

J.M. KRZESINSKI¹, E.P. COHEN²¹ Service de Néphrologie-Dialyse-Hypertension, CHU Sart Tilman, LIEGE (Belgique)² Département Néphrologie, Medical College of Wisconsin, MILWAUKEE (Etats-Unis)

Chez l'insuffisant rénal terminal, le phosphore doit être considéré comme un facteur de risque cardiovasculaire. Chez les patients à fonction rénale normale ou subnormale, il peut être surtout le témoin de ce risque parce qu'il s'associe souvent à d'autres facteurs de risque d'athérosclérose. Il favorise cependant la rigidité artérielle.

Le phosphore étant quantitativement élevé dans une alimentation occidentale fort riche, la relation entre cet ion et le risque cardiovasculaire n'est peut-être qu'indirecte.

Pour prouver le rôle direct du phosphore sur le risque cardiovasculaire, il est nécessaire d'initier des études à plus grande échelle, prospectives et contrôlées, en connaissant l'alimentation des patients, leurs traitements et comorbidités et divers paramètres biologiques (lipidiques par exemple) à côté de la phosphorémie à déterminer à jeun.

Le phosphore est-il un facteur de risque cardiovasculaire?

Les maladies cardiovasculaires constituent la première cause de mortalité à travers le monde. A côté des facteurs de risque bien connus favorisant l'athérosclérose, d'autres existent, notamment dans certaines populations, comme les insuffisants rénaux chroniques (IRC). Ceux-ci ont un risque cardiovasculaire plusieurs fois supérieur à celui de la population normale. Le phosphore plasmatique a été considéré comme un des facteurs responsables de ce surcroît de mortalité et de morbidité.

Cependant, ce risque pourrait déjà exister chez le sujet à fonction rénale normale. En effet, à partir de l'étude de 3 338 descendants de la célèbre étude Framingham, à fonction rénale normale et dont l'âge moyen était de 44 ans au départ, Dhingra *et al.* [1] ont noté qu'une élévation progressive de la phosphorémie était associée à une augmentation de risque de survenue d'événements cardiovasculaires sur un suivi sur 16 ans (*fig. 1*) : la population se trouvant dans les valeurs les plus élevées de phosphore présentait un risque

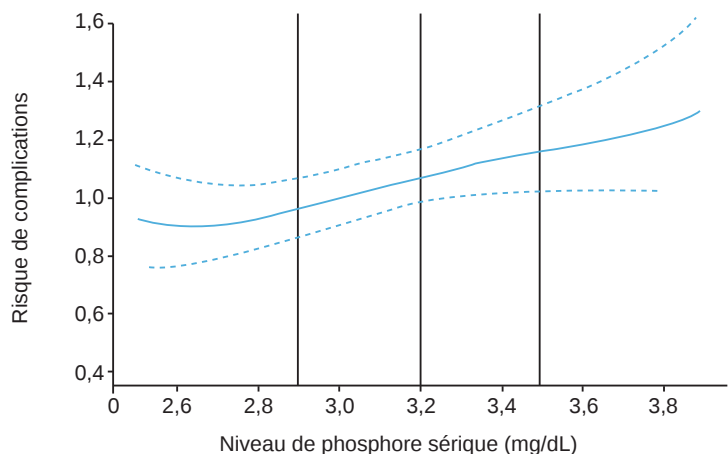


Fig. 1 : Relation entre le phosphore sérique et l'incidence des complications cardiovasculaires (analyse multivariée) [1].

multiplié par 1,55 de présenter un accident cardiovasculaire comparée à celle ayant les taux de phosphore les plus bas, et ce dans une gamme de valeurs de phosphorémie que l'on considère comme normales.

Cet article va tenter d'analyser cette relation possible entre maladies cardiovasculaires de l'adulte et phosphorémie.

Au niveau du plasma, le phosphore est présent sous une forme à la fois organique et inorganique. Les laboratoires rapportent la concentration du phosphore faisant partie du phosphore inorganique. Il s'agit de l'acide orthophosphorique (H_3PO_4) et de ses sels sodiques (NaH_2PO_4 et Na_2HPO_4).

Son taux normal se situe entre 2,5 et 4,5 mg/dL. Le poids atomique du phosphore étant de 31, la conversion entre mg/dL et mmol/L s'obtient en divisant le mg/dL par 3,1 (valeurs normales de 0,8 à 1,45 mmol/L).

