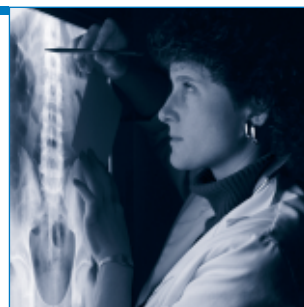


# Quoi de neuf ? Un nouveau médicament : le RENAGEL \*



Docteur J.-M. BEAUD - Association E.C.H.O. - 44 - NANTES

\* RENAGEL - GENZYME S.A. - Cergy-Pontoise - France

Le maintien de l'équilibre phosphocalcique est un but essentiel et difficile à atteindre lors du traitement à long terme de l'insuffisance rénale chronique terminale.

L'espoir de limiter les apports alimentaires quotidiens en phosphore à l'aide d'un nouveau médicament, le RENAGEL, sans effet néfaste lié à sa composition, offre de nouvelles chances d'améliorer la qualité et l'espérance de vie des patients.

Pour bien comprendre l'importance et l'enjeu de ce nouveau traitement, il est utile de rappeler les données physiologiques et physio-pathologiques du métabolisme du phosphore, qui mettront en évidence le progrès que le RENAGEL représente.

## DONNÉES PHYSIOLOGIQUES DU MÉTABOLISME DES PHOSPHATES MINÉRAUX

Phosphore minéral du plasma (adulte) :  
40 mg/L, soit 1.3 mmol /L

Phosphore alimentaire :

1 500 mg /24 H, soit 48 mmol /24 H

Phosphore fécal :

600 mg /24 H, soit 19 mmol /24 H

Phosphore urinaire :

900 mg /24 H, soit 29 mmol /24 H

Phosphore total : 550 g

Phosphore extra-cellulaire : 500 mg

Le phosphore est essentiellement cellulaire. L'excrétion fécale est une part importante de l'excrétion totale.

L'absorption intestinale est majorée par la Vitamine D.

## CONSÉQUENCES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE L'HYPER- PHOSPHORÉMIE CHEZ LES PATIENTS INSUFFISANTS RÉNAUX AU STADE TERMINAL

L'hyperphosphorémie est un facteur essentiel de l'hyperparathyroïdisme

secondaire et de la formation de calcifications au niveau des tissus mous. De plus, elle interfère avec le traitement par CALCITRIOL.

### PHOSPHORE ET PARATHORMONE

L'hyperphosphorémie aggrave l'hyperparathyroïdisme par stimulation directe de la prolifération des cellules parathyroïdiennes et de la sécrétion de PTH.

L'hyperparathyroïdisme aggrave l'hyperphosphorémie en majorant la lyse osseuse.

### PHOSPHORE ET VITAMINE D

L'hyperphosphorémie diminue la synthèse déjà réduite du Calcitriol et, donc, diminue l'absorption intestinale du Calcium et la mobilisation du Calcium osseux, ainsi que la concentration du Calcium ionisé, qui stimulera la sécrétion de Parathormone.

L'hyperphosphorémie diminue l'inhibition de la Parathormone induite par le Calcitriol, ce qui est une cause usuelle d'échec du traitement de l'hyperparathyroïdisme par le Calcitriol.

### PHOSPHORE ET CHÉLATEURS CONTENANT DU CALCIUM

Le traitement de l'hyperphosphorémie par les chélateurs du phosphore contenant du Calcium (Carbonate de Calcium...) entraîne une charge calcique de l'organisme, qui peut être aggravée par la Vitamine D associée (par augmentation de l'absorption intestinale de Calcium), susceptible de majorer la calcification des tissus mous.

### L'HYPERPARATHYROIDIE LIÉE À L'HYPERPHOSPHORÉMIE

L'hyperparathyroïdisme, très liée à l'hyperphosphorémie, devient un facteur de risque indépendant qui augmente le Calcium cytosolique, entraînant une inhibition de l'oxydation mitochondriale et de la production d'Adénosine Tri-Phosphate, ainsi qu'une accumulation de Calcium intracellulaire.

Une corrélation a été établie entre cette hyperparathyroïdisme et la fraction d'éjection du ventricule gauche, l'épaisseur de la paroi artérielle, la fibrose myocardique interstitielle, la diminution du taux de triglycéride-lipase et la diminution du taux de lipoprotéine-lipase.

### CALCIFICATION DES TISSUS MOUS

C'est un facteur important de morbidité et de mortalité, corrélé aux taux de Phosphore, de Parathormone, au produit phosphocalcique, mais aussi aux nombres d'années de dialyse, à l'âge et à l'ancienneté de l'hypertension artérielle.

On peut distinguer les calcifications :

- **métastatiques** (tissu normal, produit phosphocalcique augmenté),
- **dystrophiques** (tissu lésé, produit phosphocalcique normal), faisant intervenir les taux de Calcium intracellulaire,
- **non cardiaques** : aorte abdominale, carotides, fémorales, pulmonaires, artérielles...
- **cardiaques** : myocarde, péricarde, voies de conduction, valve mitrale et aortique, carotides et leurs conséquences : troubles du rythme, troubles de la conduction, sténose ou insuffisance aortique et mitrale, dysfonction ventriculaire gauche, insuffisance cardiaque, ischémie (angor, infarctus...),
- de la **calciphylaxie** (artériopathie urémique calcifiée), avec livedo, ischémie, nécrose du tissu adipeux, ulcération nécrotique, gangrène...

