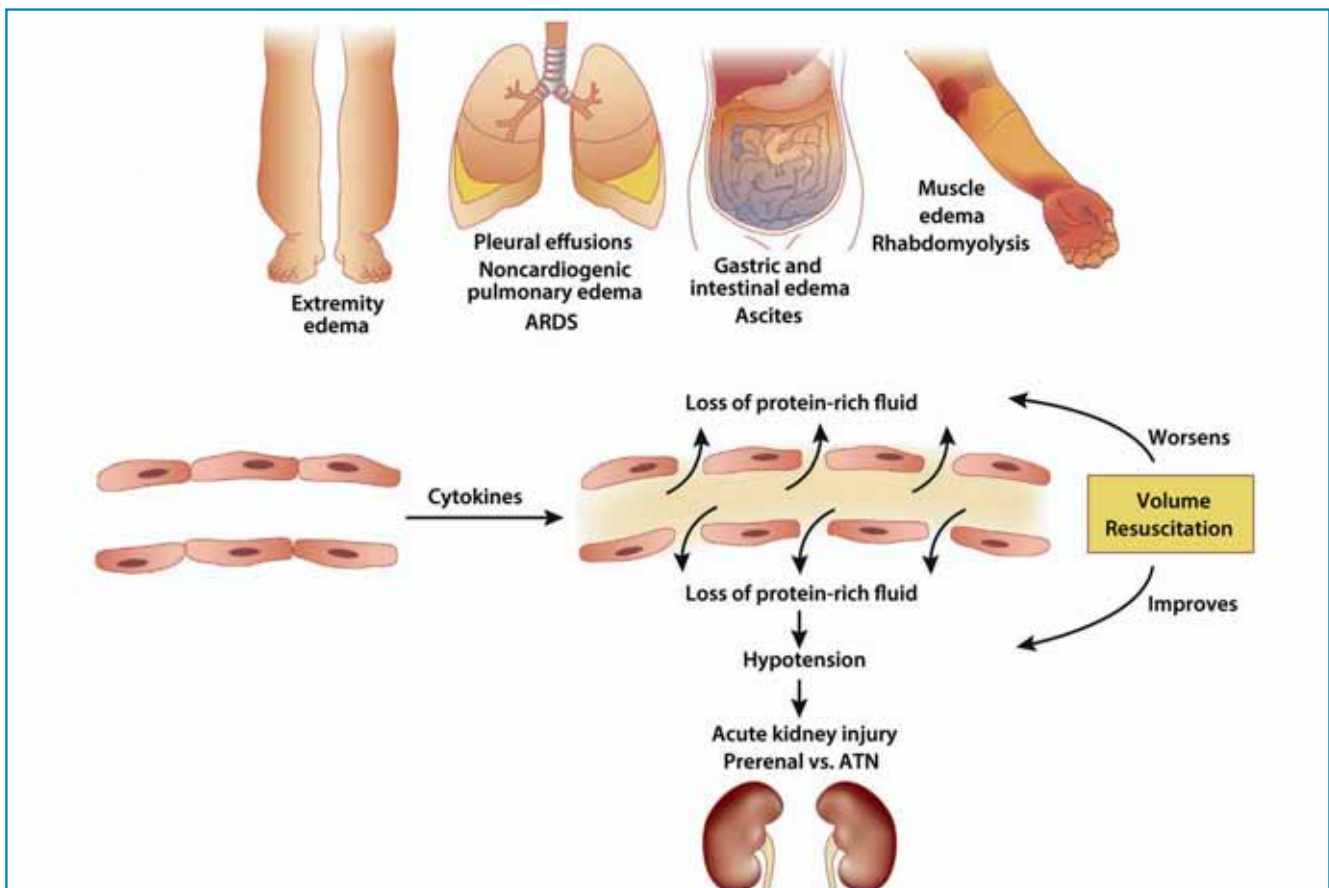


kidney

INTERNATIONAL



Tiré à part extrait de 2017;Vol.92;(n° 1):p.26-36

www.kidney-international.org

Résumé des recommandations KDIGO 2017 révisées sur la prise en charge des troubles minéraux et osseux associés aux maladies rénales chroniques (TMO-MRC) : quels sont les changements et pourquoi sont-ils importants ?

Markus Ketteler, Geoffrey A. Block, Pieter Evenepoel, Masafumi Fukagawa, Charles A. Herzog, Linda McCann, Sharon M. Moe, Rukshana Shroff, Marcello A. Tonelli, Nigel D. Toussaint, Marc G. Vervloet et Mary B. Leonard

Reproduction interdite

Practitioners and researchers must always rely on their own experience and knowledge in evaluating and using any information, methods, compounds or experiments described herein. Because of rapid advances in the medical sciences, in particular, independent verification of diagnoses and drug dosages should be made. To the fullest extent of the law, no responsibility is assumed by International Society of Nephrology in relation to the translation for any injury and/or damage to persons or property as a matter of products liability, negligence or otherwise, or from any use or operation of any methods, products, instructions, or ideas contained in the material herein.

Les praticiens et chercheurs doivent toujours se baser sur leur propre expérience et connaissances pour évaluer et utiliser toute information, méthodes, composés ou expériences décrits ici. Du fait de l'avancement rapide des sciences médicales, en particulier, une vérification indépendante des diagnostics et dosages des médicaments doit être effectuée. Dans toute la mesure permise par la loi, Elsevier International Society of Nephrology décline toute responsabilité par rapport à la traduction pour tout préjudice et/ou dommages aux personnes ou aux biens, que cela résulte de la responsabilité du fait des produits, d'une négligence ou autre, ou de l'utilisation ou de l'application de toutes les méthodes, les produits, les instructions ou les idées contenus dans la présente publication.

© de la traduction en français 2017 Elsevier

Originally published in English: © 2017, KDIGO. Published by Elsevier on behalf of the International Society of Nephrology under the CC BY-NC-ND license

Imprimé par Elsevier Masson SAS, 65 rue Camille Desmoulins, 92442 Issy les Moulineaux cedex, France. Tél : 01 71 16 55 00

Résumé des recommandations KDIGO 2017 révisées sur la prise en charge des troubles minéraux et osseux associés aux maladies rénales chroniques (TMO-MRC) : quels sont les changements et pourquoi sont-ils importants ?



Markus Ketteler¹, Geoffrey A. Block², Pieter Evenepoel³, Masafumi Fukagawa⁴, Charles A. Herzog⁵, Linda McCann⁶, Sharon M. Moe^{7,8}, Rukshana Shroff⁹, Marcello A. Tonelli¹⁰, Nigel D. Toussaint¹¹, Marc G. Vervloet¹² et Mary B. Leonard¹³

¹Klinikum Coburg, Coburg, Germany ; ²Denver Nephrology, Denver, Colorado, USA ; ³University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium ; ⁴Tokai University School of Medicine, Isehara, Japan ; ⁵Hennepin County Medical Center, Minneapolis, Minnesota, USA ; ⁶Eagle, Idaho, USA ; ⁷Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana, USA ; ⁸Roudebush Veterans Affairs Medical Center, Indianapolis, Indiana, USA ; ⁹Great Ormond Street Hospital for Children, NHS Foundation Trust, London, UK ; ¹⁰University of Calgary, Calgary, Canada ; ¹¹The Royal Melbourne Hospital, University of Melbourne, Melbourne, Australia ; ¹²VU University Medical Center Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands ; and ¹³Stanford University School of Medicine, Stanford, California, USA

Les Recommandations KDIGO 2017 de bonnes pratiques cliniques pour le diagnostic, l'évaluation, la prévention et le traitement des TMO-MRC (troubles minéraux et osseux associés aux maladies rénales chroniques) correspondent à une mise à jour sélective des précédentes recommandations sur les TMO-MRC publiées en 2009. Cette actualisation, associée à la publication de 2009 a pour objectif d'aider le praticien à prendre en charge les patients adultes et les enfants avec une maladie rénale chronique (MRC), les dialysés chroniques ou encore les patients transplantés rénaux. Cette revue aborde les principaux aspects des recommandations KDIGO 2017 réactualisées en mettant l'accent sur la justification des modifications apportées par rapport au document initial. Les thèmes d'intérêt abordés dans les recommandations révisées incluent le diagnostic des anomalies osseuses dans les TMO-MRC, le traitement des TMO-MRC en ciblant la diminution du taux de phosphate et le maintien du taux de calcium, le traitement des anomalies de l'hormone parathyroïdienne dans les TMO-MRC, le traitement des anomalies osseuses par les antirésorptifs et autres traitements contre l'ostéoporose, et l'évaluation et traitement de la maladie osseuse chez le transplanté rénal.

Kidney International (2017) 92, 26-36; <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2017.04.006>

Mots-clés : densité minérale osseuse ; calcium ; dialyse ; hyperparathyroïdie ; hyperphosphatémie ; recommandations KDIGO des TMO-MRC ; transplantation rénale

Copyright © 2017, KDIGO. Publié par Elsevier au nom International Society of Nephrology. Cet article est accessible en accès libre sous la licence CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Correspondance : Markus Ketteler, Division of Nephrology, Klinikum Coburg GmbH, Ketschendorfer Street 33, 96450 Coburg, Allemagne. E-mail : markus.ketteler@klinikum-coburg.de ; et Mary B. Leonard, Stanford University School of Medicine, 300 Pasteur Drive, Room G-306, Stanford, California 94305, USA. E-mail : leonard5@stanford.edu

Les auteurs cités ci-dessus sont tous des membres du Groupe de travail pour la Mise à jour des recommandations.