■ RELATION PHOSPHOREMIE ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE (DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES)

1. – Patients dialysés

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale terminale traités par dialyse, la mortalité annuelle est élevée, atteignant de 15 à 20 % en Europe [2], pour la moitié due à des accidents cardiovasculaires. Parmi les facteurs de risque assez spécifiques de l'urémie, l'hyperphosphorémie est un des facteurs de risque indépendants à la fois pour le développement des calcifications cardiovasculaires et pour la morbi-mortalité des patients traités par épuration extrarénale. Pour Block *et al.* [3], le risque de mortalité cardiovasculaire augmente lorsque la phosphorémie dépasse les 5,0 mg/dL.

Chez les dialysés, la relation entre phosphorémie et mortalité cardiovasculaire prend une forme de courbe en U, avec un minimum de risque pour les valeurs entre 4 et 4,5 mg/dL, et ce particulièrement chez les diabétiques.

2. – Patients souffrant d'insuffisance rénale modérée à sévère

Voormolen *et al.* [4] ont bien montré qu'un taux élevé de phosphates plasmatiques constitue un risque de progression de l'insuffisance rénale mais aussi de mortalité chez les patients au stade de la pré-dialyse

(débit de filtration glomérulaire $< 20 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ au départ de cette étude). La mortalité totale, après ajustement, par mg/dL d'augmentation de la phosphorémie est multipliée par un facteur de 1,62 (1,02-2,06).

Kestenbaum *et al.* [5], sur un suivi rétrospectif d'une cohorte de patients souffrant d'insuffisance rénale non dialysés, chez qui une détermination de la phosphorémie avait pu être établie 18 mois avant, ont constaté qu'une phosphorémie dès le seuil de 3,5 mg/dL était associée à une augmentation significative et proportionnelle du risque de décès et d'infarctus du myocarde.

Mais, si Menon *et al.* [6], à partir de données épidémiologiques de l'étude MDRD (Modification of Diet and Renal Disease study), chez des patients souffrant d'insuffisance rénale de grades 3 et 4, ont aussi constaté qu'une augmentation du phosphore sérique était, en analyse univariée, associée avec une augmentation du risque de mortalité cardiovasculaire, cette association n'atteignait plus le niveau de signification statistique après ajustement pour le degré d'insuffisance rénale et d'autres facteurs confondants.

3. – Patients souffrant de coronaropathie

Tonelli *et al.* [7] avaient observé, à partir de l'étude CARE (Cholesterol And Recurrent Events) au sein de laquelle 4 127 patients avaient eu une détermination de la phosphorémie, qu'il existait une relation indépendante et progressive entre le taux de phosphore plasmatique et le risque de décès et d'événements cardiovasculaires chez des patients ayant souffert préalablement d'un infarctus du myocarde. Les patients qui avaient un taux de phosphore $\geq 3,5 \text{ mg/dL}$ avaient un risque de décès de 1,27 fois plus élevé que ceux avec taux de phosphore $< 3,5 \text{ mg/dL}$. L'augmentation de phosphore était aussi associée à un accroissement du risque de décompensation cardiaque ou de récurrence d'infarctus du myocarde. Il n'y avait cependant pas de relation avec le risque d'accident vasculaire cérébral. Les sujets avec les taux les plus élevés de phosphore étaient cependant plus fréquemment hypertendus, diabétiques, fumeurs ou insuffisants rénaux.

4. – Population saine

La relation phosphorémie et risque cardiovasculaire a donc été récemment notée par Dhingra *et al.* chez les sujets normaux [1]. Dans ce travail, quelques points méritent une réflexion. La fonction rénale dite normale de la population a été appréciée indirectement, à l'aide de la formule MDRD. La

sous-estimation de la GFR dans une population supposée normale est plutôt la règle avec cette formule et peut donc écar-ter le danger d'une mauvaise classification des participants. Le taux de phosphore élevé était d'ailleurs noté surtout chez ceux avec la filtration glomérulaire la plus importante. Cela est donc difficilement explicable par un déficit d'élimination mais plutôt par le type d'alimentation, comme après un régime hyperprotéiné qui s'accompagne d'une hyperfiltration glomérulaire et d'apport phosphoré élevé.

