

Place de la vitamine D, du sevelamer et du cinacalcet dans la prise en charge des patients en insuffisance rénale



Rev Med Suisse 2008; 4: 589-95

O. Bonny
M. Burnier

Dr Olivier Bonny,
 Pr Michel Burnier
 Division de néphrologie, CHUV
 Département de pharmacologie et
 de toxicologie, Université de Lausanne
 1011 Lausanne

Treatment of secondary hyperparathyroidism in renal insufficiency: role of calcitriol, sevelamer and cinacalcet

Along with the decrease in kidney function arises a secondary hyperparathyroidism, which constitutes one of the most important risk factor for mortality in patients suffering from renal insufficiency. Treating secondary hyperparathyroidism is challenging, as most of the parameters of mineral metabolism are interconnected. We review here the pathophysiology and treatment options of this entity.

Dès que la clairance à la créatinine passe en dessous de 60 ml/min, un hyperparathyroïdisme secondaire s'installe et constitue un des facteurs de létalité importants pour les patients insuffisants rénaux. La prise en charge de l'hyperparathyroïdisme secondaire est complexe, tant les différents partenaires du métabolisme phosphocalcique sont intriqués. Nous rappelons ici les mécanismes physiopathologiques et les options thérapeutiques de cette pathologie qui demande une prise en charge précoce et agressive.

INTRODUCTION

La prise en charge du patient en insuffisance rénale chronique ou terminale implique non seulement la préparation au traitement palliatif de la fonction rénale défaillante, la dialyse, mais également la prise en charge de ses complications et en particulier de l'hyperparathyroïdisme secondaire. Cette revue focalise sur le rôle de la vitamine D, des chélateurs du phosphate et des calcimimétiques dans la prise en charge de l'hyperparathyroïdisme secondaire de l'insuffisant rénal, avec une attention particulière quant aux nouvelles possibilités thérapeutiques disponibles en Suisse.

SYNTHÈSE ET MÉTABOLISME DE LA VITAMINE D

Il y a deux sources de vitamine D pour l'organisme: une synthèse cutanée à partir du stérol 7-déhydrocholestérol (~ 80%) et une source alimentaire (~ 20%) (figure 1). La synthèse cutanée nécessite un rayonnement ultraviolet de type B qui ouvre la liaison entre les carbones 9 et 10 et permet une isomérisation en vitamine D ou cholécalférol. L'activité finale de cette vitamine D sur le récepteur nucléaire de la vitamine D dans les cellules ou organes-cibles est contrôlée par hydroxylation. Après deux hydroxylations en position 25 et 1, la vitamine D est active alors qu'une hydroxylation supplémentaire en position 24 la rend à nouveau inactive et la désigne pour un processus catabolique. L'hydroxylation en position 25 se fait dans le foie par des enzymes de type cytochrome P450. La 25-hydroxy-vitamine D (25-OH-D) représente la forme prépondérante de vitamine D circulante (tableau 1). Sa concentration plasmatique est de 30-150 nmol/l et sa demi-vie est d'environ deux semaines, en raison de sa forte affinité à la globuline liant la vitamine D (*vitamin D-binding protein* – DBP). Elle représente la forme de stockage de la vitamine D. La deuxième hydroxylation se passe essentiellement dans le rein, mais, comme développé plus loin, certains tissus sont également équipés de l'enzyme 1-alpha hydroxylase et ont la possibilité de synthétiser localement de la 1,25-dihydroxy-vitamine D (1,25-(OH)₂-D). L'enzyme 1-alpha hydroxylase est régulée par différents partenaires du métabolisme phosphocalcique. La parathormone (PTH) en augmente la synthèse et, par là, augmente la production de vitamine D active, alors que la 1,25-(OH)₂-D, par rétro-contrôle, inhibe sa production. Les taux plasmatiques de 1,25-(OH)₂-D sont environ 1000 fois inférieurs à ceux de la 25-OH-D, mais des taux locaux plus élevés pourraient