La version complète des Recommandations KDIGO 2017 de bonnes pratiques cliniques pour le diagnostic, l'évaluation, la prévention et le traitement des TMO-MRC (troubles minéraux et osseux associés aux maladies rénales chroniques) est publiée simultanément dans *Kidney International Supplements*, volume 7, issue 1, 2017 qui est disponible en ligne sur www.kisupplements.org.

Reçu le 10 avril 2017 ; accepté le 17 avril 2017

En 2009, Les KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) ont publié les recommandations KDIGO de bonnes pratiques cliniques pour le diagnostic, l'évaluation, la prévention et le traitement des troubles minéraux et osseux associés aux maladies rénales chroniques (TMO-MRC) (CKD-MBD – *Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder*)¹. À cette époque, le Groupe de travail a reconnu le manque de preuves de qualité élevée pour appuyer l'élaboration de ces recommandations. Au cours des années suivantes, de nombreuses études randomisées contrôlées (ECRs) et des études prospectives de cohorte ont abordé certaines questions essentielles sous-entendant l'évaluation, le développement, la progression et le traitement des TMO-MRC. Les KDIGO reconnaissent la nécessité de réexaminer ces recommandations de façon périodique et par conséquent, ont organisé une conférence sur les controverses (*Controversies Conference*) en 2013 intitulée « TMO-MRC : retour vers le futur » (« CKD-MBD : *Back to the Future* »)².

Les participants à la conférence ont conclu que la plupart des recommandations de 2009¹ étaient toujours applicables dans la pratique actuelle ; cependant, un total de douze recommandations ont été identifiées pour être révisées au regard des nouvelles données disponibles. En conséquence, un Groupe de travail a été constitué pour travailler sur « une mise à jour sélective³ » des recommandations des KDIGO 2009 sur les TMO-MRC (Tableau 1)¹. Il subsiste de nombreuses lacunes dans nos connaissances malgré la disponibilité des résultats de plusieurs nouvelles études cliniques importantes. Cela explique qu'un certain nombre d'énoncés des recommandations de 2009¹ « fondés sur l'opinion » restent inchangés (voir le résumé des recommandations KDIGO des TMO-MRC).

De façon comparable à la version originale des recommandations KDIGO 2009 sur les TMO-MRC¹, la rédaction de la Mise à jour 2017³ a suivi un processus strict de synthèse et d'évaluation à partir d'analyses systématiques des résultats des études cliniques. L'approche structurée a été construite sur la base de la classification GRADE⁴ qui attribue un grade

Tableau 1 Comparaison entre les recommandations KDIGO des TMO-MRC de 2009 et de 2017

Recommandations révisées KDIGO 2017 des TMO-MRC ³	Recommandations KDIGO 2009 des TMO-MRC ¹	Brève justification de la Mise à jour
3.2.1 : Chez les patients ayant une MRC G3a-G5D avec des signes des TMO-MRC et/ou des facteurs de risque d'ostéoporose, nous suggérons de mesurer la DMO pour évaluer le risque de fracture sous condition que les résultats influent sur les décisions thérapeutiques (2B).	3.2.2. Chez les patients ayant une MRC au stade G3a-G5D avec des signes des TMO-MRC, nous suggérons que la mesure de la DMO ne soit pas réalisée de façon systématique puisque la DMO n'est pas prédictive du risque de fracture comme cela est le cas dans la population générale et la DMO ne prédit pas le type d'ostéodystrophie rénale (2B)	De nombreuses nouvelles études prospectives ont démontré qu'une DMO faible mesurée par la méthode DXA était prédictive de l'incidence des fractures chez les patients présentant une MRC au stade G3a-G5D. L'ordre de ces deux premières recommandations a été modifié parce que le résultat de la DMO par DXA pourrait avoir un impact sur la décision de pratiquer une biopsie osseuse.
3.2.2 : Chez les patients au stade G3a-G5D de MRC, il est raisonnable de réaliser une biopsie osseuse sous réserve que la connaissance du type d'ostéodystrophie rénale influe sur les choix de traitement (pas de grade).	3.2.1. Chez les patients ayant une MRC au stade G3a-G5D, il est raisonnable de pratiquer une biopsie osseuse dans plusieurs situations incluant, mais sans s'y limiter : fractures inexplicables, douleur osseuse persistante, hypercalcémie inexplicée, hypophosphatémie inexplicée, toxicité possible de l'aluminium et avant d'initier un traitement avec les biphosphonates chez les patients avec des TMO-MRC (pas de grade).	La principale motivation de cette révision a été l'expérience croissante des médicaments contre l'ostéoporose chez les patients atteints d'une MRC, ayant une DMO faible et un risque élevé de fracture. La non-possibilité de pratiquer une biopsie osseuse ne peut en rien justifier la non prescription d'un traitement antirésorptif chez les patients présentant un risque élevé de fracture.
4.1.1 : Chez les patients ayant une MRC au stade G3a-G5D, les traitements des TMO-MRC devraient être initiés sur la base des évaluations répétées des taux sériques de phosphate, de calcium et de PTH en les considérant ensemble (pas de grade).		Cette nouvelle recommandation a été introduite pour souligner la complexité et l'interaction des paramètres biologiques des TMO-MRC.
4.1.2 : Chez les patients ayant une MRC au stade G3a-G5D, nous suggérons de diminuer les taux élevés de phosphate pour atteindre des valeurs normales (2C).	4.1.1. Chez les patients ayant une MRC au stade G3a-G5D, nous suggérons de maintenir le taux sérique de phosphate dans les valeurs limites de la normale (2C). Chez les patients ayant une MRC au stade G5D, nous suggérons de diminuer les taux élevés du phosphate pour atteindre les valeurs normales (2C).	Il manque des données démontrant que les initiatives visant à maintenir le phosphate dans la valeur normale sont bénéfiques pour les patients au stade G3a – G4 de MRC, incluant certains problèmes de tolérance. Le traitement devrait viser à éviter l'hyperphosphatémie.
4.1.3 : Chez les patients adultes ayant une MRC au stade G3a-G5D, nous suggérons d'éviter l'hypercalcémie (2C). Chez les enfants ayant une MRC au stade G3a-G5D, nous suggérons de maintenir le calcium sérique dans la valeur normale adaptée à l'âge (2C).	4.1.2. Chez les patients ayant une MRC au stade G3a-G5D, nous suggérons de maintenir le taux sérique du calcium dans les valeurs limites de la normale (2D).	Une hypocalcémie minimale et asymptomatique (par exemple, dans le cadre d'un traitement calcimimétique) peut être tolérée pour éviter une charge en calcium inappropriée chez les adultes.
4.1.4 : Chez les patients ayant une MRC au stade G5D, nous suggérons d'utiliser un dialysat avec une concentration en calcium entre 1,25 et 1,50 mmol/l (2,5 et 3,0 mEq/l) (2C).	4.1.3. Chez les patients ayant une MRC au stade G5D, nous suggérons d'utiliser un dialysat avec une concentration en calcium entre 1,25 et 1,50 mmol/l (2,5 et 3,0 mEq/l) (2D).	Des études supplémentaires de meilleure qualité sont disponibles ; cependant, celles-ci ne permettent pas de différencier les bénéfices et les dommages entre des concentrations en calcium dans le dialysat de 1,25 et 1,50 mmol/l (2,5 et 3,0 mEq/l). Par conséquent, l'énoncé est inchangé mais le niveau de preuve est modifié en passant de 2D à 2C.
4.1.5 : Chez les patients ayant une MRC au stade G3a-G5D, les décisions concernant le traitement diminuant le taux de phosphate devraient être prises sur la base d'un taux sérique de phosphate élevé de façon progressive ou de façon persistante (pas de grade).	4.1.4. Chez les patients ayant une MRC au stade G3a-G5 (2D) et G5D (2B), nous suggérons d'utiliser les chélateurs du phosphate dans le traitement de l'hyperphosphatémie. Il est raisonnable que le choix du chélateur du phosphate prenne en compte le stade de la MRC, la présence d'autres composants des TMO-MRC, des traitements associés et le profil de tolérance (pas de grade).	Cette recommandation souligne le fait que le traitement précoce « préventif » de réduction des phosphates n'est actuellement pas vérifié par les données (voir Recommandation 4.1.2). Le terme plus large de traitement « diminuant le phosphate » est utilisé à la place des agents liant le phosphate dans la mesure où toutes les approches possibles (c'est-à-dire les chélateurs, le régime alimentaire, la dialyse) peuvent être efficaces.
4.1.6 : Chez les patients adultes ayant une MRC au stade G3a-G5D recevant un traitement diminuant le taux de phosphate, nous suggérons de limiter la dose des chélateurs du phosphate à base de calcium (2B).	4.1.5. Chez les patients ayant une MRC au stade G3a-G5D présentant une hyperphosphatémie, nous recommandons de limiter la dose des chélateurs du phosphate à base de calcium et/ou la dose de calcitriol ou d'analogues de la vitamine D en présence d'une hypercalcémie persistante ou récurrente (1B).	Les nouvelles preuves issues des 3 ECRs valident la recommandation plus générale visant à limiter les chélateurs du phosphate à base de calcium chez les patients présentant une hyperphosphatémie et ce, peu importe le stade de la MRC.