Dans ce travail, le phosphore sérique a été positivement relié à l'âge, au taux d'albumine sérique, à la GFR, mais aussi à la CRP ultra-sensible et au rapport cholestérol total/cholestérol HDL (deux facteurs de risque). Le taux de phosphore était inversement relié à l'indice de masse corporelle et à la pression artérielle (PA) systolique. Cependant l'âge, le sexe, l'état hypertendu ou non, la calcémie et la fonction rénale n'intervenaient pas dans la relation positive entre phosphore et risque cardiovasculaire. Notons aussi que dans cette étude il n'y a pas eu d'ajustement pour le degré d'activité physique ou pour certains constituants de l'alimentation.

■ REGULATION DE LA PHOSPHOREMIE

Le contenu total en phosphore d'un individu de 70 kg est approximativement de 700 g dont 85 % se trouvent au niveau des os et des dents sous forme d'hydroxyapatite ; 14 % se retrouvent au niveau des tissus mous et seulement 1 % au niveau de l'espace extracellulaire.

La concentration en phosphore extracellulaire peut varier largement en fonction des repas mais aussi d'un rythme nycthéméral, les valeurs maximales se retrouvant en fin de journée et les valeurs minimales dans le début de matinée. Il est donc capital de tester la phosphorémie à jeun et au même moment de la journée, critères méthodologiques difficilement vérifiables dans les études. La phosphorémie est déterminée par des interactions entre l'absorption intestinale, l'excrétion rénale et les échanges avec l'os et le milieu intracellulaire (*fig. 2*) [8].

Le phosphore est absorbé passivement et activement au niveau de l'intestin, il est filtré au niveau des glomérules et réabsorbé pour 85 % au niveau tubulaire. La régulation de la réabsorption rénale se fait par un ajustement du cotransport Na-PO_4 à travers la bordure en brosse des cellules du tubule proximal. Parmi les 4 variétés de cotransporteurs, le plus important est le type 2A. L'activité de ce transporteur

- L'excès de phosphore plasmatique est considéré comme un facteur responsable du surcroît de mortalité et de morbidité chez les patients dialysés.
- Au stade de la pré-dialyse (GFR < 20 mL/min/1,73 m² au départ), un taux élevé de phosphore plasmatique constitue un facteur de risque de progression de l'insuffisance rénale mais aussi de mortalité.
- Le niveau de phosphorémie est significativement associé à des facteurs bien connus d'athérosclérose et a été relié à l'épaisseur intima-média des carotides chez les patients à fonction rénale normale et à une pression pulsée accrue.
- Le mécanisme principal par lequel le phosphore peut participer au risque de morbi-mortalité cardiovasculaire est son rôle dans la survenue des calcifications vasculaires.
- L'augmentation de la phosphorémie favorise aussi l'élévation des taux circulants de parathormone et diminue la forme active de vitamine D 1-25 dihydroxylée. Ces deux anomalies sont des facteurs de risque.

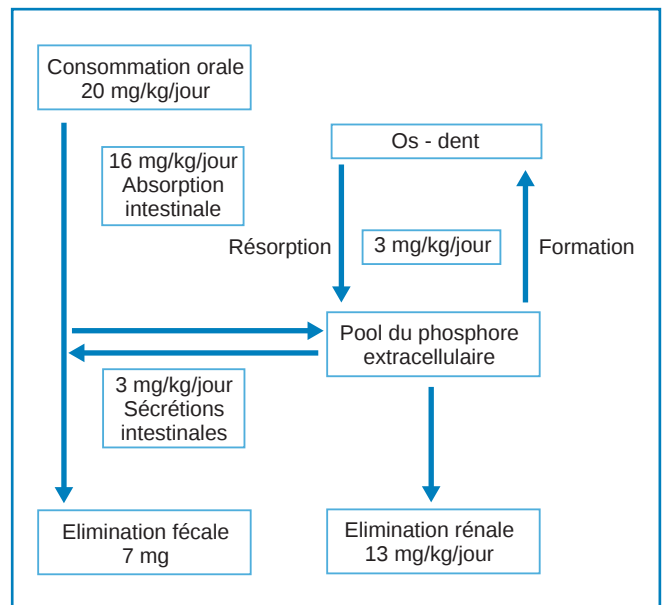


Fig. 2 : Métabolisme du phosphore. Adapté de Delanaye et Krzesinski, Rev Med Liège, 2005 ; 60.

