

III. Hyperphosphatémie

1) Définition

L'hyperphosphatémie est diagnostiquée lorsque la concentration sérique est supérieure à 6,5 mg/dl chez le chien et le chat adulte.

2) Etiologie

La classification étiologique de l'hyperphosphatémie découle de trois mécanismes principaux :

- L'augmentation de l'absorption du phosphore intestinal.
- La diminution de l'excrétion du phosphore dans les urines.
- Le passage du phosphore du compartiment intracellulaire vers le compartiment extracellulaire.

Tableau 11 : Etiologie de l'hyperphosphatémie (52)

Principal mécanisme en jeu	Etiologie détaillée
Physiologique	➤ Animal en croissance
Augmentation des apports	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Hypervitaminose D ➤ Excès d'apport alimentaire ➤ Ostéolyse
Diminution des pertes Rétention rénale	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Insuffisance rénale <ul style="list-style-type: none"> ○ Prérénale : Hyperadrenocorticisme ○ Rénale : <ul style="list-style-type: none"> ▪ aigüe (par exemple : intoxication au jasmin) ▪ chronique ○ Post-rénale : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Obstruction urinaire ▪ Uroabdomen ➤ Hypoparathyroïdie ➤ Hyperthyroïdisme ➤ Acromégalie
Translocation	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Acidose métabolique ➤ Syndrome de lyse cellulaire tumorale ➤ Dommage tissulaire ou rhabdomyolyse ➤ Hémolyse
Iatrogénique	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Administration de phosphore IV ➤ Lavement avec des solutions contenant des phosphates ➤ Administration de diurétiques : furosémide ou hydrochlorothiazides
Erreur de laboratoire	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Lipémie ➤ Hyperprotéïnémie

La cause la plus importante d'hyperphosphatémie chez les carnivores domestiques est la diminution de l'excrétion du phosphore dans les urines secondairement à une insuffisance rénale. (52)

a. Augmentation physiologique

Chez le chiot, la phosphatémie est la plus basse de la naissance à 3 jours puis elle augmente bien au-delà des valeurs physiologiques de l'adulte pendant toute la croissance. Les valeurs physiologiques de l'adulte sont atteintes environ vers 1 an.

Selon les races, la croissance peut varier dans le temps et ceci doit être pris en compte dans l'évaluation de la phosphatémie chez le jeune chien, en particulier pour un chien de race géante.

Chez le chaton, la phosphatémie atteint les valeurs les plus hautes jusqu'à 8 semaines puis diminue progressivement pour atteindre les valeurs physiologiques de l'adulte vers 1 an. (58)

Tableau 12 : Phosphatémie (mg/dl) chez les chiots et les chatons de la naissance à 1 an. (58)

Espèce	Naissance	1 semaine	1 mois	2 mois	3 mois	4-6 mois	7-12 mois
Chiot	5,26-10,83	8,35-11,14	8,66-11,45	8,35-11,14	6,4-11,3	5,6-9,6	3,5-7,8
Chaton	4,9-11,2	6,7-11	6,7-9	7,6-11,7	6,5-10,1	6-10,4	4,5-8,5

b. Augmentation des apports en phosphore

i. Hypervitaminose D

La cause la plus fréquente d'hypervitaminose D est l'intoxication au cholécalférol (vitamine D inactive) par ingestion de rodenticides (contenant généralement 0,075% de vitamine D3 (49) ou au calcipotriène (analogue synthétique du calcitriol, forme active de la vitamine D) par ingestion de médicament topique contre le psoriasis (contenant généralement 50 µg/g de calcipotriène. (81)

L'excès de supplémentation en vitamine D dans la ration alimentaire des carnivores domestiques est exceptionnel de nos jours.

La dose toxique de la vitamine D a été établie d'après plusieurs cas d'intoxication décrit dans la littérature et grâce à une étude expérimentale menée par WK. Rumbeiha *et al.* en 2000. L'ingestion de 0,5 mg/kg de cholécalférol (soit 0,7 g/kg de rodenticide) ou 37 µg/kg de calcipotriène (soit 0,74 g/kg de crème Dovonex®) suffit à provoquer des signes cliniques. (47)

En général les chiots sont plus sensibles que les adultes et les chats sont plus sensibles que les chiens. (69)

Après ingestion, ces molécules sont rapidement absorbées et transportées vers le foie grâce aux protéines de transport de la vitamine D.

Le cholécalciférol est hydroxylé par le foie en calcifédiol (25-hydroxycholecalciférol) puis hydroxylé une seconde fois par le rein en calcitriol (1-25-dihydroxycholecalciférol) grâce à la 1- α -hydroxylase. Il existe un rétrocontrôle négatif exercé par le calcitriol sur le fonctionnement de l'hydroxylase rénale contrairement à l'hydroxylase hépatique (qui fonctionne sans rétrocontrôle). Ainsi le cholécalciférol absorbé se retrouve stocké sous forme de calcifédiol dans le sang. Bien que cette molécule ait une activité biologique 500 fois plus faible que le calcitriol, les quantités présentes en cas d'intoxication sont suffisantes pour être toxique. (47)

Les signes cliniques apparaissent rapidement après l'ingestion du toxique et sont assez sévères. Dans les 12 à 24 premières heures, on observe surtout des troubles digestifs non spécifiques tels que l'abattement, les vomissements, la diarrhée, l'anorexie et la polyurie. Puis 18 à 72h après l'ingestion on observe une hypercalcémie sévère (> 14 mg/dl), une hyperphosphatémie modérée (> 7mg/dL), une néphropathie hypercalcémique (augmentation de l'urée et de la créatinine) ainsi que la minéralisation des tissus mous (produit phosphocalcique > 60).

La prise en charge de ces patients passe par la mesure du calcium, du phosphore, de l'urée et de la créatinine dès que possible après l'incident puis quotidiennement pendant les 4 jours suivants.

Le but du traitement est de stopper l'absorption de l'agent actif (faire vomir l'animal, administrer du charbon actif, administrer un pansement intestinal), réduire la calcémie, la phosphatémie et traiter l'insuffisance rénale (fluidothérapie à 4 ml/kg/h avec une solution saline : absence de calcium et réduction de la réabsorption rénale de calcium par les ions sodium), administration de furosémide à 0,5 mg/kg/h IV ou 2,5 à 4,5 mg/kg trois fois par jours PO (dès que l'animal est réhydraté), administration de prédnisone (effet calciurique) 2 à 3 mg/kg deux fois par jours PO, administration de chélateur du phosphore). (81)

En cas d'hypercalcémie persistante malgré les traitements mis en place, le clinicien peut utiliser des antidotes spécifiques pour faire baisser la calcémie : la calcitonine (inhibe la résorption osseuse ostéoclastique) et le pamidronate disodique (biphosphonate de 2nd génération qui stoppe la dissolution de l'hydroxyapatite, inhibe la résorption osseuse ostéoclastique et diminue l'activité de la 1-alpha-hydroxylase). (47)

Le pronostic de ces animaux est réservé en particulier lorsque le produit phosphocalcique reste supérieur ou égal à 70 longtemps car ceci implique des calcifications au niveau des tissus mous et en particulier du myocarde ce qui peut provoquer la mort des animaux alors qu'ils semblent être de nouveaux cliniquement sains. (81)

ii. Excès d'apport alimentaire

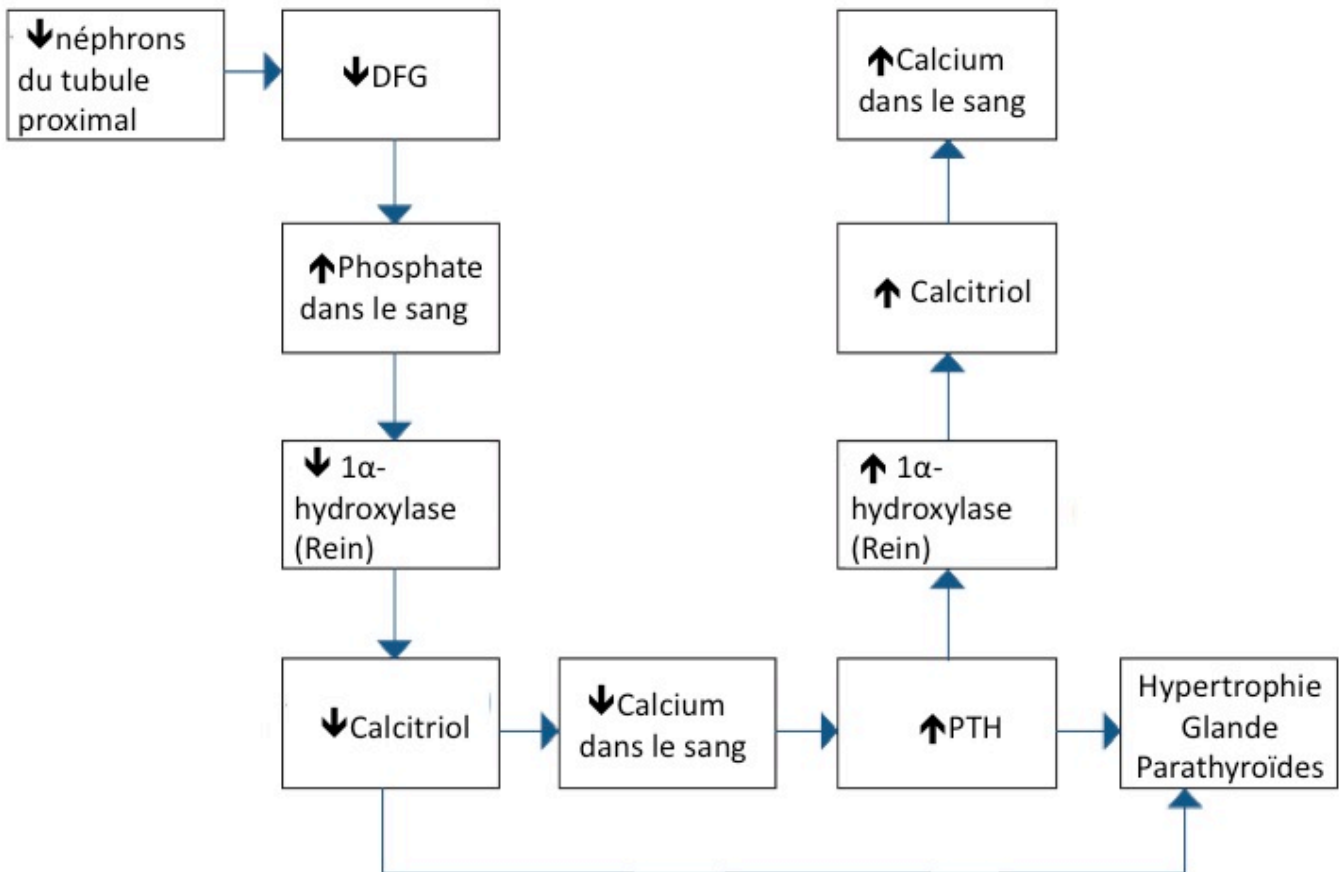
Grâce à l'utilisation de plus en plus importante de l'alimentation animale industrielle, les rations alimentaires des carnivores domestiques sont bien équilibrées. En cas d'alimentation à base de ration ménagère, le risque de carence en oligo-élément est plus marqué que celui d'excès, en particulier dans le cas du phosphore.