Tableau 1 (suite)

Recommandations révisées KDIGO 2017 des TMO-MRC ³	Recommandations KDIGO 2009 des TMO-MRC ¹	Breve justification de la Mise à jour
Chez les enfants ayant une MRC au stade G3a-G5D, il est raisonnable de décider du choix du traitement diminuant le phosphate en fonction des taux sériques du calcium (pas de grade).	Chez les patients ayant une MRC au stade G3a-G5D présentant une hyperphosphatémie, nous suggérons de limiter la dose des chélateurs du phosphate à base de calcium en présence de calcification artérielle (2C) et/ou de maladie osseuse adynamique (2C) et/ou si les taux sériques de PTH sont bas de façon persistante (2C).	
4.1.8 : Chez les patients ayant une MRC au stade G3a-G5D, nous suggérons de limiter l'apport alimentaire du phosphate dans le traitement de l'hyperphosphatémie soit comme seul traitement soit en association avec d'autres traitements (2D). Il est raisonnable de considérer l'origine du phosphate (par exemple, origine animale, origine végétale ou apporté par les additifs) dans les recommandations alimentaires formulées (pas de grade).	4.1.7. Chez les patients ayant une MRC au stade G3a-G5D, nous suggérons de limiter l'apport alimentaire de phosphate dans le traitement de l'hyperphosphatémie soit comme seul traitement soit en association avec d'autres traitements (2D).	De nouvelles données sur les sources du phosphate ont été jugées importantes à inclure comme qualification supplémentaire à la recommandation précédente.
4.2.1 : Chez les patients ayant une MRC au stade G3a-G5D qui ne sont pas dialysés, le taux idéal de la PTH n'est pas connu. Cependant, nous suggérons que les patients avec des taux de PTH intacts progressivement croissants ou supérieurs de façon persistante à la limite supérieure de la normale pour la méthode de dosage soient évalués pour apprécier les facteurs modifiables incluant l'hyperphosphatémie, l'hypocalcémie, l'apport élevé en phosphate et le déficit en vitamine D (2C).	4.2.1. Chez les patients non dialysés ayant une MRC au stade CKD G3a-G5, le taux idéal de PTH n'est pas connu. Cependant, nous suggérons que les patients avec des taux de PTH intacts au-dessus de la limite supérieure de la normale pour la méthode de dosage soient en priorité évalués pour l'hyperphosphatémie, l'hypocalcémie et le déficit en vitamine D (2C). Il est raisonnable de corriger ces anomalies avec l'une ou l'autre des propositions suivantes ou toutes : réduction de la consommation alimentaire de phosphate et administration de chélateurs du phosphate, de suppléments de calcium et/ou de vitamine D native (pas de grade).	Le Groupe de travail a estimé que des augmentations modestes du taux de la PTH peuvent représenter une réponse adaptative appropriée au déclin de la fonction rénale et a révisé cette proposition pour inclure « persistantes » au-dessus de la limite supérieure de la normale du taux de PTH ainsi que « progressivement croissantes » plutôt que la notion « au-dessus de la limite supérieure normale ». Autrement dit, le traitement ne doit pas être initié sur la base d'une seule valeur élevée de la PTH.
4.2.2 : Chez les patients adultes ayant une MRC au stade G3a-G5D non dialysés, nous suggérons que le calcitriol et les analogues de la vitamine D ne soient pas systématiquement utilisés (2C). Il est raisonnable de réserver l'utilisation du calcitriol et des analogues de la vitamine D chez les patients ayant une MRC au stade G3-G5 présentant une hyperparathyroïdie sévère et progressive (pas de grade).	4.2.2. Chez les patients non dialysés ayant une MRC au stade G3a-G5 qui présentent un taux de la PTH en augmentation croissante et persistante au-dessus de la limite supérieure de la normale pour la méthode de dosage malgré la correction des facteurs modifiables, nous suggérons un traitement avec le calcitriol ou les analogues de la vitamine D (2C).	Les récentes ECRs sur les analogues de la vitamine D n'ont pas démontré d'amélioration des résultats cliniquement pertinents mais ont démontré un risque accru d'hypercalcémie.
Chez les enfants, le calcitriol et les analogues de la vitamine D peuvent être considérés pour maintenir les taux sériques de calcium dans les limites de la normale adaptée à l'âge (pas de grade).		
4.2.4 : Chez les patients ayant une MRC au stade G5D requérant un traitement diminuant la PTH, nous suggérons l'utilisation de calcimimétiques, du calcitriol ou des analogues de la vitamine D ou encore une association de calcimimétiques avec du calcitriol ou avec des analogues de la vitamine D (2B).	4.2.4. Chez les patients présentant une MRC au stade G5D et un taux de la PTH élevé ou croissant, nous suggérons de prescrire du calcitriol ou des analogues de la vitamine D ou des calcimimétiques ou une association de calcimimétiques et de calcitriol ou d'analogues de la vitamine D pour diminuer le taux de PTH (2B). • Il est raisonnable que la sélection initiale du médicament pour traiter le taux élevé de PTH soit réalisée sur la base des taux sériques de calcium et de phosphate et des autres aspects des TMO-MRC (pas de grade). • Il est raisonnable que la dose du chélateur du phosphate à base de calcium ou sans calcium soit ajustée afin que ces traitements pour contrôler le taux de PTH ne compromettent pas les taux de phosphate et de calcium (pas de grade).	Cette recommandation n'avait pas été initialement proposée pour la révision de la conférence des controverses KDIGO en 2013. Toutefois, en raison d'une série consécutive de publications secondaires et <i>post-hoc</i> de l'étude EVOLVE, le Groupe de travail a décidé de reconsidérer la Recommandation 4.2.4. Bien que l'étude EVOLVE n'ait pas atteint son critère de jugement principal, la majorité des membres du Groupe de travail étaient réticents à exclure les bénéfices potentiels des calcimimétiques chez les patients présentant une MRC au stade G5D sur la base des analyses ultérieures prédéfinies. Toutefois, le Groupe de travail a décidé de ne prioriser à l'heure actuelle aucun traitement diminuant la PTH dans la mesure où les calcimimétiques, le calcitriol ou les analogues de vitamine D sont toutes des options thérapeutiques acceptables de première intention chez les patients atteints d'une MRC au stade G5D.

Tableau 1 (suite)

Recommandations révisées KDIGO 2017 des TMO-MRC ³	Recommandations KDIGO 2009 des TMO-MRC ¹	Brève justification de la Mise à jour
<p>4.3.3 : Chez les patients ayant une MRC au stade G3a-G5D présentant des anomalies biochimiques des TMO-MRC et une DMO faible et/ou des fractures de fragilité, nous suggérons que les choix thérapeutiques prennent en compte l'importance et la réversibilité des anomalies biochimiques et la progression de la MRC, en considérant la biopsie osseuse (2D).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nous recommandons de réduire ou d'interrompre le calcitriol ou un autre stérol de la vitamine D chez les patients atteints d'une hypercalcémie (1B). • Nous suggérons de réduire ou d'interrompre le calcitriol ou un autre stérol de la vitamine D chez les patients atteints d'une hyperphosphatémie (2D). • Nous suggérons de réduire ou d'interrompre les calcimimétiques chez les patients souffrant d'une hypocalcémie en fonction de la sévérité de l'hypocalcémie, des traitements concomitants et des signes et symptômes cliniques (2D). • Nous suggérons de réduire ou d'interrompre le calcitriol, les analogues de la vitamine D et/ou les calcimimétiques si les taux de PTH diminuent en dessous de deux fois la limite supérieure de la normale pour la méthode de dosage (2C). <p>4.3.3. Chez les patients au stade G3a-G3b de MRC avec des anomalies biochimiques des TMO-MRC et une DMO faible et/ou des fractures de fragilité, nous suggérons que les choix des traitements tiennent compte de l'ampleur et la réversibilité des anomalies biochimiques et la progression de la MRC, en envisageant une biopsie osseuse (2D).</p>	<p>La Recommandation 3.2.2 aborde maintenant les indications de la biopsie osseuse avant d'initier les traitements antirésorptifs et autres traitements contre l'ostéoporose. Par conséquent, la Recommandation 4.3.4 de 2009 a été supprimée et la Recommandation 4.3.3 de 2017 a été étendue de la MRC au stade G3a-G3b à la MRC au stade G3a-G5D.</p>
<p>5.5 : Chez les patients ayant une MRC au stade G1T-G5T présentant des facteurs de risque d'ostéoporose, nous suggérons que la mesure de la DMO soit réalisée pour apprécier le risque de fracture sous condition que les résultats modifient la prise en charge thérapeutique (2C).</p>	<p>4.3.4. Chez les patients au stade G4-G5D de MRC présentant des anomalies biochimiques des TMO-MRC et une DMO faible et/ou des fractures de fragilité, nous suggérons de poursuivre les investigations avec réalisation d'une biopsie osseuse avant d'initier un traitement avec les agents antirésorptifs (2C).</p> <p>5.5. Chez les patients avec un débit de filtration glomérulaire estimé supérieur à environ 30 ml/min/1,73 m², nous suggérons de mesurer la DMO dans les 3 premiers mois qui suivent la transplantation rénale s'ils reçoivent des corticostéroïdes ou présentent des facteurs de risque d'ostéoporose comme indiqué pour la population générale (2D).</p>	<p>Les recommandations 5.5 et 5.7 de 2009 ont été combinées pour proposer la recommandation 5.5 de 2017.</p>
<p>5.6 : Chez les patients présentant un taux de filtration glomérulaire estimé supérieur à environ 30 ml/min/1,73 m² et une faible DMO dans les 12 premiers mois qui suivent la transplantation rénale, nous suggérons de considérer le traitement à base de vitamine D, de calcitriol/alfacalcidol et/ou d'agents antirésorptifs (2D).</p>	<p>5.7. Chez les patients présentant une MRC au stade G4T-G5T, nous suggérons que la mesure de la DMO ne soit pas réalisée de façon systématique parce que la DMO n'est pas prédictive du risque de fracture comme cela est observé dans la population générale et la DMO ne prédit pas le type de maladie osseuse du transplanté rénal (2B).</p> <p>5.6. Chez les patients présentant un débit de filtration glomérulaire estimé supérieur à environ 30 ml/min/1,73 m² et une DMO faible dans les 12 mois qui suivent la transplantation rénale, nous suggérons de considérer le traitement avec la vitamine D, le calcitriol / alfacalcidol ou les biphosphonates (2D).</p>	<p>Le deuxième alinéa est révisé en conformité avec la nouvelle recommandation de la biopsie osseuse (c.-à-d., Recommandation 3.2.2 de 2017).</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Nous suggérons que les choix thérapeutiques soient influencés par la présence des TMO-MRC, révélés par les taux anormaux de calcium, de phosphate, de PTH, des phosphatases alcalines et de la 25(OH)D (2C). 	<ul style="list-style-type: none"> • Nous suggérons que les choix des traitements soient pris sur la base de la présence des TMO-MRC révélés par les taux anormaux de calcium, de phosphate, de PTH, des phosphatases alcalines et de la 25(OH)D (2C). 	

