez bien contrôlée mais l'hyperphosphorémie, qui en début de traitement avait bien régressé, réapparaît au bout de six semaines de traitement et son contrôle devient de plus en plus difficile.

On observe le premier mois de traitement une diminution très nette de la PTH puis un échappement au traitement, correspondant sans doute au mauvais contrôle de la phosphorémie.

Devant la recrudescence des douleurs osseuses et l'augmentation de la PTH, le traitement par UN ALFA Injectable est interrompu : la parathyroïdectomie est réalisée ; elle permet d'enlever quatre glandes hyperplasiques.

Ce patient peut maintenant envisager une nouvelle greffe rénale.

2^{ème} OBSERVATION :

Madame Le D. : Patiente âgée de 66 ans, hémodialysée en janvier 1979 à la suite d'une insuffisance rénale d'origine indéterminée. Elle est dialysée trois fois quatre heures par semaine sur dialyseur capillaire CT 110 avec bain bicarbonate.

En février 1986, Mme Le D. a subi une parathyroïdectomie totale avec implantation d'une quinzaine de fragments au niveau du long supinateur droit à la suite d'une hyperparathyroïdie secondaire.

En janvier 1989, soit 3 ans plus tard, la patiente se plaint de temps en temps de douleurs articulaires. Le dosage de PTH

aux deux bras montre des chiffres très élevés : 1030 ng/ml à droite, 550 ng/ml à gauche (pour une normale comprise entre 20 et 90 ng/ml).

Une nouvelle intervention est alors envisagée pour ablation des greffons. Elle n'est réalisée qu'en septembre 1989, soit 8 mois plus tard, à cause des hésitations de la patiente. Il n'est retrouvé, lors de l'intervention, que dix greffons sur les quinze implantés en 1986. Les douleurs disparaissent rapidement et la PTH chute à 160 pg/ml pour une normale comprise entre 10 et 55 pg/ml. Le traitement est alors de deux comprimés de UN ALFA 0,25 µg par jour.

En décembre 1990, soit 1 an environ après l'ablation des greffons, la patiente se plaint à nouveau du rachis cervical et des épaules. Les clichés montrent une déminéralisation diffuse. Le métabolisme phospho-calcique est très perturbé avec une hyperphosphorémie à 3,30 mmol/l et une calcémie à 2,20 mmol/l. La PTH est alors à 240 pg/ml. Malgré le traitement par le UN ALFA per os, on observe la reprise de l'hyperparathyroïdie due à la réactivation des cinq greffons non retrouvés en septembre 89. La PTH atteint en octobre 91, 420 pg/ml puis 500 pg/ml en juin 92.

En juin 92, on décide de remplacer le UN ALFA per os par le UN ALFA INJECTABLE.

Les doses de UN ALFA Injectable sont progressivement augmentées 9 µg par semaine. L'administration de Carbonate de Calcium est d'emblée de 80 g par semaine (trois sachets de CALCIDIA par jour).

La calcémie est bien contrôlée le premier mois puis apparaît une hyperphosphorémie suivie peu de temps après d'une hypercalcémie qui nous oblige à diminuer la dose de UN ALFA Injectable et de Carbonate de Calcium pour éviter l'apparition de calcifications des tissus mous.

Dès le début du traitement, les phosphatases alcalines et la PTH diminuent mais la baisse des doses de UN ALFA entraîne une nouvelle augmentation de la PTH. IL est alors décidé d'arrêter le UN ALFA INJECTABLE.

3^{ème} OBSERVATION :

Monsieur LE N. : Patient âgé de 70 ans, pris en charge en hémodialyse en avril 1990 à la suite d'une néphro-angiosclérose. Il présente par ailleurs une maladie osseuse de Paget localisée au fémur droit.

La stratégie de dialyse est de 3 fois 4H 30 par semaine sur BIOSPAL 3000 et bain bicarbonate.

A sa prise en charge en hémodialyse, Monsieur Le N. présentait une hyperparathyroïdie modérée à 234 pg/ml associée à une hyperphosphorémie. Il était alors traité par HYDROXYDE D'ALUMINE (2 à 3 g par jour) et CALCIDIA (un sachet par jour).

