



Néphropathie au phosphate : comment l'éviter ?

Rev Med Suisse 2011 ; 7 : 2227-31

V. Bourquin
B. Ponte
M. Zellweger
M. Levy
A. Hadengue
S. Moll

Phosphate nephropathy: how to avoid it?
Colonoscopy is a commonly used procedure for colon cancer screening. The ideal bowel preparation for a good visualization of the colonic mucosa would be effective and well tolerated. Sodium phosphate (NaP) and polyethylen glycol (PEG) are the two most frequently used solutions in this indication. However, although NaP has been described as more effective and better tolerated, it can cause severe acute electrolytes disturbances and, in rare cases, lead to irreversible renal failure, called phosphate nephropathy. NaP should therefore be prescribed with caution and be formally banned for patients with risk factors.

La coloscopie est une procédure couramment réalisée pour le dépistage précoce du cancer du côlon. La préparation intestinale idéale pour une bonne visualisation de la muqueuse colique devrait être efficace et bien tolérée. Le phosphate de sodium (NaP) et le polyéthylène glycol (PEG) sont les deux solutions les plus utilisées dans cette indication. Cependant, bien que le NaP soit décrit comme plus efficace et mieux toléré que le PEG, il peut occasionner des complications électrolytiques aiguës sévères et, dans de rares cas, induire une atteinte rénale irréversible, dénommée néphropathie au phosphate. Le NaP devrait donc être prescrit avec toutes les précautions d'usage et être formellement banni chez les patients avec facteurs de risque.

INTRODUCTION

Le cancer du côlon est une tumeur fréquente et souvent fatale. Chaque année en Suisse, environ 4000 personnes sont confrontées à un diagnostic de cancer du côlon et 1600 personnes vont en décéder. Un dépistage précoce peut en réduire la mortalité et pour cela plusieurs méthodes sont disponibles. Les gastroentérologues privilégient cependant la coloscopie qui permet de détecter et traiter des lésions précancéreuses au cours du même examen. L'enquête SHARE de 2004-2005 a démontré que 19% de la population suisse de plus de 50 ans a bénéficié d'un tel examen.¹

Le résultat de la coloscopie dépend fortement de la préparation colique qui précède l'examen. Le phosphate de sodium (NaP) permet un lavage osmotique du côlon en attirant de l'eau dans la lumière intestinale. Il semble être mieux toléré (goût, volume à ingérer) et plus efficace que le polyéthylène glycol (PEG).² La prise de NaP n'est toutefois pas dénuée de risque puisqu'elle peut provoquer des complications aiguës sous forme de troubles électrolytiques (hypocalcémie, hyperphosphatémie, dysnatrémie, hypokaliémie et acidose métabolique) et d'insuffisance rénale aiguë (IRA). Le NaP peut également être responsable d'une atteinte rénale irréversible, nommée néphropathie au phosphate.³

PRÉSENTATION DE CAS

Une patiente de 66 ans, traitée pour une hypertension artérielle essentielle (lisinopril) et une dyslipidémie (pravastatine), est soumise à une coloscopie de dépistage en mai 2010. Son gastroentérologue lui prescrit une préparation colique de NaP (Colophos). Immédiatement après la prise de la préparation, la patiente note une paresthésie transitoire au niveau des quatre membres. Une semaine après la coloscopie, une fatigue progressive s'installant, son gastroentérologue lui fait une prise de sang qui met en évidence une IRA (créatinine à 298 $\mu\text{mol/l}$) alors que la fonction rénale était normale auparavant. Malgré une bonne hydratation, la créatinine reste élevée (207 $\mu\text{mol/l}$) après une semaine, et la patiente est hospitalisée. A l'admission, l'examen clinique est strictement

normal. Au laboratoire, on note une légère anémie avec une hémoglobine à 119 g/l et une fonction rénale altérée avec une urée à 13,6 mmol/l, une créatinine à 243 $\mu\text{mol/l}$ et une hyperkaliémie à 4,6 mmol/l. Le sédiment urinaire est normal. L'échographie abdominale met en évidence deux reins de taille conservée avec une bonne différenciation cortico-médullaire. Une biopsie rénale est alors réalisée.

