

# LES NOUVELLES CIBLES BIOLOGIQUES DU MÉTABOLISME MINÉRAL ET OSSEUX SELON LES KIDNEY DISEASE : IMPROVING GLOBAL OUTCOMES

par

G. JEAN\*

## INTRODUCTION

Les recommandations des *Kidney Disease Outcomes Quality Improvement* (KDOQI) du métabolisme minéral et osseux de l'insuffisant rénal chronique ont été publiées en octobre 2003 [1]. Ces recommandations ont constitué depuis lors un guide pour les néphrologues, mais aussi un référentiel international pour les différents registres et les études prospectives. Ces KDOQI étaient constitués de cibles biologiques, censées améliorer la morbidité des patients, et d'arbres décisionnels permettant d'atteindre ces cibles. Les KDOQI ont fait l'objet de nombreuses critiques depuis leur publication : ils avaient été conçus par et pour des Nord-Américains, il y avait de nombreux partis pris non basés sur l'évidence, et enfin ces recommandations étaient devenues obsolètes à la lumière des récentes publications et des nouvelles thérapeutiques disponibles.

Les recommandations des *Kidney Disease : Improving Global Outcomes* [2] ont réuni un panel d'experts internationaux avec l'ambition d'unifier l'ensemble des recommandations existantes dans les différents pays. La parution en août 2009 d'un

\* Centre de Rein Artificiel, 42 avenue du 8 mai 1945, 69160 Tassin la Demi-Lune, France.

TABLEAU I. – LES ANCIENNES CIBLES DES KDOQI ET LES NOUVELLES CIBLES DES KDIGO.

| CIBLES     | CALCÉMIE   | PHOSPHATÉMIE                       | PTH  | Ca × P                    |
|------------|--|------------------------------------|--|---------------------------|
| KDOQI 2003 | Références du laboratoire (2,1-2,5 mmol/l) mais plutôt 2,1-2,37 mmol/l | 1,13-1,78 mmol/l                   | 150-300 pg/ml  | < 4,4 mmol <sup>2/2</sup> |
| KDIGO 2009 | Références du laboratoire (2,1-2,5 mmol/l)                             | Vers les références du laboratoire | 2-9 fois la limite supérieure de la trousse utilisée | Plus de cible             |

numéro spécial de *Kidney International* consacré aux recommandations du groupe d'experts des KDIGO pour la prise en charge des anomalies du métabolisme minéral et osseux était donc très attendue [2] (Tableau I).

Nous avons choisi de limiter notre réflexion à l'analyse des cibles biologiques les plus sensibles concernant les patients au stade 5D (dialyse) : la phosphatémie, la calcémie et la concentration sérique d'hormone parathyroïdienne (PTH). La séparation de ces trois paramètres est cependant artificielle, car leur régulation est fortement intriquée et toute tentative de modification de l'un peut retentir sur les autres. Nous avons rajouté deux paramètres biologiques dont la surveillance est recommandée par les KDIGO : les phosphatases alcalines (PAL) et la 25(OH)vitamine D. Nous avons comparé les anciennes cibles des KDOQI et les nouvelles des KDIGO quant à leur niveau de preuve, mais surtout à leurs conséquences sur la prise en charge des patients dialysés.

## NOUVELLE CIBLE DE LA PHOSPHATÉMIE

La précédente cible des KDOQI pour la phosphatémie était de 1,13 à 1,78 mmol/l (3,5-5,5 mg/dl) (*Evidence*), alors que la nouvelle cible des KDIGO est de « tendre vers » les bornes normales du laboratoire (0,81-1,45 mmol/l ou 2,5-4,5 mg/dl) (2C ; Tableau II).

Chez le patient dialysé, chaque valeur de phosphatémie pré-dialytique peut être le reflet d'au moins quatre types de phénomènes [3] :

- la quantité de phosphore ingéré avec l'alimentation, qui peut être évaluée par les enquêtes alimentaires, mais également par la mesure du *protein-catabolic rate* (nPCR) puisque les phosphates sont essentiellement présents dans les protéines [4] ;
- la quantité de phosphore absorbé, dépendant en partie de la calcitriolémie [5] et de l'efficacité de la chélation [6] ;

- la quantité de phosphore épuré par la dialyse et par la fonction rénale résiduelle. L'épuration du phosphore dépend de la clairance, de la durée et de la fréquence des séances [7]. En dialyse conventionnelle, cette épuration est réputée insuffisante pour assurer un bilan neutre avec des apports protéiques recommandés (> 1,1 g/kg/j) [8] ;

- enfin, il existe probablement un transfert de phosphore à partir des compartiments cellulaires et osseux qu'il est difficile de mesurer. Théoriquement, il y a un risque d'hyperphosphatémie en cas de renouvellement osseux accéléré, comme dans

TABLEAU II. – Nomenclature pour le niveau d'évidence des recommandations [2].