c. Diminution des pertes en phosphore

i. Insuffisance rénale

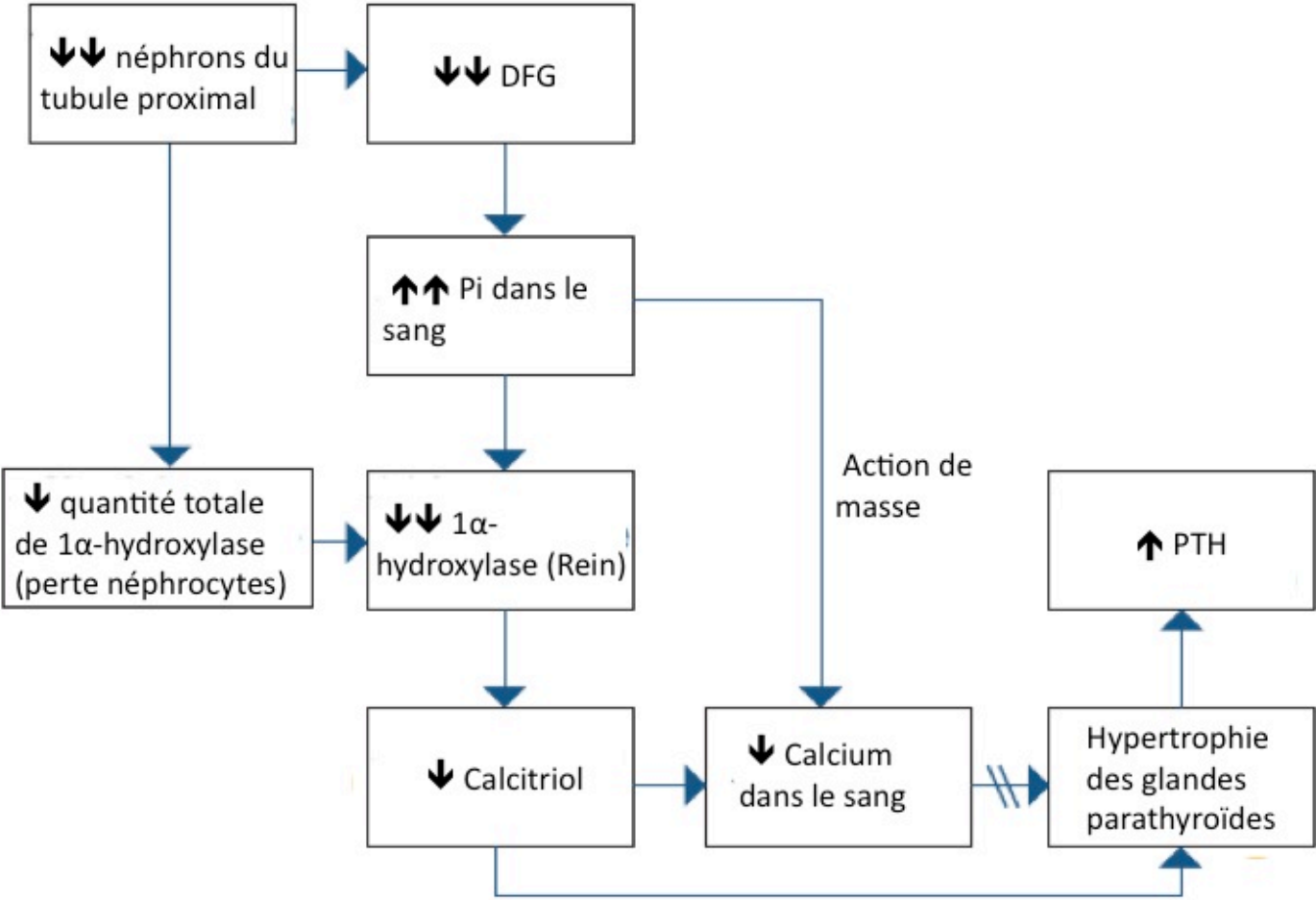
Avant la découverte du FGF23, la pathogénie de l'insuffisance rénale pouvait s'expliquer ainsi : au début de l'installation de la maladie le débit de filtration glomérulaire (DFG) diminue et provoque l'élévation de la phosphatémie ainsi que l'inhibition de la 1- α -hydroxylase. Ceci conduit à la diminution de calcitriol et, à terme, diminue la quantité de protéine chélatrice du calcium dans les entérocytes et donc l'absorption de calcium intestinale. Ainsi, on observe une diminution de la calcémie et une stimulation des glandes parathyroïdes. La quantité de PTH plasmatique augmente. La calcémie se normalise *via* la stimulation de l'absorption du calcium intestinal et la libération du calcium osseux (résorption osseuse). La phosphatémie se normalise également grâce à l'action de la PTH sur la réabsorption rénale tubulaire du phosphore (inhibition).

Figure 22 : Contrôles phosphocalciques en cas d'IRC débutante. (47)



Avec l'avancée de la maladie, le taux de filtration glomérulaire ne cesse de diminuer avec la perte progressive de néphrons fonctionnels. Les cycles de rétrocontrôle qui permettent le maintien de la calcémie et de la phosphatémie sont peu à peu dépassés. Une phosphatémie supérieure à 7 ou 8 mg/dl diminue la calcémie ionisée d'environ 0,1 mg/dl, ce qui est suffisant pour stimuler la sécrétion de PTH. (61) La phosphaturie induite par la PTH ne peut plus compenser l'augmentation de phosphore et ce malgré des quantités très élevées de PTH (hyperparathyroïdie secondaire). A cause de la dégénérescence rénale et du manque de calcitriol, le seul organe sur le quel la PTH peut avoir un effet à ce stade sont les os. On observe alors une déminéralisation osseuse avec la libération de calcium et de phosphore dans le sang. Ceci provoque non seulement des pathologies du squelette (mâchoire plus molle, perte de dents, fracture pathologique, diminution de la densité radiographique des os) mais également la minéralisation des tissus mous (produit phosphocalcique supérieur à 60-70). (47)

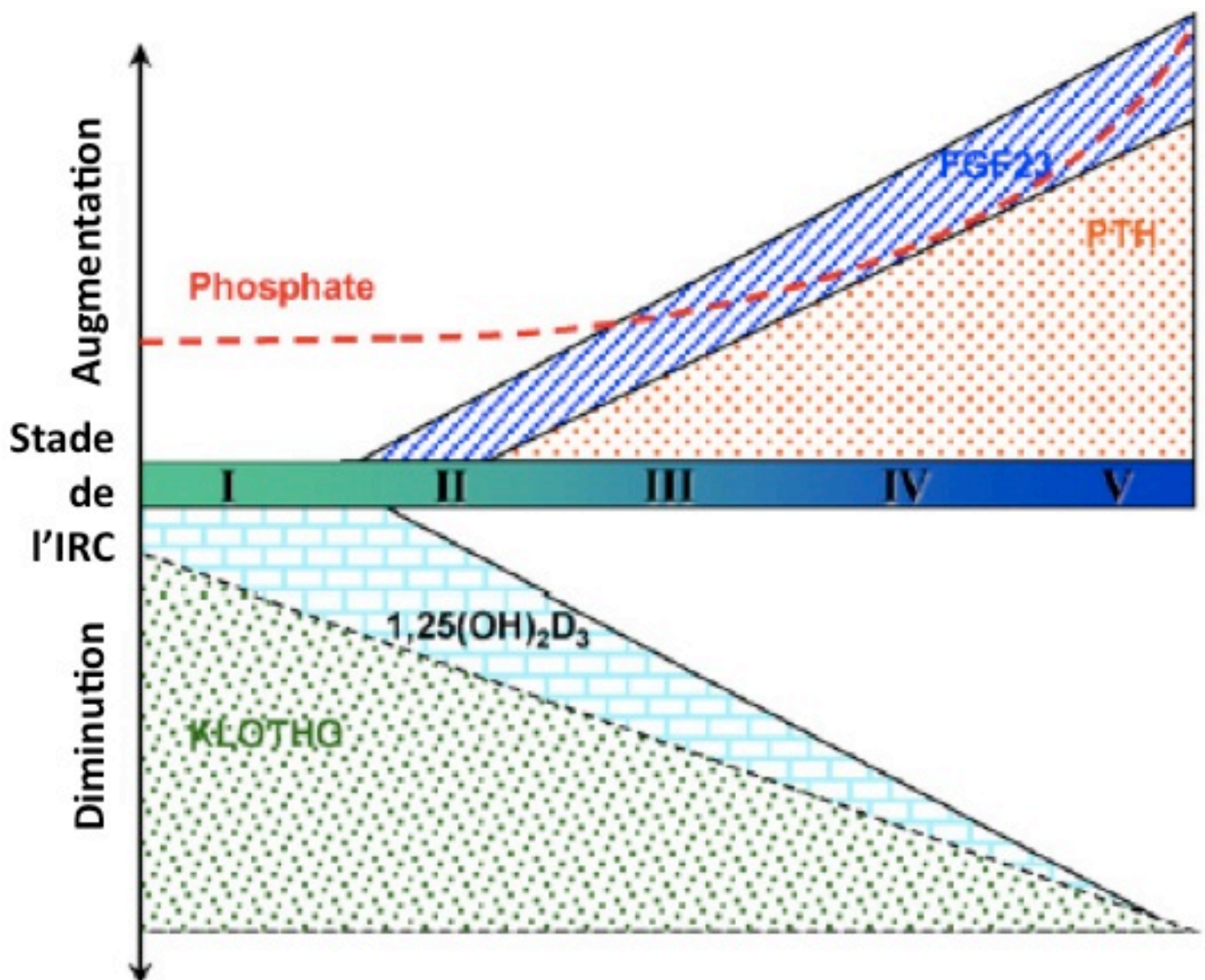
Figure 23 : Dérégulation phosphocalcique en cas d'IRC avancée. (47)



L'augmentation de la phosphatémie conjointement à la réduction de la fonction rénale chez les individus atteints d'IRC a été reliée à la progression de la maladie, à des complications cardiovasculaires et par conséquent à la morbi-mortalité. Cependant, la phosphatémie reste normale jusqu'à un stade avancé de l'IRC et l'association entre la phosphatémie et la dégradation fonctionnelle du rein est faible.

