

INNOVATIONS 2019 EN NÉPHROLOGIE

L'année 2019 a enregistré plusieurs avancées importantes dans la prise en charge des maladies rénales. Dans cette édition nous avons choisi d'en évoquer deux. Le premier sujet concerne la possibilité pour une femme de mener à bien une grossesse alors qu'elle est traitée par hémodialyse. Le deuxième sujet concerne les nouveaux chélateurs du potassium et leur apport thérapeutique chez l'insuffisant rénal chronique.

La grossesse est un évènement rare chez les patientes en dialyse chronique, avec un risque accru de morbidité fœtale et maternelle. Une intensification du schéma de dialyse améliore significativement l'épuration des toxines urémiques et optimise le contrôle volémique. Des données récentes et notre expérience montrent qu'une grossesse est envisageable chez une patiente hémodialysée moyennant une intensification du schéma de dialyse, en particulier par hémodialyse à domicile, et un suivi obstétrical intensif ciblé.

L'hyperkaliémie est fréquente chez l'insuffisant rénal chronique, en particulier en cas de blocage de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS), et peut être mortelle. L'efficacité limitée et la tolérance médiocre des résines échangeuses de potassium imposent souvent l'arrêt des bloqueurs de l'axe RAAS. Fort heureusement, l'arsenal thérapeutique s'enrichit de deux nouveaux chélateurs du potassium. L'un, le patiromère, est remboursé depuis peu dans le traitement de l'hyperkaliémie chronique, l'autre le cyclosilicate sodique de zirconium (SZC), est enregistré dans cette indication même si pas encore remboursé en Belgique. Nous revoyons l'efficacité et la tolérance de ces 2 molécules et discutons leur rôle en vue du maintien du blocage de l'axe SRAA, en particulier chez les patients insuffisants rénaux chroniques protéinuriques et /ou insuffisants cardiaques.

*Eric Goffin¹, Sophie Coche¹, Laura Labriola¹, Corine Hubinont², Valentine Gillion¹,
Nathalie Demoulin¹, Anne-Catherine Pouleur³, Michel Jadoul¹*

MOTS-CLÉS ► Grossesse, hémodialyse à domicile, hyperkaliémie, maladie rénale chronique, insuffisance cardiaque, patiromère, cyclosilicate de zirconium

2019 INNOVATIONS IN NEPHROLOGY

In 2019, we welcomed several major advances made in the management of kidney disease. We have decided to highlight herein two major developments. Firstly, pregnancy can now be considered in a patient upon chronic dialysis. Secondly, two new potassium binders are on the horizon, which is great news for patients with chronic kidney disease requiring renin angiotensin system (RAS) blockade.

Pregnancy, which is in fact rare in women with end-stage kidney failure, is associated with increased fetomaternal morbidity. Recent data, along with our own experience, highlight that pregnancy can now be considered in women on maintenance hemodialysis, who are ready to perform intensive home hemodialysis, along with a strict and regular obstetrical follow-up.

Hyperkalemia is common in chronic kidney disease patients, especially in those under RAS blockade, and can be life-threatening. Since the old K-binders have limited efficacy and are poorly tolerated, RAS blockade is frequently discontinued in such patients. Nevertheless, two new K-binders are on the horizon. The first one, patiromer, has been reimbursed since 2019 for the treatment of chronic hyperkalemia. The other one, sodium cyclosilicate of zirconium (SZC), has been approved for use in Europe, though this drug is not yet reimbursed in Belgium. We briefly review these molecules' efficacy and safety and discuss their role in maintaining RAS blockade, especially in CKD patients with proteinuria or heart failure.

