

**Avertissement:** Notes prises au vol, erreurs possibles, prudence...

Mardi 8 décembre 2015

Hôpital cantonal de Genève

## Rétention des phosphates dans l'insuffisance rénale chronique: un tueur silencieux ?

Pre. S. de Seigneux

La mortalité des patients insuffisants rénaux chroniques (IRC) est augmentée d'abord parce qu'il sont souvent hypertendus et/ou diabétiques, mais aussi parce que l'IRC favorise les calcifications vasculaires avec les complications qui s'en suivent...

Aujourd'hui sont les phosphates qui sont dans le collimateur...

Les phosphates sont toxiques pour les cellules endothéliales vasculaires, mais aussi pour les cellules musculaires en diminuant leur contractilité et en favorisant leur apoptose puis leur calcification...

Les phosphates sont avalés par la bouche, puis absorbés dans le grêle sous l'influence de la vitamine D, puis le rein les excrète afin de maintenir l'équilibre...Lorsque le rein ne fonctionne pas bien (insuffisance rénale chronique=IRC), les phosphates ne sont plus excrétés aussi bien, ils s'accumulent et le déséquilibre s'installe...

Pour les phosphates ça se passe plutôt tardivement dans l'IRC, lorsque le clearance descend en dessous de 20ml/.

Si on admet que le taux normal de phosphates se situe entre 0.87 et 1.48 mmol/l, la mortalité est augmentée lorsque les patients se situent au dessus de cette cible, par contre la mortalité est diminuée, lorsqu'ils se situent en dessous...

Lorsque les phosphates augmentent, le calcium baisse, et lorsque le calcium baisse la parathyroïde s'active...

Le nouveau venu dans l'homéostasie des phosphates c'est le **FGF23** (facteur 23 de croissance des fibroblastes) exprimé dans les ostéocytes...le FGF23 diminue la réabsorption des phosphates au niveau rénal (donc il est phosphaturique), il diminue l'hydroxylation de la vit.D, et diminue donc l'absorption des phosphates au niveau de l'intestin grêle.

Le FGF23 commence à s'élever déjà en début d'IRC (au stade précoce), et il va permettre, du moins dans un 1er temps, malgré la baisse de la clearance (GFR) , de maintenir une homéostasie des phosphates.

Son taux est corrélé avec la gravité l'insuffisance rénale, mais aussi avec une hypertrophie ventricule gauche (HVG)...

Plus le FGF23 est élevé, plus l'HVG est importante et plus plus la mortalité est élevée...

L'autre « nouvelle » protéine c'est **Klotho**...protéine du vieillissement (nom de la déesse qui, dans la mythologie grecque, tisse le fil du destin de la vie) exprimée par le rein, et cofacteur du FGF23.



Les souris déplétées en Klotho meurent rapidement avec un phénotype qui rappelle ce que l'on voit dans les IRC...Calcifications vasculaires, dysfonction de l'endothélium...etc...

Dans l'IRC on assiste à une diminution précoce de Klotho, et cette baisse prédit la survenue de calcifications vasculaires...et il semble bien que la mortalité liée à la perte de Klotho soit bien due à la rétention des phosphates...

Donc la baisse de la clearance (GFR) entraîne une baisse de Klotho, celle ci favorise une rétention des phosphates qui entraîne une augmentation du FGF23 avec l'effet sur le myocarde d'une part (HVG) et sur la PTH de l'autre...

Les chercheurs ont donc pensé que ce serait une bonne idée de fabriquer un anticorps contre FGF23 afin de diminuer l'HVG...mais ça ne marche pas car en bloquant FGF23 on augmente la rétention de phosphates, ainsi que les calcifications vasculaires .

On a essayé ensuite d'administrer du Klotho soluble...ça marche un peu...et chez les souris chez lesquelles on surexprime le Klotho on diminue la fibrose rénale...ainsi que les lésions vasculaires...

Malheureusement on ne peut pas administrer du Klotho soluble à l'humain..(je ne sais pas pourquoi...).

Mais ça confirme le bien fondé de donner des inhibiteurs du système résine-angiotensine (IEC et ARA2) chez l'insuffisant rénal car elles tendent à augmenter le Klotho (si j'ai bien compris...).

La 3è option thérapeutique est de diminuer la rétention des phosphates...

Pour ce faire on a les chélateurs calciques (acétate et carbonate de calcium) et les chélateurs non calciques (Sevelamer).

Vu que le problème des IRC c'est les calcifications vasculaires on nous recommande d'utiliser plutôt les seconds que les 1ers., surtout que les chélateurs non calciques diminuent le FGF23 contrairement aux chélateurs calciques...

Il y a aussi la Niacin/Nicotinamide qui fait baisser les phosphates (je ne sais pas comment...).

Et il y a le Tenapanor, bloquer de l'absorption intestinale des phosphates qui semble être la molécule d'avenir pas encore commercialisée en Suisse,,,,,et qui a l'avantage de ne consister qu'en 2 petits comprimés à prendre par jour...

Finalement il y a la diminution d'apport alimentaires en phosphates...on ne devrait pas dépasser 1400mg/j sinon la mortalité grimpe...

Donc les phosphates organiques se trouvent dans les protéines animales et végétales (mais les phosphates végétaux sont moins bien absorbés que les phosphates animaux... ce qui est bien dans notre cas...).

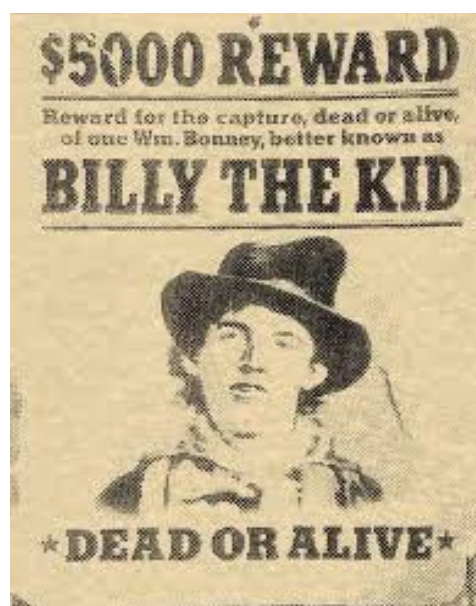
Et il y a les phosphates inorganiques que l'on trouve essentiellement dans les additifs alimentaires pour émulsifier, conditionner, colorer etc...

Rien qu'avec les phosphates inorganiques contenus dans les additifs on arrive facilement à 500-1000mg/j.

On supprimera donc les plats « prés faits », la charcuterie, les softs drinks foncés (Coca, Pepsi...).

**Si on a le courage de retenir quelque chose de cet exposé brillant mais un peu lourd pour l'estomac, on retiendra que:**

- **la rétention de phosphates est précoce dans l'IRC**
  1. **que celle ci explique la surmortalité cardio-vasculaire**
  2. **que la perte de Klotho rénal est précoce et que la baisse de FGF23 est plus tardive**
  3. **qu'il faut agir...c'est à dire...donner un chélateur non calcique (ou bientôt le Tenapanor), et éviter les phosphates alimentaires.**
  4. **on substituera aussi moins énergiquement qu'avant la vit D..en donnât la vit D native et non plus la dihydroxy vit. D.**



N'oublions pas le tueur silencieux...le phosphate...