De ces constatations a émergé un concept de « phosphatonines » qui a abouti à la découverte du FGF23 dans les années 2000. Il a été montré que le FGF23 (il reste à savoir si c'est sa forme intacte (active) ou clivée (inactive) (4)) augmente lorsque le DFG diminue. (62)

Figure 24 : Variation de FGF23, de Klotho, de la PTH, du calcitriol et du phosphate au cours de l'IRC. (22)



Cette découverte a plusieurs significations :

- Une meilleure connaissance de la pathogénie de l'insuffisance rénale :
 - l'augmentation du FGF23, au début de la maladie, permet le maintien de la phosphatémie, qui a tendance à augmenter lorsque le DFG diminue. (22) Le FGF23 diminue la réabsorption rénale et l'absorption intestinale (*via* la baisse de la calcitriolémie) de phosphate. (62)
 - le FGF23 est ensuite corrélé à l'augmentation de la phosphatémie avec l'avancée de la maladie. (30)
 - le FGF23 a été corrélé à la diminution de calcitriol : le FGF23 inhibe l'enzyme de synthèse (1α -hydroxylase) du calcitriol et stimule l'enzyme de sa dégradation (24-hydroxylase). (30)
 - les effets collatéraux de l'augmentation du FGF23 sur le métabolisme du calcium expliquent en partie l'apparition d'hyperparathyroïdie secondaire lors d'IRC. (62)

- La prédiction de la rapidité de dégradation de la fonction rénale. (62)

- L'utilisation d'un indicateur encore plus précoce que la phosphatémie et la parathormonémie et qui augmente avant que la réduction du nombre de néphrons fonctionnels ne soit critique. (36)

Le déclenchement de l'augmentation du FGF23 à la suite du débit de filtration est encore inconnu à l'heure actuelle. On ne sait pas si cette augmentation correspond à une augmentation de sécrétion, à une diminution de sa dégradation ou aux deux. (22)

Certaines données sont en faveur de la production osseuse de FGF23. (36) L'équipe de Pereira *et al.* a montré une association positive entre l'expression osseuse de FGF23 et son taux sérique. Lors d'IRC (quelque soit le stade), ils ont montré que l'expression osseuse de FGF23 augmente sans pour autant élucider le déclenchement de cette surproduction. (27)

Voici les quelques pistes qui existe aujourd'hui pour tenter d'élucider ce mystère : (4)

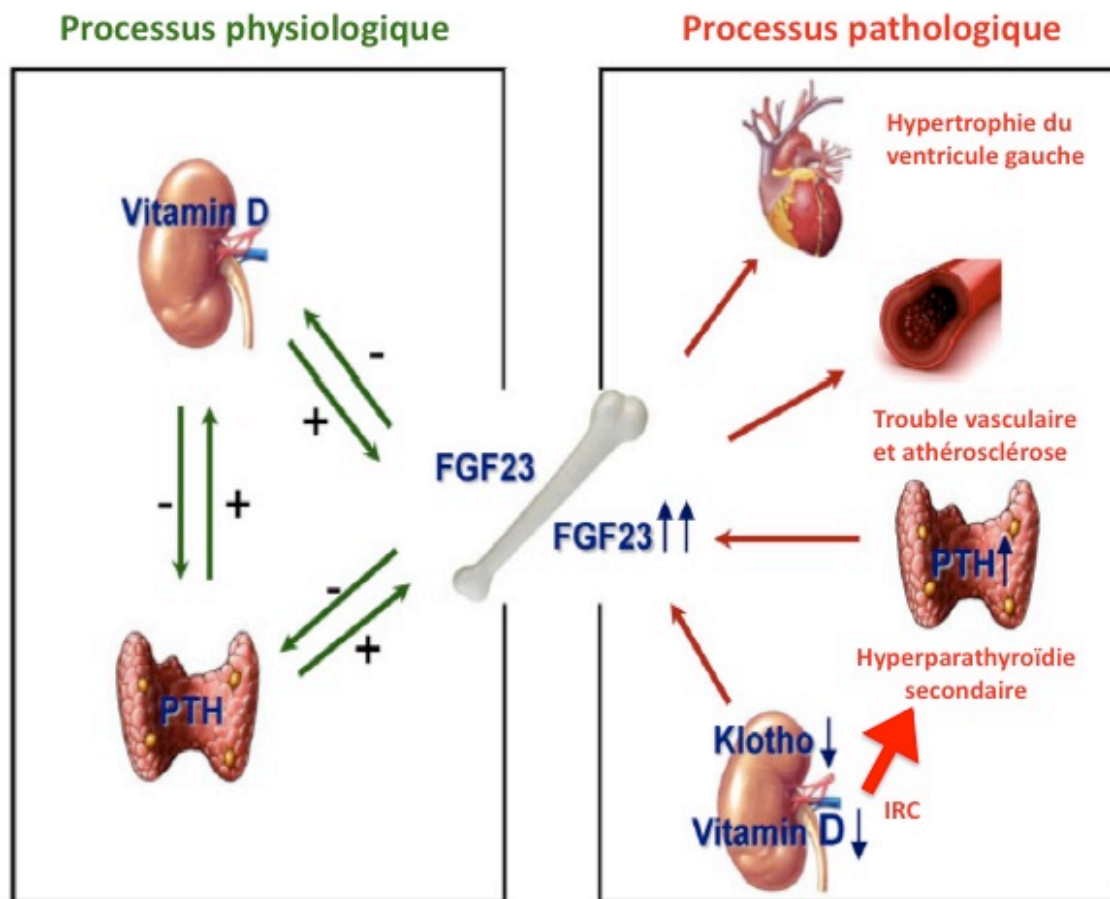
- Diminution de la clairance du FGF23
- Mécanisme compensatoire pour excréter l'excès de phosphate et maintenir la phosphatémie.
- Réponse au traitement à base d'analogue de calcitriol.
- Mécanisme compensatoire de la perte de protéine Klotho sécrétée par le rein (mais on ne sait pas si les effets biologiques de FGF23 dans cette situation sont augmentés ou diminués)
- Augmentation de production de FGF23 par les cellules osseuses.

FGF23 s'est révélé être un indicateur de survie et de morbidité cardiovasculaire indépendamment de la phosphatémie à la fois en cas d'IRC et de dysfonction rénale autre (cf. pronostic). Ces découvertes suggèrent la possibilité d'une toxicité directe de FGF23 sur des organes cibles non-traditionnel (autre que le rein et les parathyroïdes) comme le système cardiovasculaire. Ce point a récemment été confirmé par la mise en cause de FGF23 dans le développement de l'hypertrophie du ventricule gauche chez l'homme.

Un mécanisme pathologique suggère une faible affinité de liaison du FGF23 pour son récepteur, indépendamment de Klotho, en cas de forte concentration en FGF23 comme dans le cas de l'IRC. Les expériences réalisées *in vitro* et *in vivo* ont montré que le tissu vasculaire est une cible directe pour le FGF23 et sa liaison aux récepteurs peut théoriquement être à l'origine d'effets néfastes. Cette hypothèse peut se montrer intéressante, chez l'homme, vis-à-vis des dommages de l'athérosclérose et des maladies cardiovasculaires, en particulier dans l'IRC.

L'action du FGF23 sur les vaisseaux pourrait faire intervenir les mêmes mécanismes que ceux vus dans le rein : inhibition des cotransporteurs Npt2a et Npt2c et de la 1α hydroxylase (qui est exprimée par les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses des vaisseaux). Le calcitriol sert de signal autocrine et paracrine dans les vaisseaux, point critique de prévention des maladies vasculaires. Mais ces récentes données nécessitent plus d'expériences afin de préciser la pathogénie et les mécanismes d'action. (22)

Figure 25 : Conséquences cliniques de l'augmentation de FGF23 lors d'IRC chez l'homme. (22)



Dans les conditions physiologiques, la régulation endocrine du métabolisme du phosphate est dictée par 3 feedbacks principaux. Le calcitriol synthétisé dans le rein active la synthèse de FGF23 dans l'os. La sécrétion de FGF23 inactive la production de calcitriol dans le rein. A l'opposé, la PTH active la production de calcitriol. Le FGF23 inhibe la synthèse de PTH dans les glandes parathyroïdes.

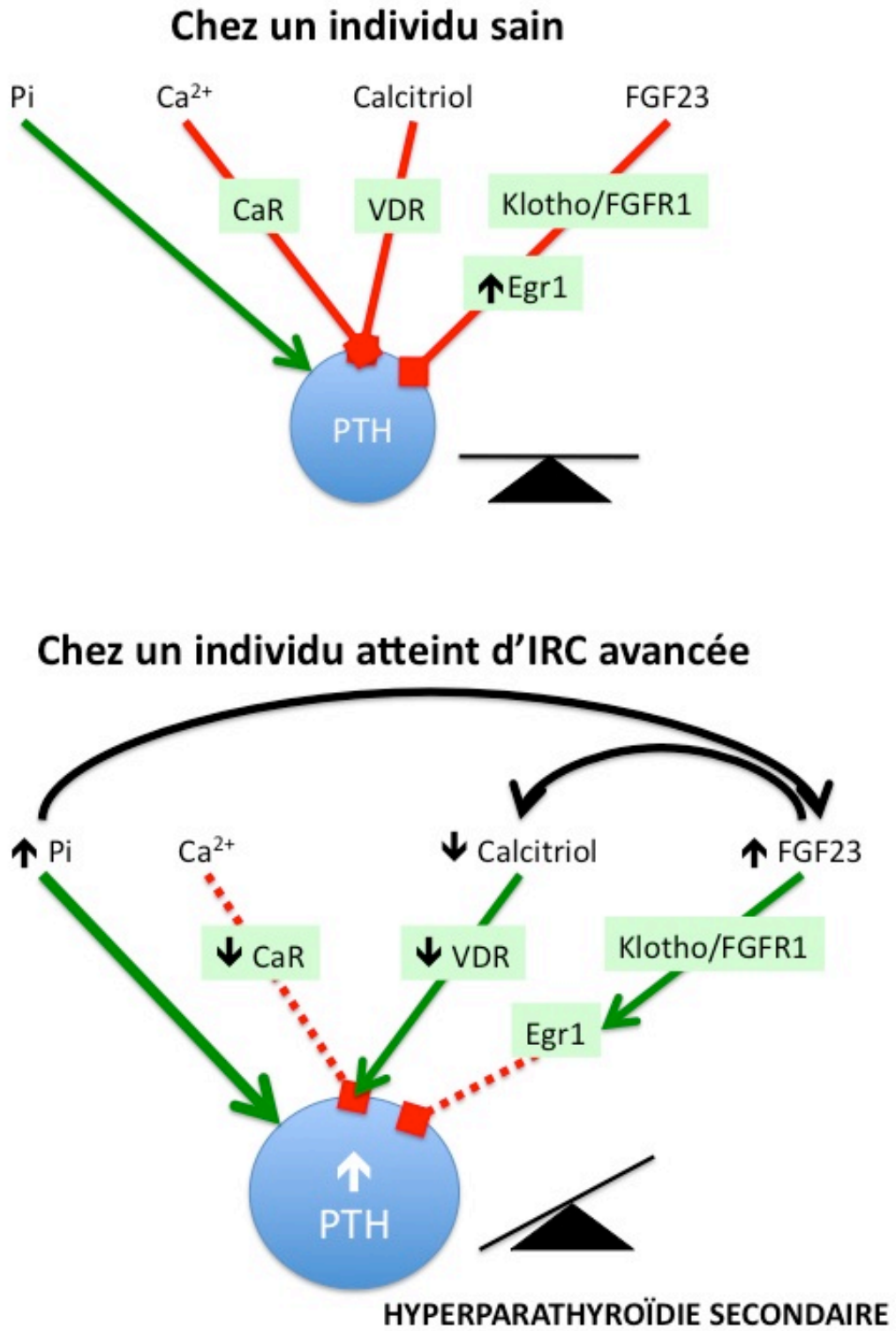
Lors d'IRC débutante, l'augmentation de FGF23 inhibe l'expression de Klotho dans le rein pour maintenir l'homéostasie du phosphate, ce qui provoque la suppression de production de calcitriol par le rein et initie le développement d'hyperparathyroïdie secondaire. Chez l'homme, l'excès de FGF23 a été associé à des dysfonctions vasculaires, de l'athérosclérose et une hypertrophie du ventricule gauche. (22)