*Niveau 1* : recommandation valable pour la majorité des patients

*Niveau 2* : simple suggestion pour une situation pouvant être traitée avec différentes approches thérapeutiques

*Qualité de l'évidence* : de A (très proche de la vérité) à D (très incertain)

Certaines recommandations n'ont pas été qualifiées d'un niveau d'évidence si elles sont basées sur le bon sens ou des habitudes largement acceptées

l'hyperparathyroïdie (HPT), témoignant d'une sortie du phosphore osseux par un découplage d'activité ostéoclastes/ostéoblastes et, en cas de renouvellement osseux très ralenti (os adynamique), par l'absence d'incorporation du phosphore dans l'os.

En pratique, la phosphatémie peut être essentiellement modifiée par la prise de chélateurs dont l'efficacité dépend de l'observance, du moment de leur prise et de leur posologie. Cependant, il convient d'évaluer systématiquement les apports nutritionnels, la qualité de la dialyse et le renouvellement osseux par les mesures de PTH et des marqueurs osseux.

Concernant le dosage de la phosphatémie, les problèmes sont essentiellement pré-analytiques et ils sont de deux ordres :

- le problème, non résolu par les KDOQI et les KDIGO, qui est celui du jour de la semaine du prélèvement sanguin, la phosphatémie étant plus basse en milieu de semaine par rapport à une séance suivant la période de 3 jours sans dialyse [9] ;
- le problème plus général de l'heure du prélèvement, surtout pour les patients qui dialysent en milieu de journée ou le soir, car il existe un cycle nyctéméral physiologique qui est modifié par la dialyse [10].

Chez le patient insuffisant rénal chronique, l'hyperphosphatémie a été associée à la mortalité [11], à la concentration sérique de FGF23 [12], à l'hyperparathyroïdie (HPT) in vitro [13] et aux calcifications vasculaires chez l'animal [14,15].

Pour définir ces cibles pour les patients au stade 5D, les KDOQI s'étaient basés sur les résultats d'études observationnelles comme celles de G. Block et coll. montrant, à partir d'une large cohorte nord-américaine, l'existence d'une surmortalité pour des valeurs de phosphatémie supérieures à 1,8 mmol/l [16]. Cette cible de phosphatémie a été considérée comme basée sur l'évidence malgré le faible risque pour la zone 1,8-2,1 mmol/l (+ 2 p. 100 de risque de mortalité), la surmortalité ne devenant vraiment significative qu'à partir de 2,5 mmol/l (+ 39 p. 100). Ces données ont été confirmées depuis par d'autres observatoires avec des zones de surmortalité pour des phosphatémies inférieures à 1 mmol/l et supérieures à 2 mmol/l et dans lesquelles l'incidence de l'hyperphosphatémie supérieure à 1,78 mmol/l variait de 45 à 70 p. 100 [17, 18]. Plus récemment, à partir de données françaises (Photograph), D. Fouque et coll. ont montré que l'hyperphosphatémie (> 1,78 mmol/l) n'est pas associée à la mortalité contrairement à l'hypophosphatémie (< 1,1 mmol/l) [19]. Cette surmortalité associée aux valeurs basses de la phosphatémie était connue par les KDOQI [16] et, même si cette valeur basse reflétait probablement une carence nutritionnelle, elle avait justifié la définition d'une borne inférieure de sécurité à 3,5 mg/l (1,13 mmol/l) qui n'a pas été retenue par les KDIGO.

Contrairement aux KDOQI, la recommandation des KDIGO pour le phosphore n'est qualifiée que d'un faible niveau (2D) en l'absence d'étude d'intervention permettant de définir une zone de phosphatémie optimale basée sur des critères de mortalité. La formule « tendre vers la normalité » trahit la difficulté d'obtenir un consensus des experts. Le message est un peu plus détaillé dans le texte des KDIGO dans lequel on peut comprendre que, si l'hyperphosphatémie est modérée entre 1,5 et 1,8 mmol/l avec un traitement chélateur déjà conséquent, on considère que l'on ne doit pas aller plus loin. En revanche, un patient dans cette zone de phosphatémie et sans traitement doit être traité pour « tendre vers » les valeurs normales.