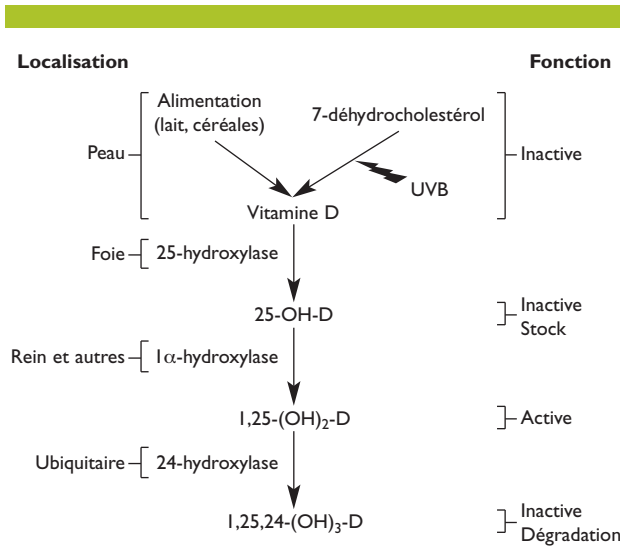


Figure 1. Synthèse et métabolisme de la vitamine D

être atteints dans certains tissus.¹ La demi-vie courte de la 1,25-(OH)₂-D (quelques heures) est due en grande partie à une hydroxylation en position 24. Dès lors, la 1,24,25-(OH)₃ vitamine D subira plusieurs transformations jusqu'en acide calcitroïque et sera éliminée par la bile.

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HYPERPARATHYROIDISME SECONDAIRE D'ORIGINE RÉNALE

Au fur et à mesure que décline la fonction rénale et la masse néphronique, l'organisme peine à éliminer le phosphate qui tend à augmenter dans le compartiment sanguin (figure 2). Ce stimulus mène à une augmentation de la sécrétion de la PTH. Concomitamment, la vitamine D active (1,25-(OH)₂-D) n'est plus synthétisée par les reins malades et sa concentration plasmatique diminue. Elle n'exerce alors plus sa fonction inhibitrice sur la production de PTH, ce qui contribue à l'hyperparathyroïdisme.² De plus, l'absorption intestinale de calcium n'est plus stimulable. L'hypocalcémie qui en résulte exacerbe encore l'hyperparathyroïdisme.

L'hyperparathyroïdisme secondaire d'origine rénale est ainsi caractérisé par une hyperphosphatémie, une relative hypocalcémie, une augmentation du produit phosphocalcique, une diminution de la 1,25-(OH)₂-D et, bien sûr, une augmentation de la PTH. Les conséquences en sont l'atteinte squelettique classique (ostéodystrophie rénale), mais aussi extrasquelettique (calcifications des parties molles, des valves cardiaques et des vaisseaux).

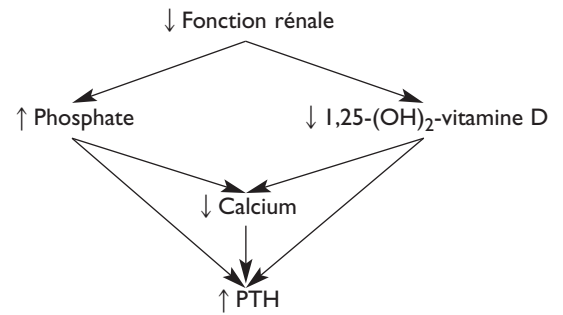


Figure 2. Physiopathologie de l'hyperparathyroïdisme secondaire à l'insuffisance rénale

QUELLES VALEURS-CIBLES DANS L'HYPERPARATHYROIDISME SECONDAIRE RÉNAL ?

En 2003, la National Kidney Foundation aux Etats-Unis a émis des recommandations quant aux valeurs-cibles à atteindre pour le phosphate, le calcium, le produit phosphocalcique et la PTH chez le patient en insuffisance rénale (les NKF-K/DOQI guidelines, résumées dans le tableau 2).³ Ces valeurs ont été établies sur plusieurs études montrant une association claire entre la mortalité et le dépassement de ces valeurs-cibles. Ainsi, il a été démontré que des valeurs de PTH, supérieures à 600 pg/ml, représentent un risque indépendant de mortalité toutes causes confondues.⁴ De même, l'hyperphosphatémie a été démontrée comme représentant un risque de mortalité globale chez l'insuffisant rénal⁵ ou chez le patient en dialyse.^{4,6,7} Finalement, Noordzij et coll. ont associé le non-respect des valeurs de K/DOQI chez le patient dialysé à un risque augmenté de mortalité globale.⁸

COMMENT ATTEINDRE CES VALEURS-CIBLES ?

