

Augmentation du risque cardiovasculaire et de mortalité chez le patient adulte insuffisant rénal chronique: quand et comment traiter l'hyperphosphatémie en traitement conservateur ?

Travail de Bachelor

Barell Myriam

N° matricule: 13202809

Poretti Lisa

N° matricule : 09062431

Directeur de TBSc : M. Montanini Eliséo - BSc Nutrition et Diététique, diététicien
ASDD, chargé de cours HES, filière Nutrition et diététique

Membre du jury : Mme. Ammor Nadia - Diététicienne Diplômée, Service
d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme, Centre
Hospitalier Universitaire Vaudois
Co-responsable du Groupe Romand des Diététiciens de
Néphrologie ASDD

Genève, juillet 2017



Les prises de position, la rédaction et les conclusions de ce travail n'engagent que la responsabilité de ses auteures et en aucun cas celle de la Haute Ecole de Santé de Genève, des membres du jury ou du directeur de travail de Bachelor.

Nous attestons avoir réalisé seules le présent travail, sans avoir utilisé d'autres sources que celles indiquées dans la liste des références bibliographiques.

31 Juillet 2017

Myriam Barell et Lisa Poretti

Table des matières

Abréviations	5
Résumé.....	6
1. Introduction.....	7
2. Cadre de référence.....	8
2.1. Rappel de la physiologie rénale	8
2.2. L'insuffisance rénale chronique	8
2.2.1. Définition	8
2.2.2. Diagnostic	10
2.2.3. Prévalence	10
2.2.4. Cause et facteurs de risque.....	11
2.2.5. L'insuffisance rénale chronique en traitement conservateur	11
2.3. Les maladies cardiovasculaires.....	12
2.3.1. Les différents types de maladies cardiovasculaires.....	12
2.3.2. Facteurs de risque traditionnels	14
2.3.3. Facteurs de risque spécifiques à l'insuffisance rénale chronique	16
2.4. Le phosphore alimentaire.....	18
2.4.1. Définition et origine	18
2.4.3. Métabolisme.....	20
2.5. Les chélateurs de phosphore	22
2.5.1. Les différents types de chélateurs	22
2.6. La problématique de la compliance au traitement	24
2.7. Synthèse des <i>guidelines</i> : apports en protéines et en phosphore	25
3. Problématique	27
4. Etude	28
4.1. Buts.....	28
4.2. Objectifs	28
4.2.1. Objectifs généraux de ce travail	28
4.2.2. Objectifs de notre revue systématique	28
4.2.3. Objectifs de notre revue narrative et de l'analyse des <i>guidelines</i>	28
4.2.4. Objectifs de l'analyse de la brochure sur le phosphore.....	28
4.3. Questions de recherche	29
4.4. Hypothèses	29
5. Méthodologie	30
5.1. Stratégie de recherche documentaire de la revue systématique	30
5.1.1. Bases de données	30
5.1.2. Mots-clés.....	30

5.1.3.	Critères d'inclusion et d'exclusion.....	31
5.1.4.	Sélection des études.....	31
5.1.5.	Extraction et synthèse des données.....	32
5.1.6.	Analyse de la qualité des études.....	32
5.2.	Stratégie de recherche documentaire de la revue narrative.....	32
5.3.	Bénéfices et risques.....	33
5.4.	Ressources et budget.....	33
6.	Résultats.....	35
6.1.	Résultats de la revue systématique.....	35
6.1.1.	Sélection des études.....	35
6.1.2.	Caractéristiques des études.....	36
6.1.3.	Seuil de phosphore à partir duquel le risque cardiovasculaire augmente.....	40
6.2.	Résultats de la revue narrative.....	44
6.2.1.	Prise en charge nutritionnelle de l'hyperphosphatémie.....	44
7.	Discussion.....	50
7.1.	Synthèse des résultats.....	50
7.2.	Discussion des résultats de la revue systématique.....	50
7.2.1.	Analyse de la qualité des études.....	51
7.2.2.	Confrontation avec les précédentes revues systématiques.....	55
7.3.	Discussion des résultats de la revue narrative et mise en perspective.....	56
7.3.1.	Priorités concernant le phosphore et rôle des diététiciens(nes).....	56
7.3.2.	Analyse de la brochure sur le phosphore.....	59
7.4.	Réponses aux hypothèses de départ.....	60
7.5.	Limites, biais et points forts du travail.....	61
8.	Perspectives.....	63
8.1.	Recommandations pour la pratique.....	63
8.2.	Recommandations pour la recherche.....	64
9.	Conclusion.....	65
10.	Remerciements.....	66
11.	Références bibliographiques.....	67
12.	Annexes.....	77

Abréviations

Liste des abréviations par ordre alphabétique.