est augmentée en présence de vitamine D dihydroxylée, d'un taux bas de phosphore sérique, et est diminuée en présence de parathormone et de phosphatonines. Les phosphatonines regroupent plusieurs protéines différentes. Celle actuellement la mieux individualisée est le FGF23 (Fibroblast Growth Facteur 23). Cette protéine, produite par les ostéoblastes, inhibe directement le cotransport sodium-phosphore de type 2A et, par ailleurs, supprime l'activité de la 1 alpha vitamine D hydroxylase. Klotho, gène s'opposant

Augmentation	Diminution
Déplétion en phosphore 1-25 (OH) ₂ vit D Déplétion volémique	Hyperphosphorémie PTH FGF23 Expansion volémique
Insuline Estrogènes Hormones thyroïdiennes Hormone de croissance	Corticoïdes Hypocalcémie

Tableau 1 : Réabsorption rénale tubulaire du phosphore.

au vieillissement, agit comme cofacteur essentiel pour l'action du FGF23.

D'autres substances ont aussi des effets phosphaturiques comme les corticoïdes. Par contre, les hormones thyroïdiennes, les hormones de croissance, l'IGF1 (Insuline Growth Factor 1) et l'insuline ont des effets antiphosphaturiques (**tableau 1**). Le cotransporteur de type 2B est plus ubiquitaire, retrouvé notamment au niveau de l'intestin (bordure en brosse des entérocytes). Il est important pour la réabsorption intestinale de phosphore.

Un régime alimentaire de type occidental apporte de 800 à 1 600 mg de phosphore/j. Les phosphates sont en effet retrouvés dans beaucoup d'aliments et notamment les produits laitiers, la viande, les œufs, les fruits oléagineux et les céréales. Deux tiers vont être réabsorbés au niveau de l'intestin grêle, de façon passive en paracellulaire selon le gradient électrochimique mais aussi activement au niveau des cellules grâce au cotransporteur de type 2, stimulé par la vitamine D dihydroxylée 1-25 (OH)₂.

Les échanges entre le compartiment extracellulaire et le phosphore de l'os sont aussi en étroite relation avec l'homéostasie calcique. Le dépôt comme la libération de phosphore au niveau de l'os s'accompagnent de mouvements du calcium dans la même direction. Cette libération est particulièrement influencée par la parathormone qui va augmenter surtout la calcémie par rapport à la phosphorémie.

Une alimentation riche en hydrates de carbone favorise la rentrée de phosphore dans les cellules et les modifications acido-basiques peuvent aussi influencer les mouvements de phosphore de part et d'autre de la membrane cellulaire, de même que l'excrétion rénale.

Ainsi, la phosphorémie est influencée par l'alimentation, le métabolisme osseux, l'état des reins et par diverses hormones (PTH, insuline) et la vitamine D.

■ MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES ENTRE LE PHOSPHORE ET LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Onufrak *et al.* [9] avaient aussi constaté que le niveau de phosphorémie était significativement associé avec l'âge, la présence d'un diabète, d'une hypertension artérielle, d'une hypercholestérolémie et d'un taux élevé de fibrinogène, bref des facteurs bien connus d'athérosclérose. Par ailleurs, à partir de cette population de sujets âgés de 45 à 64 ans, sans antécédent cardiovasculaire, des communautés suivies dans les études ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities), ces auteurs ont constaté que l'épaisseur intima-média des carotides était indépendamment et positivement associée à la phosphorémie chez les sujets uniquement de sexe masculin.

Le taux de phosphore semble donc associé à une athérosclérose subclinique au sein de la population générale, particulièrement de sexe masculin. Cela a aussi été noté chez les patients à fonction rénale normale qui présentaient une pression pulsée accrue [10].

Cependant, le mécanisme principal par lequel le phosphore peut participer au risque de morbi-mortalité cardiovasculaire et le plus souvent cité est son rôle dans la survenue des calcifications vasculaires, notamment coronaires, dont on admet le caractère prédictif dans la survenue d'événements coronariens [11]. La calcification vasculaire donne un aspect en radiographie à blanc, en tuyau de pipe ou rail de tram. Ces calcifications vasculaires et cardiaques sont pratiquement systématiques chez les patients traités par hémodialyse. La concentration sérique en phosphore joue un rôle majeur à travers des mécanismes passifs de précipitations. Cependant, des mécanismes actifs sont aussi en jeu et sont même prépondérants [12].