Le FGF23 est capable de stimuler localement l'expression de la 1α hydroxylase (contrairement à ce qui se passe dans le rein) dans les parathyroïdes. Il peut ainsi augmenter localement la production de calcitriol et indirectement diminuer la synthèse de PTH.

En revanche, lors d'IRC, la voie de signalisation du FGF23 dans les parathyroïdes est inhibée par :

- la diminution de l'expression du FGFR1 et de Klotho dans les cellules des parathyroïdes (cf. fig. 26, augmentation de la PTH tardive, stade II)
- la résistance du tissu parathyroïdien au FGF23 : l'administration de FGF23 chez des rats atteints d'IRC ne diminue pas la synthèse de PTH. (30)

Figure 26 : Comparaison de la régulation physiologique de la PTH avec celle d'un individu atteint d'IRC avancée. (30)



Plus récemment, il a été montré que le taux sérique de protéine Klotho circulante diminue en cas d'IRC. (4)

Une hypothèse suggère que l'augmentation de FGF23 reflète la résistance du rein à répondre au stimulus phosphaturiant de FGF23 à cause de la diminution de Klotho.

Cette réduction de l'expression de Klotho est certainement l'un des changements les plus précoces en réponse à la variation du métabolisme du phosphore dès l'installation de l'IRC. (22)

La relation entre l'inflammation et l'expression de Klotho a récemment été étudiée. L'activation des cytokines de l'inflammation et la diminution consécutive de l'expression de Klotho pourraient contribuer à des dommages d'organe et par là expliquer la relation entre l'inflammation et les maladies accélérant le vieillissement tissulaire, par exemple l'IRC. (22)

L'interaction entre le métabolisme phosphocalcique et le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) a fait l'objet d'études récentes. Le calcitriol a été démontré comme régulateur négatif de l'expression de la rénine. Lors d'IRC, la faible concentration en calcitriol est associée à l'augmentation de la production de rénine et l'activation du SRAA. Cette activation est considérée comme un indicateur critique dans la diminution de l'expression de Klotho dans le rein.

Des études expérimentales ont montré que l'administration de calcitriol stimule l'expression rénale de Klotho et que l'angiotensine II réduit l'expression rénale de Klotho.

Ainsi, tous ces phénomènes (diminution de calcitriol, activation du SRAA, augmentation de FGF23 et diminution de Klotho) sont associés à la perte progressive de néphrocytes fonctionnels. (22)

Remarque : L'hyperphosphatémie, surtout lorsqu'elle est sévère, entraîne une forte augmentation des acides totaux sanguins aboutissant à une acidose métabolique. La contribution des phosphates dans la quantité totale de l'acidité sanguine peut être évaluée en multipliant la concentration de phosphate en mg/dl par 0,58. Ainsi, une concentration en phosphore de 5mg/dL est équivalente à 2,88 mEq/L à pH=7,4. (39)

Pour chaque 1 mg/dl d'augmentation de la concentration sérique en phosphore, il y a approximativement une diminution de 0,55 mEq/L de bicarbonate. (8)

La principale cause d'acidose hyperphosphatémique est l'insuffisance rénale.

L'acidose métabolique des patients insuffisants rénaux est multifactorielle mais elle est surtout provoquée par l'hyperphosphatémie et augmente avec le trou anionique (différence entre la quantité de cations et d'anions dans le sang). Le traitement de l'acidose hyperphosphatémique est relié au traitement de la cause sous-jacente. L'administration IV de bicarbonates de sodium permet de faire rentrer le phosphore dans les cellules et peut être utilisée comme thérapie adjuvante chez les patients souffrant d'acidose hyperphosphatémique sévère. (39)

Causes d'hyperphosphatémie induisant une acidose :

- Flux extracellulaire :
 - Lyse cellulaire tumorale
 - Dommage tissulaire ou rhabdomyolyse
- Augmentation des apports
 - Lavement avec une solution contenant des phosphates
 - Administration intraveineuse de phosphate
- Diminution des pertes
 - Insuffisance rénale
 - Obstruction urétrale
 - Uroabdomen (39)

Figure 27 : Homéostasie du phosphore lors de DFG normal. (36)

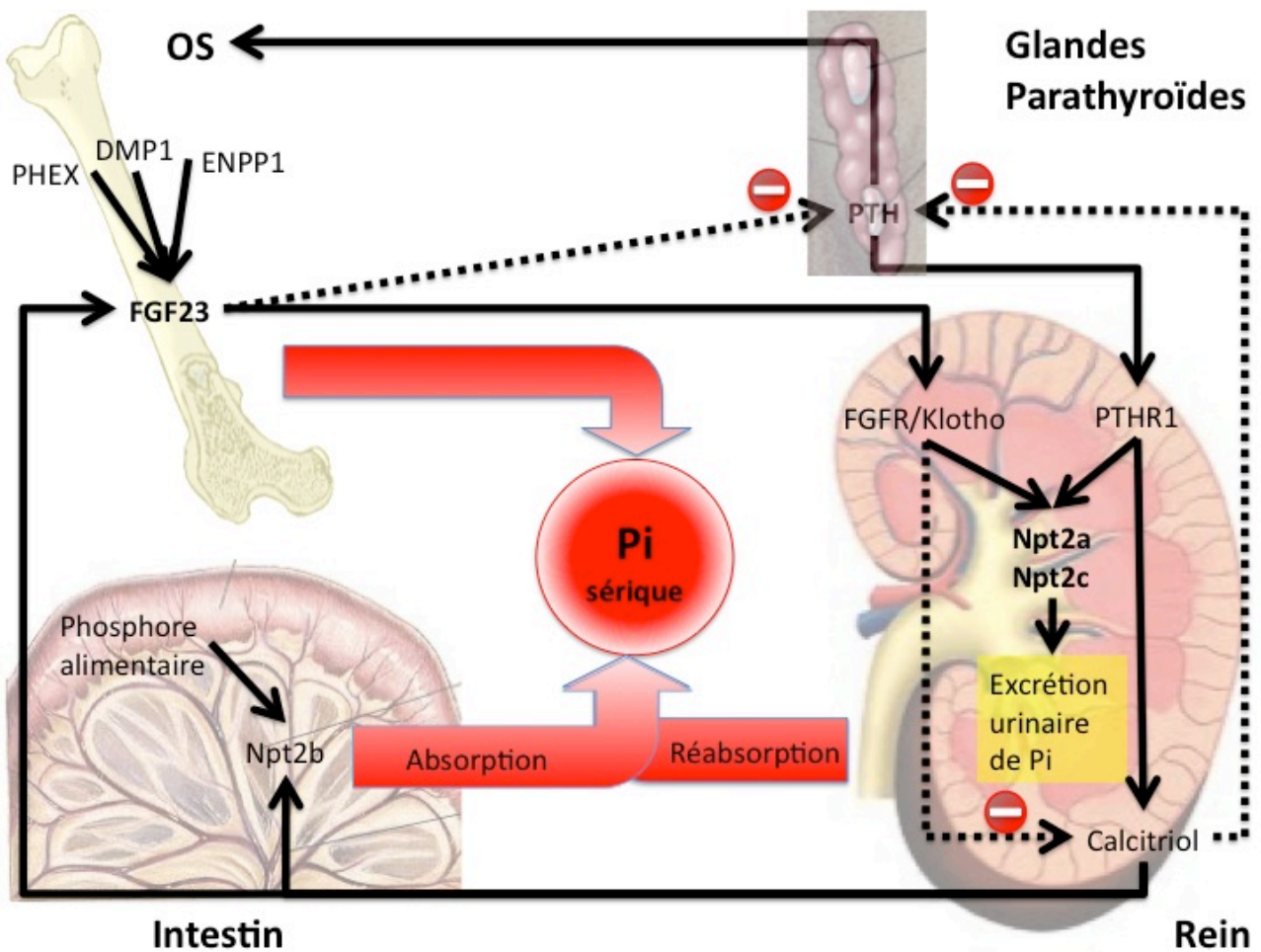


Figure 28 : Homéostasie du phosphore lors d'IRC stade 2-4. (36)