ADN	Acide désoxyribonucléique
AET	Apport énergétique total
ARN	Acide ribonucléique
ATP	Adénosine triphosphate
AVC	Accident vasculaire cérébral
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CRP	Protéine C réactive
CV	Cardiovasculaire
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DP	Dialyse péritonéale
EDTNA/ERCA	<i>European Dialysis and Transplant Nurses Association / European Renal Care Association</i>
ESPEN	<i>European Society for Clinical Nutrition and Metabolism</i>
FGF-23	<i>Fibroblast Growth Factor 23</i>
GRDN	Groupe Romand des Diététiciens de Néphrologie de l'Association Suisse des Diététiciens
HD	Hémodialyse
HDL	<i>High density lipoprotein</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
HTA	Hypertension artérielle
IMC	Indice de masse corporelle
IRC	Insuffisance rénale chronique / Insuffisant(s) rénal(aux) chronique(s)
IRT	Insuffisance rénale terminale
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
K/DOQI	<i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
MCV	Maladie(s) cardiovasculaire(s)
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	<i>Odds ratio</i>
P	Phosphore
PTH	Parathormone
QdR	Question de recherche
RCT	Essai contrôlé randomisé (de l'anglais <i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR	Risque relatif

Résumé

Introduction:

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est une pathologie complexe entraînant de nombreuses complications métaboliques, dont l'hyperphosphatémie. Le risque cardiovasculaire (CV) et de mortalité est indirectement proportionnel au débit de filtration glomérulaire et directement proportionnel à la phosphatémie. Les recommandations données par les sociétés savantes pour traiter l'hyperphosphatémie sont peu concrètes et hétérogènes. En l'absence de consensus des *guidelines*, les diététiciens(nes) manquent d'indications claires pour optimiser la prise en charge nutritionnelle de l'hyperphosphatémie chez les patients adultes avec IRC en traitement conservateur, population choisie pour notre travail de Bachelor.

But:

Notre première question de recherche (QdR n°1) vise à établir à partir de quel seuil de phosphatémie le risque CV et/ou de mortalité augmente, pour déterminer à partir de quand une intervention nutritionnelle se révèle nécessaire. Notre deuxième question de recherche (QdR n°2) vise à mettre en lumière les priorités de la prise en charge nutritionnelle concernant le P selon les *guidelines* et les études publiées après les derniers *guidelines*, qui datent de 2010.

Méthode:

Afin de répondre à la QdR n°1, nous avons effectué une revue systématique sur plusieurs bases de données à partir de janvier 2011 jusqu'à mai 2017. Ensuite, une revue narrative comprenant une analyse des guides de recommandations et des études récentes (2013-2017) nous a permis de répondre à la QdR n°2.

Résultats:

Notre revue systématique inclut dix études, dont sept de cohorte et trois transversales. Neuf études ont trouvé une association significative entre un seuil de phosphatémie situé entre 1.20 et 1.62 mmol/l (3.72-5.01 mg/dl) et l'augmentation du risque CV et/ou de mortalité chez les patients adultes avec IRC en traitement conservateur. D'après notre revue narrative, les priorités de la prise en charge de l'hyperphosphatémie selon les *guidelines* sont: la restriction des apports alimentaires en phosphore (P) et l'utilisation de chélateurs de P. Les études récentes relèvent néanmoins que l'association entre apports en P et phosphatémie demeure hypothétique et que l'efficacité des chélateurs n'a pas été prouvée chez la population IRC en traitement conservateur. De plus, la biodisponibilité du P serait plus importante que la quantité consommée.