L'examen histopathologique met en évidence une pathologie tubulo-interstitielle, avec la présence de très nombreux dépôts cristallins de calcium, situés dans la lumière de sections tubulaires qui apparaissent dilatées, et également, mais de façon plus rare, dans l'interstice (figure 1A). Une fibrose interstitielle diffuse, légère, s'accompagnant d'un début d'atrophie tubulaire et d'un léger infiltrat inflammatoire interstitiel est également observée. La coloration de Von Kossa confirme la présence de nombreux dépôts de phosphate de calcium intratubulaires (figure 1B). Les glomérules sont normaux, sans dépôts de complexes immuns à l'examen en immunofluorescence. Le diagnostic de néphropathie au phosphate est retenu.

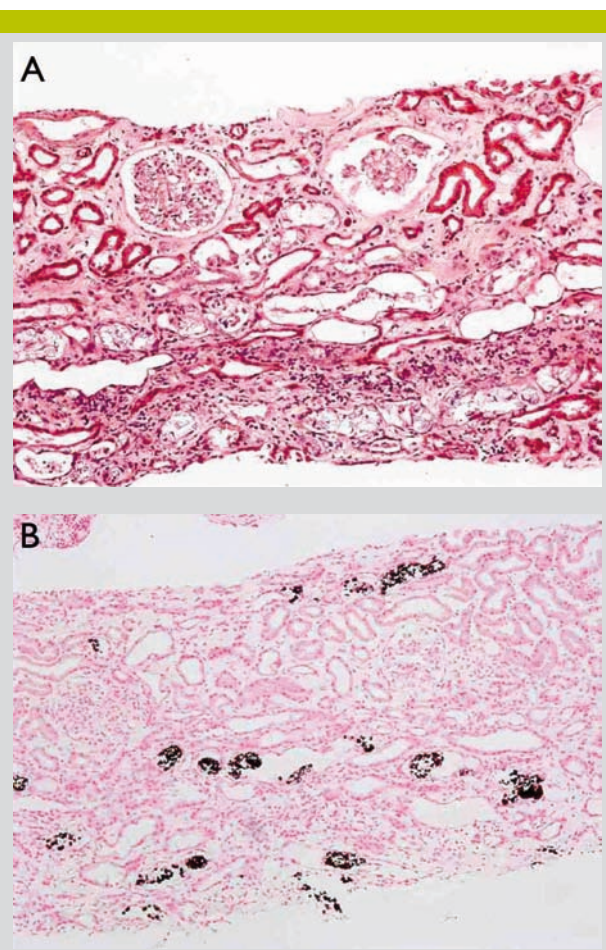


Figure 1. Néphropathie au phosphate (biopsie rénale)

Présence de nombreux cristaux de phosphate de calcium dans la lumière des tubes (A: coloration hématoxyline-éosine, grossissement original 100x; B: coloration de Von Kossa, grossissement original 100x).