Malgré la publication de ces valeurs-cibles, plusieurs études internationales (études DOPPS)^{9,10} et une analyse des centres de dialyse helvétiques¹¹ ont montré que les recommandations K/DOQI n'étaient que très rarement suivies dans la pratique courante. Une des principales causes de cet échec est l'interconnexion des paramètres phosphocalciques: lutter contre une PTH élevée avec un traitement de vitamine D mène presque obligatoirement à une augmentation des absorptions intestinales de calcium et de phosphate, avec pour conséquence une élévation de la calcémie et de la phosphatémie. Chélater le phosphate

Tableau 1. Demi-vie et taux plasmatiques des métabolites de la vitamine D

	Lieu de synthèse	Enzyme	Taux plasmatique (nmol/l)	Demi-vie plasmatique
Vitamine D	Peau	–	1,3-4,7	~ 5 jours
25-OH-D	Foie	25-Hydroxylase	20-100	~ 15 jours
1,25-(OH)₂-D	Rein et autres	1 α -Hydroxylase	0,05-0,15	~ 10 heures



Tableau 2. Les K/DOQI guidelines de la National Kidney Foundation pour les patients en insuffisance rénale
K/DOQI: Kidney disease outcomes quality initiative; PTH: parathormone.

Paramètres	Valeurs-cibles		
	Stades de l'insuffisance rénale (eGFR ml/min)		
	Stade 3 (30-59)	Stade 4 (15-29)	Stade 5 (< 15 ou dialyse)
PTH intacte (pg/ml)	35-70	70-110	150-300
Calcium sérique total	Dans les normes du laboratoire		Limite inférieure de la norme du laboratoire
Phosphore sérique (mmol/l)	> 0,87 à 1,49		1,13-1,78
Produit phosphocalcique (Ca x P, mmol ² /l ²)	< 4,5		

intestinal, en utilisant des sels de calcium, peut engendrer une augmentation de l'absorption intestinale de calcium, surtout en présence d'un cotraitement par de la vitamine D. Autrement dit, l'éventail thérapeutique est le facteur limitant, spécialement pour le contrôle de la PTH et du phosphate.

Grâce à la mise sur le marché de nouvelles molécules agissant sur les différentes cibles du métabolisme phosphocalcique de manière plus indépendante les unes des autres, des progrès importants ont été faits. Nous discutons ci-après :

- les nouveaux analogues de la 1,25-(OH)₂-D, en particulier le paricalcitol qui, pour une activité inhibitrice de la sécrétion de PTH identique aux vitamines D classiques, pourrait moins stimuler l'absorption intestinale de calcium et phosphate (tableau 3) ;
- les nouveaux chélateurs du phosphate intestinal qui ne contiennent pas de calcium. Il y en a deux classes, le chlorure de lanthane et le sevelamer, mais une seule sur le marché suisse : le sevelamer (Renagel) ;

- l'agoniste du récepteur-senseur du calcium (*calcium sensing receptor* – CaSR), le cinacalcat (Mimpara) qui agit favorablement sur les quatre paramètres du métabolisme phosphocalcique.

QUAND ET COMMENT UTILISER LES DIFFÉRENTES PRÉPARATIONS DE VITAMINE D CHEZ LE PATIENT EN INSUFFISANCE RÉNALE ?