L'avantage théorique de ces cibles de normalité pour le phosphore serait de diminuer la mortalité cardiovasculaire en rapport avec les calcifications cardiovasculaires, elles-mêmes favorisées par l'hyperphosphatémie. Dans la population générale, il a été rapporté une relation entre la phosphorémie, même dans les limites « normales », et les événements cardiovasculaires [20]. Cependant, nous ignorons encore si ces calcifications sont associées à ou responsables de la mortalité cardiovasculaire et si le contrôle de la phosphatémie (à quel niveau et avec quel type de chélateur ou de dialyse ?) permettrait de diminuer cette mortalité. On peut certainement juger de l'insuffisance des observatoires, mais ils ont tous montré qu'une phosphatémie inférieure à 1 mmol ou supérieure à 2,2 mmol/l était associée à un mauvais pronostic. Alors, pourquoi avoir choisi cette cible normale (0,81 à 1,45 mmol/l) qui croise la zone de surmortalité des phosphatémies basses ? La surmortalité associée aux phosphatémies inférieures à 1,1 mmol/l étant probablement liée à la dénutrition [19], il convient, en pratique courante, « d'ajuster » ces valeurs de phosphatémies aux paramètres nutritionnels, comme dans les grands observatoires. Enfin, il existe un risque théorique pour des phosphatémies inférieures à 0,9 mmol/l en pré-dialyse et inférieures à 0,4 mmol/l après la séance avec des conséquences neuromusculaires, hématopoïétiques et osseuses comme l'ostéomalacie [21].

## NOUVELLE CIBLE DE LA CALCÉMIE

L'ancienne cible des KDOQI était la normalité du laboratoire entre 2,1 et 2,5 mmol/l (8,4-10 mg/dl) (*Evidence*) avec, « si possible », une zone basse plus favorable de 2,1-2,37 mmol/l (8,4-9,5 mg/dl) (*Opinion*), en utilisant des formules de correction pour l'albumine. La nouvelle cible des KDIGO est la norme du laboratoire pour la calcémie totale (2D ; voir Tableau II).

Le calcium sanguin, encore plus que la phosphatémie, est un mauvais reflet du calcium de l'organisme ( $\approx$  100 p. 100). Dans le sérum, le calcium actif et régulé (calcium ionisé) représente 40-50 p. 100 de la calcémie totale. Le reste du calcium est fixé à l'albumine et à des anions. En cas d'hypoalbuminémie, la part relative du calcium ionisé augmente et la mesure de la calcémie totale le sous-estime. Pour pallier ce biais, les KDOQI avaient recommandé de calculer la calcémie corrigée pour l'albumine à partir de deux formules différentes. Ces formules ont été largement diffusées et utilisées dans les registres et la plupart des études. Depuis, plusieurs publications ont fait état de l'inutilité de ces formules de corrections chez l'insuffisant rénal chronique, et même de la surestimation de la calcémie [22]. L'influence du type de dosage de l'albumine rajoute encore à la confusion [23]. Les KDIGO n'ont

pas pris une position bien claire en ne recommandant pas leur abandon étant donnée leur intégration dans la plupart des observatoires et cohortes actuelles. Il semble cependant que la cible recommandée par les KDIGO pour la calcémie soit celle de la calcémie totale. La mesure de la calcémie ionisée, qui est plus chère et de réalisation difficile, peut être prescrite en cas de doute sur la valeur de la calcémie totale.

Lors de la parution des KDOQI en 2003, il n'y avait pas de donnée pouvant étayer leur parti pris en faveur d'une cible de calcémie entre 2,1 et 2,37 mmol/l. Cette cible basse de calcémie représentait un moyen simple d'abaisser le produit  $Ca \times P$ . Depuis, plusieurs cohortes ont montré une relation entre une calcémie élevée et la mortalité des dialysés avec une limite supérieure variant, selon les études, de 2,38 mmol/l [24], à 2,52 [9] ou 2,6 [17] et jusqu'à 2,85 mmol/l [18]. L'hypocalcémie inférieure à 2 mmol/l a également été associée à une surmortalité [9, 17]. Cependant, il s'agissait de calcémies corrigées pour l'albumine dont les valeurs sont plus élevées en raison de l'hypoalbuminémie fréquemment observée chez les patients dialysés.

Nous sommes donc passés d'une cible basse de calcémie basée sur l'opinion des experts avec une mesure de calcémie corrigée souvent erronée et des résultats de survie discutables, à une cible de normalité de la calcémie totale qui représente encore une fois un aveu d'impuissance devant l'absence de donnée évidente. L'abandon de la correction de la calcémie par l'albumine et l'élargissement de la fourchette recommandée vont s'accompagner d'une augmentation du pourcentage de patients dans les cibles par un simple effet mécanique. Le problème reste qu'à l'intérieur de cette « normalité », qui semble améliorer la survie dans les études observationnelles, la calcémie doit toujours être interprétée en fonction des valeurs de la phosphatémie, de la PTH, des PAL et de la 25(OH)vitamine D.