KEY WORDS

Pregnancy, home-hemodialysis, hyperkalemia, chronic kidney disease, heart failure, patiromer, cyclozirconium silicate

SOMMAIRE

Mener à bien une grossesse grâce à l'hémodialyse intensive à domicile : un nouvel espoir pour les femmes en insuffisance rénale sévère

Eric Goffin, Sophie Coche, Laura Labriola, Corine Hubinont

Les nouveaux chélateurs du potassium

*Valentine Gillion, Nathalie Demoulin, Anne-Catherine Pouleur,
Laura Labriola, Michel Jadoul*

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires St Luc, B-1200 Bruxelles

1. Service de Néphrologie
2. Service Obstétrique
3. Service Cardiologie adulte

CORRESPONDANCE

Pr Eric Goffin
Cliniques universitaires St Luc
Service de Néphrologie
Avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles
Tel : 02 764 1855 - Fax : 02 764 2836

Mener à bien une grossesse grâce à l'hémodialyse intensive à domicile : un nouvel espoir pour les femmes en insuffisance rénale sévère

Eric Goffin, Sophie Coche, Laura Labriola, Corine Hubinont

L'insuffisance rénale chronique (au-delà du stade III), surtout lorsqu'un traitement par dialyse est nécessaire, est un obstacle majeur pour une femme en âge de procréer qui désire une grossesse. D'une part, une diminution de la fertilité est observée en cas d'insuffisance rénale en raison de l'association d'une dysfonction sexuelle et d'anomalies hormonales (concentration élevée de FSH et LH, taux d'œstrogène et de progestérone abaissés, hyperprolactinémie et suppression de la sécrétion hypothalamique de GnRH - Gonadotrophin Releasing Hormone). Ces anomalies hormonales induisent des aménorrhées, des cycles anovulatoires et des anomalies morphologiques endométriales entraînant des fausses-couches (1-3). D'autre part, au-delà de ces troubles de la fertilité, il existe un risque majoré de morbidité maternelle et fœtale en cas de grossesse chez une femme dialysée : pré-éclampsie, retard de croissance intra-utérin, polyhydramnios lié à une diurèse fœtale excessive et souvent responsable d'une grande prématurité (4-6). Compte tenu de ces difficultés, le projet de grossesse doit donc être envisagé après une transplantation rénale réussie. Cependant, certaines patientes dialysées présentent un âge déjà « limite » pour envisager une grossesse et/ou appartiennent à une population pour laquelle le temps d'attente pour une greffe est habituellement long (groupes sanguins rares, hyperimmunisation anti-HLA...). Dans ce cas, la patiente peut souhaiter être enceinte en dialyse. Sans oublier que certaines grossesses non planifiées peuvent également survenir !

Des progrès technologiques continus ont permis d'améliorer la qualité d'épuration sanguine par l'hémodialyse. Concomitamment, une augmentation de l'incidence des grossesses chez des patientes hémodialysées a été observée. Selon le registre ANZDATA, cette incidence est passée de 0.54 (1976-1985) et 0.67/1000 années-patientes (1986-1995) respectivement, à 3.3 grossesses/1000 années-patientes (1996-2008) (7). Une publication américaine plus récente a rapporté une incidence de 17.8 grossesses/1000 années-patientes (8). Il a été également démontré que cette augmentation de l'incidence des grossesses réussies et l'amélioration des pronostics fœtaux et maternels allait de pair avec une intensification du traitement par hémodialyse (allongement de la durée et du nombre hebdomadaire de sessions) (6, 9-11). Nous avons d'ailleurs observé il y a deux ans la survenue d'une grossesse non compliquée chez une patiente en hémodialyse en centre qui avait bénéficié de 4 séances hebdomadaires (en début de grossesse), puis 5 séances (en fin de grossesse).