En pratique, le choix se pose essentiellement entre le calcitriol et un analogue synthétique, le paracalcitol. Compte tenu de la différence de prix entre ces deux préparations, quels sont les avantages apportés par l'analogue synthétique sur le calcitriol ? En fait, on peut tourner le problème à l'envers et souligner les difficultés de la substitution traditionnelle à base de calcitriol qui sont : 1) une augmentation de la calcémie et de la phosphatémie par l'effet stimulateur du calcitriol sur l'absorption intestinale de calcium et de phosphate ; 2) une suppression exagérée de la PTH résultant en une diminution du *turn over* osseux (maladie de l'os adynamique)¹² et 3) une augmentation du risque de calcifications extraosseuses.¹³ Toutes ces limitations de la substitution classique de la vitamine D ont poussé la recherche de dérivés synthétiques du calcitriol avec des effets plus ciblés sur la glande parathyroïdienne (inhibition de la sécrétion de PTH) et moins sur l'absorption intestinale. Le paricalcitol est un analogue synthétique du calcitriol à qui il manque le groupe méthyle du carbone 19. Dans des études précliniques chez le rat insuffisant rénal, il a induit environ dix fois moins d'hypercalcémie et d'hyperphosphatémie que le calcitriol,^{14,15} pour une activité réduite d'environ trois fois. La raison pour laquelle la calcémie n'augmente pas avec la durée du traitement reste largement inconnue.

Il y a étonnamment peu d'études cliniques bien construites comparant calcitriol et paricalcitol. Martin et coll. ont conduit une étude multicentrique en double aveugle, contrôlée par placebo pendant trois mois.¹⁶ Ils ont montré que le paricalcitol est efficace pour faire baisser la PTH, sans hypercalcémie. L'analyse rétrospective d'une cohorte de dialysés a permis de montrer un bénéfice du paricalcitol sur la survie, mais l'étude prospective qui pourrait confirmer ces données encourageantes se fait encore attendre.¹⁷ En résumé, même si les études chez l'animal et certaines petites études menées chez l'homme montrent une efficacité en tout cas équivalente du paricalcitol sur le calcitriol,

Tableau 3. Les différentes préparations de vitamine D

* formes injectables.

Nom	Forme de vitamine D	Nom de marque	Fabricant
Cholécalciférol	Non hydroxylée	Cholécalciférol D3* ViDé 3	Streuli Wild
Ergocalciférol	Non hydroxylée	Pas en Suisse	
Alphacalcidol	1-OH-D	Pas en Suisse	
Calcitriol	1,25-(OH) ₂ -D	Rocaltrol Calcitriol Calcijex*	Roche Salmon Abbott
Paricalcitol	Analogue du calcitriol	Zemplar*	Abbott
Doxercalciférol	Analogue du calcitriol	Pas en Suisse	Genzyme
Maxacalcitol (OCT)	Analogue du calcitriol	Pas en Suisse	Chugai
Falécaltol	Analogue du calcitriol	Pas en Suisse	Taicho Kissei
Dihydrotachystérol	Analogue de 1-OH-D	AT10	Bayer



sa supériorité en termes de contrôle de l'hypercalcémie, voire de survie reste encore à démontrer mais semble prometteuse.¹⁸⁻²⁰

FAUT-IL SUBSTITUER LES DÉFICIENCES EN 25-OH-VITAMINE D ?

En dehors de ses effets calcitropiques bien connus, une foule de données émergent de la littérature montre que la vitamine D peut avoir des effets non calcitropiques.¹ Parmi ceux-ci, on relève les effets de la vitamine D sur le système immunitaire, sur le système cardiovasculaire, sur la peau, sur la sécrétion d'insuline, sur les muscles... Ces effets sont modulés par la présence de l'enzyme 1-alpha hydroxylase dans ces tissus extrarénaux, permettant de transformer la 25-OH-D inactive en 1,25-(OH)₂-D et de majorer localement les concentrations de cette dernière. Les données expérimentales et épidémiologiques actuelles incitent à penser que ces effets sont significatifs et mettent en évidence l'importance d'avoir des taux normaux de 25-OH-D. Or, la population de patients insuffisants rénaux ou en dialyse est fortement déficiente en 25-OH-D.²¹ Une substitution en 25-OH-D pourrait améliorer le status immunitaire, cardiovasculaire et cutané du patient insuffisant rénal, même s'il ne s'agit que de spéculations pour l'instant. En outre, une supplémentation en 25-OH-D chez le patient en insuffisance rénale stade 3, voire stade 4, permettrait d'être sûr que le substrat pour l'hydroxylation en position 1 dans les tissus périphériques est présent en quantité suffisante. Actuellement, il n'y a que des opinions d'experts quant à une substitution en 25-OH-D, mais les prochaines guidelines de la National Kidney Foundation pourraient bien contenir plus de données basées sur des preuves, tant le domaine est actif. Dans l'intervalle, on peut toutefois recommander une substitution en cas de concentration de 25-OH-D inférieure à 30 nmol/l, comme chez n'importe quelle personne. Si une composante de l'hyperparathyroïdisme est secondaire à un déficit en 25-OH-D, au moins elle sera corrigée.