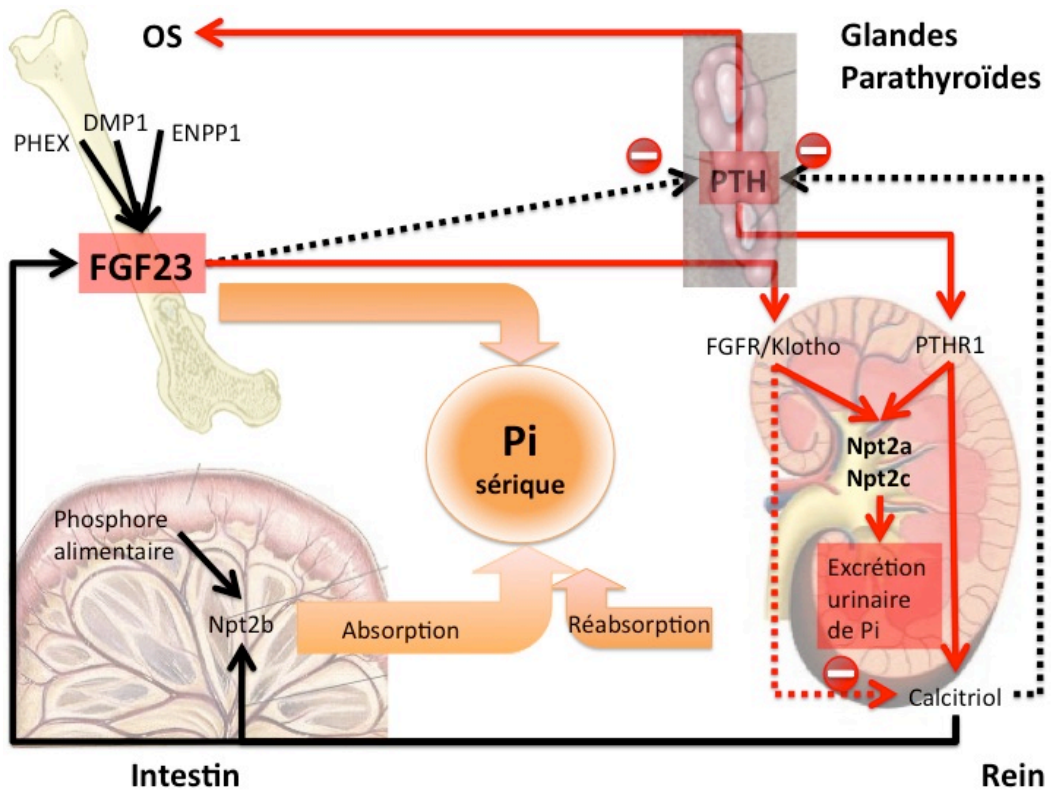
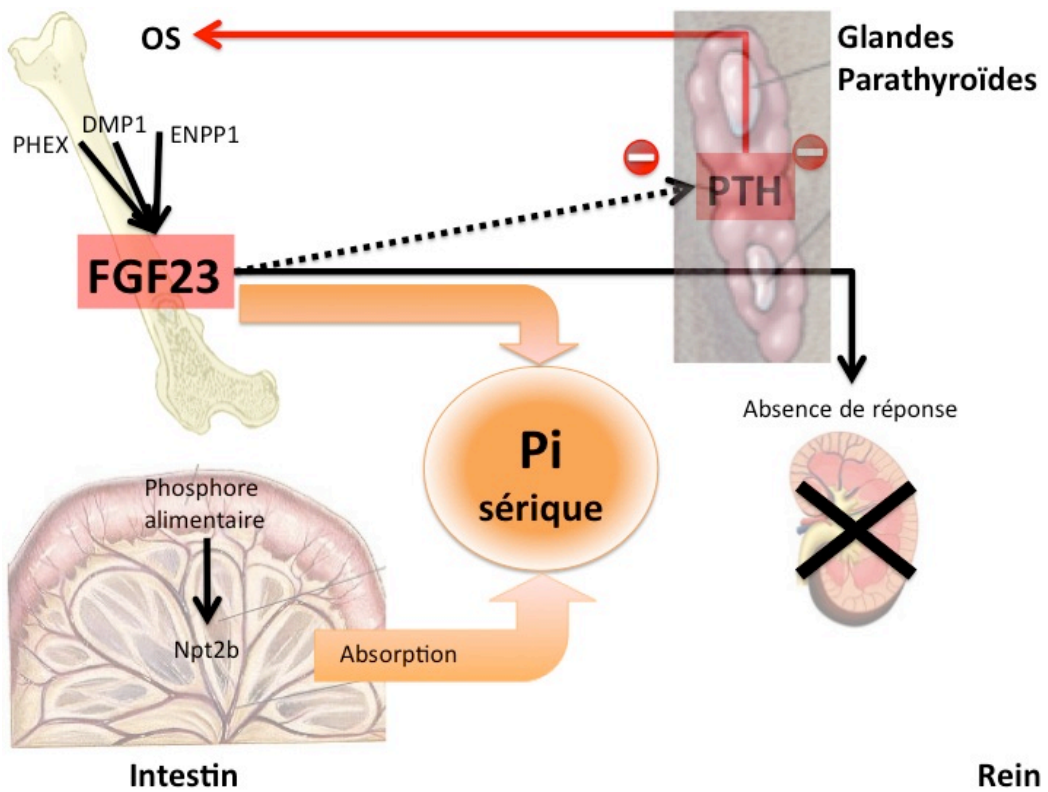


Figure 29 : Homéostasie du phosphore lors d'IRC stade 5. (36)



En conclusion, l'IRC est l'application clinique la plus importante des recherches sur FGF23 et Klotho. (22)

ii. Hypoparathyroïdie

L'hypoparathyroïdie primaire chez les carnivores domestiques peut être idiopathique (une voie d'exploration de cette maladie se tourne vers la sensibilité du récepteur calcique à détecter la calcémie mais aucune confirmation de cette théorie n'est disponible à l'heure actuelle en sciences vétérinaire) ou résulter de l'infiltration lymphocytaire ou plasmocytaire des parathyroïdes (60 à 80% des cas), de l'hypoplasie ou de l'aplasie congénitale ou de la destruction iatrogénique (chirurgie cervicale). (32)

L'hypoparathyroïdie secondaire peut être consécutive à la diminution de magnésium en particulier chez les patients souffrant d'une perte de protéines intestinales. L'hypomagnésiémie supprime la sécrétion de PTH, interfère avec son action périphérique créant une résistance d'organe à la PTH et modifie la synthèse de vitamine D active. (32)

Quelle que soit la cause, une déficience en parathormone provoque une hypocalcémie secondaire à une perte rénale (calciurie), à la diminution de la mobilisation osseuse et à la baisse de l'absorption de calcium intestinale. L'hyperphosphatémie est secondaire à la diminution de son excrétion urinaire. Ce mécanisme est si puissant qu'il provoque l'élévation du phosphore malgré la diminution de mobilisation osseuse et la diminution de l'absorption du phosphore intestinale.

L'hypocalcémie est renforcée par la baisse de synthèse de calcitriol rénal due à l'action conjointe du phosphore, inhibiteur de la 1- α -hydroxylase dans le rein et du manque de PTH qui normalement stimule cette enzyme. (32)

Le diagnostic présomptif est le plus souvent établi à partir des signes cliniques d'hypocalcémie (symptômes neuromusculaires, crises épileptiforme, tétanie, troubles cardiaques) et des analyses de laboratoires révélant une hypocalcémie et une hyperphosphatémie sans anomalie des paramètres rénaux.

Le diagnostic de certitude est établi avec le dosage de la PTH.

Le traitement repose sur l'administration à long terme de calcium et de vitamine D. (70)

iii. Hyperthyroïdie

L'hyperthyroïdie est la maladie endocrinienne la plus couramment diagnostiquée chez le chat vieillissant.

L'hyperphosphatémie est associée à l'hyperthyroïdie dans 20 à 50% des cas (3, 26, 73, 77) sans signe d'insuffisance rénale associée.

Cette augmentation est une conséquence des actions de l'hormone thyroïdienne sur la résorption osseuse (qui implique une diminution de la PTH par l'augmentation de la calcémie et favorise la résorption rénale de phosphore (3) ainsi que sur le catabolisme musculaire. (77)

Plus précisément, les hormones thyroïdiennes ont un effet direct sur les ostéoblastes *via* des récepteurs nucléaires : on observe une stimulation de la résorption osseuse ostéoblastique de l'os trabéculaire et cortical. (3)

Bien que chez l'homme atteint d'hyperthyroïdie il est fréquent d'observer de l'ostéoporose, chez le chat hyperthyroïdien, le remodelage osseux ne va pas jusqu'à de telles conséquences cliniques bien qu'on puisse observer une diminution de la densité osseuse à la radiographie. En effet, la stimulation de la formation osseuse est insuffisante pour compenser la résorption osseuse provoquée par l'augmentation de concentration des hormones thyroïdienne. (73)

Un cas a été rapporté de calcification de plusieurs coussinets chez un chat hyperthyroïdien et hyperphosphatémique. A la mise en place du traitement contre l'hyperthyroïdie, la phosphatémie s'est normalisée et les signes cliniques de calcification se sont résorbés. (10)

L'étiologie exacte de l'hyperphosphatémie en cas d'hyperthyroïdie n'est pas complètement élucidée à l'heure actuelle et nécessite encore quelques recherches. (73) Il peut être intéressant de prendre en compte le phosphore avec les autres marqueurs de l'activité osseuse (PAL, ostéocalcine etc..) pour suivre l'état clinique d'un chat souffrant d'hyperthyroïdie et adapter son traitement avec plus de précision. (73)

iv. Acromégalie

Une première étude menée sur 14 chats diagnostiqués d'acromégalie a révélé que 6 (43%) d'entre-eux ont développé une hyperphosphatémie modérée à sévère (6,2-7,7 mg/dl) (entre 1 et 18 mois après le diagnostic d'acromégalie (médiane : 2 mois)) sans insuffisance rénale associée (sans azotémie). Les auteurs soulignent que ce phénomène est sans doute dû à l'action de l'hormone de croissance sur la réabsorption rénale de phosphore. (59)

Chez l'homme, environ la moitié des patients souffrant d'acromégalie présente une hyperphosphatémie. (78)

Une seconde étude menée sur 5 chats souffrant d'acromégalie (et de diabète sucré) a révélé qu'aucun de ces 5 chats n'a présenté une phosphatémie supérieure à 2,1 mmol/l sauf en cas d'insuffisance rénale sévère associée. (56)

Une troisième étude menée en 2007 sur 184 chats diabétiques dont 17 souffrant d'acromégalie n'a mis en évidence aucune hyperphosphatémie en lien avec l'acromégalie bien qu'elle reconnaît l'action de l'hormone de croissance sur la stimulation de la réabsorption rénale du phosphore. (55)

En conclusion, l'hyperphosphatémie peut survenir (un tiers des cas) chez les carnivores domestiques en cas d'acromégalie. Celle-ci est médiée par l'action directe et indirecte (*via* IGF-1) de l'hormone de croissance sur le cotransporteur Na/Pi 2a présent sur la bordure en brosse des néphrocytes du tube contourné proximal. (35)

d. Translocation

i. Syndrome de lyse cellulaire tumorale

Le syndrome de lyse tumorale aiguë survient 48 heures après le début du premier traitement de chimiothérapie. On l'observe fréquemment chez les animaux ayant un lymphome très chimiosensible. Les cellules tumorales sont détruites en grande quantité et leur contenu se disperse dans l'organisme en particulier le potassium et le phosphate qui sont les ions intracellulaires majoritaires.