Tableau 1 (suite)

Recommandations révisées KDIGO 2017 des TMO-MRC ³	Recommandations KDIGO 2009 des TMO-MRC ¹	Brève justification de la Mise à jour
<ul style="list-style-type: none"> Il est raisonnable de envisager une biopsie osseuse pour guider le traitement (pas de grade). <p>Les données sont insuffisantes pour guider le traitement après les 12 premiers mois.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Il est raisonnable d'envisager une biopsie osseuse pour guider le traitement, en particulier avant l'utilisation des biphosphonates en raison de la forte incidence de la maladie osseuse adynamique (pas de grade). <p>Les données sont actuellement insuffisantes pour guider le traitement après les 12 premiers mois.</p>	

25 (OH) D, 25-hydroxyvitamine D ; DMO, densité minérale osseuse ; MRC, maladie rénale chronique ; DXA, absorptiométrie à rayons X en double énergie ; TMO, trouble osseux minéral ; PTH, hormone parathyroïdienne, ECR, étude contrôlée randomisée.

Les modifications apportées aux recommandations résumées ci-dessus ont conduit à la renumérotation de plusieurs énoncés adjacents des recommandations. Plus précisément, la recommandation 4.1.6 de 2009 devient maintenant la recommandation 4.1.7 de 2017 ; La recommandation 4.1.8 de 2009 devient maintenant la recommandation 4.1.9 de 2017 ; La recommandation 4.3.5 de 2009 devient maintenant la recommandation 4.3.4 de 2017 ; et la recommandation 5.8 de 2009 devient maintenant la recommandation 5.7 de 2017.

pour la qualité globale de la preuve et une force pour chaque recommandation. Quand cela fut jugé nécessaire, le Groupe de travail a édité des recommandations dites « pas de grade » établies sur la base de l'avis général ne relevant pas d'une analyse systématique des preuves.

Malgré la faiblesse des preuves de qualité élevée identifiée dans plusieurs domaines liés aux TMO-MRC, le Groupe de travail s'est engagé à élaborer un document complet d'orientation qui est l'outil de travail le plus important pour la communauté des néphrologues. La liste des recommandations relatives à la recherche dans chaque chapitre de la Mise à Jour des Guidelines KDIGO 2017 sur les TMO-MRC³ devrait constituer un guide utile pour l'élaboration d'études futures qui permettront à leur tour d'aider au progrès des connaissances dans les TMO-MRC.

CHAPITRE 3.2 : DIAGNOSTIC DES TMO-MRC : OS

Mesure de la densité minérale osseuse

Au moment de la publication des Recommandations KDIGO 2009 des TMO-MRC¹, la littérature abordant la question de l'estimation du risque de fracture dans la MRC à partir de la densité minérale osseuse (DMO) mesurée par absorptiométrie à rayons X en double énergie (DXA) était limitée à des études transversales qui comparaient la DMO chez les patients atteints d'une MRC avec et sans fracture prévalente. Ces résultats étaient variables entre les études et les sites osseux concernés. En raison de l'absence de preuve montrant que la DMO mesurée par la méthode DXA était prédictive de la survenue de fractures chez les patients ayant une MRC comme cela est démontré dans la population générale et de l'incapacité du DXA à préciser le type histologique de la maladie osseuse, les Recommandations 2009¹ ont recommandé que la mesure de la DMO ne devait pas être réalisée en routine chez les patients atteints d'une MRC au stade G3a à G5D présentant des TMO-MRC.

L'analyse fondée sur les résultats pour la Mise à jour³ des recommandations KDIGO 2017 a relevé quatre études prospectives de cohorte conduites chez les patients adultes démontrant que la mesure de la DMO par la méthode DXA

pouvait prédire la survenue de fractures dans l'ensemble du spectre de la MRC au stade G3a à G5D. Ces études représentent un progrès important depuis la publication des recommandations de 2009¹. Malgré le fait que les études aient été conduites dans une large gamme de sévérité de la MRC, la découverte que la DMO de la hanche était prédictive de la survenue de fractures a été confirmée dans l'ensemble des études et deux études ont démontré des associations comparables à celles observées en l'absence de MRC.

Sur la base de ces connaissances, le Groupe de travail a conclu que l'évaluation de la DMO par DXA est raisonnable si une DMO faible ou décroissante conduisait à des interventions supplémentaires pour réduire les chutes ou à l'initiation de traitements contre l'ostéoporose.

Ostéodystrophie rénale

L'ostéodystrophie rénale est définie par une histologie osseuse anormale et représente une composante des anomalies osseuses des TMO-MRC. La biopsie osseuse est l'étalon-or pour établir le diagnostic et est utile pour la classification de l'ostéodystrophie rénale. Les recommandations KDIGO 2009 des TMO-MRC¹ ont indiqué que la mesure de la DMO par DXA ne permettait pas de distinguer les différents types d'ostéodystrophie rénale. En outre, il avait été conclu que l'utilité diagnostique des marqueurs biochimiques était limitée par leur faible sensibilité et spécificité. Les différences existantes dans les tests de l'hormone parathyroïdienne (PTH) ont également contribué aux résultats discordants observés entre les études. Pour la Mise à jour 2017³, le Groupe de travail a encouragé l'utilisation continue de l'évolution des valeurs de la PTH plutôt que les valeurs ponctuelles pour guider la décision thérapeutique. Dans le cas où l'évolution des valeurs de la PTH est incohérente, une biopsie osseuse peut être raisonnablement proposée si les résultats conduisent à des changements thérapeutiques.

Les recommandations 2009¹ ont recommandé une biopsie osseuse avant d'introduire un traitement antirésorptif chez les patients présentant une MRC au stade G4 à G5D avec des signes d'anomalies biologiques des TMO-MRC, une DMO faible et/

ou des fractures de fragilité. Cependant, le Groupe de travail est tout à fait conscient que l'expérience clinique concernant la performance et l'évaluation des biopsies osseuses est limitée. De nombreux arguments soulignent l'efficacité des traitements antirésorptifs chez les patients ayant une MRC au stade G3a à G3b et G4 et il n'existe aucune preuve solide indiquant que ces médicaments induisent une maladie osseuse adynamique. Par conséquent, la Mise à jour 2017³ ne recommande plus de réaliser une biopsie osseuse avant d'initier ces traitements.

CHAPITRE 4.1 : Traitement des TMO-MRC pour réduire l'hyperphosphorémie et maintenir le calcium sérique normal Traitement diminuant le phosphate

Évaluation. Les précédentes recommandations 4.1.1 des Recommandations KDIGO 2009 des TMO-MRC¹ donnaient des indications concernant le traitement sur la base des taux sériques de phosphate dans les différentes catégories de débit de filtration glomérulaire (DFG) de la MRC. Les preuves accumulées n'ont pas conduit à une conclusion sensiblement différente en ce sens qu'il existe un risque accru de mortalité toutes causes confondues associé de manière cohérente et directe à l'augmentation du taux sérique de phosphate. Les résultats n'étaient pas aussi probants pour le taux d'événements cardiovasculaires et pour le déclin du DFG.

Le Groupe de travail a jugé raisonnable de prendre en compte les interventions thérapeutiques pour évaluer les valeurs du phosphate, du calcium et de la PTH. En outre, il est important de souligner l'interdépendance de ces paramètres biochimiques. Sur la base de ces hypothèses, le Groupe de travail a également décidé de diviser les précédentes Recommandations 4.1.1 de 2009 en deux nouvelles Recommandations : 4.1.1 (recommandation diagnostique établie sur la base des preuves observationnelles cumulées) et 4.1.2 (recommandation thérapeutique établie principalement sur la base des ECRs).