CHÉLATEURS DU PHOSPHATE NE CONTENANT PAS DE CALCIUM, TYPE SEVELAMER

L'hyperphosphatémie est un des stimuli majeurs de la sécrétion de PTH. Le capteur du phosphate n'est pas identifié et on n'a donc pas la possibilité d'agir pharmacologiquement sur ce capteur, comme on peut le faire pour le calcium (voir ci-après). Le traitement de l'hyperphosphatémie se fait donc par le contrôle de l'absorption intestinale : en diminuant l'apport par une diète pauvre en phosphate et par l'utilisation de chélateurs intestinaux du phosphate. Les ions phosphates sont chargés négativement et les meilleurs chélateurs ont toujours été constitués par des ions chargés positivement : sels d'aluminium, de calcium ou de magnésium. Même si les complexes résultants de la chélation du phosphate par ces sels ne devraient être que peu absorbés, on relève, dans certaines situations particulières (inhibiteurs de la pompe à protons, par exemple) et surtout dans l'utilisation chronique de ces composés, une absorption d'aluminium, de calcium ou de magnésium. La

toxicité de l'aluminium sur l'os fait que l'utilisation des sels d'aluminium reste réservée pour des interventions très courtes dans le temps. Malgré une panoplie de chélateurs à base de sels de calcium (carbonate de calcium, acétate de calcium) et leur efficacité indiscutable, la charge en calcium qu'ils représentent peut limiter leur attrait. Deux nouvelles classes d'inhibiteurs de l'absorption intestinale par chélation intraluminaire ont été développées : le chlorure de lanthane et le sevelamer. Seul le sevelamer, chélateur ne contenant pas de calcium, magnésium ou aluminium est disponible en Suisse. Il est tout aussi efficace à lier le phosphate que les sels de calcium, mais son avantage est de ne pas imposer de charge en calcium.^{22,23}

CALCIMIMÉTIQUE CINACALCET

Le CaSR est une protéine à sept domaines transmembranaires qui est pourvue d'un large domaine extracellulaire. Ce récepteur traduit une concentration extracellulaire de calcium en un signal intracellulaire qui va activer toute une série d'événements. En particulier, il est le capteur de la concentration en ions calcium extracellulaires pour la glande parathyroïde et va contribuer à traduire ce signal en sécrétion de PTH (figure 3). Dès que la concentration en ions calcium diminue au-dessous de ~1,2 mmol/l, la sécrétion de PTH est fortement stimulée, alors qu'une concentration de calcium ionisé de plus de 1,3 mmol/l va mener à une suppression de la sécrétion de PTH. Comme la demi-vie de la PTH est de quelques minutes, cette régulation est primordiale pour l'effet de la PTH. Le cinacalcet va mimer l'effet du calcium sur le CaSR, ce qui permet d'obtenir un effet inhibiteur sur la sécrétion de PTH indépendamment de la calcémie (figure 3). La baisse de la PTH engendre une diminution de la calcémie et de la phosphatémie. Ainsi, le cinacalcet est un traitement de choix

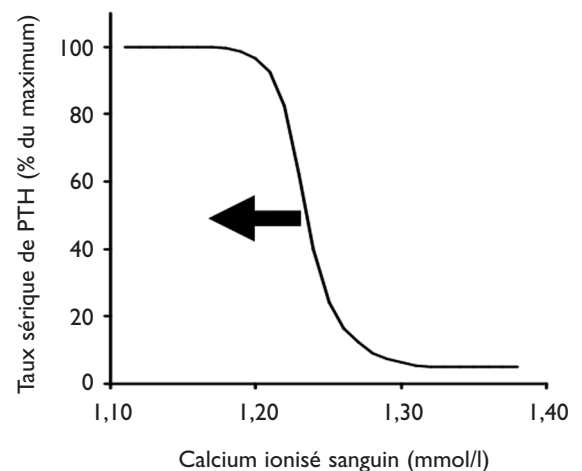


Figure 3. Sécrétion de la parathormone en fonction de la calcémie extracellulaire et effet du calcimimétique cinacalcet (flèche).

