

Argumentaire justifiant le dosage des paramètres biologiques les plus pertinents pour la surveillance du métabolisme minéral et osseux chez les patients dialysés

Arguments justifying the measurement of the most relevant biochemical parameters to monitor bone and mineral metabolism in dialysis patients

Pablo Antonio Ureña Torres
Guillaume Jean

AURA Paris
Clinique Charcot, Sainte-Foy-les-Lyon, France

Correspondance : P. A. Ureña Torres
pablo.urena@auraparis.org

Les troubles du métabolisme minéral et osseux (TMO) observés au cours de la maladie rénale chronique (MRC) sont très fréquents et en constante évolution. Ils peuvent être modifiés, entre autres, par le régime alimentaire, la qualité de la dialyse (type, durée et fréquence de la dialyse ; type de membrane et composition des bains de dialyse) – tous les traitements pouvant affecter le métabolisme minéral et osseux –, ainsi que par des pathologies associées ou des complications intercurrentes. Les TMO sont associés à une augmentation du risque de fractures [1], de calcifications cardiovasculaires [2] et de mortalité [3]. Ils ont été regroupés chez les patients atteints de MRC sous l'acronyme anglo-saxon « *Chronic Kidney Diseases-Mineral Bone Diseases* » (CKD-MBD) ou en français « troubles du métabolisme minéral et osseux » (TMO-MRC) ([tableau 1](#)).

Des recommandations internationales KDIGO (*Kidney Dialysis Improving Global Outcomes*) pour la surveillance biologique du métabolisme minéral et osseux chez les patients dialysés chroniques ont été énoncées en 2009 [4] et révisées en 2017 [5]. Ces recommandations ont été suivies et adaptées en Europe en 2010 avec les ERBP (*European Renal Best Practice*) [6], mais aussi par d'autres sociétés néphrologiques belge [7], canadienne [8] et japonaise [9]. Nous reprenons ici pour la Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation (SFNDT) les principales lignes de ces recommandations pour en faire un référentiel pour les patients dialysés chroniques, quelle que soit la méthode, hémodialyse ou dialyse péritonéale.

- La surveillance biologique des TMO-MRC chez les patients dialysés doit comporter l'évaluation régulière et simultanée de la calcémie totale, de la phosphatémie et de la parathormone (PTH) et, si besoin, d'autres biomarqueurs du métabolisme minéral et osseux. La calcémie totale et la phosphatémie devraient être évaluées avant et après la dialyse, la PTH avant la dialyse et de préférence en milieu de semaine, d'une part pour éviter les valeurs

Pour citer cet article : Ureña Torres PA, Jean G. Argumentaire justifiant le dosage des paramètres biologiques les plus pertinents pour la surveillance du métabolisme minéral et osseux chez les patients dialysés. *Nephrol Ther* 2023 ; 19 : 293-296. doi : 10.1684/ndt.2023.34

TABLEAU 1. Troubles du métabolisme minéral et osseux (tmo) dans la maladie rénale chronique (mrc).

Altérations biochimiques :
<ul style="list-style-type: none"> • Hyperphosphatémie • Hypocalcémie • Augmentation de la PTH • Diminution de la 25(OH)D et de la 1,25(OH)2D3 • Augmentation du facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF23) • Diminution de la protéine alpha klotho
Altérations osseuses :
<ul style="list-style-type: none"> • À remodelage osseux accéléré : <ul style="list-style-type: none"> - Ostéite fibreuse de l'hyperparathyroïdie secondaire - Ostéopathie mixte associant hyperparathyroïdie et ostéomalacie • À remodelage osseux ralenti ou bas : <ul style="list-style-type: none"> - Ostéomalacie - Ostéopathie adynamique - Surcharges en aluminium, fluor et strontium
Altérations cardiovasculaires :
<ul style="list-style-type: none"> • Calcifications vasculaires • Calcifications cardiaques et valvulaires
PTH : parathormone.