NÉPHROPATHIE AU PHOSPHATE

Historique

Le phosphate de sodium (NaP) a longtemps été utilisé comme laxatif et pouvait être obtenu sans ordonnance médicale. C'est au travers de cas rapportés de désordres électrolytiques consécutifs à la prise de NaP, que son innocuité a été remise en question de sorte qu'il est maintenant disponible uniquement sur prescription médicale. Ainsi en 1971, McConnell rapporte l'histoire clinique fatale d'une patiente de 48 ans, souffrant d'une constipation chronique et consommant des doses journalières importantes de laxatifs au NaP, retrouvée semi-comateuse à son domicile.⁴ Les examens sanguins montrent une hypocalcémie sévère à 1,25 mmol/l avec une hyperphosphatémie à 15,1 mmol/l. La patiente décédera douze heures après son admission à l'hôpital. L'auteur recommanda dès lors une grande prudence avec l'utilisation des laxatifs à base de NaP. Il faut attendre 1987 pour que Martin et coll. démontrent, dans une étude sur un modèle animal porcin, que le phosphate contenu dans la préparation de NaP est absorbé par la muqueuse colique, pouvant induire des troubles électrolytiques majeurs, potentiellement mortels.⁵ Depuis, de nombreux cas de troubles électrolytiques associés à la prise de NaP ont été rapportés, sous forme d'hyperphosphatémie, hypocalcémie, hypo- ou hypernatrémie, hypokaliémie et acidose métabolique à trou anionique augmenté.⁶ Ces perturbations électrolytiques et acido-basiques sont, la plupart du temps, transitoires et asymptomatiques, mais peuvent provoquer des nausées, une léthargie, une obnubilation, des crampes, des tétanies et aller jusqu'au décès chez des patients fragiles (patients âgés, souffrant d'une insuffisance cardiaque et/ou d'une insuffisance rénale). Par ailleurs, elles peuvent être associées à une insuffisance rénale aiguë, voire chronique. C'est Desmeules et coll.³ qui décrivent pour la première fois en 2003, les lésions pathologiques induites par le NaP. L'analyse de la ponction-biopsie rénale (PBR) d'une patiente de 71 ans, en insuffisance rénale aiguë, deux semaines après la prise de NaP, met en évidence des dépôts tubulaires cristallins de phosphate de calcium. Le terme nosologique de «néphropathie au phosphate» est ainsi proposé. L'année suivante, D'Agati et coll. rapportent cinq autres cas de néphropathie au phosphate diagnostiqués par PBR, chez des patients de plus de 50 ans, avec fonction rénale normale avant coloscopie, mais souffrant tous d'hypertension artérielle traités par des bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) et/ou des diurétiques.⁷ Ce même groupe, dans une étude rétrospective publiée en 2005, analysant 7349 biopsies rénales archivées entre 2000 et 2004, identifie seize autres cas, soit un collectif de 21 patients en quatre ans.⁸ Ces 21 patients, d'un âge moyen de 64 ans, sont hypertendus pour seize d'entre eux (87,5%), dont quatorze sont traités par bloqueurs du SRAA. Ils ont une créatininémie basale moyenne de 106 $\mu\text{mol/l}$ avant ingestion de la préparation colique de NaP et se sont tous présentés en IRA (créatinine moyenne 344 $\mu\text{mol/l}$) un mois après la coloscopie. Sur un suivi moyen de dix-sept mois, tous ont souffert d'insuffisance rénale chronique (créatinine moyenne de 212 $\mu\text{mol/l}$) dont quatre ont nécessité un traitement substitutif (trois patients dialysés, un patient transplanté).



Incidence

L'incidence de la néphropathie au phosphate n'est pas connue et est probablement sous-estimée. Plusieurs études rétrospectives ont en effet démontré la survenue d'IRA, mais également d'IRC (insuffisance rénale chronique) après préparation colique à base de NaP, et ceci même en cas de fonction rénale préalable normale.⁹⁻¹¹ Ainsi, dans une étude rétrospective portant sur 286 patients avec débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) initial de 79 ml/min/1,73 m², une baisse de 6% du DFGe (6 ml/min/1,73 m²) à six mois après la prise du NaP et de 8% à une année a été observée.¹¹ Le groupe contrôle composé de 125 patients avec DFGe de 76 ml/min/1,73 m² est resté stable, avec une baisse de 1% du DFGe à une année après coloscopie sans NaP, soit une baisse attendue du fait de l'âge des patients. Ceci démontre que même en l'absence d'insuffisance rénale préalable, la prise de NaP est délétère pour le rein.

Physiopathologie

L'effet laxatif du NaP est obtenu grâce à l'hyperosmolarité du produit qui entraîne un afflux rapide d'eau dans l'intestin. Une proportion variable de phosphate est absorbée et provoque un déséquilibre électrolytique de brève durée avec hyperphosphatémie.¹² Celle-ci va provoquer un déplacement de l'équilibre calcium-phosphate et une précipitation rénale intratubulaire de cristaux de phosphate de calcium, caractéristique de l'image histologique de la néphropathie au phosphate. Une toxicité tubulaire directe du phosphate a également été incriminée.

Prévention et traitement

La prévention passe d'abord par l'identification des patients à haut risque de développer une néphropathie au phosphate, soit ceux qui sont connus pour une insuffisance rénale chronique de stade 3 ou plus (DFGe < 60 ml/min/1,73 m²) ou qui présentent des facteurs de risque identifiés (tableau 1). Ces derniers ne doivent en conséquence jamais recevoir de NaP. Il est important de souligner qu'il n'y a pas de traitement spécifique de la néphropathie au phosphate.