Traitement de l'hyperphosphatémie. À la suite de la publication des recommandations KDIGO 2009 sur les TMO-MRC¹, des preuves supplémentaires de qualité élevée ont confirmé l'association entre des concentrations élevées de phosphate et la mortalité chez les patients présentant une MRC au stade G3a à G5 ou après transplantation. Cependant, il manque encore des données démontrant que les approches thérapeutiques visant à diminuer le taux sérique de phosphate permettraient d'améliorer les résultats centrés sur le patient.

Les Recommandations 2009¹ ont suggéré de maintenir le taux sérique de phosphate dans les valeurs limites de la normale chez les patients ayant une MRC au stade G3a à G3b et G4. Le Groupe de travail a tiré plusieurs conclusions au cours de la réévaluation des données pour la Mise à jour 2017³ : (i) l'association entre le phosphate sérique et le résultat clinique n'est pas constante ; (ii) des preuves sont manquantes quant à la démonstration de l'efficacité des chélateurs du phosphate pour diminuer le taux de phosphate sérique chez les patients ayant une MRC au stade G3a à G4 ; (iii) la sécurité des

chélateurs du phosphate dans cette population n'est pas prouvée ; et (iv) il n'y a pas de données montrant que la restriction de l'apport alimentaire en phosphate améliore les résultats cliniques.

Par conséquent, le Groupe de travail a abandonné la précédente suggestion de maintenir le phosphate dans les limites de la valeur normale suggérant à la place que le traitement soit centré sur les patients atteints d'une hyperphosphatémie. Le Groupe de travail reconnaît que la prévention plutôt que le traitement de l'hyperphosphatémie peut être utile chez les patients ayant une MRC au stade G3a à G5D mais souligne que les données actuelles sont insuffisantes pour soutenir la sécurité ou l'efficacité d'une telle approche.

Les traitements diminuant le phosphate. Les recommandations KDIGO 2009 sur les TMO-MRC¹ ont souligné que les chélateurs du phosphate sont tous efficaces dans le traitement de l'hyperphosphatémie et il a été démontré que les chélateurs sans calcium peuvent favoriser l'arrêt de la progression de la calcification vasculaire en comparaison aux chélateurs à base de calcium. Les questions soulevées autour de l'équilibre du calcium et les incertitudes quant à la diminution du phosphate chez les patients non dialysés ayant une MRC, associées à des ECRs supplémentaires avec des critères de jugement robustes et à une analyse systématique, ont incité le Groupe de travail pour la Mise à jour 2017 à réévaluer cette recommandation. Sur la base des connaissances actuelles, le Groupe de travail a conclu qu'un taux sérique normal de phosphate n'est pas une indication pour débiter les traitements diminuant le phosphate. De plus, tous les chélateurs du phosphate ne sont pas interchangeable.

Dans le cas particulier des patients non dialysés ayant une MRC, le Groupe de travail pour la Mise à jour 2017 a souligné que les traitements diminuant le phosphate sont uniquement indiqués en cas « d'hyperphosphatémie progressive ou persistante » et ne doivent pas être introduits pour prévenir l'hyperphosphatémie. En réfléchissant aux rapports risque-bénéfice, les chélateurs sans calcium peuvent présenter un risque de toxicité (en lien, par exemple, à la survenue d'événements indésirables tels que des troubles gastro-intestinaux et à la liaison aux nutriments essentiels). Le Groupe de travail a également adopté le terme de « traitement diminuant le phosphate » (« *phosphate-lowering treatment* ») à la place du terme « agents liant le phosphate » (« *phosphate-binding agents* ») dans la mesure où toutes les approches possibles (par exemple, chélateurs, alimentation et dialyse) peuvent être efficaces.

De nouvelles preuves concernant l'utilisation des chélateurs du phosphate à base de calcium ont conduit à réviser les recommandations 2009. Ces récentes ECRs ont apporté des données précises à partir de critères de jugement solides quant à la comparaison entre chélateurs du phosphate contenant du calcium et ceux sans calcium. Dans l'ensemble, le Groupe de travail a conclu que l'exposition excessive au calcium par l'alimentation, les médicaments ou le dialysat peut être délétère dans toutes les catégories de DFG de la MRC, quelle que soit la présence d'autres facteurs de risque

(tels que l'hypercalcémie, la calcification artérielle, la maladie osseuse adynamique ou les taux bas de PTH). Par conséquent, le Groupe de travail a retiré ces précédentes qualifications dans les recommandations 2009 tout en admettant qu'elles peuvent être encore valides dans certaines conditions à risque élevé.

Certains membres du Groupe de travail ont estimé que les preuves actuelles disponibles ne démontrent pas de façon concluante que les agents sans calcium sont supérieurs aux agents à base de calcium. De plus, aucune des études n'était suffisamment informative quant à la dose-seuil de l'exposition au calcium ni même sur l'innocuité des chélateurs modérément dosés en calcium dans les traitements associés. Dans la mesure où les recommandations KDIGO sont destinées à un public international et que les agents sans calcium ne sont pas disponibles ou accessibles dans toutes les juridictions, la position de se prononcer contre l'utilisation des agents à base de calcium reviendrait à dire que l'absence de traitement est préférable à l'utilisation d'agents à base de calcium. Malgré la volonté clinique compréhensible de disposer de cibles et limites numériques, le Groupe de travail n'a pas été en mesure de faire une recommandation précise sur la dose maximale des chélateurs à base de calcium, préférant ainsi laisser les médecins à leur seul jugement personnel tout en reconnaissant la possible existence d'une limite supérieure jugée sûre de la dose de calcium.

Il n'existe pas de données probantes sur les effets indésirables de l'exposition excessive de calcium *via* l'alimentation, les médicaments ou la dialyse chez les enfants. Le Groupe de travail a conclu qu'il ne disposait pas de données suffisantes pour modifier cette recommandation chez les enfants qui peuvent être particulièrement vulnérables à la restriction de l'apport de calcium.

Phosphate alimentaire. Il n'y avait pas de controverse générale concernant les Recommandations KDIGO 2009 des TMO-MRC³ sur la restriction alimentaire du phosphate pour réduire les taux élevés du phosphate. Cependant, le Groupe de travail a reconnu que le libellé de l'énoncé était vague, tout particulièrement au regard des nouvelles preuves disponibles sur les différentes sources de phosphate et phosphoprotéines. Dans la Mise à jour 2017³, des critères prédéfinis sur la durée de l'étude et sur la taille de la cohorte ont permis d'inclure certains rapports d'études pour une analyse détaillée des données disponibles. Néanmoins, le Groupe de travail a estimé que certaines de ces études soulevaient des questions de sécurité qui méritaient d'être discutées de façon plus approfondie.

Il existe trois principales sources de phosphates dans l'alimentation : (i) les phosphates naturels contenus dans les aliments bruts ou non transformés, (ii) les phosphates ajoutés aux aliments pendant leur traitement et (iii) les phosphates dans les compléments alimentaires et les médicaments. La quantité de phosphore apportée par l'alimentation a augmenté avec les pratiques actuelles de traitement qui utilisent des ingrédients contenant du phosphore. Cependant, la restriction alimentaire agressive du phosphate est difficile en raison du risque possible de réduire parallèlement

l'apport équilibré des autres nutriments, en particulier des protéines. Une autre considération pour la modification du phosphate d'origine alimentaire et pour le contrôle du phosphate sérique est la « biodisponibilité » du phosphore dans les différents aliments selon leur forme : source organique *versus* source non organique de phosphate. Les aliments d'origine animale et d'origine végétale contiennent la forme organique du phosphate ; les additifs alimentaires contiennent du phosphate non organique. Environ 40 % à 60 % du phosphate d'origine animale est absorbé tandis que le phosphate d'origine végétale, principalement associé aux phytates, est moins absorbable (généralement 20 %-50 %). Le Groupe de travail suggère d'intégrer une approche éducative sur les meilleurs choix alimentaires concernant le phosphate absorbable. En outre, les patients devraient privilégier la consommation d'aliments frais et de produits faits maison plutôt que des aliments transformés, pour éviter les additifs.

Les études analysées par le Groupe de travail ont montré que les différentes formes d'éducation nutritionnelle ont donné des résultats mitigés en termes de contrôle du taux sérique de phosphate. Compte tenu de tous les aspects de la prise en charge du phosphate d'origine alimentaire, le Groupe de travail a décidé de ne pas modifier la principale recommandation sur la restriction du phosphate. Le Groupe de travail a décidé d'ajouter à la place une proposition supplémentaire suggérant que les sources de phosphate devraient être mieux décrites et que l'éducation des patients devrait s'orienter sur les meilleurs choix.

Maintenir le calcium sérique

De façon similaire à la situation décrite pour le phosphate, de nouvelles données épidémiologiques publiées depuis les dernières recommandations KDIGO 2009 pour les TMO-MRC³ ont montré une association entre une augmentation de la mortalité des patients souffrant d'une MRC et des concentrations élevées du taux sérique de calcium. De plus, des nouvelles études ont démontré une association entre des concentrations élevées de calcium sérique et la survenue d'évènements cardiovasculaires d'évolution non fatale.

Dans la mesure où l'hypocalcémie minime et asymptomatique pourrait bien être sans danger, en particulier en cas de traitement calcimimétique, le Groupe de travail a privilégié une approche personnalisée du traitement de l'hypocalcémie plutôt qu'une approche corrective de l'hypocalcémie chez tous les patients. Cependant, l'hypocalcémie symptomatique ou significative n'en devrait pas moins être prise en compte.