Conclusion:

Lorsque la phosphatémie se situe à la limite supérieure des normes de laboratoire (≤ 1.45 mmol/l), une intervention nutritionnelle concernant le P serait déjà nécessaire. Toutefois, les priorités de cette intervention restent controversées. Des essais contrôlés randomisés sont nécessaires pour déterminer l'impact réel des apports alimentaires en P sur la phosphatémie et pour évaluer le bénéfice réel des interventions visant à diminuer la phosphatémie sur le risque CV et/ou de mortalité chez notre population d'intérêt.

Mots-clés:

Insuffisance rénale chronique, traitement conservateur, hyperphosphatémie, phosphore, risque cardiovasculaire, mortalité, prise en charge nutritionnelle.

1. Introduction

Chez le patient adulte souffrant d'insuffisance rénale chronique (IRC), le risque cardiovasculaire (CV) et de mortalité augmentent proportionnellement à la phosphatémie (1). Notre travail de Bachelor, qui conclut la formation de Nutrition et diététique de la Haute Ecole de Santé de Genève, a pour but de répondre à la question suivante: à partir de quand et comment prendre en charge l'hyperphosphatémie du point de vue nutritionnel en traitement conservateur de l'IRC chez des patients adultes ?

Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont la première cause de décès dans le monde et en Suisse (2-3). L'IRC, en soit, est un facteur de risque CV indirectement proportionnel au débit de filtration glomérulaire (DFG) (4-5). L'une des complications majeure de l'IRC est la dysrégulation du métabolisme phosphocalcique, qui représente un facteur de risque CV spécifique à cette pathologie (1). La dysrégulation du métabolisme phosphocalcique conduit à une hyperphosphatémie. Celle-ci est associée à une diminution de l'espérance ainsi que de la qualité de vie des patients et à une augmentation considérable des coûts de la santé (6).

Les deux axes principaux de la prise en charge de l'hyperphosphatémie sont la restriction des apports en phosphore (P) et l'utilisation de chélateurs de P. La différence de biodisponibilité du P, variant de 30 à presque 100% en fonction du type (organique ou inorganique) et de la source (animale, végétale ou additif), complexifie davantage le sujet (7-8). Les diététiciens jouent aussi bien un rôle important dans la restriction des apports en P que dans la compliance à la prise des chélateurs.

A ce jour, il existe de nombreux guides de recommandations (*guidelines* en anglais) mais aucun consensus n'a été trouvé concernant les apports alimentaires recommandés en P chez les patients souffrant d'IRC en traitement conservateur (9-15). Nous manquons d'indications claires et concrètes pour optimiser la prise en charge nutritionnelle de l'hyperphosphatémie chez cette population.

Le cadre de référence de notre travail de Bachelor approfondira les bases théoriques du sujet et explicitera davantage la problématique d'intérêt. Dans un deuxième temps, une revue systématique aura pour but de déterminer à partir de quel seuil de phosphatémie le risque CV et/ou la mortalité augmente chez les patients IRC en traitement conservateur. Ce seuil définira aussi le moment où une prise en charge de la phosphatémie se révèle nécessaire. Une revue narrative nous permettra finalement de définir les priorités de la prise en charge nutritionnelle concernant le P.

2. Cadre de référence

2.1. Rappel de la physiologie rénale

Les reins sont des organes physiologiquement complexes, qui remplissent de nombreuses fonctions différentes et cinq rôles principaux. Ils assurent via les néphrons l'élimination des déchets et des toxiques métaboliques tels que l'urée, la créatinine, l'acide urique et certains médicaments (16). En excès dans l'organisme, ces substances peuvent créer des dommages cellulaires d'importance variable et c'est pourquoi, elles doivent être excrétées dans l'urine (16). Le système rénal participe, avec les poumons, au maintien du pH sanguin entre 7.35 (sang artériel) et 7.40 (sang veineux), en excréant des ions hydrogènes (H⁺) et produisant du bicarbonate utilisé comme base tampon (16).