Des auteurs canadiens ont comparé les devenir de 22 grossesses enregistrées dans le registre d'hémodialyse intensive de Toronto à ceux de 70 grossesses « contrôle » chez des patientes avec hémodialyse conventionnelle,

rapportées dans le registre américain ARPDP (*American Registry for Pregnancy in Dialysis Patients*). La prescription de dialyse intensive comportait 6 à 7 sessions hebdomadaires de 6 à 8 h (alors que le schéma d'hémodialyse conventionnelle était de 3 sessions hebdomadaires de 4 heures). Les séances de dialyse longue étaient réalisées en nocturne, à l'hôpital. Le succès des grossesses « canadiennes » était largement supérieur à celui des grossesses « américaines » : taux de survie fœtale à 86.4% au Canada vs 61.4% aux USA ($p=0.03$), durée moyenne de grossesse de 36 (range 32-37) semaines au Canada vs. 27 (range 21-35) semaines aux USA ($p=0.002$), et taux de complications réduit dans la cohorte canadienne. De plus, une corrélation positive significative a pu être démontrée entre le nombre d'heures d'hémodialyse hebdomadaire et la survie fœtale, le poids du bébé à la naissance et l'âge gestationnel (6). Le succès de ce programme d'hémodialyse intensive est expliqué par une « quasi-normalisation » du taux circulant des toxines urémiques (urée pré-dialyse < 80 mg/dL), une minimisation de la rétention hydrosodée interdialytique avec une meilleure hémodynamique maternelle, une prescription adaptée d'érythropoïétine, fer et polyvitamines, ainsi que par un suivi clinique particulièrement attentif en unités de dialyse et d'obstétrique (augmentation de la fréquence des consultations, des échographies fœtales pour dépister les retards de croissance, et des monitorings fœtaux pour dépister la survenue d'une hypoxie) (11-12).

La contrainte pour une femme enceinte de venir à l'hôpital pour effectuer les séances de dialyse nocturne 6 à 7 x/semaine a motivé certaines équipes à proposer l'hémodialyse au domicile dès que la grossesse est confirmée. Les premiers succès de ces grossesses chez des femmes en hémodialyse au domicile viennent d'être rapportés (13-14).

Une de nos patientes hémodialysées à domicile vient également d'accoucher d'une petite fille par voie basse, à 37 semaines de gestation, sans complication, hormis une hypertension artérielle modérée. Le poids de naissance du bébé était de 3.2 kg. Au-delà de 3 mois de grossesse, cette patiente effectuait 6 séances nocturnes hebdomadaires d'hémodialyse pour un total de 50 heures (5 x 8 heures et 1 x 10 h) (15) !

Avec l'amélioration des capacités d'épuration sanguine par l'hémodialyse, une grossesse est maintenant envisageable chez une patiente urémique, en dialyse, en âge de procréer, moyennant une intensification du schéma de dialyse. Pour réduire les contraintes (déplacements à l'hôpital, longues séances d'hémodialyse, ...) imposées à la patiente, une prise en charge par hémodialyse au domicile peut être proposée. Une collaboration continue entre les services de néphrologie et d'obstétrique est indispensable pour permettre le succès d'un tel projet.

Remerciements : aux équipes infirmières de Dialyse Extra-Hospitalière et du service d'Obstétrique pour l'excellence du suivi de cette patiente