La calcification vasculaire, en présence d'une IRC, peut être considérée comme un phénomène proche de l'ossification endochondrale. En effet, elle est composée d'hydroxyapatite, substance minérale qui constitue 70 % de la masse osseuse. Un taux élevé de phosphore et de vitamine D active exerce des effets interactifs dans la modulation de la calcification vasculaire. O'Neill rappelle en effet que, in vitro, le taux de phosphore devrait dépasser 2 mmol/L pour augmenter significativement la calcification des cellules musculaires lisses aortiques humaines en culture [12]. Comment comprendre, alors, les effets d'une "légère" augmentation de la phosphorémie, inférieure à ces 2 mmol/L, soit 6 mg/dL ? Cela peut éventuellement s'expliquer par la présence simultanée d'un taux élevé de vitamine D dihydroxylée.

Ces calcifications vasculaires de l'IRC devraient être prévenues ou réduites par des traitements qui normaliseraient la phosphorémie, en particulier un régime faible en phosphore et l'utilisation de chélateurs du phosphore. Cependant, tous les patients en insuffisance rénale ne vont pas développer des calcifications artérielles. Le rôle d'inhibiteurs de la calcification ne fait plus aucun doute. Ces calcifications sont donc le résultat de l'interaction de nombreux mécanismes, agonistes et antagonistes, dont la balance sera influencée par des phénomènes inflammatoires et des anomalies du métabolisme phosphocalcique.

■ MECANISME DU ROLE DU PHOSPHORE – INTERVENTION DE L'HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE ET DE LA VITAMINE D

Il est bien connu que l'augmentation de la phosphorémie favorise l'élévation des taux circulants de parathormone et diminue la forme active de vitamine D (25OH ou 1-25 diOH). L'hyperparathyroïdie est corrélée avec une hypertrophie ventriculaire gauche et expose à un risque accru de mortalité cardiovasculaire. La diminution de vitamine D (25OH ou 1-25 diOH) peut contribuer au risque cardiovasculaire ou en être en tout cas un marqueur [13]. L'hyperphosphorémie inhibe en effet l'hydroxylation de cette vitamine en sa forme active et stimule aussi la libération de FGF23 (également un inhibiteur de l'hydroxylation vitaminée D, un stimulant de l'hyperparathyroïdie et un facteur en relation avec le risque cardiovasculaire).

Quoi qu'il en soit, le remplacement de la vitamine D active déficitaire est la base du traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire depuis de très nombreuses années. L'activation du récepteur de la vitamine D dépasse le simple effet de blocage de la libération de parathormone. Il a des effets bénéfiques métaboliques et cardiovasculaires, pour autant que le taux de vitamine D de départ ne soit pas excessif. Au niveau cardiaque, l'hypertrophie serait réduite par diminution de l'action de l'axe rénine-angiotensine et de l'endothéline. Au niveau vasculaire, la vitamine D exercerait un effet anti-inflammatoire, avec réduction de l'agrégation plaquettaire et de l'expression de facteurs favorisant l'ossification endochondrale [13]. Une méta-analyse récente a cependant mis à mal le bénéfice réel de l'utilisation de la vitamine D chez les sujets atteints d'IRC [14].

Chez les sujets non IRC, il vient d'être observé l'existence d'un risque cardiovasculaire accru chez des patients déficients en vitamine D [15, 16]. Le rôle délétère de la vitamine

D active retrouvée dans certaines études passe peut-être par le biais d'un excès d'administration, avec hypercalcémie et hyperphosphorémie. Des études prospectives randomisées au long cours sont donc encore nécessaires.

■ CONCLUSION

Il en ressort que le taux de phosphore peut avoir un effet délétère sur le pronostic cardiovasculaire de patients, certainement au stade de l'insuffisance rénale terminale, probablement aussi à des stades plus précoces d'atteinte fonctionnelle rénale et pour des valeurs encore considérées comme normales hautes (> 3,5 mg/dL).