La vraie question est peut-être dans ce dernier point : comment la calcémie est-elle régulée et comment le néphrologue peut-il la modifier ? Chez le sujet sain, la calcémie ionisée est très finement régulée par le couple PTH-calcitriol qui agit essentiellement sur la mobilisation de la réserve de calcium osseux et l'absorption digestive du calcium alimentaire. Chez le patient dialysé, cette régulation est perturbée, notamment par la résistance osseuse à la PTH et la diminution de production rénale endocrine de calcitriol mais, malgré cela, la PTH garde un rôle central dans cette régulation. Chaque diminution de la balance calcique sera compensée par une stimulation de la PTH et inversement. Chaque valeur de calcémie doit donc être interprétée selon la valeur de PTH réalisée au même moment.

### **Interprétation de la calcémie en fonction de la PTH**

- Une hypercalcémie avec une PTH basse doit faire évoquer un excès vitamino-calcique, le traitement consiste à diminuer ces apports.
- Une hypercalcémie avec une PTH élevée doit faire suspecter une HPT tertiaire et prescrire un calcimimétique ou une PTX en cas d'échec ou d'intolérance.
- Une hypocalcémie avec une PTH élevée justifie une augmentation des apports vitaminocalciques. L'objectif est ici de normaliser la PTH et le renouvellement osseux.
- Une hypocalcémie avec une PTH basse témoigne d'une hypoparathyroïdie anatomique ou fonctionnelle et doit être corrigée avec précaution. L'objectif est ici de se contenter d'une calcémie à la limite inférieure de la normale afin de ne pas générer une sur-freination.

## NOUVELLE CIBLE DE LA PARATHORMONE

L'ancienne cible de la PTH pour les KDOQI était de 150 à 300 pg/ml (*Evidence*). La nouvelle cible est entre 2 à 9 fois la limite supérieure de la trousse de dosage utilisée (2C ; voir Tableau II). Il est recommandé de mettre en place des mesures correctives dès que les valeurs tendent à s'approcher de ces limites afin de ne pas les franchir.

La PTH est synthétisée sous la forme d'une protéine de 84 acides aminés qui est ensuite clivée en différents fragments C-, N- et médio-terminaux qui ont des activités biologiques différentes. Le dosage de la PTH intacte, dite de deuxième génération, ne fait pas la différence entre ces fragments, car il reconnaît à la fois les fragments C- et N-terminaux [25]. Le fragment C-terminal, dit aussi PTH 7-84, s'accumule en cas d'IRC et serait responsable d'une inhibition de la résorption osseuse, notamment en cas d'hypercalcémie [26]. Le dosage de PTH de 3<sup>e</sup> génération, dit aussi « *whole PTH* » spécifique du fragment actif 1-84, a été décevant et ne semble pas améliorer le diagnostic du renouvellement osseux en cas d'IRC [27]. La PTH est synthétisée et sécrétée lors d'une hypocalcémie (régulation immédiate), d'une baisse de la calcitriolémie (à moyenne terme) et, directement ou indirectement par le FGF-23, en cas d'hyperphosphatémie (régulation à plus long terme). La plupart des études prises en compte par les KDOQI avaient été réalisées dans les années 1990 en utilisant la trousse Nichols Allegro de 2<sup>e</sup> génération qui n'est plus disponible. À l'heure actuelle, de nombreuses trouses sont proposées aux laboratoires d'analyses et, qu'elles soient de 2<sup>e</sup> ou de 3<sup>e</sup> génération, elles ne donnent pas des résultats correspondant à ceux de la trousse Nichols Allegro, référence des KDOQI. Les KDIGO recommandent donc de continuer d'utiliser en routine les dosages de 2<sup>e</sup> génération en se référant à la zone de normalité de la trousse, en sachant que la plupart des trouses disponibles n'ont pas fait l'objet de validation histologique chez les patients insuffisants rénaux.

Enfin, il persiste des variations pré-analytiques dépendant du type de tube utilisé, de la mesure sur sérum ou plasma et de la température du prélèvement [28].

La construction de cette cible des KDOQI (150-300 pg/ml) avait été le résultat d'un artifice statistique avec une analyse utilisant la technique *Receiver operating characteristic (ROC) analysis*, réalisée à partir de cinq différentes études histologiques. La valeur de PTH seuil retenue pour le diagnostic d'ostéopathie adynamique était inférieure à 60 pg/ml, et supérieure à 150-200 pg/ml pour le diagnostic d'HPT. On peut se demander alors pourquoi cette cible de PTH de 150-300 pg/ml avait été retenue avec un si bon niveau d'évidence. L'argument des auteurs était que l'os adynamique pouvait favoriser les calcifications vasculaires, d'après l'étude de G. London et coll. [29], et qu'il fallait s'éloigner de la zone basse de PTH pour mieux prévenir l'apparition de ces calcifications.