Les recommandations 2009¹ ont considéré qu'une concentration de calcium de 1,25 mmol/l (2,5 mEq/l) dans le dialysat produirait un équilibre neutre en calcium. Sur la base des nouvelles connaissances, le Groupe de travail 2017 a indiqué que cette recommandation demeure encore valable telle qu'elle avait été proposée en 2009. Cependant, le niveau de preuve a été modifié de 2D à 2C dans la mesure où des études supplémentaires de meilleure qualité sont maintenant disponibles.

CHAPITRE 4.2 : TRAITEMENT DES TAUX ANORMAUX DE PTH EN CAS DE TMO-MRC

Taux optimaux de PTH

L'hyperparathyroïdie secondaire (SHPT) se caractérise par une pathogénie complexe résultant de plusieurs facteurs incluant le déficit en vitamine D, l'augmentation des taux du facteur de croissance des fibroblastes 23, l'hypocalcémie et l'hyperphosphatémie, qui peut conduire à des anomalies significatives de la minéralisation et du renouvellement osseux.

Les recommandations KDIGO 2009 pour les TMO-MRC¹ ont proposé d'aborder les facteurs de risque modifiables de tous les patients présentant un taux de PTH au-dessus de la limite supérieure de la normale pour le test utilisé. Malheureusement, il n'existe toujours pas d'ECR qui permet de définir un taux idéal de PTH chez les patients ayant une MRC au stade G3a à G5. Le Groupe de travail 2017 a considéré que des augmentations modestes de la PTH peuvent représenter une réponse adaptative appropriée au déclin de la fonction rénale en raison des effets phosphaturiques et de l'augmentation de la résistance osseuse à la PTH. Par conséquent, le Groupe de travail a réactualisé la recommandation 2009 afin d'expliquer que l'indication du traitement ne devrait pas être posée sur la base d'une seule valeur élevée de la PTH.

De plus, le Groupe de travail a reconnu un facteur de risque modifiable supplémentaire : l'apport élevé de phosphate. Des études de plus en plus nombreuses ont montré qu'un apport excessif de phosphate ne conduit pas toujours à une hyperphosphatémie (surtout dans les stades précoces de la MRC) et que l'apport élevé de phosphate peut favoriser le SHPT. Bien que l'apport alimentaire en phosphate soit modifiable, le Groupe de travail a également souligné qu'il est nécessaire de disposer de meilleures méthodes d'évaluation de l'apport et de l'équilibre du phosphate d'origine alimentaire.

Calcitriol et analogues de la vitamine D

Patients non dialysés. La prévention et le traitement du SHPT sont essentiels dans la mesure où les déséquilibres du métabolisme minéral sont associés aux TMO-MRC et les taux élevés de PTH sont associés à une augmentation de la mortalité et de la morbidité chez les patients atteints d'une MRC. Pendant de nombreuses décennies, le calcitriol et autres analogues de la vitamine D ont été les principales options thérapeutiques pour prendre en charge le SHPT chez les patients présentant une MRC. Les recommandations KDIGO 2009 des TMO-MRC¹ ont résumé les multiples études démontrant que l'administration de calcitriol ou des analogues de la vitamine D (tels que paricalcitol, doxercalciférol et alfalcidol) entraînait une suppression des taux de PTH. Cependant, les études démontrant une amélioration des résultats centrés sur le patient sont manquantes.

Des ECRs supplémentaires évaluant le calcitriol ou les analogues de la vitamine D ont été publiées depuis les recommandations 2009. Deux d'entre elles – les études PRIMO et OPERA – ont démontré un risque significativement augmenté d'hypercalcémie chez les patients traités par paricalcitol par rapport à ceux traités par placebo sans démontrer d'effets bénéfiques sur les critères de jugement

« surrogates » cardiaques. Ces résultats associés à l'opinion selon laquelle des augmentations modérées de la PTH peuvent représenter une réponse adaptative appropriée, ont conduit le Groupe de travail pour la Mise à jour 2017 à conclure que le rapport risque-bénéfice de traiter les augmentations modérées du taux de PTH n'était plus favorable. Par conséquent, le Groupe de travail a recommandé que l'utilisation du calcitriol ou des analogues de la vitamine D soit uniquement réservée au SHPT sévère et progressif.

En conséquence, la présente recommandation³ ne propose plus l'utilisation systématique du calcitriol ou de ses analogues dans la MRC au stade G3a à G5. Cette modification n'a pas obtenu un consensus uniforme parmi les membres du Groupe de travail. Il convient de noter que les patients inclus dans les études PRIMO et OPERA présentaient seulement une augmentation modérée des taux de PTH ; par conséquent, le traitement par le calcitriol ou les analogues de la vitamine D peut être envisagée chez ceux atteints d'un SHPT progressif et sévère.

Il n'a pas été identifié d'ECR qui démontrait les effets bénéfiques du calcitriol ou des analogues de la vitamine D sur les résultats au niveau des patients tels que la mortalité ou les événements cardiaques et le taux idéal de PTH n'est pas connu dans la MRC G3a à G5. En outre, le traitement par ces agents peut avoir des effets supplémentaires délétères liés à l'augmentation des taux sériques de phosphate et du facteur de croissance des fibroblastes 23. Par conséquent, le Groupe de travail a conclu que si initié dans le cadre d'un SHPT sévère et progressif, le calcitriol ou les analogues de la vitamine D devaient être initialement prescrits à des doses faibles indépendamment de la concentration initiale de PTH, puis les doses seraient progressivement augmentées (titration) sur la base de la réponse mesurée par le taux de PTH. L'hypercalcémie devra être ainsi évitée.

Patients en dialyse. Des nouvelles données ont incité le Groupe de travail pour la Mise à jour 2017 à réévaluer l'utilisation des traitements diminuant la PTH chez les patients atteints d'une MRC au stade G5D. Deux nouvelles études ont évalué le traitement par cinacalcet en comparaison au placebo et une nouvelle étude a évalué le calcitriol par rapport à un analogue de la vitamine D. Il n'existe toujours pas de nouvelle étude évaluant le calcitriol ou les analogues de la vitamine D démontrant des bénéfices significatifs en termes de résultats au niveau du patient.

Le Groupe de travail a longuement discuté de l'étude EVOLVE. Les membres du Groupe de travail étaient divisés quant à savoir si les données de l'étude EVOLVE étaient suffisantes pour recommander le cinacalcet en option thérapeutique de première ligne chez tous les patients atteints d'un SHPT et d'une MRC au stade G5D qui ont besoin d'un traitement diminuant la PTH.

Parmi les opinions partagées, la première souligne que le critère de jugement principal de l'étude EVOLVE était négatif. La deuxième opinion indique que les analyses secondaires ont conclu à des effets sur des critères de jugement au niveau des patients dans cette étude, alors qu'il n'y a pas

de données positives sur la mortalité ou sur les critères de jugement centrés sur les patients issues des études avec le calcitriol ou les autres analogues de la vitamine D.

Étant donné l'absence de consensus obtenu entre les membres du Groupe de travail et du coût d'achat élevé du cinacalcet, la recommandation 2009 pour les patients ayant une MRC au stade G5D a été modifiée pour énumérer toutes les options thérapeutiques acceptables par ordre alphabétique. Le choix individuel devra continuer à être guidé par les considérations comme les traitements concomitants et les taux sériques de calcium et de phosphate du patient. En outre, le choix des concentrations de calcium du dialysat aura un impact sur les taux sériques de PTH. Enfin, il convient de souligner que la parathyroïdectomie reste une option thérapeutique valable, en particulier en cas d'échec des traitements diminuant le taux de PTH, tel que préconisé dans la recommandation 4.2.5 des Guidelines KDIGO 2009 des TMO-MRC¹.

CHAPITRE 4.3 : TRAITEMENT DE LA MALADIE OSSEUSE PAR BIPHOSPHONATES, AUTRES MÉDICAMENTS CONTRE L'OSTÉOPOROSE, ET HORMONE DE CROISSANCE

La recommandation actuelle 3.2.2 aborde les indications de la biopsie osseuse avant d'initier les traitements antirésorptifs et les autres traitements de l'ostéoporose. Par conséquent, la recommandation originale 4.3.4 des Guidelines KDIGO 2009 des TMO-MRC¹ a été supprimée et la recommandation 4.3.3 a été étendue de la MRC au stade G3a à G3b à la MRC au stade G3a à G5D. Néanmoins, leurs effets secondaires spécifiques doivent également être pris en compte quand de tels choix thérapeutiques sont envisagés. Par exemple, les antirésorptifs accentueront le faible renouvellement osseux et le dénosumab peut induire une hypocalcémie significative. Le risque d'administrer des antirésorptifs doit être évalué en fonction de la précision diagnostique du phénotype osseux sous-jacent.

CHAPITRE 5 : ÉVALUATION ET TRAITEMENT DE LA MALADIE OSSEUSE SUITE A LA TRANSPLANTATION RÉNALE

Évaluation

Les Recommandations KDIGO 2009 des TMO-MRC¹ ont proposé de mesurer la DMO dans les 3 premiers mois qui suivent la transplantation chez les patients présentant un DFGe supérieur à 30 ml/min/1,73 m² s'ils reçoivent des corticostéroïdes ou présentent des facteurs de risque d'ostéoporose. Cependant, il a été recommandé que la mesure de la DMO par la méthode DXA ne soit pas réalisée chez les patients atteints d'une MRC au stade G4T à G5T.