Les reins ont également une fonction endocrine. Ils synthétisent, d'une part, l'érythropoïétine nécessaire à la production des érythrocytes. D'autre part, ils produisent de la rénine, une enzyme catalysante de la réaction qui permet de transformer l'angiotensine I en angiotensine II (forme active). Cette dernière régule la volémie par divers mécanismes, tels que la sécrétion d'aldostérone ou l'induction d'une vasoconstriction/vasodilatation. Les reins assurent la transformation de la vitamine D en sa forme active, le 1-25 dihydroxycholécalférol ou calcitriol, sous l'influence de la parathormone (PTH) au niveau du tube proximal rénal (16). Durant une période de jeûne prolongée (supérieure à trois jours), les reins participent aussi à la néoglucogenèse pour maintenir une certaine stabilité glycémique (16).

Finalement, le système rénal assure l'équilibre hydrique et électrolytique de l'organisme. Les néphrons régulent de manière complexe et précise la réabsorption ou l'excrétion des électrolytes dans les différentes parties du tube rénal. Les principaux électrolytes concernés sont les suivants: le sodium (Na), le potassium (K), le calcium (Ca) et le phosphore (P) (16). Ce dernier se trouve au cœur de notre sujet de travail de Bachelor. C'est pourquoi, un chapitre à part entière sera consacré au point 2.4.2. à l'explicitation de son rôle et de son métabolisme en situation physiologique ainsi qu'en présence d'une IRC.

2.2. L'insuffisance rénale chronique

2.2.1. Définition

L'IRC est une maladie entraînant la perte progressive et irréversible de la fonction rénale par diminution du nombre de néphrons fonctionnels. La fonction rénale, ou capacité des reins à épurer le plasma sanguin par minute, est définie par le débit de filtration glomérulaire (DFG), qui est exprimé en ml/mn/1.73m². Chez une personne adulte, un DFG normal se situe autour de 125 ml/mn/1.73m² (9). Cette valeur est influencée par le sexe, l'âge ainsi que la surface corporelle de la personne (17).

L'organisation *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) (9) recommande de définir le pronostic de l'IRC selon trois critères principaux: la cause de la néphropathie, les valeurs du DFG résiduel et de l'albuminurie. La figure 1, issue du guide pratique des recommandations KDIGO, permet de déterminer la classification et le pronostic de l'IRC selon six catégories de DFG et trois catégories d'albuminurie (12).

Figure 1: Classification et pronostic de l'IRC selon le DFG résiduel et l'albuminurie (12).

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories		
				Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/ 1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk;
Orange: high risk; Red, very high risk.

L'IRC est une maladie dite silencieuse, car elle débute ainsi que progresse de manière insidieuse et le DFG demeure stable jusqu'à ce qu'il reste environ 50% du capital néphrotique de départ (12). Après quoi, les premiers symptômes peuvent apparaître mais les principaux signes cliniques surviennent surtout au stade 3 ou 4. C'est pourquoi, il demeure encore difficile de déceler une IRC débutante (18).

La rapidité de progression de l'IRC vers le stade terminal (IRT) est variable et dépend de nombreux facteurs modifiables et non-modifiables. Les principaux facteurs non-modifiables sont l'âge, le sexe, les prédispositions génétiques, la cause et le stade de l'IRC (19). La pression sanguine systémique et intraglomérulaire, la volémie, la consommation de tabac, le contrôle glycémique en cas de diabète, les apports protéiques, la présence de dyslipidémie ou d'hyperphosphatémie constituent les facteurs pouvant être modifiés pour freiner la progression de l'IRC (19).

Lorsque l'IRT est atteinte (DFG ≤ 15 ml/mn/1.73m²), les troubles métaboliques deviennent plus importants et il est nécessaire de recourir soit à une technique d'épuration extra-rénale telle que l'hémodialyse (HD), la dialyse péritonéale (DP) ou l'hémofiltration en continu, soit à une greffe de rein. Notre travail de Bachelor porte uniquement sur les personnes souffrant d'IRC en traitement conservateur, donc non-dialysées. Les modalités et techniques d'épuration extra-rénales ou la greffe rénale ne seront donc pas davantage développées.