En mars 1991, soit au bout d'une année de dialyse, l'hyperparathyroïdie s'aggrave (PTH : 324 pg/ml). Le traitement par HYDROXYDE D'ALUMINE est maintenu à 3 g/jour. Dans le même temps, la calcémie devenant très importante (2,80 mmol/l), il est décidé de dialyser Monsieur Le N. avec un bain appauvri en calcium (1,5 mmol/l).

En octobre 1991, soit six mois plus tard le dosage de parathormone atteint 400 pg/ml. On envisage une parathyroïdectomie qui est récusée par le chirurgien à cause de problèmes cardiaques à type d'arythmie et d'obésité (cou très court). Dans le même temps, la calcémie diminue à la suite d'un traitement par CIBACALCINE Injectable à raison de trois injections par semaine pendant un mois.

En février 1992, soit six mois plus tard, la parathyroïdectomie est réalisée. On ne retrouvera, lors de l'intervention, que deux glandes parathyroïdes hyperplasiques. Dans le mois suivant l'intervention, le dosage de la PTH diminue à 300 pg/ml mais réaugmente rapidement pour atteindre 440 pg/ml un mois plus tard.

C'est alors qu'est envisagé le traitement par UN ALFA INJECTABLE, qui débute en mai 1992.

Les doses de UN ALFA INJECTABLE et de CARBONATE DE CALCIUM sont augmentées progressivement selon le protocole.

La calcémie reste correcte pendant les quatre premières semaines de traitement mais dès la cinquième semaine, on observe l'apparition d'une hypercalcémie. En raison d'un mauvais contrôle de l'hypercalcémie et de l'hyperphosphorémie, nous sommes contraints d'abaisser les doses de UN ALFA INJECTABLE à 3 µg par semaine.

Depuis le début du traitement, on observe une diminution régulière des phosphatases alcalines et de la parathormone qui est actuellement à 100 pg/ml. Devant ces résultats encourageants le traitement est poursuivi.

CONCLUSION

- **La tolérance** du traitement a été bonne pour les trois patients. Aucune manifestation allergique n'a été signalée.
- **L'efficacité** semble satisfaisante les quatre premières semaines, avec un abaissement rapide des taux de la parathormone et des phosphatases alcalines en utilisant de fortes doses de UN ALFA.

Par la suite, le traitement devient plus difficile à adapter en raison de la survenue d'une hypercalcémie et d'une hyperphosphorémie. Il est souvent nécessaire de diminuer les doses de UN ALFA ce qui entraîne un échappement de la parathormone. (En effet, il existe une action dose dépendante du UN ALFA sur la sécrétion de parathormone).

- **Les indications** : nous pensons que ce traitement doit être réservé à des hyperparathyroïdies modérées, bien avant le stade de la parathyroïdectomie. Lorsque les taux circulants de parathormone sont supérieurs à 500 pg/ml, l'intervention chirurgicale est nécessaire.
- **Combien de temps**, faut-il traiter les patients ? Nous n'avons pour l'instant qu'un recul de 4 mois. L'objectif du traitement est d'obtenir un taux normal ou subnormal de parathormone puis d'envisager un traitement d'entretien par les formes orales de UN ALFA ou de CALCITRIOL.

BRANDI au DANEMARK a réalisé une étude à plus long terme :

- 30 patients ont un recul de 10 mois de traitement
- 9 patients ont un recul de 14 mois
- 6 patients ont un recul de 2 ans.

La parathormone se normalise :

- pour 73% après six mois de traitement
- pour 78% après dix mois de traitement
- pour 85% après deux ans de traitement

FOURNIER à AMIENS entreprend actuellement une étude sur trois ans sur des patients présentant une hyperparathyroïdie modérée avec un taux de parathormone à 300 pg/ml.

Tous sont d'accord sur le mode d'utilisation du UN ALFA : dose maximale de 4 µg après chaque dialyse puis diminution progressive de 1 à 2 µg. Bain appauvri en calcium : 1,25 mmol/l. Utilisation de fortes doses de sels de calcium pour contrôler l'hyperphosphorémie.