Le message des KDIGO est que, plus qu'une valeur unique, la tendance évolutive des valeurs de PTH doit conduire à un changement thérapeutique. Par ailleurs, la PTH n'étant pas un marqueur osseux, d'autres éléments doivent être pris en compte pour faire un diagnostic, la biopsie osseuse restant toujours indiquée en cas d'incertitude. Les KDIGO se sont basés sur la publication récente d'une étude montrant qu'il existait encore des formes histologiques d'ostéopathie adynamique pour des valeurs de PTH supérieures à 300 pg/ml et probablement jusqu'à des valeurs de 450 pg/ml. Cette même étude a aussi confirmé qu'il existait des HPT pour des valeurs de PTH inférieures à 150 pg/ml [30]. L'intérêt de cette publication a surtout

été de rappeler que la PTH n'est pas un marqueur fiable du renouvellement osseux. Il y a plusieurs raisons. Le tissu osseux possède une inertie et une vitesse de modification dont l'échelle est probablement en semaines ou en années [31]. La PTH a une cinétique très rapide de quelques minutes et une valeur de PTH prise isolément a peu de chance, sauf dans ces valeurs extrêmes, de représenter l'état osseux. La plupart des études d'histologies osseuses des années 1980-1990 ont été réalisées chez des patients ayant reçu des chélateurs contenant de l'aluminium qui se dépose dans le tissu osseux favorisant l'ostéomalacie aluminique. Les différentes trousse de PTH ne mesurent pas les mêmes fragments de PTH. Le rapport entre la PTH et la calcémie doit toujours être pris en compte : les HPT avec une calcémie élevée ont des valeurs de PTH plus basses que celles des HPT associées avec une calcémie normale ou basse [32]. Ce rapport est déterminé par le « *set-point* » calcium-PTH qui reflète la sensibilité des cellules parathyroïdiennes au calcium.

Ces cibles de PTH ont également tenu compte des critères de survie et les registres observationnels ont rapporté un risque accru de mortalité en relation avec des valeurs hautes de PTH variant de 400 pg/ml [33] à plus de 600 pg/ml [17, 24]. La plupart de ces cohortes s'étaient basées sur une ou deux valeurs de PTH et le problème de l'absence d'uniformité des trousse de dosage n'est pas résolu. Il n'y a bien sûr aucune étude d'intervention montrant un avantage d'une zone de PTH sur ces critères de survie. Ces nouvelles cibles de PTH élargies vont recouvrir la grande majorité des situations. À l'intérieur de cette zone recommandée, toutes les formes d'ostéopathies peuvent se rencontrer. En pratique courante, la PTH ne peut être un marqueur osseux suffisant et le diagnostic ne pourra se faire qu'en intégrant les données évolutives de la PTH mais aussi de la calcémie, de la phosphatémie, des PAL (osseuses) et la 25(OH)vitamine D. Le Tableau III montre trois configurations biologiques possibles avec une même valeur de PTH pouvant correspondre à trois typologies osseuses différentes en fonction des valeurs de PAL osseuses et de calcémie.

Une fois le diagnostic du renouvellement osseux établi par des moyens biologiques ou histologiques, les possibilités thérapeutiques sont décrites d'une façon générale dans les KDIGO :

– en cas d'augmentation de la PTH, il faut d'abord corriger une carence en 25(OH)D, une hyperphosphatémie et une balance calcique négative. Ensuite, selon le profil biologique, le choix de première intention se fera entre les dérivés actifs de la vitamine D et les calcimimétiques en cas de phosphatémie et surtout de calcémie élevée ;

TABLEAU III. – EXEMPLE D'INTERPRÉTATIONS POSSIBLES DE BILANS BIOLOGIQUES COMPORTANT LA MÊME VALEUR DE PTH EN FONCTION DES AUTRES PARAMÈTRES.

|  | CALCÉMIE<br>MMOL/L | PHOSPHATÉMIE<br>MMOL/L | PTH<br>PG/ML | 25(OH)D<br>NMOL/L | PAL OSSEUSES<br>MG/L |
|--|--------------------|------------------------|--------------|-------------------|----------------------|
| Hyperparathyroïdie<br>secondaire modérée | 2,15               | 1,7                    | 300          | 12                | 27                   |
| Os adynamique                            | 2,5                | 1,4                    | 300          | 28                | 7                    |
| Hyperparathyroïdie<br>tertiaire          | 2,6                | 2                      | 300          | 39                | 35                   |