2.2.2. Diagnostic

La pose du diagnostic par le néphrologue nécessite une évaluation approfondie comprenant: des tests sanguins et urinaires, un contrôle structurel et histologique des reins à l'aide d'une biopsie et/ou par imagerie médicale et l'estimation du DFG. Selon l'organisation KDIGO (9), une IRC avérée correspond à une valeur de DFG inférieure à $60 \text{ ml/mn}/1.73\text{m}^2$ depuis plus de trois mois ainsi que la présence d'un ou plusieurs des signes cliniques suivants :

- une albuminurie supérieure à $30 \text{ mg}/24\text{h}$ depuis plus de trois mois,
- des troubles électrolytiques (hyperkaliémie, hyperphosphatémie) et/ou métaboliques (acidose, diabète insipide, kaliurie et magnésurie importantes) issus d'un dysfonctionnement tubulaire,
- une anomalie des sédiments urinaires impliquant la présence en quantité inhabituelle d'érythrocytes, de leucocytes, de cellules épithéliales rénales, de protéines sanguines ou de cristaux,
- une anomalie tissulaire (maladie auto-immune, infection systémique, néoplasie) ou structurelle (tumeur, sténose, reins polykystiques, obstruction),
- des antécédents de transplantation rénale.

L'état de la fonction rénale chez l'être humain peut être précisément déterminé grâce à la clairance de l'inuline, un type de glucide filtré et non réabsorbé par le tube rénal. L'excrétion urinaire d'inuline correspond à sa clairance mais sa mesure est très complexe et coûteuse. C'est pourquoi, cette méthode est réservée au domaine de la recherche. Dans la pratique clinique, les néphrologues utilisent la clairance de la créatinine endogène, un métabolite du phosphate de créatine musculaire, pour établir la fonction rénale à l'aide de l'équation de Cockcroft-Gault (CG) (17).

Une autre méthode pour déterminer l'état de la fonction rénale consiste en l'estimation du DFG, grâce à une formule utilisant le taux plasmatique de la créatinine ou la créatininémie exprimée en micromole par litre ($\mu\text{mol/l}$) (18). A ce jour, il existe plus d'une vingtaine de formules, mais les plus utilisées en pratique clinique et dans le domaine de la recherche épidémiologique sont celles de la *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) et la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) (18). Ces deux équations prennent en considération le sexe, l'âge ainsi que l'ethnie de la personne, qui sont des facteurs influençant directement le DFG (18).

L'utilisation de ces formules est cependant remise en question. Le manque de consensus concernant leur utilisation crée une hétérogénéité importante parmi les études épidémiologiques tentant d'établir la prévalence de l'IRC (18,20-22). De plus, les résultats obtenus diffèrent et sont controversés, car la clairance de la créatinine et la créatininémie ne semblent pas être des biomarqueurs suffisamment sensibles et fiables pour déterminer l'état de la fonction rénale (18). Ainsi, il n'existe actuellement pas d'équation optimale pour déterminer l'état de la fonction rénale pour toutes les catégories d'âge, d'ethnie et de DFG résiduel (18,20-22).

2.2.3. Prévalence

Selon Hill R. et al (21), la prévalence moyenne de l'IRC atteint 13.4% (stade 1 à 5) et 10.6% (stage 3-5) dans différentes régions du monde. En Europe, elle est estimée à 18.38% pour le stade 1 à 5 et 11.86% pour le stade 3 à 5 de l'IRC (22).

En 2015, le *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease* déclarait que l'IRC (stade 1 à 5) touchait 14% de la population aux Etats-Unis, avec une proportion plus élevée de femmes que d'hommes (15.93% versus 13.52%) (23). En Angleterre, la prévalence estimée s'élevait à 6.1% (stade 3 à 5) en 2011 avec une augmentation prédictive de 2.2% en 2036 (24).

En France, la proportion de personnes souffrant d'IRC était de 10% en 2014 avec une augmentation de 2.2% par rapport à 2013 et le nombre de personnes atteignant le stade terminal de l'insuffisance rénale était de 10'799 (25). En Suisse, il est difficile d'obtenir un taux de prévalence récent. Les résultats de l'étude de cohorte SAPALDIA 2 (2006) montrent une prévalence croissante de l'IRC stade 3 à 5 avec l'âge et une différence entre les sexes. La prévalence est maximale chez les personnes âgées de plus de 65 ans et plus élevée chez les femmes que chez les hommes (35.9% versus 12.9%) avec la formule de MDRD (26). Cette différence entre les sexes s'explique par le fait que chez les femmes, la fonction rénale diminue naturellement plus précocement que chez les hommes (27).