(Adapté de Chen RA et Goodman WG²⁶).
PTH : parathormone.



de l'hyperparathyroïdie, puisqu'il permet de désamorcer le contrôle de la calcémie et de la vitamine D sur la sécrétion de la PTH, et d'obtenir un effet favorable sur la PTH, la calcémie et la phosphatémie avec un seul traitement. D'ailleurs, certains préconisent d'utiliser d'emblée le cinacalcet chez tous les patients et de garder les analogues de la vitamine D ou les lieurs du phosphate en cas d'échec (voir ci-après).^{24,25}

PLACE DES DIFFÉRENTES PRÉPARATIONS DE VITAMINE D, DU SEVELAMER ET DU CINACALCET DANS L'HYPERPARATHYROIDISME SECONDAIRE À L'INSUFFISANCE RÉNALE

Le but du traitement est de contrôler la PTH sans augmenter la calcémie et le produit phosphocalcique et sans freiner trop la PTH ce qui augmenterait le risque de rendre l'os adynamique. A notre avis, ce défi thérapeutique doit être tenté d'abord avec les outils thérapeutiques traditionnels, moins onéreux et qui ont montré leur efficacité. Ceux-ci consistent en la forme traditionnelle de 1,25-(OH)₂-D (calcitriol) et en chélateurs du phosphate à base de calcium. Si ce traitement ne suffit pas à atteindre les valeurs-cibles, il faut puiser dans les nouveaux traitements existants.

Au vu de l'excellente efficacité du cinacalcet et du peu d'effets secondaires démontrés jusqu'ici, certains proposent d'inverser cette stratégie de prise en charge de l'hyperparathyroïdisme. Il est proposé d'introduire le cinacalcet précocement dans le traitement et, si les valeurs-cibles ne peuvent être atteintes, d'introduire la vitamine D et les chélateurs du phosphate dans un deuxième temps. On pourrait toutefois argumenter que, hormis la différence de coût, le débat sur les bienfaits non-calcitropiques de la vitamine D devrait inciter à introduire celle-ci en première intention et garder le cinacalcet en réserve. Toutefois, aussi longtemps que des études comparant ces différentes stratégies de prise en charge à long terme et rapportant la mortalité globale et cardiovasculaire de ces traite-

ments sur les patients en insuffisance rénale ne seront pas à disposition, rien ne saurait permettre de trancher entre ces deux attitudes.

CONCLUSION

La prise de conscience de la problématique de l'hyperparathyroïdisme chez l'insuffisant rénal a été renforcée par les recommandations pour la pratique clinique de la National Kidney Foundation en 2003. Depuis lors, plusieurs études ont montré une association entre le non-respect de ces recommandations et une augmentation de la mortalité globale, avec comme facteurs de risque indépendants la phosphatémie, la calcémie, le produit phosphocalcique et les valeurs de PTH. Heureusement, cette prise de conscience a eu lieu en parallèle au développement de nouveaux outils thérapeutiques, donnant la possibilité d'agir et d'atteindre les objectifs thérapeutiques fixés. Toutefois, la place exacte de ces nouveaux traitements – par ailleurs efficaces – reste à définir par des études prospectives comparatives. Ces études devraient investiguer aussi bien les bénéfices cliniques que le rapport coût-bénéfice de ces nouvelles approches, car le prix actuel de ces traitements ne peut se justifier que si l'on peut démontrer un réel avantage clinique pour les patients. ■