Les animaux ayant une masse tumorale importante sont plus à risque ainsi que les animaux ayant un lymphome de stade IV ou V et azotémique. (70)

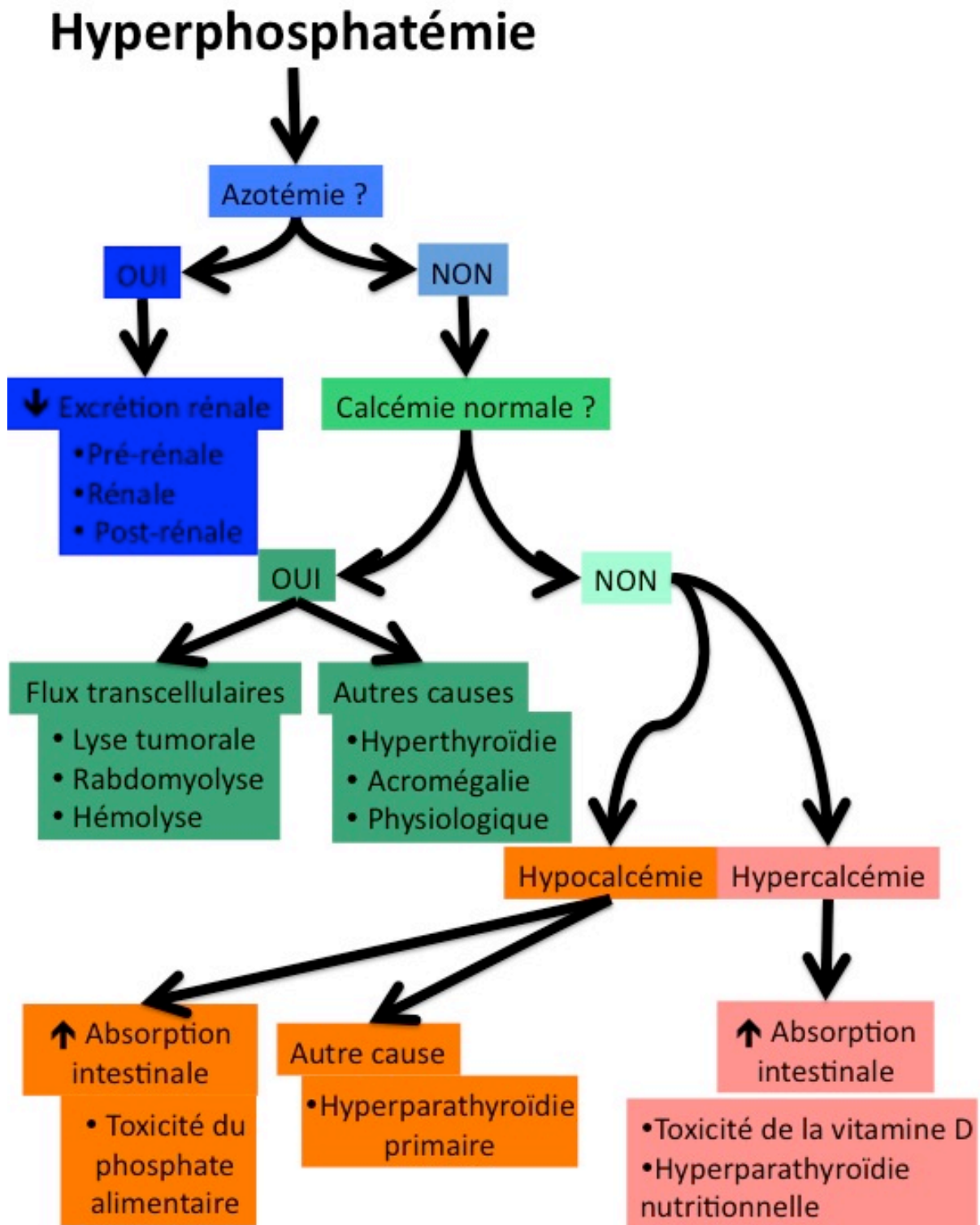
ii. Erreur de laboratoire

Le dosage du phosphore repose sur la formation d'un complexe absorbant les ultraviolets : le complexe de phosphomolybdate d'ammonium formé à partir d'un phosphate inorganique et d'un molybdate d'ammonium en présence d'acide sulfurique. L'absorbance de ce complexe est mesurée à 340 nm ce qui permet le dosage du phosphore.

En cas d'hyperprotéïnémie (myélome multiple par exemple), les globulines réagissent avec le molybdate d'ammonium et augmentent faussement l'absorbance à 340 nm.

On peut suspecter cette pseudohyperphosphatémie lorsque le patient ne montre aucun signe d'insuffisance rénale associée à l'hyperprotéïnémie. Sa confirmation peut être obtenue en dosant le phosphore d'un sérum exempt de protéines en les faisant précipiter avec de l'acide salicylique. (43)

Figure 30 : Algorithme d'évaluation des patients hyperphosphatémiques (8)



3) Signes cliniques

L'hyperphosphatémie ne provoque généralement pas de signes cliniques. Comme elle est souvent associée à une hypocalcémie, on peut observer des signes neuromusculaires associés.

a. Minéralisation des tissus mous

Les patients souffrant d'hyperphosphatémie et à risque de développer une minéralisation des tissus mous sont ceux dont l'hyperphosphatémie est due à une hypervitaminose D ou à une insuffisance rénale chronique. (47)

Cette minéralisation des tissus mous apparaît lorsque le produit phosphocalcique est supérieur à 60-70 en particulier dans le rein, le tube digestif, le myocarde et les muscles squelettiques, les tendons et les ligaments. Cette minéralisation provoque des anomalies structurelles et fonctionnelles des tissus touchés par exemple le développement ou l'aggravation d'une insuffisance rénale, la perte de fonction musculosquelettique, la diminution de la fonction cardiaque et le développement d'arythmies.

Le processus de minéralisation des tissus mous est irréversible, c'est-à-dire que les fragments minéralisés ne se résorbent pas une fois la normalisation de la calcémie et de la phosphatémie obtenues. Les patients qui survivent à l'excès minéral initial avec des séquelles de minéralisation des tissus mous ont plus de risque de développer une insuffisance rénale ou cardiaque par la suite. (47)

En revanche chez les jeunes animaux, la calcémie et la phosphatémie sont souvent supérieures aux valeurs usuelles. Même si le produit phosphocalcique dépasse 60-70 (valeur au delà de laquelle on observe la minéralisation des tissus mous chez l'adulte), les besoins minéraux pour la formation du squelette de ces animaux en croissance sont tels qu'ils ne sont pas à risque de développer une minéralisation des tissus mous. (47)

La meilleure thérapie de la minéralisation des tissus est la prévention. Le calcium et le phosphore doivent être dosés et monitorés en fonction de la suspicion clinique. Puis l'élimination du calcium doit être favorisé si nécessaire (fluidothérapie saline, diurétique, biphosphonate ou calcitonine). (47)

b. Autres signes cliniques

L'hyperphosphatémie est un marqueur de maladie sous-jacente. Seule, l'hyperphosphatémie ne provoque habituellement pas de signe clinique. Une augmentation subite de la concentration sérique en phosphore peut causer de l'hypocalcémie et être associée à des signes neuromusculaires. L'hyperphosphatémie chronique peut être responsable secondairement d'hyperparathyroïdie, d'ostéodystrophie fibreuse et de calcification métastatique extraosseuse. Heureusement, la plupart des causes d'hyperphosphatémie provoque une diminution de la concentration sérique en calcium donc le produit de solubilité du calcium et du phosphore ($[Ca] \times [Pi]$) reste inférieur à 60. Le risque de minéralisation tissulaire augmente lorsque ce produit dépasse 60-70.

L'insuffisance rénale chronique est la cause la plus courante d'hyperphosphatémie chronique et de l'augmentation du produit de solubilité du calcium et du phosphore au delà de 60-70. (52)

4) Traitement

L'hyperphosphatémie se résout en général avec la correction de la cause sous-jacente. (52)

Dans cette étude bibliographique, nous nous intéressons principalement à la correction de l'hyperphosphatémie en cas d'IRC car elle se révèle être un véritable défi thérapeutique dans certains cas.

Chez les chiens et les chats atteints d'insuffisance rénale, l'hyperphosphatémie diminue initialement avec une fluidothérapie agressive. (52) Puis le contrôle de la phosphatémie s'envisage en premier lieu avec un changement d'alimentation (aliments pauvres en phosphore). L'utilisation de chélateurs de phosphore est recommandée dans un deuxième temps si la phosphatémie reste élevée un mois après la restriction du phosphore alimentaire. (61)

a. Alimentation

Il existe une variabilité individuelle de l'absorption intestinale de phosphore. Le degré de l'absorption intestinale peut varier entre 60 et 80% de la quantité du phosphore ingérée chez des chats ayant un régime alimentaire et une fonction rénale comparable. (27)

La biodisponibilité du phosphore varie également en fonction de la source de phosphore : le phosphore organique est plus facilement absorbé que les sels de phosphore monobasique ou dibasique. (37)

Ainsi, face à un diagnostic d'hyperphosphatémie ou à une insuffisance de réponse au traitement mis en place, le clinicien doit se poser des questions concernant la teneur et la formulation du phosphore contenu dans le régime alimentaire de son patient ainsi que sa propre absorption intestinale.(37)

La restriction du phosphore alimentaire est bénéfique même lorsque la phosphatémie n'a pas encore atteint des concentrations trop élevées (cf. physiopathogénie de l'IRC). (61) Cependant, ce traitement ne devrait pas être mis en place chez des patients dont la phosphatémie est en dessous de 4,5 mg/dl sauf si la parathormonémie est élevée. Bien que l'hypophosphatémie soit théoriquement possible, il est très rare de l'observer chez les animaux ayant une phosphatémie initialement élevée et un DFG diminué. (37)

b. Chélateur de phosphore

Les chélateurs de phosphore sont administrés oralement pour piéger le phosphore dans le tube digestif et augmenter l'insolubilité des sels de phosphore excrétés dans les selles. (37) Leur efficacité est maximale lorsqu'ils sont administrés en même temps que l'alimentation. En dehors des repas, ces médicaments n'ont aucun effet sur l'absorption du phosphore. (61)

Aucun chélateur de phosphore ne dispose actuellement d'une AMM médicamenteuse vétérinaire mais deux d'entre eux ont été approuvés en tant que suppléments nutritionnels : l'Ipakitine® et le Renalzin®. (37)