RÉFÉRENCES

1. Strippoli GF, Vecchio M, Palmer S, De Beradis G, Craig G, Lucisano G *et al.* Sexual dysfunction in women with ESRD requiring hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 ; 7 : 974-981.
2. Holley JL, Schmidt RJ, Bender FH, Dumler F, Schiff M. Gynecologic and reproductive issues in women on dialysis. *Am J Kidney Dis.* 1997 ; 29 : 685-690.
3. Matuszkiewicz-Rowinska J, Skorzewska K, Radowicki S, Niemczyk S, Sokalski A, Przedlacki J *et al.* Endometrial morphology and pituitary-gonadal axis dysfunction in women of reproductive age undergoing chronic hemodialysis : a multicenter study. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 ; 19 : 2074-2077.
4. Williams D, Davison J. Chronic kidney disease in pregnancy. *BMJ.* 2008 ; 336 : 211-5.
5. Piccoli GB, Conijn A, Consiglio V, Vasario E, Attini R, Deagostini MC *et al.* Pregnancy in dialysis patients : is the evidence strong enough to lead us to change our counselling policy ? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 ; 5 : 62-71.
6. Hladunewich MA, Hou S, Odutayo A, Cornelis T, Pierratos A, Goldstein M *et al.* Intensive hemodialysis associates with improved pregnancy outcomes : a Canadian and United States cohort comparison. *J Am Soc Nephrol.* 2014 ; 25 : 1103-1109.
7. Shahir AK, Briggs N, Katsoulis J, Levidiotis V. An observational outcomes study from 1966-2008, examining pregnancy and neonatal outcomes from dialyzed women using data from the ANZDATA registry. *Nephrology.* 2013 ; 18 : 276-284.
8. Shah S, Christianson AL, Meganathan K, Leonard AC, Schauer DP, Thaker CV. Racial differences and factors associated with pregnancy in ESKD patients on dialysis in the United States. *J Am Soc Nephrol.* 2019 ; 30 : 2437-2448.
9. Bagon JA, Vernaev H, De Muylder X, Lafontaine JJ, Martens J, Van Roost G. Pregnancy and dialysis. *Am J Kidney Dis.* 1998 ; 31 : 756-65.
10. Okundaye I, Abrinko P, Hou S. Registry of pregnancy in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1998 ; 31 : 766-773.
11. Mercadal L, Nizard J. Prepregnancy counselling and management of pregnancy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2019; Apr 19 pii: gfz056. doi: 10.1093/ndt/gfz056.
12. Cornelis T, Spaanderman M, Beerenhout C, Perschel FH, Verlohren S, Schalkwijk CG *et al.* Antiangiogenic factors and maternal hemodynamics during intensive hemodialysis in pregnancy. *Hemodial Int.* 2013 ; 17 : 639-643.
13. Piccoli GB, Minelli F, Versino E, Cabiddu G, Attini R, Vigotti FN *et al.* Pregnancy in dialysis patients in the new millennium : a systematic review and meta-regression analysis correlating dialysis schedules and pregnancy outcomes. *Nephrol Dial Transplant.* 2016 ; 31 : 1915-1934.
14. Leduc V, Ficheux M, Bechade C, Dreyfus M, Lobbedez T, Henri P. Pregnancy on short-daily home hemodialysis using low dialysate flow rate : a new hope for the end-stage renal disease patients. *Hemodial Int.* 2018 ; 22 : 161-167 .
15. La Libre Belgique 15/11/2019; <https://uniq.auxiapp.be/uniq/arcfiles//20191115/31453/2019.11.15-La%20Libre%20Belgique-Dialys%C3%A9%20%C3%A0%20domicile%2C%20Fatiha%20a%20eu%20son%20b%C3%A9b%C3%A9.pdf>

Les nouveaux chélateurs du potassium

Valentine Gillion, Nathalie Demoulin, Anne-Catherine Pouleur, Laura Labriola, Michel Jadoul

L'hyperkaliémie (>5.0 mEq/L, modérée dès 5.5 mEq/l) est un trouble électrolytique fréquent en pratique clinique. L'immense majorité des hyperkaliémies vraies est associée à une insuffisance rénale (l'élimination du potassium étant rénale à 90%) et/ou à la prise de médicaments favorisants. C'est tellement vrai que la constatation d'une hyperkaliémie en l'absence de facteur favorisant doit mener à un deuxième prélèvement pour exclure une pseudo-hyperkaliémie (hémolyse *in vitro*, ...). La prise en charge de l'hyperkaliémie confirmée modérée est importante, au vu des complications notamment cardiaques, et dépend de la sévérité et de la cause de l'hyperkaliémie.