Implications pratiques

- Un bilan phosphocalcique complet doit être effectué dès que la clairance à la créatinine calculée est en dessous de 60 ml/min
- La mortalité globale de l'insuffisant rénal est associée à des valeurs hautes de phosphate, calcium et/ou PTH plasmatiques
- Si l'approche thérapeutique traditionnelle par calcitriol et chélateur du phosphate contenant du calcium est insuffisante, elle doit être complétée par l'utilisation du paricalcitol et/ou sevelamer et/ou cinacalcet

Bibliographie

- 1 * Jones G. Expanding role for vitamin D in chronic kidney disease: Importance of blood 25-OH-D levels and extra-renal 1-hydroxylase in the classical and non-classical actions of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Semin Dial* 2007;20:316-24.
- 2 Craver L, Marco MP, Martinez I, et al. Mineral metabolism parameters throughout chronic kidney disease stages 1-5. Achievement of K/DOQI target ranges. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1171-6.
- 3 * www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_bone/index.htm
- 4 Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208-18.
- 5 Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:520-8.
- 6 Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, et al. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31:607-17.
- 7 Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, et al. Association of elevated serum PO₄, Ca x PO₄ product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2131-8.
- 8 Noordzij M, Korevaar JC, Boeschoten EW, et al. The Kidney disease outcomes quality initiative (K/DOQI) guideline for bone metabolism and disease in CKD: Association with mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;46:925-32.
- 9 * Young EW, Albert JM, Satayathum S, et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: The Dialysis outcomes and practice patterns study. *Kidney Int* 2005;67:1179-87.
- 10 Young EW, Akiba T, Albert JM, et al. Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004;44:34-8.
- 11 * Bock A, Keusch G, Kress P, et al. Le problème phosphocalcique de l'insuffisant rénal chronique. Nouvelles possibilités thérapeutiques en Suisse. *Schweiz Med Forum* 2005;5:1128-34.
- 12 Hercz G, Pei Y, Greenwood C, et al. Aplastic osteodystrophy without aluminum: The role of «suppressed» parathyroid function. *Kidney Int* 1993;44:860-6.
- 13 London GM, Marty C, Marchais SJ, et al. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1943-51.
- 14 Brown AJ, Finch J, Takahashi F, et al. Calcemic activity of 19-Nor-1,25-(OH)₂-D₂ decreases with duration of treatment. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:2088-94.
- 15 Slatopolsky E, Cozzolino M, Finch JL. Differential effects of 19-nor-1,25-(OH)₂-D₂ and 1-hydroxyvitamin D₂ on calcium and phosphorus in normal and uremic rats. *Kidney Int* 2002;62:1277-84.
- 16 Martin KJ, Gonzalez EA, Gellens M, et al. 19-Nor-1-alpha-25-dihydroxyvitamin D₂ (Paricalcitol) safely and effectively reduces the levels of intact parathyroid hormone in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1427-32.
- 17 Teng M, Wolf M, Lowrie E, et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003;349:446-56.
- 18 Sprague SM, Llach F, Amdahl M, et al. Paricalcitol



versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003;63:1483-90.

19 Coyne DW, Grieff M, Ahya SN, et al. Differential effects of acute administration of 19-Nor-1,25-dihydroxy-vitamin D₂ and 1,25-dihydroxy-vitamin D₃ on serum calcium and phosphorus in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002;40:1283-8.

20 Dobrez DG, Mathes A, Amdahl M, et al. Paricalcitol-treated patients experience improved hospitalization outcomes compared with calcitriol-treated patients in real-world clinical settings. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1174-81.

21 Wolf M, Shah A, Gutierrez O, et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;72:1004-13.

22 Block GA, Raggi P, Bellasi A, et al. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;71:438-41.

23 Sprague SM. A comparative review of the efficacy and safety of established phosphate binders: Calcium, sevelamer and lanthanum carbonate. *Curr Med Res Opin* 2007;23:3167-75.

24 Cunningham J. Management of secondary hyperpa-

rathyroidism. *Ther Apher Dial* 2005;9(Suppl. 1):S35-40.

25 * Messa P, Macario F, Yaqoob M, et al. The OPTIMA study: Assessing a new cinacalcet (Sensipar/Mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:36-45.

26 Chen RA, Goodman WG. Role of the calcium-sensing receptor in parathyroid gland physiology. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286:F1005-11.

* **à lire**

** **à lire absolument**