La prévalence de l'IRC diffère d'un pays à l'autre en fonction de l'âge, de l'ethnie ainsi que des formules utilisées pour diagnostiquer la néphropathie. Ces deux dernières variables rendent d'autant plus difficile la comparaison entre les différents pays.

2.2.4. Cause et facteurs de risque

L'hypertension artérielle (HTA) (25.1%) et le diabète (21.6%) constituent les deux causes principales de l'IRC (4, 25). Ces deux pathologies représentent également des facteurs de risque cardiovasculaire (CV) importants, car elles contribuent au développement du dysfonctionnement endothélial et de l'athérosclérose (28). De plus, elles favorisent la progression de l'IRC (28). Le risque CV chez les patients IRC sera plus particulièrement abordé au point 2.3. de ce travail. Parmi les autres causes de l'IRC connues, nous retrouvons l'insuffisance rénale aiguë, la glomérulonéphrite primitive, la polykystose et la pyélonéphrite (25). Cependant, dans près de 16% des cas, l'origine de l'IRC reste inconnue (25).

Comme discuté au chapitre précédent, l'âge et le sexe féminin constituent des facteurs de risque influençant négativement la fonction rénale (27). La présence d'une dyslipidémie ainsi que d'habitudes de vie sous-optimales, telles que le tabagisme actif, le manque d'activité physique et l'alcoolisme chronique, contribuent aussi au développement ou à l'aggravation d'une IRC (27).

2.2.5. L'insuffisance rénale chronique en traitement conservateur

Le traitement conservateur désigne l'ensemble des traitements médicamenteux et des mesures nutritionnelles mis en œuvre chez les patients depuis le diagnostic de l'IRC jusqu'au stade terminal. Ces moyens ont pour but de ralentir la progression de l'IRC ainsi que de prévenir ou limiter les complications directes (accumulation de toxines urémiques, troubles électrolytiques ou minéraux-osseux, acidose métabolique) et indirectes (infections et atteinte cardiovasculaire) de l'IRC (19,29). Dans la mesure du possible, le traitement conservateur devrait permettre le maintien d'un état nutritionnel satisfaisant et d'une qualité de vie acceptable pour le patient (29).

Chez le patient IRC en traitement conservateur, la prise en charge nutritionnelle consiste à adapter l'alimentation en fonction du stade de l'IRC, des comorbidités du patient ainsi que des complications présentes de la néphropathie (19,29). Pour cela, il est parfois nécessaire de restreindre l'apport hydrique et alimentaire en protéines, sodium (Na), potassium (K) et phosphore (P). Toutefois, ces restrictions ne doivent pas induire de dénutrition protéino-

énergétique, qui est une problématique majeure et un facteur de risque CV chez la population IRC (4, 9).

Pour traiter plus spécifiquement les troubles électrolytiques, tels que l'hyperkaliémie et l'hyperphosphatémie, l'utilisation de chélateurs, dont le rôle et le mécanisme d'action seront expliqués au point 2.5., est également recommandée (9, 11,30-31).

2.3. Les maladies cardiovasculaires

Les MCV comprennent toutes les maladies atteignant le cœur et les vaisseaux sanguins (32). Elles sont la première cause de mortalité dans le monde (2). Le nombre de décès imputable aux MCV en 2012 est estimé à 17,5 millions, soit 31% de la mortalité mondiale totale (2). Il existe une variation géographique du taux de mortalité CV; ce dernier est plus élevé dans les pays de l'est et du nord de l'Europe, intermédiaire en Amérique du Nord et plus faible en Europe du Sud, en Chine et au Japon. Ces variations sont majoritairement liées à la diversité des facteurs environnementaux et des habitudes alimentaires, plutôt qu'à des différences génétiques (33).