Le traitement de l'hyperkaliémie chronique et non-menaçante comporte plusieurs volets: le régime alimentaire pauvre en potassium, la correction de l'acidose (souvent associée à l'insuffisance rénale), l'utilisation de diurétiques de l'anse ou de thiazidés (kaliuriques), et le recours aux résines échangeuses de potassium (Kayexalate® - polystyrène sulfonate de sodium ou de calcium ; Sorbisterit®, polystyrène sulfonate de calcium). Le clinicien devait aussi assez souvent diminuer voire arrêter les médicaments hyperkaliémisants, essentiellement les inhibiteurs du système rénine angiotensine-aldostérone (SRAA : IEC, sartans et antagonistes de l'aldostérone).

Kayexalate® et Sorbisterit® entraînent des effets secondaires digestifs fréquents (constipation souvent assez opiniâtre, gêne abdominale, nausée) ce qui rend la compliance médiocre et leur association avec le sorbitol (donné pour son effet laxatif) a été associée rarement à des nécroses intestinales. Un risque accru d'ischémie intestinale et d'ulcérations muqueuses a même été rapporté lors de l'utilisation de ces résines échangeuses de potassium sans sorbitol (1). Enfin, l'efficacité de ces molécules n'a guère voire pas été démontrée par des études bien conduites, quasi embryonnaires à l'époque de leur enregistrement vers 1960.

Fort heureusement deux nouveaux chélateurs du potassium sont l'un remboursé depuis peu, l'autre en voie de remboursement.

Le patiromère (Veltassa®) est un nouveau chélateur oral du potassium. C'est un polymère qui lie le potassium dans le tractus gastro-intestinal, entraînant son excrétion fécale. Le patiromère a été comparé dans 2 études à un placebo chez des patients présentant une hyperkaliémie sous IEC et porteurs d'une insuffisance rénale chronique de stade 3 ou 4, ou d'une néphropathie diabétique protéinurique ; le patiromère était efficace, avec normalisation de la kaliémie chez l'immense majorité des patients, qui se maintenait après 12 mois (2,3). La molécule a aussi montré son efficacité (contre placebo) à contrôler la kaliémie en association avec la spironolactone chez les patients porteurs d'une hypertension résistante et d'une insuffisance rénale

chronique (4). Aucune étude n'a à ce jour par contre évalué son efficacité en termes de réduction de morbi-mortalité, ni comparé son efficacité et sa tolérance digestive par rapport aux anciennes résines échangeuses de potassium. Les principaux effets indésirables du patiromère sont également des troubles gastro-intestinaux (constipation ou plus rarement diarrhées, douleurs abdominales, nausées) et une hypomagnésémie. Le patiromère peut se lier à d'autres médicaments dans le tractus digestif, ce qui impose un délai de 3h par rapport à la prise d'autres médicaments par voie orale. Il n'y a pas d'adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale.

Le patiromère (Veltassa®) est remboursé en Belgique depuis avril 2019 pour le traitement de l'hyperkaliémie chronique chez l'adulte selon les modalités suivantes : (i) demandé réalisée par un néphrologue ; (ii) hyperkaliémie récidivante supérieure à 5,1 mEq/l malgré un régime pauvre en potassium, la correction d'une éventuelle acidose métabolique et la prise de diurétique de l'anse si cliniquement indiqué ; (iii) patient sous inhibiteur du SRAA qui est cliniquement nécessaire (diabète, insuffisance cardiaque et/ou protéinurie supérieure à 1 gramme/jour) et (iv) présence d'une insuffisance rénale chronique de stade 3 ou 4 (eGFR entre 15 et 60 ml/min/1,73m²). Les contre-indications sont les antécédents d'occlusion intestinale ou d'intervention chirurgicale gastro-intestinale majeure, de troubles de la déglutition et de taux sérique de potassium supérieur à 6,5 mEq/l au début du traitement. Etant donné le risque d'hypomagnésémie, le taux sérique de magnésium doit être surveillé pendant au moins 1 mois après l'initiation du traitement. L'autorisation de remboursement est accordée pour une période de traitement de 6 mois maximum, à renouveler. La posologie est de un à deux sachets par jour pour un cout de de 375 euros, remboursé en catégorie A. Sans surprise, ce cout est environ 10 fois plus élevé que celui des anciennes résines.