Ces molécules s'utilisent dans un second temps, lorsque le changement alimentaire ne permet pas d'atteindre les objectifs suivants :

- IR IRIS stade 2 : valeurs de référence pour la phosphatémie : 2,5-4,5 mg/dl
- IR IRIS stade 3 : valeurs de référence pour la phosphatémie : 2,4 – 5 mg/dl
- IR IRIS stade 4 : valeurs de référence pour la phosphatémie : 2,5-6 mg/dl

Quelle que soit la molécule utilisée, la posologie doit être ajustée en fonction de la teneur en phosphore de l'aliment et des objectifs ci-dessus car les effets sont dose-dépendants. (37)

Des études ont montré que les chélateurs de phosphore peuvent être utilisés exceptionnellement comme seul agent thérapeutique chez des chats souffrant d'IRC et n'acceptant pas le changement d'alimentation (cf. supra). (37)

Sels d'aluminium :

Les sels d'aluminium sont les premiers à avoir été utilisés comme agent thérapeutique pour chélater le phosphore alimentaire. Ils chélatent le phosphate dans le sang et le tube digestif. Ces sels sont les plus efficaces pour traiter l'hyperphosphatémie. (54)

Le système gastro-intestinal est relativement imperméable à l'aluminium. Néanmoins, certaines circonstances favorisent l'absorption de l'aluminium provoquant sa rétention sanguine et tissulaire. En temps normal, l'excès d'aluminium est excrété par le rein mais en cas d'IRC, l'aluminium peut révéler sa toxicité. (37)

Chez l'homme souffrant d'insuffisance rénale (et traité avec cette famille de chélateur) des quantités non négligeables d'aluminium peuvent être retrouvées dans l'organisme, en particulier dans l'os, provoquant de l'ostéomalacie, de l'ostéopathie adynamique, de l'anémie microcytique et de l'encéphalopathie. C'est pourquoi ils ne sont presque plus prescrits en médecine humaine. Seule leur utilisation est recommandée dans les cas réfractaires aux autres agents de chélation. (54)

En revanche, les sels d'aluminium (hydroxyde d'aluminium et carbonate d'aluminium) sont les chélateurs de phosphore les plus prescrits en médecine vétérinaire compte tenu de leur efficacité et de leur faible coût. L'hydroxyde d'aluminium et le carbonate d'aluminium sont utilisés à la posologie de départ de 30 mg/kg TID ou 45 mg/kg BID, simultanément à l'alimentation. La constipation est l'effet secondaire le plus rencontré au cours du traitement. (37)

Les effets toxiques de l'aluminium ont été très peu évalués chez l'animal et sont rarement vus en clinique. Deux cas (une IRC et une IRA) d'intoxication probable à l'aluminium suite à l'administration d'hydroxyde d'aluminium chez le chien ont été décrits en 2008. Les chiens ont montré des troubles neuromusculaires sévères 62 et 65 jours après le début de l'administration du chélateur. La posologie de l'hydroxyde d'aluminium au moment des troubles neuromusculaires était de 126 mg/kg/jours pour l'un et de 200 mg/kg/jour pour l'autre. Les deux animaux ont présenté une élévation de la concentration sérique en aluminium (0,52 et 0,318 ppm, intervalle de référence : 0,008-0,012 ppm). Les deux chiens ont été traités avec de la deferoxamine (chélateur d'aluminium) et leurs symptômes se sont améliorés en 48h. (72)

De plus, le temps de traitement des chats IRC est de quelques années, alors que l'accumulation de l'aluminium dans les tissus biologiques nécessite plus de temps pour devenir toxique. (37) Mais l'augmentation de l'espérance de vie des chats IRC (grâce à un diagnostic précoce et un traitement optimisé) peut faire changer cette approche thérapeutique.

Le sucralfate (complexe d'hydroxyde d'aluminium et de sulfate de sucrose) a été utilisé empiriquement en tant que chélateur de phosphore mais aucune donnée scientifique ne confirme cette utilisation. (37)

Sels de calcium :

Les chélateurs de phosphate à base de calcium (carbonate de calcium, acétate de calcium) ont progressivement remplacé les sels d'aluminium en médecine humaine. Ils ont une plus faible affinité pour le phosphore que les sels d'aluminium et sont moins efficaces. Pour atteindre les mêmes effets, les doses de carbonate de calcium doivent être plus importantes. Si importantes, qu'elles sont souvent associées au développement d'une hypercalcémie iatrogène chez l'homme et à ses effets secondaires : augmentation de l'incidence des ostéopathies adynamiques due à la suppression de la production de PTH (hypercalcémie chronique) et augmentation de l'incidence de la minéralisation des tissus mous et de la calcification vasculaire (augmentation du produit phosphocalcique). Cette calcification tissulaire et vasculaire a été associée à une morbidité et une mortalité significative chez l'homme en cas d'IRC stade terminale.

Chez le chat, le carbonate de calcium peut être utilisé à la posologie de 30 mg/kg TID ou 45 mg/kg BID simultanément à l'alimentation. Ce chélateur est plus efficace lorsqu'il est dans un environnement acide (environ à pH = 5) alors que ses capacités chélatrices sont réduites à pH neutre. Cette donnée est à garder à l'esprit considérant le nombre d'animaux IRC recevant des antiacides. (37)

Au contraire, l'acétate de calcium agit sur une fenêtre de pH plus large et est deux fois plus efficace que son homologue. (54) Son utilisation est moins associée au développement d'hypercalcémie iatrogène.

La calcémie devrait être suivie régulièrement lorsque cette famille de chélateur est choisie par le clinicien. Chez les patients recevant une thérapie adjuvante à base de calcitriol ou d'analogues ou chez les patients présentant des cristaux ou calculs contenant du calcium, il est préférable de ne pas utiliser les chélateurs calciques. (37)

Sels de magnésium :

Les sels de magnésium sont moins efficaces que les sels de calcium (54) et ne sont donc pas utilisés pour chélater le phosphore chez les carnivores domestiques.

Ipakitine® :

L'Ipakitine® (Vétoquinol S.A.) est un supplément nutritionnel dont les principes actifs sont le carbonate de calcium et le chitosan. Cette poudre blanche que l'on peut mélanger à la nourriture offre une bonne alternative aux chats qui n'aime pas le goût des chélateurs de phosphore liquide et qui ont du mal à prendre des comprimés.

Il permet de réduire l'absorption du phosphore intestinal et de diminuer l'urémie grâce à ses effets sur la digestibilité (diminue) des protéines. (37) Son utilisation est recommandée à la posologie suivante : 1g pour 5 kg. Quelques études suggèrent que cette supplémentation pourrait être une alternative à une modification du régime alimentaire, notamment dans le cas des chats qui ne veulent pas manger autre chose que leur régime habituel. De plus, les 10% de carbonate de calcium contenu dans l'Ipakitine peuvent être à l'origine d'hypercalcémie (cf. chélateurs calciques). (37)

Carbonate de lanthanum : (Renalzin®)

Le lanthanum est une terre rare qui est retrouvée dans l'organisme à l'état de traces.

Le carbonate de Lanthanum est un chélateur de phosphore récemment utilisé chez l'homme. Comme le Sevelamer, il ne contient ni calcium ni aluminium. (37)

Après l'administration de carbonate de lanthanum, les cations de lanthanum se libèrent au contact de l'acidité gastrique et des complexes insolubles de phosphate de lanthanum se forment. Son utilisation, chez le chat, est associée à la diminution de l'absorption intestinale de phosphore et à l'augmentation de l'excrétion fécale ainsi qu'à la diminution de l'excrétion urinaire de phosphore.

Une très faible portion de lanthanum est absorbée à travers la muqueuse gastro-intestinale. Seulement, 0,00005 % de la dose orale est absorbée chez des chiens sains contrairement à l'aluminium (0,05% à 0,1%). Le lanthanum s'accumule également moins facilement que l'aluminium (cycle entéro-hépatique d'excrétion) après son absorption (excrétion rénale). Le lanthanum semble avoir une toxicité très faible chez l'homme mais on manque de recul sur

son utilisation. Les études concernant sa toxicité chez le chien ont montré que le lanthanum augmente dans de nombreux tissus, notamment le tractus digestif, les os et le foie. Les quantités détectables dans ces tissus le restent pendant 6 mois chez le chien après une administration discontinuée. Le carbonate de lanthanum s'est montré être aussi efficace que le carbonate de calcium pour faire baisser la phosphatémie chez l'homme en cas d'IRC en stade terminal. (37)

Chez l'homme, le lanthanum est administré 3 fois par jour avec le repas mais devrait être utilisé avec parcimonie chez les patients souffrants d'ulcères gastro-duodénaux, d'ulcères coliques ou d'obstruction intestinale. (54)

Le Lanthanum (comme le sevelamer) peut chélater et diminuer la biodisponibilité d'autres médicaments administrés conjointement (par exemple des antibiotiques ou des anti-thyroïdiens). Les patients recevant une médication pour laquelle la biodisponibilité intestinale influence son efficacité et sa toxicité devraient espacer cette administration de 2 heures avant ou après la prise de lanthanum. (54)

Sa posologie chez l'animal est extrapolée de son utilisation chez l'homme : 12,5-25 mg/kg/jours. Cependant 30-50 mg/kg/jours est souvent nécessaire en regard de la quantité de phosphore contenue dans les aliments industriels pour chats et chiens comparée à l'alimentation humaine.

En 2007, l'EFSA (European Food Safety Authority) a approuvé l'utilisation de l'octahydrate de carbonate de lanthanum en tant que supplément nutritionnel chez les chats adultes dans le but de diminuer la quantité de phosphate absorbé. Le produit déposé en France est le Renalzin® (lantharenol) qui contient également du kaolin, pour prévenir les effets toxiques de l'urée et de la vitamine E, pour ses effets anti-oxydants. Mais les effets bénéfiques de ces autres composants n'ont pas encore été démontrés. (37)

Des études de toxicité chez le chat ont permis d'établir que le lantharenol peut être administré à la posologie de 1,5-7,5 g/kg/jours avec une marge de sécurité égale à 10 fois cette dose.