Le phosphate de sodium en Suisse

Le Colophos est le seul cathartique à base de NaP en Suisse et se présente sous la forme de deux flacons de 90 ml contenant chacun 24,4 g de phosphate dihydrogéné de sodium dihydraté et 5,4 g de phosphate hydrogéné disodique dihydraté. Il est bien noté sur la notice d'emballage que: «Dans certains cas, une défaillance rénale soudaine réversible, et dans des cas rares irréversibles et accompagnée de dépôts de calcaires. (...) C'est pourquoi Colophos ne doit pas être utilisé chez les patients dont la fonction rénale est altérée.» De même, il est indiqué que «en présence d'autres facteurs de risque tels que des troubles de la fonction cardiaque, la prise d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes de l'angiotensine II et de diurétiques, la déshydratation et des troubles électrolytiques, l'âge avancé, Colophos ne doit pas être utilisé.» Enfin, comme complément d'informations, la notice souligne l'importance d'une bonne hydratation pendant le traitement. Le mode d'emploi est le suivant: «La veille de l'intervention: boire le contenu

Tableau 1. Facteurs de risque pour développer une néphropathie au phosphate^{6-8,15}

DFGe: débit de filtration glomérulaire estimé; NaP: phosphate de sodium.

- Insuffisance rénale chronique stade 3-5, soit DFGe < 60 ml/min est une contre-indication absolue à la prise de NaP
- Age > 50 ans (le risque augmente avec l'âge)
- Comorbidités telles qu'hypertension artérielle et/ou diabète
- Prise de médicaments bloquant le SRAA (inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et/ou antagoniste du récepteur à l'angiotensine 2)
- Prise de médicaments tels que diurétique, anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) et/ou lithium
- Sexe féminin et/ou poids < 60 kg (la dose de NaP n'étant pas adaptée en fonction du poids)
- Iléus, obstruction du côlon, perforation du côlon, maladie inflammatoire de l'intestin
- Hypovolémie, troubles électrolytiques, insuffisance cardiaque...

d'un flacon de Colophos (90 ml), puis boire en quantité suffisante (au moins deux litres) une boisson non alcoolisée au choix (...). Le jour de l'intervention: boire vers 6 heures du matin le contenu du deuxième flacon de Colophos (90 ml), puis boire en quantité suffisante (au moins deux litres) une boisson non alcoolisée au choix (...). En effet, chaque dose de NaP va attirer plus de 1,5 litre d'eau dans le côlon provoquant une hypovolémie et une déshydratation. Ce point est souvent négligé ou méconnu, rendant de fait la préparation par NaP plus «acceptable», mais soumettant les patients à un risque de complications sévères. Par ailleurs, un intervalle d'au moins douze heures entre les deux prises de NaP a montré une hyperphosphatémie moins importante et est donc recommandé.^{6,13}

Ainsi, si la préparation de NaP est bien prise, elle devient probablement tout aussi contraignante que les alternatives (PEG). Les principaux inconvénients du polyéthylène glycol (PEG) sont le grand volume de fluide (au moins quatre litres) ainsi que le goût désagréable lié au sulfate de sodium. Ceci explique la mauvaise tolérance et probablement la moins bonne préparation liée à ce produit.

Il revient donc au médecin prescripteur de connaître le mode d'administration du NaP et les contre-indications à son administration (tableau 1). Enfin, la population cible du dépistage du cancer du côlon étant âgée de plus de 50 ans, tranche d'âge à risque pour le développement d'une néphropathie au phosphate, nous pensons que le NaP ne devrait pas être utilisé dans cette indication.

CONCLUSION

Huit ans après la présentation princeps de néphropathie au phosphate sur prise de NaP, nous rapportons à nouveau un cas de néphropathie au phosphate documenté par biopsie rénale, survenu chez une patiente avec fonction rénale normale et facteurs de risque reconnus (âge, HTA et prise d'IECA) après administration de NaP comme préparation à une coloscopie de dépistage.