Comme détaillé dans la recommandation 3.2.1³ de 2017, il existe de plus en plus de preuves démontrant que la mesure de la DMO par la méthode DXA est prédictive de la survenue de fractures dans l'ensemble du spectre de sévérité de la MRC incluant quatre études prospectives de cohorte chez les patients atteints de la MRC au stade G3a à G5D. Les données sont limitées quant à l'extension de ces résultats aux patients transplantés. Par conséquent, la recommandation actuelle³ propose de réaliser la mesure de

la DMO chez les patients transplantés de la même façon que chez ceux ayant une MRC au stade G3a à G5D sous condition que les résultats influent les décisions thérapeutiques.

Traitement

La recommandation actuelle 3.2.2 aborde maintenant les indications de la biopsie osseuse avant d'initier les traitements antirésorptifs et les autres traitements contre l'ostéoporose. Par conséquent, la recommandation 5.6 de 2009 concernant les biopsies osseuses chez les patients transplantés a été modifiée.

RÉSUMÉ DES RECOMMANDATIONS KDIGO POUR LES TMO-MRC LES RECOMMANDATIONS ACTUALISÉES SONT INDIQUÉES DANS LES ENCADRÉS

CHAPITRE 3.1 : DIAGNOSTIC DES TMO-MRC : ANOMALIES BIOCHIMIQUES

3.1.1 : Nous recommandons de surveiller les taux sériques de calcium, de phosphate, de PTH et de l'activité de la phosphatase alcaline dès la MRC au stade G3a (1C).

Chez les enfants, nous suggérons ce type de suivi dès le stade G2 de MRC (2D).

3.1.2 : Chez les patients atteints d'une MRC G3a-G5D, il est raisonnable d'établir la fréquence de surveillance des taux sériques de calcium, de phosphate et de PTH sur la présence et l'ampleur des anomalies et sur le degré de progression de la MRC (pas de grade).

Les intervalles de surveillance raisonnables seraient :

- Dans la MRC G3a-G3b : pour les taux sériques du calcium et du phosphate, tous les 6 à 12 mois ; et pour le taux sérique de la PTH, en fonction du taux initial et de la progression de la MRC.
- Dans la MRC G4 : pour les taux sériques du calcium et du phosphate, tous les 3 à 6 mois ; et pour le taux sérique de la PTH, tous les 6 à 12 mois.
- Dans la MRC G5 incluant le stade G5D : pour les taux sériques du calcium et du phosphate, tous les 1 à 3 mois ; et pour le taux sérique de la PTH, tous les 3-6 mois.
- Dans la MRC G4 – G5D : pour l'activité de la phosphatase alcaline, tous les 12 mois, ou plus fréquemment en présence d'un taux élevé de la PTH (voir Chapitre 3.2).

Chez les patients souffrant d'une MRC recevant des traitements pour les TMO-MRC ou chez lesquels ont été identifiées des anomalies biologiques, il est raisonnable d'augmenter la fréquence des mesures pour surveiller l'évolution, l'efficacité et les effets secondaires du traitement (pas de grade).

3.1.3 : Chez les patients ayant une MRC G3a-G5D, nous suggérons de mesurer les taux de 25(OH)D (calcidiol) et de les répéter en fonction des valeurs initiales et des interventions thérapeutiques (2C).

Nous suggérons que la carence et l'insuffisance en vitamine D soient corrigées selon les stratégies thérapeutiques recommandées pour la population générale (2C).

- 3.1.4 : Chez les patients ayant une MRC G3a-G5D, nous recommandons que les décisions thérapeutiques soient prises sur la base des tendances plutôt que sur une seule valeur biologique, prenant ainsi en compte toutes les évaluations disponibles des TMO-MRC (1C).
- 3.1.5 : Chez les patients ayant une MRC G3a-G5D, nous suggérons que les valeurs individuelles du calcium et du phosphate sérique soient évaluées ensemble pour guider la pratique clinique plutôt que d'utiliser la construction mathématique du produit phosphate-calcium (Ca x P) (2D).
- 3.1.6 : Dans les rendus des résultats des tests biologiques pour les patients ayant une MRC G3a-G5D, nous recommandons que les laboratoires cliniques informent les cliniciens de la méthode de dosage utilisée et signalent tout changement de méthode, de type d'échantillon (plasma ou sérum) et les spécificités de manipulation afin de faciliter l'interprétation correcte des données biochimiques (1B).

CHAPITRE 3.2 : DIAGNOSTIC DES TMO-MRC : OS

- 3.2.1 : Chez les patients atteints d'une MRC au stade G3a-G5D présentant des signes des TMO-MRC et/ou des facteurs de risque d'ostéoporose, nous suggérons de mesurer la DMO pour évaluer le risque de fracture sous condition que les résultats influent sur les décisions thérapeutiques (2B).
- 3.2.2 : Chez les patients atteints d'une MRC au stade G3a-G5D, il est raisonnable de réaliser une biopsie osseuse si la connaissance du type d'ostéodystrophie rénale influe sur les décisions de traitement (pas de grade).

- 3.2.3 : Chez les patients ayant une MRC au stade G3a-G5D, nous suggérons que les mesures de la PTH sérique ou de la phosphatase alcaline d'origine osseuse puissent être utilisées pour évaluer la maladie osseuse dans la mesure où des valeurs manifestement élevées ou faibles sont prédictives d'un renouvellement osseux sous-jacent (2B).
- 3.2.4 : Chez les patients ayant une MRC au stade G3a-G5D, nous suggérons de ne pas mesurer systématiquement les marqueurs du renouvellement osseux de la synthèse du collagène (comme le propeptide C-terminal du procollagène de type 1) et de la dégradation (comme le télopeptide du collagène de type 1, cross-laps du collagène, pyridinoline ou désoxyypyridinoline) (2C).

- 3.2.5 : Nous recommandons que la taille des nourrissons présentant une MRC au stade G2-G5D soit mesurée au moins à un rythme trimestriel tandis que les enfants présentant une MRC au stade G2-G5D devraient être évalués au moins une fois par an pour vérifier que la croissance est linéaire (1B).

CHAPITRE 3.3 : DIAGNOSTIC DES TMO-MRC : CALCIFICATION VASCULAIRE

- 3.3.1 : Chez les patients ayant une MRC au stade G3a-G5D, nous suggérons qu'une radiographie abdominale latérale soit pratiquée pour détecter la présence ou l'absence de calcification vasculaire et qu'un échocardiogramme soit réalisé pour détecter la présence ou l'absence de calcification valvulaire ; ces examens étant considérés comme des alternatives raisonnables à la réalisation d'une tomодensitométrie (2C).
- 3.3.2 : Nous suggérons que les patients ayant une MRC au stade G3a-G5D avec une calcification vasculaire ou valvulaire connue soient considérés comme des patients à risque cardiovasculaire élevé (2A). Il est raisonnable d'utiliser cette information pour guider la prise en charge des TMO-MRC (pas de grade).

CHAPITRE 4.1 : TRAITEMENT DES TMO-MRC POUR REDUIRE L'HYPERPHOSPHOREMIE ET MAINTENIR LE TAUX DE CALCIUM SERIQUE NORMAL

- 4.1.1 : Chez les patients atteints d'une MRC au stade G3a-G5D, les traitements des TMO-MRC devraient être initiés sur la base des évaluations répétées des taux sériques de phosphate, de calcium et de PTH en les considérant ensemble (pas de grade).
- 4.1.2 : Chez les patients ayant une MRC au stade G3a-G5D, nous suggérons de diminuer les taux élevés de phosphate pour atteindre des valeurs normales (2C).
- 4.1.3 : Chez les patients adultes ayant une MRC au stade G3a-G5D, nous suggérons d'éviter l'hypercalcémie (2C). Chez les enfants ayant une MRC au stade G3a-G5D, nous suggérons de maintenir le calcium sérique dans la valeur normale adaptée à l'âge (2C).
- 4.1.4 : Chez les patients ayant une MRC au stade G5D, nous suggérons d'utiliser un dialysat avec une concentration en calcium entre 1,25 et 1,50 mmol/l (2,5 et 3,0 mEq/l) (2C).
- 4.1.5 : Chez les patients ayant une MRC au stade G3a-G5D, les décisions concernant le traitement diminuant le taux de phosphate devraient être prises sur la base d'un taux sérique de phosphate élevé de façon progressive ou de façon persistante (pas de grade).

4.1.6 : Chez les patients adultes ayant une MRC au stade G3a-G5D recevant un traitement diminuant le taux de phosphate, nous suggérons de limiter la dose des chélateurs du phosphate à base de calcium (2B). Chez les enfants ayant une MRC au stade G3a-G5D, il est raisonnable de décider du choix du traitement diminuant le phosphate en fonction des taux sériques de calcium (pas de grade).

4.1.7 : Chez les patients ayant une MRC au stade G3a-G5D, nous recommandons d'éviter l'utilisation à long terme de chélateurs du phosphate contenant de l'aluminium et, chez les patients ayant une MRC au stade G5D, d'éviter la contamination du dialysat par l'aluminium pour éviter une intoxication à l'aluminium (1C).

4.1.8 : Chez les patients ayant une MRC au stade G3a-G5D, nous suggérons de limiter l'apport du phosphate d'origine alimentaire dans le traitement de l'hyperphosphatémie soit comme seul traitement ou en association avec d'autres traitements (2D). Il est raisonnable de considérer l'origine du phosphate (par exemple, origine animale, origine végétale ou apporté par les additifs) dans les recommandations alimentaires formulées (pas de grade).