Comme l'Ipakitine®, des données suggèrent le bénéfice de l'utilisation du Renalzin® chez les chats souffrants d'IRC et qui n'acceptent pas de changement de régime alimentaire. (37)

Sevelamer :

Le sevelamer (hydrochloride de sevelamer ou carbonate de sevelamer) est un chélateur de phosphore non-calcique, ne contenant pas d'aluminium (comme le carbonate de lanthanum, cf. infra) et n'affectant pas significativement les électrolytes du sérum. C'est un polymère organique non absorbable (entièrement excrété dans les selles) qui chélate le phosphore en échange du fer dans le tube digestif. (54)

Des études ont prouvé sa sécurité d'emploi chez le chat mais ont révélé ses propriétés chélatrices envers d'autres molécules. Lorsqu'il est administré chez l'animal 6 à 100 fois la dose recommandée chez l'homme, son administration peut s'accompagner de la mauvaise

absorption de l'acide folique et des vitamines K, D et E. Les animaux traités avec cette molécule devraient être supplémentés en vitamine par précaution. (61)

Le sevelamer est habituellement administré 3 fois par jour avec la nourriture chez l'homme. L'administration à long terme peut entraîner de la constipation et est contre-indiquée chez les patients ayant une obstruction intestinale. De plus, l'hydrochloride de sevelamer contient 17% d'hydrochloride qui diminue la concentration sérique de bicarbonate et qui exacerbe l'acidose métabolique des patients hémodialysés. Ainsi, l'évaluation du statut acido-basique est recommandée conjointement à l'administration de cette molécule. (54)

Le carbonate de sevelamer a été synthétisé pour ajouter au sevelamer le pouvoir tampon du carbonate et rendre son utilisation possible chez les patients en état critique ou souffrant de troubles respiratoires chroniques. (37)

L'hydrochloride de sevelamer est hydrophile et le carbonate de sevelamer est hydroscopique mais les deux sels sont insolubles dans l'eau. Les comprimés doivent être administrés intacts car ils s'expandent dans l'eau.

Son utilisation chez les chats et les chiens atteints d'IRC n'a pas encore été décrite. Cependant les auteurs d'un article synthétique sur les traitements de l'IRC chez le chat (37), rapportent l'avoir utilisé avec succès chez des chats et des chiens atteints d'IRC. Sa posologie est extrapolée de celle utilisée chez l'homme : 100-121 mg/kg/jours en 3 prises quotidiennes au début du traitement puis 130-163 mg/kg/jours en 3 prises quotidiennes en traitement d'entretien. Cette posologie doit être utilisée chez l'animal avec précaution et en suivant de près les possibles effets secondaires. Elle est ajustée au besoin en fonction de l'évolution de la phosphatémie. (37)

Les patients recevant une médication pour laquelle la biodisponibilité intestinale influence l'efficacité et la toxicité du sevelamer devraient espacer cette administration d'au moins 1 heure avant ou de 3 heures après la prise de sevelamer. (54)

Tableau 13 : Posologie des différents chélateurs de phosphore. (37)

Chélateur de phosphate	Posologie
Hydroxyde d'aluminium	30 mg/kg PO TID 45 mg/kg PO BID
Carbonate de calcium	30 mg/kg PO TID 45 mg/kg PO BID
Hydrochloride de sevelamer	33-54 mg/kg PO TID 50-80 mg/kg PO BID
Chitosan et carbonate de calcium	1g pour 5 kg BID
Carbonate de lanthanum	12,5-25 mg/kg/jours PO 6,25-12,5 mg/kg PO BID
Lantharenol	400 à 800 mg/chat/jours

c. Calcitriol

Le retour de la phosphathémie aux valeurs de référence ne garanti pas le retour à la normale de la parathormonémie car la restriction de phosphore n'est efficace sur la PTH que chez les animaux ayant encore un nombre suffisant de néphrocytes fonctionnels dans le tubule proximal pour synthétiser le calcitriol. (61)

La parathormonémie est diminuée avec l'administration de calcitriol.

Chez le chien, cette thérapie a montré son efficacité à la posologie quotidienne de 2,5ng/kg PO en réduisant la parathormonémie et en prolongeant l'espérance de vie des animaux IRC de stade II ou IV.

En revanche, une étude sur 10 chats atteints d'IRC et traité avec du calcitriol quotidiennement (2,5 ng/kg PO q24h) ou deux fois par semaine (8,75 ng/kg PO q84h) n'a pas réussi à montrer la diminution de la parathormonémie. Cependant, la calcitriolémie n'a pas été mesurée au cours de cette étude et il se peut que les doses de calcitriol, administrées en fonction des recommandations pour les chiens, aient été trop faibles. (34)

Le calcitriol, ou l'utilisation de calcimimétiques, doit être recommandé en dernier recours après la mise en place d'un régime adapté et l'utilisation de chélateurs de phosphore. Le calcitriol ne devrait pas être administré tant que la phosphatémie est élevée en raison du risque de calcification ectopique des tissus mous, en particulier du tissu rénal (lorsque le produit calcium x phosphore > 70 ou que le phosphore > 6 mg/dl). (61)

En cas d'utilisation de calcitriol, la parathormonémie et la calcémie ionisée doivent, comme la phosphatémie, être mesurée régulièrement. (37)

d. Thérapies du futur

Au delà de son rôle clé dans la pathogénie de l'IRC, le FGF23 pourrait se révéler être dans un avenir proche la cible de nouvelles thérapies.

- Premièrement, le FGF23 est utilisé chez l'homme comme outil de comparaison (biomarqueur) des thérapies mises en place en cas d'IRC. Par exemple, l'alimentation rénale chez les chats atteints d'IRC avec une urémie stable (hyper ou normophosphatémique) est associée avec une réduction de la concentration sérique de FGF23. Cela suggère que l'alimentation réduite en protéine et en phosphore a un effet sur l'homéostasie du phosphore même lorsque la phosphatémie est normale. (31) Le sevelamer et le carbonate de lanthanum semblent être les plus efficaces face au calcitriol ou au carbonate de calcium. Des études ultérieures sont nécessaires pour confirmer ces premières données. Ceci laisse envisager qu'à l'avenir, la mesure du FGF23 pourrait être utilisée pour évaluer la réponse de chaque patient à la thérapie mise en place. (4)

- Deuxièmement, parce que la diminution du FGF23 ou la restauration de Klotho semble intéressantes en cas d'IRC. (4) Une thérapie plus ciblée pourrait voir le jour avec l'utilisation d'anticorps anti-FGF23 chez les patients hémodialysés où les capacités phosphaturiantes du rein ne sont pas essentiels. La pertinence de ces conséquences thérapeutiques n'a pas été prouvée et nécessite de nouvelles études. (22)

- Enfin, l'utilisation de Klotho dans la pratique clinique pourrait ne pas se limiter à son rôle d'indicateur précoce de dommage rénal. Des études récentes ont montré que Klotho améliore progressivement les dommages rénaux chez des souris atteintes de glomérulonéphrites ou d'IRA. Ainsi Klotho pourrait se révéler comme un protecteur rénal dont le mécanisme d'action est encore inconnu. De plus, étant donné l'association entre la diminution de Klotho et les calcifications vasculaires, l'accélération du vieillissement et la mort prématurée, il est possible que le manque de Klotho contribue à la pathogénie des maladies cardiovasculaires associées à l'IRC. (22)

Dans cette optique, la régulation de l'expression de Klotho pourrait se révéler être une voie thérapeutique intéressante pour retarder la progression des dommages et du vieillissement du tissu rénal. Des études expérimentales ont montré que l'administration de vitamine D favorise l'expression de Klotho. D'autres études sont nécessaires pour expliquer les mécanismes de contrôle et de régulation de l'expression de Klotho et évaluer les possibilités thérapeutiques de cette voie. (22)

Figure 31 : Conduite à tenir face aux désordres phospho-calciques en cas d'IRC. (37)

Premier objectif

Maintenir la phosphatémie la plus basse possible en fonction du stade de l'IRC

IRIS 2 : 2,5-4,5 mg/dL
IRIS 3 : 2,4 – 5 mg/dL
IRIS 4 : 2,5-6 mg/dL

Mise en place d'un régime réduit en phosphore

Réévaluation après 4 semaines

Phosphatémie > 6 mg/dL

Phosphatémie < 6 mg/dL

Ajouter l'utilisation de chélateur de phosphate

Ne rien changer et évaluer 4 mois plus tard

Réévaluer après 4 semaines

Augmenter la posologie des chélateurs de phosphate (50-100%)

Si la phosphatémie est toujours bonne espacer les réévaluations

Réévaluer après 4 semaines

Suivre la phosphatémie tous les 2-4 mois

Suivre les éventuelles effets secondaires des chélateurs de phosphore

Ajuster la thérapie à l'évolution de la maladie

Second objectif

Maintenir la parathormonémie aussi basse que possible

5) Pronostic

Une étude prospective a suivi 190 chats IRC (contrôle des médicaments et de l'alimentation) pendant 3 ans afin de déterminer des facteurs pronostics dans cette pathologie.

Presque tous les chats (184) ont reçu un régime réduit en phosphore, en protéines et en sel. Certains d'entre eux ont reçu des chélateurs de phosphore. Malheureusement, la phosphatémie n'a pas subi de contrôle optimal au cours de cette étude et les auteurs soulignent que des conclusions différentes pourraient être émises si ce paramètre avait été mesuré régulièrement au cours de l'étude.

Cependant, ils concluent que l'augmentation de la phosphatémie est un facteur de risque dépendant (car corrélé à la créatininémie) de la réduction de l'espérance de vie du rein. (38)

Une seule autre étude menée sur 80 chats a montré une association significative entre l'augmentation de la phosphatémie et la baisse de l'espérance de vie du rein. Cette étude associe l'augmentation de la fréquence et de la sévérité de l'hyperphosphatémie à la gravité de IRC. (24)

En revanche, l'augmentation de la phosphatémie a été associée chez l'homme à l'augmentation de la mortalité avec plus de certitude.

De plus, chez les hommes comme chez les animaux, la réduction du phosphore alimentaire est bénéfique chez les insuffisants rénaux (cf. infra). (38)

D'autre part, la quantité de FGF23 sérique peut être un outil pronostic en cas d'IRC, principalement pour caractériser la progression de la maladie (22), la réponse aux agents thérapeutiques utilisés et la mortalité cardio-vasculaire. (4) Le FGF23 est indicateur négatif de survie et de morbidité cardio-vasculaire bien que sa toxicité directe n'ait pas encore été démontrée. (4)

Chez l'homme, les scientifiques vont même jusqu'à se demander si le FGF23 pourrait nous permettre d'identifier les individus à risque de développer une IRC dans la population générale. (22)

Enfin, la mesure de Klotho pourrait se révéler être un meilleur indicateur de la fonction rénale que FGF23 car elle indique la masse de néphrons fonctionnels capable de répondre à la stimulation de FGF23. La mesure de la protéine transmembranaire Klotho dans le rein est bien évidemment difficile en routine, mais il est possible de mesurer la quantité de Klotho excrété dans le sang et l'urine qui est plus importante que la forme membranaire chez l'homme. (22)