extrêmes (hautes) souvent observées après les 72 heures sans dialyse « du week-end » ou des valeurs plus basses en fin de semaine et, d'autre part, pour uniformiser les pratiques et permettre des études comparatives. Cette recommandation met l'accent sur la complexité de l'interaction entre les TMO et les paramètres biologiques du métabolisme minéral et osseux. Les interrelations entre ces variables biologiques sont très importantes, au point que les changements dans l'une de ces variables affectent invariablement les autres. De plus, les modifications observées dans ces variables partagent souvent des mécanismes physiopathologiques communs et impactent de la même façon le risque de mortalité [10]. Par exemple, la combinaison d'une PTH dans les cibles basses (150–300 pg/mL), d'une calcémie dans la cible (8,2-10,2 mg/dL ou 2,10-2,55 mmol/L) et d'une phosphatémie dans la cible (3,5-5,5 mg/dL ou 1,12-1,78 mmol/L) est associée à un risque de mortalité de référence, c'est-à-dire neutre. Or, si les trois paramètres sont élevés, le risque de mortalité atteint les valeurs les plus hautes (calcémie > 2,55 mmol/L, phosphatémie > 1,78 mmol/L et PTH > 601 pg/mL) [10]. Il semble impossible de suggérer des cibles pour une seule

variable sans ajuster ou prendre en compte les autres variables.

Il est aussi difficile et il ne peut être recommandé de prendre une décision thérapeutique sur une seule variable mesurée ponctuellement ; il est nécessaire d'en suivre les tendances évolutives.

- Un dosage de la 25(OH)D sérique est suggéré lors de l'initiation du traitement par dialyse, puis une fois par an. Le dosage doit respecter un intervalle d'au moins 2 semaines après la prise d'une dose de vitamine D native (cholécalférol, ergocalciférol ou calcifédiol). Il pourrait être utile de le (refaire) faire tous les 3 à 6 mois en cas de surveillance d'un traitement par la vitamine D native ou pour l'interprétation d'une valeur de PTH haute [11]. Chez les patients non supplémentés en vitamine D native, il est suggéré de faire le dosage annuel de la 25(OH)D à la fin de l'hiver, fin mars-début avril.

- La calcémie et la phosphatémie devraient être évaluées chez tout patient lors de l'initiation du traitement par dialyse, puis une fois par mois avant et après la dialyse. Il faut néanmoins noter que le dosage de la calcémie post-dialyse n'est pas toujours demandé lorsque les néphrologues prescrivent un dialysat à 1,50 mmol/L de calcium, car ils estiment qu'à cette concentration la balance calcique est neutre. Il faut rappeler que la calcémie post-dialyse permet d'estimer et de monitorer la balance calcique lors de l'utilisation des dialysats riches en calcium (1,75 mmol/L) ou pauvres en calcium (1,25 mmol/L). Il a été ainsi démontré, chez des patients dialysés stables, que l'augmentation de la concentration de calcium dans le dialysat de 1,25 à 1,50 mmol/L et de 1,50 à 1,75 mmol/L pendant 3 mois, augmente significativement la calcémie de 50 % et réduit la PTH de 62 % [12]. À l'inverse, une diminution de la concentration de calcium dans le dialysat de 1,75 à 1,50 mmol/L et de 1,50 à 1,25 mmol/L pendant 3 mois diminue la calcémie et augmente la PTH de 138 et 175 % respectivement [12]. Une autre étude illustre la dépendance de la balance calcique à la concentration de calcium dans le dialysat, mais aussi à la concentration sérique de PTH et au taux de remodelage osseux : plus le remodelage osseux est élevé, moins de calcium est transféré vers le patient. Dans ces situations, la valeur de la calcémie de fin de dialyse se rapproche de celle d'avant dialyse [13].

L'évaluation de la calcémie corrigée pour l'albuminémie n'est pas recommandée. En cas de doute sur des valeurs extrêmes ou discordantes de la calcémie totale, il est légitime de demander un dosage de la calcémie ionisée bien qu'elle soit difficilement réalisable dans les centres de dialyse.