TABLEAU IV. – Illustration de l'interprétation dynamique des valeurs biologique avec un exemple de deux stratégies thérapeutiques selon une même valeur de PTH à 6 mois (300 pg/ml), mais des données évolutives différentes comportant, soit une baisse de la PTH (cas N° 1), soit son augmentation (cas N° 2). Les traitements freinateurs de la PTH pouvant comporter les apports de calcium (p.o. et par le dialysat), de vitamine D active et de cinacalcet.

|                     | T0   | 3 MOIS | 6 MOIS | TRAITEMENTS FREINATEURS |
|---------------------|------|--------|--------|-------------------------|
| Cas N° 1            |      |        |        |                         |
| PTH pg/ml           | 878  | 478    | 300    |                         |
| Calcémie mmol/l     | 2,36 | 2,45   | 2,5    | ↓                       |
| Phosphatémie mmol/l | 1,6  | 1,7    | 1,8    |                         |
| PAL totales UI/l    | 220  | 156    | 108    |                         |
| Cas N° 2            |      |        |        |                         |
| PTH pg/ml           | 69   | 187    | 300    |                         |
| Calcémie mmol/l     | 2,5  | 2,45   | 2,29   | ↑                       |
| Phosphatémie mmol/l | 1,9  | 1,7    | 1,5    |                         |
| PAL totales UI/l    | 40   | 78     | 159    |                         |

– en cas de PTH trop basse, il faut diminuer les apports de vitamine D et de calcium sous toutes leurs formes y compris le calcium du dialysat et la posologie de cinacalcet.

Nous avons illustré ces stratégies dans le Tableau IV en fonction de l'évolution des paramètres biologiques

## LES AUTRES CIBLES

Il est difficile de passer sous silence la disparition de l'analyse du produit phosphocalcique (Ca × P) qui faisait partie des marqueurs du risque de mortalité pour les KDOQI. Les KDIGO ont considéré que l'analyse séparée de la calcémie et de la phosphatémie était beaucoup plus judicieuse.

Parmi les nouveautés importantes des KDIGO, il faut souligner l'apparition de la recommandation du dosage régulier de la phosphatase alcaline totale (PAL) correspondant à la nécessité de disposer de marqueurs osseux. Il n'y a pas de cibles particulières en dehors de la normalité des valeurs, mais il est surtout nécessaire d'analyser leurs tendances évolutives. Ces dosages de PAL sont facilement accessibles dans tous les laboratoires d'analyses. Ce sont des dosages colorimétriques qui sont intégrés à la plupart des automates et ne représentent pas un surcoût significatif. Le dosage des phosphatases alcalines osseuses (PAO) ne doit pas être réalisé en routine en raison de son coût et du fait que sa réalisation (immuno-radiométrique) ne peut être effectuée dans tous les laboratoires. Il est cependant indispensable de



vérifier le rapport des différents fragments des PAL (hépatiques, osseux, intestinaux, leucocytaires et placentaires). Des limites des valeurs de PAO ont été publiées chez les patients dialysés : entre 12,9 µg/l [34] et 20 µg/l [35]. En dehors de ces valeurs, il y a un fort risque d'os adynamique ou d'HPT.

La deuxième nouveauté importante est la recommandation de rechercher et de corriger une insuffisance en vitamine D. Cela nécessite de réaliser et d'interpréter des dosages de 25(OH)D<sub>2</sub> ou D<sub>3</sub>. Les KDIGO n'ont pas pris position sur des cibles idéales chez les patients insuffisants rénaux et recommandent les mêmes cibles et les mêmes schémas thérapeutiques que pour la population générale (> 75 nmol/l ou 30 ng/l) [36]. Les effets attendus vont au-delà de la prévention de l'HPT [37], de l'ostéoporose et des fractures [38] et de nombreuses études sont en cours pour confirmer le rôle de la vitamine D dans la prévention des cancers [39], des maladies auto-immunes [40], du diabète [41], des infections [42], des maladies cardiovasculaires [43] et de la mortalité [44]. Les KDIGO ne recommandent pas le dosage du 1,25(OH)<sub>2</sub>D (calcitriol) dont la mesure n'est pas standardisée et dont les valeurs sont influencées par les concentrations sériques de 25(OH)D et par la prise de dérivés α-hydroxylés. Enfin, aucune étude n'a montré que ce dosage apportait un élément diagnostique intéressant pouvant faire changer la prise en charge. Les recommandations d'un groupe de travail français ont été récemment publiées sur l'utilisation des dérivés de la vitamine D en dialyse [45].