Les gastro-entérologues américains se sont clairement positionnés contre l'utilisation du NaP pour la préparation colique chez les patients d'âge pédiatrique ou de plus de 65 ans, en cas d'obstruction colique ou de trouble de la motricité digestive, ainsi qu'en cas d'insuffisance rénale,



hépatique ou cardiaque.¹⁴ Au vu du risque d'atteinte, parfois irréversible, de la fonction rénale, il semble raisonnable de ne plus prescrire le NaP dans l'indication de coloscopie de dépistage, voire de bannir complètement cette préparation, comme c'est déjà le cas dans le service de gastro-entérologie des Hôpitaux universitaires de Genève. ■

Implications pratiques

- > La préparation colique avec du phosphate de sodium (NaP) peut entraîner des complications électrolytiques aiguës (fréquent) et une atteinte rénale chronique, type néphrocalcinose appelée néphropathie au phosphate (incidence inconnue)
- > Une insuffisance rénale chronique avec une clairance inférieure à 60 ml/min est une contre-indication absolue à l'utilisation de NaP
- > En cas de fonction rénale normale, mais en présence de facteurs de risque de développer une néphropathie au phosphate (tableau 1), il faut renoncer à l'utilisation de NaP
- > En cas de prescription de NaP, il convient de bien expliquer au patient les modalités d'ingestion de la solution de NaP (boire deux litres après chaque flacon de 90 ml de Colophos, et respecter l'intervalle de douze heures entre chaque prise) et de l'informer du risque de néphropathie au phosphate

Adresses

Drs Vincent Bourquin et Belén Ponte
Service de néphrologie
Pr Antoine Hadengue
Service de gastro-entérologie
Dr Solange Moll
Service de pathologie clinique
HUG, 1211 Genève 14

Drs Vincent Bourquin, Michael Zellweger et Marc Levy
Service de néphrologie
Hôpital de La Tour, 1217 Meyrin
vincentbourquin@mac.com

Bibliographie

- 1 Stock C, Brenner H. Utilization of lower gastrointestinal endoscopy and fecal occult blood test in 11 European countries: Evidence from the Survey of Health, Aging and Retirement in Europe (SHARE). *Endoscopy* 2010;42:546-56.
- 2 Tan JJY, Tjandra JJ. Which is the optimal bowel preparation for colonoscopy – a meta-analysis. *Colorectal Dis* 2006;8:247-58.
- 3 ** Desmeules S, Bergeron MJ, Isenring P. Acute phosphate nephropathy and renal failure. *N Engl J Med* 2003;349:1006-7.
- 4 McConnell TH. Fatal hypocalcemia from phosphate absorption from laxative preparation. *JAMA* 1971;216:147-8.
- 5 Martin RR, Lisehora GR, Braxton M, Barcia PJ. Fatal poisoning from sodium phosphate enema. Case report and experimental study. *JAMA* 1987;257:2190-2.
- 6 ** Heher EC, Thier SO, Rennke H, Humphreys BD. Adverse renal and metabolic effects associated with oral sodium phosphate bowel preparation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1494-503.
- 7 * Markowitz GS, Nasr SH, Klein P, et al. Renal failure due to acute nephrocalcinosis following oral sodium phosphate bowel cleansing. *Hum Pathol* 2004;35:675-84.
- 8 ** Markowitz GS, Stokes MB, Radhakrishnan J, D'Agati VD. Acute phosphate nephropathy following oral sodium phosphate bowel purgative: An unrecognized cause of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3389-96.
- 9 Brunelli SM, Lewis JD, Gupta M, et al. Risk of kidney injury following oral phosphosoda bowel preparations. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:3199-205.
- 10 ** Hurst FP, Bohem EM, Osgard EM, et al. Association of oral sodium phosphate purgative use with acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:3192-8.
- 11 Khurana A, McLean L, Atkinson S, Foulks CJ. The effect of oral sodium phosphate drug products on renal function in adults undergoing bowel endoscopy. *Arch Intern Med* 2008;168:593-7.
- 12 Caswell M, Thompson WO, Kanapka JA, Galt DJB. The time course and effect on serum electrolytes of oral sodium phosphates solution in healthy male and female volunteers. *Can J Clin Pharmacol* 2007;14:e260-74.
- 13 Markowitz GS, Radhakrishnan J, D'Agati VD. Towards the incidence of acute phosphate nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:3020-2.
- 14 * ASGE Technology Committee, Mamula P, Adler DG, Conway JD, et al. Colonoscopy preparation. *Gastrointest Endosc* 2009;69:1201-9.
- 15 Gumurdulu Y, Serin E, Ozer B, Gokcel A, Boyacioglu S. Age as a predictor of hyperphosphatemia after oral phosphosoda administration for colon preparation. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:68-72.

* à lire

** à lire absolument