La phosphatémie post-dialyse représente un des éléments d'évaluation de l'efficacité de la dialyse. Elle permet en outre de détecter des hypophosphatémies sévères, ce qui peut motiver la prescription d'une supplémentation en phosphate ou d'ajuster l'intensité/durée de la dialyse. Chez les patients hémodialysés, la phosphatémie diminue rapidement au cours des 2 premières heures de dialyse et reste constante ou augmente légèrement par la suite, indépendamment du débit sanguin, de la perméabilité du dialyseur, de la durée de la séance et des flux de calcium. Le taux d'épuration du phosphate n'est corrélé qu'avec la phosphatémie pré-dialyse et la surface du dialyseur [14]. Le maintien d'une phosphatémie stable pendant la deuxième partie d'une dialyse, malgré une élimination continue, est compatible avec un transfert de phosphate vers le liquide extracellulaire à partir d'autres compartiments, tels que l'intracellulaire, l'interstitium et/ou les tissus mous. Deux à trois heures après la dialyse, on observe un rebond de la phosphatémie [14]. Une hypophosphatémie sévère chronique post-dialyse peut être le signe d'une dénutrition importante et pourrait être à l'origine de complications, telles que la fatigue, les douleurs musculo-squelettiques, les fractures, voire l'encéphalopathie [15].

- L'évaluation du produit phosphocalcique (Ca x P) n'est plus recommandée car trop dépendante de la phosphatémie seule. Les KDIGO recommandent l'évaluation séparée de ces deux paramètres [5].
- La PTH sérique devrait être évaluée avant la dialyse tous les 3 mois chez tous les patients, dans la mesure du possible avec la même trousse de dosage car, de façon étonnante, il n'y a toujours pas de standardisation du dosage de la PTH dans le monde [4]. La PTH doit être évaluée plus fréquemment, une fois par mois dans les situations suivantes :
 - en cas de traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire par des dérivés de la vitamine D active (calcitriol, alfacalcidol, paricalcitol) ou des calcimimétiques oraux ou intraveineux ;
 - pour estimer la tendance évolutive de la PTH après changement de la concentration de calcium dans le dialysat, ou du type d'acide dans le concentré du dialysat (acide acétique ou chlorhydrique vers acide citrique), surtout en hémodiafiltration en ligne [12].

Les KDIGO recommandent que la valeur de PTH pré-dialyse soit maintenue dans un intervalle de 2 à 9 fois la limite supérieure de la normale de la trousse de dosage utilisée, quelle que soit la trousse de dosage [5]. Une valeur de PTH en dessous ou au-dessus de cette fourchette est associée à une augmentation du risque de

mortalité (pour une PTH < 150 pg/mL, HR : 1,10, et pour une PTH > 601 pg/mL, HR : 1,24) chez les patients dialysés [5, 16].

- Les phosphatases alcalines totales (PAL), même si elles n'ont pas une grande spécificité dans la prédiction du type d'ostéodystrophie rénale ou du niveau de remodelage osseux, devraient être évaluées une fois tous les 3 mois chez tous les patients dialysés [17-19]. Les recommandations KDIGO suggèrent que les PAL peuvent être utilisées dans le diagnostic et l'évaluation des TMO comme examen complémentaire, mais si les concentrations sont élevées les autres enzymes hépatiques doivent être vérifiées [4]. Des concentrations plasmatiques élevées des PAL sont associées de manière indépendante à une augmentation du risque relatif de mortalité chez les patients dialysés. Il reste encore à démontrer que sa réduction améliore la survie chez ces patients [20].
- Deux autres biomarqueurs du remodelage osseux méritent d'être retenus dans l'évaluation des TMO chez les patients dialysés : l'un reflétant la formation osseuse, la phosphatase alcaline d'origine osseuse (PALO) ; et l'autre reflétant la résorption osseuse [21], les *Cross-Laps* (CTX). Le dosage de PALO ou de CTX est recommandé une fois tous les 6 mois [18]. L'utilisation de la PALO, indicateur de l'activité ostéoblastique, peut fournir des informations supplémentaires et plus spécifiques quant au niveau de formation osseuse, bien que son dosage ne soit fait que dans certains laboratoires hospitaliers ou spécialisés [4]. Plusieurs autres biomarqueurs de la résorption osseuse sont aujourd'hui disponibles, dont le télopeptide *cross-linked* du collagène de type I (P1NP), la pyridinoline, la déoxypyridinoline et la phosphatase acide résistante au tartrate 5b (TRAP5b), mais aucun n'est recommandé par les KDIGO [4]. Nous avons retenu le CTX car, même s'il s'accumule chez les sujets dialysés et que les valeurs attendues soient 2-5 fois supérieures à la limite haute normale, il corrèle assez bien avec les paramètres histologiques de résorption osseuse ainsi qu'avec la PTH et les PALO [22, 23]. Le dosage de CTX est fait dans presque tous les laboratoires de ville ; il devrait être mesuré le matin à jeun pour plus de reproductibilité, ce qui est impossible à respecter en hémodialyse. La cinétique de ce marqueur est très lente ce qui permet une bonne reproductibilité en dialyse.