Il faut noter qu'il n'y pas eu à ce jour d'étude comparative directe de la tolérance du patiromère par rapport au kayexalate sodique ou calcique, même si l'expérience modeste des auteurs avec le patiromère suggère que la tolérance est meilleure, à efficacité équivalente, que celle du kayexalate. En outre, le patiromère n'est actuellement pas remboursé chez le patient dialysé, faute d'études de taille suffisante.

Un deuxième chélateur de potassium, le SZC (cyclosilicate sodique de zirconium) est également enregistré depuis peu en Europe et aux USA, quoique pas encore remboursé en Belgique. Il est actif également par voie orale. Les études de phase 3 (6), versus placebo, ont démontré son efficacité dans le traitement de l'hyperkaliémie chronique chez l'insuffisant rénal, là aussi avec un effet maintenu à 12 mois, et une étude de taille significative conduite chez des hémodialysés

a montré son efficacité dans ce groupe de patients (7). Sa tolérance paraît bonne, avec des troubles digestifs plutôt rares, une augmentation modérée de l'espace QT.

En conclusion, le patiromère (Veltassa®) est une nouvelle résine échangeuse d'ion remboursée depuis peu dans le traitement de l'hyperkaliémie chronique chez les patients porteurs d'une insuffisance rénale chronique modérée à sévère (stades 3 et 4) et d'un diabète ou d'une néphropathie protéinurique et/ou d'une insuffisance cardiaque. Notre stratégie actuelle consiste à utiliser encore les anciennes

résines, à dose modeste (max 1 fois par jour, idéalement 3 à 4 fois maximum par semaine) et si l'hyperkaliémie est résistante à ce traitement, voire d'emblée en cas d'hyperkaliémie sévère (≥ 6 mEq/l), à entamer un traitement par patiromère, plus cher mais dont l'efficacité est bien mieux démontrée et qui permet de maintenir le blocage optimal du SRAA dont les bénéfices néphro et cardioprotecteurs sont clairs. Après remboursement du SZC, sa place par rapport au patiromère restera à préciser

RÉFÉRENCES

- 1 Bridgeman MB, Shah M, Foote E. Potassium-lowering agents for the treatment of nonemergent hyperkalemia: pharmacology, dosing and comparative efficacy. *Nephrol Dial Transplant.* 2019; 34 (Suppl 3): iii45-iii50.
- 2 Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza S, Stasiv Y *et al.* Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med.* 2015; 372: 211–221.
- 3 Bakris GL, Pitt B, Weir MR, Freeman MW, Mayo MR, Garza D *et al.* Effect of patiromer on serum potassium level in patients with hyperkalemia and diabetic kidney disease: the AMETHYST-DN randomized clinical trial. *JAMA.* 2015; 314: 151–161.
- 4 Agarwal R, Rossignol P, Romero A, Garza D, Mayo MR, Warren S *et al.* Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019; 394: 1540-1550.
- 5 Labriola L, Jadoul M. Sodium polystyrene sulfonate: still news after 60 years on the market. *Nephrol Dial Transplant.* 2020, in press.
- 6 Roger SD, Lavin PT, Lerma EV, McCullough PA, Butler J, Spinowitz BS *et al.* Long-term safety and efficacy of sodium zirconium cyclosilicate for hyperkalaemia in patients with mild/moderate versus severe/end-stage chronic kidney disease: comparative results from an open-label, Phase 3 study. *Nephrol Dial Transplant.* 2020.
- 7 Fishbane S, Ford M, Fukagawa M, McCafferty K, Rastogi A, Spinowitz *et al.* A Phase 3b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Sodium Zirconium Cyclosilicate for Reducing the Incidence of Predialysis Hyperkalemia. *J Am Soc Nephrol.* 2019 Sep;30(9):1723-1733