## CONCLUSION

Ces nouvelles cibles des KDIGO peuvent apparaître comme un retour vers la médecine basée sur l'évidence. Les auteurs ont tenté de corriger les partis pris discutables des KDOQI et de fonder leurs recommandations sur des études prospectives ou sur le bon sens. Cependant, le niveau de preuve concernant ces cibles n'a pas progressé et le retour à la normalité des cibles du calcium et du phosphore est un aveu d'impuissance à définir une cible adaptée aux patients et aux circonstances. Les cibles des KDOQI étaient qualifiées d'« évidentes » pour la plupart alors que les nouvelles cibles des KDIGO ont de mauvais indices d'évidence (2C à 2D). Les études sur lesquelles ont été basées ces dernières recommandations sont pourtant plus nombreuses. Les KDOQI avaient jugé comme « évidentes » des données d'études observationnelles et rétrospectives. Il apparaît donc que le niveau d'exigence des KDIGO a progressé. Au-delà des cibles, une des principales avancées est la notion de prise en charge globale et dynamique plutôt que l'interprétation isolée d'un paramètre. Cela conduit à l'individualisation des traitements avec la disparition des arbres décisionnels des KDOQI, si précis et contraignants, basés sur des avis d'experts, mais pourtant tellement nécessaires au clinicien. Peut-être que les sociétés savantes de chaque pays pourraient rédiger des arbres décisionnels adaptés aux moyens disponibles. Nous attendons surtout des études d'intervention qui devraient nous permettre de connaître, sur des critères de morbidité, quelles sont les meilleures zones biologiques de chaque paramètre selon la typologie des patients. En attendant, chacun doit réfléchir, à la lumière des connaissances actuelles et de son expérience propre, afin d'optimiser les stratégies diagnostiques et thérapeutiques.

**Conflit d'intérêt :** l'auteur déclare être consultant pour Fresenius Medical Care et avoir reçu des subventions du laboratoire AMGEN.

## BIBLIOGRAPHIE

1. EKNOYAN G, LEVIN A, LEVIN NW. Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*, 2003, 42 : 1-201.
2. KDIGO CM. Work Group KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int*, 2009, 113 : S1-130.
3. LEVIN NW, GOTCH FA, KUHLMANN MK. Factors for increased morbidity and mortality in uremia : Hyperphosphatemia. *Semin Nephrol*, 2004, 24 : 396-400.
4. RUFINO M, DE BONIS E, MARTIN M et al. Is it possible to control hyperphosphataemia with diet, without inducing protein malnutrition? *Nephrol Dial Transplant*, 1998, 13 : S65-67.
5. RAMIREZ JA, EMMETT M, WHITE MG et al. The absorption of dietary phosphorus and calcium in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 1986, 30 : 753-759.
6. SLATOPOLSKY E, WEERTS C, NORWOOD K et al. Long-term effects of calcium carbonate and 2.5 meq/liter calcium dialysate on mineral metabolism. *Kidney Int*, 1989, 36 : 897-903.
7. JEAN G, CHAZOT C, CHARRA B. Hyperphosphataemia and related mortality. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21 : 273-280.
8. GOTCH FA, PANLILIO F, SERGEYEVA O et al. A kinetic model of inorganic phosphorus mass balance in hemodialysis therapy. *Blood Purif*, 2003, 21 : 51-57.
9. TENTORI F, BLAYNEY MJ, ALBERT JM 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 : 519-530.
10. PORTALE AA, HALLORAN BP, MORRIS RC Jr. Dietary intake of phosphorus modulates the circadian rhythm in serum concentration of phosphorus. Implications for the renal production of 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Clin Invest*, 1987, 80 : 1147-1154.
11. RODRIGUEZ-BENOT A, MARTIN-MALO A, ALVAREZ-LARA MA et al. Mild hyperphosphatemia and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 2005, 46 : 68-77.
12. JEAN G, TERRAT JC, VANEL T et al. High levels of serum fibroblast growth factor (fgf)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24 : 2792-2796.
13. NAVEH-MANY T, RAHAMIMOV R, LIVNI N et al. Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats. The effects of calcium, phosphate, and vitamin d. *J Clin Invest*, 1995, 96 : 1786-1793.
14. ALMADEN Y, CANALEJO A, HERNANDEZ A et al. Direct effect of phosphorus on PTH secretion from whole rat parathyroid glands in vitro. *J Bone Miner Res*, 1996, 11 : 970-976.
15. GANESH SK, STACK AG, LEVIN NW et al. Association of elevated serum PO(4), ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12 : 2131-2138.
16. BLOCK GA, HULBERT-SHEARON TE, LEVIN NW et al. 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.
17. KALANTAR-ZADEH K, KUWAE N, REGIDOR DL et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2006, 70 : 771-780.
18. YOUNG EW, ALBERT JM, SATAYATHUM S et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism : The dialysis outcomes and practice patterns study. *Kidney Int*, 2005, 67 : 1179-1187.
19. FOUQUE D, ROTH H, LONDON G et al. Short-term mortality risk factors in a large cohort of hemodialysis patients : Importance of nutritional parameters. : World Congress of Nephrology. Milano, Italy, 2009.
20. DHINGRA R, SULLIVAN LM, FOX CS et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med*, 2007, 167 : 879-885.
21. HRUSKA K. Hypophosphataemia. In : MJ Favus. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Washington, DC, ASBMR, 2006, vol 6th : 233-242.
22. GAUCI C, MORANNE O, FOUQUERAY B et al. Pitfalls of measuring total blood calcium in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19 : 592-598