- Il nous semble que le dosage de l'aluminium devrait être « optionnel » chez tous les patients dialysés (opinion d'expert). Cette décision se base sur le fait que, depuis plus de dix ans, ce dosage n'est plus réalisé dans la majorité de centres de dialyse en France, les chélateurs

de phosphate à base d'aluminium sont contre-indiqués en cas de MRC et la qualité de l'eau pour hémodialyse est devenue excellente. Cependant, on observe encore 2-3 % de surcharge aluminique osseuse chez les patients dialysés, dont l'origine est très variable : défaillance du traitement d'eau pour hémodialyse, prise orale d'aluminium contenu dans des pansements gastriques, ou certains chélateurs du phosphate. Ces situations à risque devraient être identifiées et alors inciter au contrôle de l'aluminémie [24].

- Il n'y a pas à l'heure actuelle de recommandation quant à la surveillance de la magnésémie chez les patients dialysés. Les KDIGO incitent à la réalisation d'études pour évaluer son intérêt. Ils soulignent que l'utilisation de chélateurs du phosphate à base de magnésium augmente régulièrement, que les concentrations de magnésium dans le dialysat tendent à augmenter également, et que des études rapportent des effets bénéfiques sur les calcifications vasculaires et sur la mortalité lorsque les magnésémies sont maintenues dans des valeurs normales [5]. Inversement, la prescription large des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) réduit l'absorption intestinale de magnésium et donc la magnésémie.



TAKE HOME MESSAGES

- La calcémie totale, la phosphatémie et la parathormone (PTH) doivent être évaluées simultanément et régulièrement chez les patients dialysés. Il est raisonnable d'évaluer la calcémie totale et la phosphatémie avant et après la dialyse au minimum une fois par mois et de préférence en milieu de semaine. La PTH avant dialyse devrait être évaluée au moins une fois tous les 3 mois avec la même trousse, et plus fréquemment en cas de traitement actif contre l'hyperparathyroïdie secondaire.
- Nous suggérons d'évaluer la 25(OH)D sérique lors de la mise en dialyse, puis au moins une fois par an. Les phosphatases alcalines totales peuvent être utilisées dans le diagnostic et l'évaluation des troubles du métabolisme minéral et osseux (TMO). Elles devraient être évaluées au moins tous les 3 mois. La phosphatase alcaline d'origine osseuse (PALO), marqueur de la formation osseuse, et les *Cross-Laps*, marqueur de la résorption osseuse, devraient être évaluées tous les 6 mois.
- La surveillance de l'aluminémie une fois par an reste optionnelle.

Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

- 1 • Maravic M, Ostertag A, Torres PU, et al. Incidence and risk factors for hip fractures in dialysis patients. *Osteoporos Int* 2014 ; 25(1) : 159-65.
- 2 • Urena-Torres PA, Floege J, Hawley CM, et al. Protocol adherence and the progression of cardiovascular calcification in the ADVANCE study. *Nephrol Dial Transplant* 2013 ; 28(1) : 146-52.
- 3 • 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(4) : 607-17.
- 4 • KDIGO. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009 ; 113 : S1-130.
- 5 • Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int* 2017 ; 92(1) : 26-36.
- 6 • Goldsmith DJ, Covic A, Fouque D, et al. Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guidelines: a European Renal Best Practice (ERBP) commentary statement. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25(12) : 3823-31.
- 7 • Cavalier E, Bergmann P, Bruyere O, et al. The role of biochemical of bone turnover markers in osteoporosis and metabolic bone disease: a consensus paper of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2016 ; 27(7) : 2181-95.
- 8 • Manns BJ, Hodsman A, Zimmerman DL, et al. Canadian Society of Nephrology commentary on the 2009 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of CKD-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis* 2010 ; 55(5) : 800-12.
- 9 • Yokoyama K, Taniguchi M, Fukagawa M. A Japanese approach for CKD-MBD. *Kidney Int Suppl* 2013 ; 3(5) : 451-6.
- 10 • Block GA, Kilpatrick RD, Lowe KA, et al. CKD-mineral and bone disorder and risk of death and cardiovascular hospitalization in patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 ; 8(12) : 2132-40.
- 11 • Souberbielle JC, Deschenes G, Fouque D, et al. Recommendations for the measurement of blood 25-OH vitamin D. *Ann Biol Clin* 2016 ; 74(1) : 7-19.
- 12 • Jean G, Mayor B, Hurot JM, et al. Biological impact of targeted dialysate calcium changes in haemodialysis patients: the key role of parathyroid hormone. *Nephrol Dial Transplant* 2013 ; 28(1) : 176-82.
- 13 • Karohl C, de Paiva Paschoal J, de Castro MC, et al. Effects of bone remodeling on calcium mass transfer during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25(4) : 1244-51.
- 14 • Minutolo R, Bellizzi V, Cioffi M, et al. Postdialytic rebound of serum phosphorus: pathogenetic and clinical insights. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13(4) : 1046-54.
- 15 • Koganti D, Sam R. Report of Dialysis-Induced Hypophosphatemia Leading to Reversible Encephalopathy Prevented by Adding Phosphorus to the Dialysate. *Blood Purif* 2020;49(4):496-501.
- 16 • Floege J, Kim J, Ireland E, et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26(6) : 1948-55.
- 17 • Jean G, Souberbielle JC, Zaoui E, et al. Total and bone-specific alkaline phosphatases in haemodialysis patients with chronic liver disease. *Clin Biochem* 2012 ; 45(6) : 436-9.
- 18 • Urena P, De Vernejoul MC. Circulating biochemical markers of bone remodeling in uremic patients. *Kidney Int* 1999 ; 55(6) : 2141-56.
- 19 • 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(3) : 506-12.
- 20 • Regidor DL, Kovesdy CP, Mehrotra R, et al. Serum alkaline phosphatase predicts mortality among maintenance hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19(11) : 2193-203.
- 21 • Pimentel A, Urena-Torres P, Zillikens MC, et al. Fractures in patients with CKD-diagnosis, treatment, and prevention: a review by members of the European Calcified Tissue Society and the European Renal Association of Nephrology Dialysis and Transplantation. *Kidney Int* 2017 ; 92(6) : 1343-55.
- 22 • Jean G, Lafage-Proust MH, Souberbielle JC, et al. Severe secondary hyperparathyroidism in patients on haemodialysis is associated with a high initial serum parathyroid hormone and beta-CrossLaps level: Results from an incident cohort. *PLoS One* 2018 ; 13(6) : e0199140.
- 23 • Negri AL, Quiroga MA, Bravo M, et al. Serum crosslaps as bone resorption marker in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2002 ; 22(5) : 628-30.
- 24 • Cohen-Solal ME, Augry F, Mauras Y, et al. Fluoride and strontium accumulation in bone does not correlate with osteoid tissue in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002 ; 17(3) : 449-54.