### AUGMENTATION DU RISQUE RELATIF DE DÉCÈS

L'augmentation du risque relatif de décès a été corrélée à l'hyperphosphorémie, pour un taux de phosphore supérieur à 65 mg /L, soit 2 mmol /L, et un produit phosphocalcique supérieur à 7 200 mg<sup>2</sup> /L<sup>2</sup>, soit 5.8 mmol<sup>2</sup> /L<sup>2</sup>.

Les nouvelles normes proposées pourraient être les suivantes :

- calcémie : 92 - 96 mg /L, soit 2.3 - 2.4 mmol /L

- phosphorémie : < 55 mg /L, soit 1.7 mmol /L

- phosphore x calcium : < 5 500 mg<sup>2</sup> /L<sup>2</sup>, soit 4.4 mmol<sup>2</sup> /L<sup>2</sup>

- PTH : 100 - 200 pg /ml

## CONTRÔLE DE LA PHOSPHORÉMIE

Le contrôle de la phosphorémie est le facteur essentiel de l'équilibre phosphocalcique. Il n'était qu'imparfaitement réalisé par les médicaments antérieurs (apport de Calcium, apport d'Aluminium).

## LE RENAGEL

Le RENAGEL (Sevelamer Hydrochloride) est un nouveau composé, dont les propriétés représentent un progrès considérable.

C'est un chélateur du phosphore dans la lumière digestive. Il doit donc être pris en cours de repas. Il n'est pas absorbé par l'intestin.

Sa tolérance est bonne.

Son efficacité est quantifiable (1 g de RENAGEL peut lier 5 mmol de Phosphore, donc 1 gélule, soit 0.4 g, peut lier 2 mmol de phosphore) et elle est prouvée.

Il ne contient ni Aluminium, ni Calcium. Il n'y a pas d'interférence médicamenteuse actuellement reconnue, mais ce point doit être surveillé.

Il permet l'association de Calcium et de Vitamine D, pour contrôler l'hyperparathyroïdie.

Il a un effet bénéfique sur le profil lipidique, par la diminution du cholestérol, du LDL-cholestérol, par l'augmentation du HDL-cholestérol par la fixation des acides biliaires. Cependant, il pourrait réduire l'absorption intestinale des Vitamines A, D, E.

Mais, si l'hyperphosphorémie est liée à une hyperparathyroïdie très importante (hyperphosphorémie liée à la lyse osseuse, plus qu'à l'absorption intestinale de Phosphore), la parathyroïdectomie sera difficilement évitable.

Enfin, la prévention de l'hyperparathyroïdie ou d'une surcharge calcique justifiera probablement son utilisation au stade de pré-dialyse.

## CONCLUSION

**On peut espérer diminuer la morbidité et la mortalité des insuffisants rénaux par un contrôle approprié de la charge phosphorée de manière indépendante.**

**L'hyperphosphorémie liée à l'hyperparathyroïdie constituée et non contrôlable continuera probablement de nécessiter une parathyroïdectomie.**

**La prévention de l'hyperphosphorémie et de l'hyperparathyroïdie justifiera probablement l'utilisation du RENAGEL au stade pré-dialyse.**

## BIBLIOGRAPHIE

Llach F.

Hyperphosphatemia in end stage renal disease patients : pathophysiological consequences

Kidney Int 1999 ; 56 : 531 - 537

Slatopolsky E., Brown A., Dusso A.

Role of Phosphorus in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism

Am J Kidney Dis 2001 ; 37 : 554 - 557

Block G.A., Port M.D.

Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients : recommendations for a change in management.

Am J Kidney Dis 2000 ; 35 : 1226 - 1237

Goodman W.G., Goldin J., Knizon B.

Coronary artery-calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis

N Engl J Med 2000 ; 342 : 1478 - 1483

Block G.A., Hulbert-Shearon T.E., Levin M.S.

Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients : a national study

Am J Kidney Dis 1998 ; 31 : 607 - 617

London G.A., Pannier B., Marchais S.J.

Calcification of the aortic valve in the dialysed patient

J Am Soc Nephro 2000 ; 11 : 778 - 783

Ribeiro S., Ramos A., Brandao A.

Cardiac valve calcification in haemodialysis patients : role of calcium - phosphate metabolism

Nephrol Dial Transplant 1998 ; 13 : 2037 - 2040

Chertow G.M., Buske S.K., Lazany J.M.

Polyallylamine hydrochloride (Renagel) : a non calcemic phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic renal failure

Am J Kidney Dis 1997 ; 29 : 66 - 71

Slatopolsky E.A., Burke S.K., Dillou M.A.

Reangel, a non absorbed calcium and aluminium-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone

Kidney Int 1999 ; 55 : 299 - 307

Baumelou A., Guiberteau R.

Le sevelamer, un nouveau chélateur du phosphore sans calcium ni aluminium

Séminaires d'Uro-Néphrologie 196 - 200