Même si le taux de mortalité dû aux MCV a considérablement diminué au cours des dernières décennies dans de nombreux pays européens (34), en Suisse, elles restent la première cause de décès en 2014 (30.6% des hommes et 34.8% des femmes), ainsi que la troisième cause d'hospitalisation (14.1% des hommes et 9.1% des femmes) (3). Pour mieux comprendre la multitude des MCV, il est utile de passer brièvement en revue les plus fréquentes et celles qui touchent souvent la population IRC.

2.3.1. Les différents types de maladies cardiovasculaires

- L'hypertension artérielle (HTA)

La pression artérielle est indiquée par la pression maximale du sang éjecté dans l'aorte par le ventricule gauche (pression systolique) et par la pression la plus basse rencontrée en fonction de l'ouverture des artéioles de l'ensemble des organes lorsque le sang s'écoule en périphérie (pression diastolique) (35).

L'HTA est définie par des valeurs de pression supérieures à 140 mmHg pour la systolique et 90 mmHg pour la diastolique (33). Dans le monde, plus d'un adulte sur trois souffre d'HTA (36). Cette maladie est la plus fréquente des MCV et un facteur de risque pour d'autres MCV en même temps (37), ce qui sera abordé au point 2.3.2.

- L'athérosclérose

L'athérosclérose est une affection multifactorielle envahissant l'intima et la partie voisine de la média des artères de gros et moyen calibre, combinant deux types de lésions: athérome et sclérose. Cette MCV touche de façon diffuse l'ensemble des axes vasculaires artériels (coronaires, carotidiens, membres inférieurs) (38). La progression de la maladie est très lente. Durant plusieurs décennies, les lésions vont se développer silencieusement, puis des signes apparaissent en rapport avec l'obstruction progressive des artères ou des complications thrombotiques aiguës (38).

Les plaques d'athérosclérose constituent l'anomalie anatomique humaine la plus fréquente. Dans les pays industrialisés, la majorité des hommes de plus de 20 ans et des femmes de plus de 40 ans en sont atteints (35).

- L'accident vasculaire cérébral (AVC)

L'AVC consiste en un arrêt circulatoire cérébral causé, dans la majorité des cas, par des plaques d'athérome de l'artère carotide (37). Les conséquences neurologiques sont nombreuses et entraînent des déficits fonctionnels divers, pouvant être réversibles ou permanents.

Au niveau mondial, l'AVC est la deuxième cause de décès et la première cause de handicap acquis chez l'adulte (39). En Europe, son incidence est d'environ un million par année (40) et, en 2012, la mortalité mondiale due à un AVC était estimée à 6,7 millions de personnes par an (2).

- Les coronaropathies ou maladies coronariennes

Les coronaropathies sont dues à une obstruction de la lumière d'une ou plusieurs artères coronaire(s) (antérieure, circonflexe ou droite), causée généralement par une plaque d'athérome et ayant comme conséquence un manque d'apport en oxygène cœur (41).

On distingue les maladies coronariennes chroniques des syndromes coronariens aigus (38). L'ischémie myocardique fait partie des maladies coronariennes chroniques. Elle se définit par une insuffisance d'oxygénation du muscle cardiaque, souvent due à l'athérosclérose coronaire, et peut provoquer un angor stable, c'est à dire un déséquilibre entre besoins et apports en oxygène au niveau du myocarde (38). Les syndromes coronariens aigus regroupent l'angor instable et l'infarctus du myocarde aigu. Ils sont la conséquence d'une réduction primaire aiguë ou subaiguë de l'apport en oxygène au myocarde, provoquée par la rupture ou l'érosion d'une plaque d'athérosclérose. Ceci peut entraîner une thrombose plus occlusive pour l'infarctus du myocarde et moins occlusive pour l'angor instable (38).

Les maladies coronariennes sont la cause la plus fréquente de mortalité dans le monde (28). En Europe, elles causent 20% des décès totaux par année (34). De plus, la prévalence des coronaropathies est plus élevée chez les patients souffrant d'IRC (4).