23. LABRIOLA L, WALLEMACQ P, GULBIS B et al. The impact of the assay for measuring albumin on corrected ('adjusted') calcium concentrations. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24 : 1834-1838.
24. BLOCK GA, KLASSEN PS, LAZARUS JM et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15 : 2208-2218.
25. SLATOPOLSKY E, FINCH J, CLAY P et al. A novel mechanism for skeletal resistance in uremia. *Kidney Int*, 2000, 58 : 753-761.
26. MONIER-FAUGERE MC, GENG Z, MAWAD H et al. Improved assessment of bone turnover by the PTH-(1-84)/large C-PTH fragments ratio in ESRD patients. *Kidney Int*, 2001, 60 : 1460-1468.
27. COEN G, BONUCCI E, BALLANTI P et al. PTH 1-84 and PTH «7-84» In the noninvasive diagnosis of renal bone disease. *Am J Kidney Dis*, 2002, 40 : 348-354.
28. JOLY D, DRUEKE TB, ALBERTI C et al. Variation in serum and plasma PTH levels in second-generation assays in hemodialysis patients : A cross-sectional study. *Am J Kidney Dis*, 2008, 51 : 987-995.
29. LONDON GM, MARTY C, MARCHAIS SJ et al. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15 : 1943-1951.
30. BARRETO FC, BARRETO DV, MOYSES RM et al. K/DOQI-recommended intact PTH levels do not prevent low-turnover bone disease in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2008, 73 : 771-777.
31. SANCHEZ C, LOPEZ-BAREA F, SANCHEZ-CABEZUDO J et al. Low vs standard calcium dialysate in peritoneal dialysis : Differences in treatment, biochemistry and bone histomorphometry. A randomized multicentre study. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19 : 1587-1593.
32. SANCHEZ MC, AUXILIADORA BAJO M, SELGAS R, et al. Parathormone secretion in peritoneal dialysis patients with adynamic bone disease. *Am J Kidney Dis*, 2000, 36 : 953-961.
33. KALANTAR-ZADEH K, REGIDOR DL, McALLISTER CJ et al. Time-dependent associations between iron and mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16 : 3070-3080.
34. COEN G, BALLANTI P, BONUCCI E et al. Bone markers in the diagnosis of low turnover osteodystrophy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, 13 : 2294-2302.
35. URENA P, HRUBY M, FERREIRA A et al. Plasma total versus bone alkaline phosphatase as markers of bone turnover in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 1996, 7 : 506-512.
36. McKENNA MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med*, 1992, 93 : 69-77.
37. MENON S, VALENTINI RP, HIDALGO G et al. Vitamin D insufficiency and hyperparathyroidism in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*, 2008, 23 : 1831-1836.
38. BROWN SE. Vitamin D and fracture reduction : An evaluation of the existing research. *Altern Med Rev*, 2008, 13 : 21-33.
39. SCHWARTZ GG. Vitamin D and intervention trials in prostate cancer : From theory to therapy. *Ann Epidemiol*, 2009, 19 : 96-102.
40. BIKLE DD. Vitamin D and immune function : Understanding common pathways. *Curr Osteoporos Rep*, 2009, 7 : 58-63.
41. DANESCU LG, LEVY S, LEVY J. Vitamin D and diabetes mellitus. *Endocrine*, 2009, 35 : 11-17.
42. BIKLE DD. Vitamin D and the immune system : Role in protection against bacterial infection. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2008, 17 : 348-352.
43. PILZ S, MARZ W, WELLNITZ B et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93 : 3927-3935.
44. HOLICK MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*, 2007, 357 : 266-281.
45. JEAN G, LAFAGE-PROUST MH, MASSY ZA et al. Guidelines for vitamin D prescription in dialysis patients. *Nephrol Ther*, 2009, 5 : 520-532