Ce qui est moins certain, c'est l'influence néfaste potentielle directe d'un taux plutôt élevé du phosphore plasmatique chez des patients de la population générale. La relation observée chez des sujets indemnes de pathologie rénale entre phosphorémie et risque cardiovasculaire n'est peut-être que simplement fortuite. Cependant, l'hyperphosphorémie favorise la rigidité artérielle et la survenue des calcifications et stimule le FGF23. Il est aussi possible que cette relation passe par la voie du klotho, dont l'élévation pourrait agir à la fois comme agent freinant le vieillissement et favorisant la phosphaturie. En tout cas, la relation phosphore-risque cardiovasculaire est actuellement difficilement dissociable de l'effet joué par l'agrégation fréquente des facteurs classiques de risque d'athérosclérose en présence de taux normaux hauts de phosphore. Des études prospectives randomisées sont nécessaires avant d'incriminer réellement le phosphore dans le risque accru des patients à fonction rénale normale. ■

Bibliographie

1. DHINGRA R, SULLIVAN L, FOX C, WANG T, D'AGOSTINO R, GAZIANO JM, VASAN R. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med*, 2007; 167: 879-85.
2. RAYNER H, PISONI R, BOMMER J, CANAUD B, HECKING E, LOCATELLI F, PIERA L, BRAGG-GRESHAM J, FEDMAN H, GOODKIN D, GILLESPIE B, WOLFE R, HELD P, PORT F. Mortality and hospitalization in haemodialysis patients in five European countries: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant*, 2004; 19: 108-20.
3. BLOCK G, SPIEGEL D, ERLICH J, METHA R, LINDBERGH J, DREISBACH A, RAGGI P. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *JASN*, 2004, 15: 2208-18.
4. VOORMOLEN N, NOORDZIJ M, GROOTENDORST D, BEETZ I, SIJPKENS Y, VAN MANEN J, BOESCHOTEN E, HUISMAN R, KREDIET R, DEKKER F and the PRE-PARE study group. High plasma phosphate as a risk factor for decline in renal function and mortality in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2007; 22: 2909-16.

5. KESTENBAUM B, SAMPSON J, RUDSER K, PATTERSON D, SELIGER S, YOUNG B, SHERRARD D, ANDRESS D. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2005; 16: 520-8.
6. MENON V, GREENE T, PEREIRA A, WANG X, BECK G, KUSEK J, COLLINS A, LEVEY A, SARNAK M. Relationship of phosphorus and calcium-phosphorus product with mortality in CKD. *Am J Kidney Dis*, 2005; 46: 455-63.
7. TONELLI M, SACKS F, PFEFFER M, GAO Z, CURHAN G for the Cholesterol And Recurrent Events (CARE) trial investigators. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation*, 2005; 112: 2627-33.
8. DELANAYE P, KRZESINSKI JM. Nouveautés à propos du métabolisme du phosphore. *Rev Med Liege*, 2005; 60: 189-97.
9. ONUFRAK S, BELLASI A, SHAW L, HERZOG C, CARDARELLI F, WILSON P, VACCARINO V, RAGGI P. Phosphorus levels are associated with subclinical atherosclerosis in the general population. *Atherosclerosis*, 2008; 199: 424-31.
10. MURAY S, MARCO MP, CRAVER M, RUE M, VALDIVIELSO JM, FERNANDEZ E. Influence of mineral metabolism parameters on pulse pressure in healthy subjects. *Clin Nephrol*, 2006; 66: 411-7.
11. DETRANO R, GUERCI A, CARR J, BILD D, BURKE G, FOLSOM A, LIU K, SHEA S, SZKLO M, BLUEMKE D, O'LEARY D, TRACY R, WATSON K, WONG N, KORNBLUM R. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med*, 2008; 358: 1336-45.
12. O'NEILL WC. Vascular calcification: not so crystal clear. *Kidney Int*, 2007; 71: 282-3.
13. KOVESDY CP, KALANTAR-ZADEH K. Vitamin D receptor activation and survival in chronic kidney disease. *Kidney Int*, 2008; 73: 1355-63.
14. PALMER SC, MC GREGOR D, MACASKILL P, CRAIG J, ELDER G, STRIPPOLI G. Meta-analysis: vitamin D compounds in chronic kidney disease. *Ann Intern Med*, 2007; 147: 840-53.
15. WANG T, PENCINA M, BOOTH S, JACQUES P, INGELSSON E, LANIER K, BENJAMIN E, D'AGOSTINO R, WOLF M, VASAN R. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*, 2008; 117: 503-11.
16. GIOVANNUCCI E, LIU Y, HOLLIS BW, RIMM EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Int Med*, 2008; 168: 1174-80.