4.1.9 : Chez les patients ayant une MRC au stade G5D, nous suggérons d'augmenter l'élimination dialytique du phosphate dans le traitement de l'hyperphosphatémie persistante (2C).

CHAPITRE 4.2 : TRAITEMENT DES TAUX ANORMAUX DE PTH EN CAS DE TMO-MRC

4.2.1 : Chez les patients ayant une MRC au stade G3a-G5D non dialysés, le taux idéal de PTH n'est pas connu. Cependant, nous suggérons que les patients présentant des taux de PTH intacte progressivement croissants ou supérieurs de façon persistante à la limite supérieure de la normale pour la méthode de dosage soient évalués pour apprécier les facteurs modifiables incluant l'hyperphosphatémie, l'hypocalcémie, l'apport élevé en phosphate et le déficit en vitamine D (2C).

4.2.2 : Chez les patients adultes non dialysés ayant une MRC au stade G3a-G5D, nous suggérons que le calcitriol et les analogues de la vitamine D ne soient pas systématiquement utilisés (2C). Il est raisonnable de réserver l'utilisation du calcitriol et des analogues de la vitamine D aux patients ayant une MRC au stade G3-G5 présentant une hyperparathyroïdie sévère et progressive (pas de grade).

Chez les enfants, le calcitriol et les analogues de la vitamine D peuvent être envisagés pour maintenir les taux sériques de calcium dans les limites de la valeur normale adaptée à l'âge (pas de grade).

4.2.3 : Chez les patients ayant une MRC au stade G5D, nous suggérons de maintenir les taux de PTH dans un intervalle d'environ deux à neuf fois la limite supérieure de la normale pour la méthode de dosage (2C).

Nous suggérons que les variations importantes des taux de la PTH même à l'intérieur de cet intervalle doivent conduire à une initiation ou un changement du traitement pour éviter une progression vers des taux en dehors de cet intervalle (2C).

4.2.4 : Chez les patients ayant une MRC au stade G5D requérant un traitement diminuant la PTH, nous suggérons l'utilisation de calcimimétiques, du calcitriol ou des analogues de la vitamine D ou encore une combinaison de calcimimétiques avec du calcitriol ou avec des analogues de la vitamine D (2B).

4.2.5 : Chez les patients ayant une MRC au stade G3a-G5D présentant une hyperparathyroïdie sévère, qui ne répondent pas au traitement médical ou pharmacologique, nous suggérons une parathyroïdectomie (2B).

CHAPITRE 4.3 : TRAITEMENT DE LA MALADIE OSSEUSE PAR BIPHOSPHONATES, AUTRES MÉDICAMENTS CONTRE L'OSTÉOPOROSE ET HORMONE DE CROISSANCE

4.3.1 : Chez les patients ayant une MRC au stade G1-G2 présentant une ostéoporose et/ou un risque élevé de fracture, tels que définis par les critères de l'Organisation mondiale de la santé, nous recommandons une prise en charge identique à la population générale (1A).

4.3.2 : Chez les patients ayant une MRC au stade G3a-G3b avec un taux de la PTH dans les limites de la normale et présentant une ostéoporose et/ou un risque élevé de fracture, selon les critères de l'Organisation mondiale de la santé, nous

suggérons une approche thérapeutique identique à la population générale (2B).

4.3.3 : Chez les patients ayant une MRC au stade G3a-G5D présentant des anomalies biochimiques des TMO-MRC et une DMO faible et/ou des fractures de fragilité, nous suggérons que les choix thérapeutiques prennent en compte l'ampleur et la réversibilité des anomalies biochimiques et la progression de la MRC, en envisageant une biopsie osseuse (2D).

4.3.4 : Chez les enfants et les adolescents ayant une MRC au stade G2-G5D et un déficit associé de la taille, nous recommandons un traitement avec une hormone de croissance humaine recombinante quand une croissance supplémentaire est souhaitée, après avoir abordé en première intention la malnutrition et les anomalies biochimiques des TMO-MRC (1A).

CHAPITRE 5 : ÉVALUATION ET TRAITEMENT DE LA MALADIE OSSEUSE SUITE A LA TRANSPLANTATION RÉNALE

5.1 : Dans la période qui suit immédiatement la transplantation rénale, nous recommandons de mesurer les taux sériques de calcium et de phosphate au moins une fois par semaine jusqu'à la stabilité des valeurs (1B).

5.2 : Au-delà de la période qui suit immédiatement la transplantation rénale, il est raisonnable d'établir la fréquence de suivi des taux sériques de calcium, de phosphate et de PTH en fonction de la présence et l'ampleur des anomalies et le rythme de progression de la MRC (pas de grade).

Des intervalles de surveillance raisonnables seraient :

- Dans la MRC au stade G1T-G3bT, pour les taux sériques du calcium et du phosphate, tous les 6 à 12 mois ; et pour la PTH, une fois, avec les intervalles suivants établis selon le taux initial et la progression de la MRC.
- Dans la MRC au stade G4T, pour les taux sériques du calcium et du phosphate, tous les 3 à 6 mois ; et pour la PTH, tous les 6 à 12 mois.
- Dans la MRC au stade G5T, pour les taux sériques du calcium et du phosphate, tous les 1 à 3 mois ; et pour la PTH, tous les 3 à 6 mois.
- Dans la MRC au stade G3aT-G5T, mesure de l'activité de la phosphatase alcaline tous les ans ou plus fréquemment en présence d'un taux élevé de PTH (voir Chapitre 3.2).

Chez les patients ayant une MRC, sous traitement pour TMO-MRC ou chez lesquels ont été identifiées des anomalies biochimiques, il est raisonnable

d'augmenter la fréquence des mesures pour surveiller l'efficacité et les effets secondaires du traitement (pas de grade).

Il est raisonnable de prendre en charge ces anomalies comme chez les patients au stade G3a-G5 de MRC (voir les chapitres 4.1 et 4.2) (pas de grade).

5.3 : Chez les patients ayant une MRC au stade G1T-G5T, nous suggérons de mesurer les taux de 25(OH)D (calcidiol) et la mesure répétée selon les valeurs initiales et les interventions (2C).

5.4 : Chez les patients ayant une MRC au stade G1T-G5T, nous suggérons qu'une carence et une insuffisance en vitamine D soient corrigés en utilisant les stratégies thérapeutiques recommandées pour la population générale (2C).

5.5 : Chez les patients ayant une MRC au stade G1T-G5T présentant des facteurs de risque d'ostéoporose, nous suggérons que la mesure de la DMO soit réalisée pour apprécier le risque de fracture sous condition que les résultats modifient la prise en charge thérapeutique (2C).

5.6 : Chez les patients qui ont un taux de filtration glomérulaire estimé supérieur à environ 30 ml/min/1,73 m² et une faible DMO dans les 12 mois qui suivent la transplantation rénale, nous suggérons qu'un traitement à base de vitamine D, de calcitriol/alfacalcidol et/ou d'agents antirésorptifs soit considéré (2D).

- Nous suggérons que les choix thérapeutiques soient influencés par la présence des TMO-MRC révélés par les taux anormaux de calcium, du phosphate, de la PTH, des phosphatases alcalines et de la 25(OH)D (2C).

- Il est raisonnable d'envisager une biopsie osseuse pour guider le traitement (pas de grade).

Les données sont insuffisantes pour guider le traitement après les 12 premiers mois.

5.7 : Chez les patients ayant une MRC au stade G4T-G5T avec une DMO faible connue, nous suggérons une prise en charge semblable à celle des patients ayant une MRC au stade G4-G5 non dialysés telle que décrite dans les Chapitres 4.1 et 4.2 (2C).

Conflits d'intérêts

Les KDIGO (*Kidney Disease : Improving Global Outcomes*) font tout leur possible pour éviter tout conflit d'intérêts réel ou perçu qui peut résulter d'une relation extérieure ou d'un intérêt personnel, professionnel ou commercial d'un membre du Groupe de travail. Tous les membres du Groupe de travail doivent remplir, signer, et soumettre un formulaire de déclaration des conflits d'intérêts et une attestation

indiquant toutes les relations qui pourraient représenter des conflits d'intérêts réels ou perçus. Ce document est mis à jour annuellement et les informations sont ajustées en conséquence. Toutes les informations rapportées peuvent être consultées dans la section « Biographie et Déclaration des conflits d'intérêts des membres du Groupe de travail pour KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) in *Kidney International*

Supplements, volume 7, issue 1, 2017, disponible en ligne sur le site <http://www.kisupplements.org>.

RÉFÉRENCES

- [1] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD 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 Suppl.* 2009;(Suppl 113):S1–S130.
- [2] Ketteler M, Elder GJ, Evenepoel P, et al. Revisiting KDIGO clinical practice guideline on chronic kidney disease-mineral and bone disorder: a commentary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes controversies conference. *Kidney Int.* 2015;87:502–528.
- [3] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017;7:1–59.
- [4] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction–GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:383–394.

Reproduction interdite

Reproduction interdite

Reproduction interdite

Reproduction interdite

Reproduction interdite

Reproduction interdite

Cet article est traduit par Elsevier Masson SAS et diffusé en tant que service d'information aux professionnels de santé par Sanofi

Imprimé sur des papiers issus de forêts gérées durablement

7000018789 – 10/2017