- L'insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque est définie par l'incapacité du cœur à assurer, dans des conditions de retour veineux adéquat, un débit sanguin suffisant pour satisfaire les besoins métaboliques et fonctionnels des différents organes (33). Elle se manifeste presque toujours à la suite d'une autre MCV, telle que la maladie coronarienne ou l'HTA (42). L'insuffisance cardiaque touche 1% de la population et représente la complication CV majeure chez les patients IRC: sa prévalence augmente de manière inversement proportionnelle au DFG résiduel (4).

- Les cardiomyopathies

Les cardiomyopathies sont un groupe hétérogène de maladies responsables du dysfonctionnement du myocarde. On en distingue deux catégories: les cardiomyopathies primaires, dont fait partie l'hypertrophie ventriculaire gauche, et les cardiomyopathies secondaires (38).

La prévalence de l'hypertrophie ventriculaire gauche en IRC est augmentée par rapport à celle de la population sans IRC. Selon Liu et al (4), 73.4% des patients qui débutent une dialyse en souffrent. Dans l'hypertrophie ventriculaire gauche, les parois du ventricule gauche sont plus épaisses, ce qui peut provoquer une sténose subaortique (37).

2.3.2. Facteurs de risque traditionnels

Les MCV sont fortement associées à l'hygiène de vie, et en particulier à la consommation de tabac, à la sédentarité, au stress psychosocial ainsi qu'à une alimentation déséquilibrée s'éloignant trop des recommandations (28). Les messages-clés concernant l'alimentation pour prévenir les MCV sont les suivants (28):

- Les acides gras saturés devraient représenter moins de 10% de l'apport énergétique total (AET),
- Les acides gras trans devraient représenter moins de 1% de l'AET,
- La consommation de sel ne devrait pas dépasser les 5 g par jour,
- Une consommation de 30-45 g par jour de fibres, issues des aliments complets, des légumes et des fruits, est conseillée,
- Il est recommandé de consommer 200 g de fruits et 200 g de légumes par jour,
- Il est recommandé de consommer du poisson (souvent gras) deux fois par semaine,
- La consommation d'alcool journalière devrait être limitée à 20 g pour les hommes et 10 g pour les femmes.

Les facteurs de risque des MCV sont classés en deux catégories: les facteurs de risque non modifiables et modifiables, sur lesquels il est possible d'agir.

• Les facteurs de risque non modifiables

- L'âge: facteur de risque continu qui accroît progressivement l'incidence des complications de l'athérome et l'insuffisance cardiaque. Ce risque devient significatif à partir de 50 ans chez l'homme et de 60 ans chez la femme (33).
- Le sexe masculin: avant 70 ans, deux tiers des infarctus surviennent chez l'homme. Cette différence entre les sexes s'atténue après la ménopause et disparaît après 75 ans (33).
- L'hérédité: les antécédents familiaux cardiovasculaires, coronaires, d'AVC ou de mort subite représentent des facteurs de risque (33).

• Les facteurs de risque modifiables

- L'HTA: il s'agit de la première cause évitable dans le monde de MCV (36). Elle est à l'origine de 50% des décès dus aux AVC ainsi qu'aux cardiopathies et responsable d'environ 9,4 millions de morts chaque année (36).
- Le tabac: accroît les lésions athéromateuses, est prothrombotique et diminue le *high density lipoprotein* (HDL)-cholestérol (33). Le tabagisme est associé à l'augmentation de toutes les MCV et 25% des fumeurs meurent de MCV à cause du tabac (28).
- Les dyslipidémies: des valeurs élevées en cholestérol total et de *low-density lipoprotein* (LDL)-cholestérol font partie des facteurs de risque CV majeurs (28). Le LDL-cholestérol joue un rôle direct sur l'accroissement des plaques d'athérome et sur leur rupture pour cause d'instabilité (33). L'hypertriglycéridémie et un HDL-cholestérol bas sont aussi des facteurs de risque CV indépendants (28).
- L'obésité: il existe une relation linéaire entre indice de masse corporelle (IMC) et toute cause de mortalité à partir d'un IMC de 25 kg/m² (28). Une réduction de la circonférence abdominale et de la quantité de graisse viscérale permet de diminuer le risque de MCV (43). Les *guidelines* européens pour les MCV recommandent une perte pondérale chez les

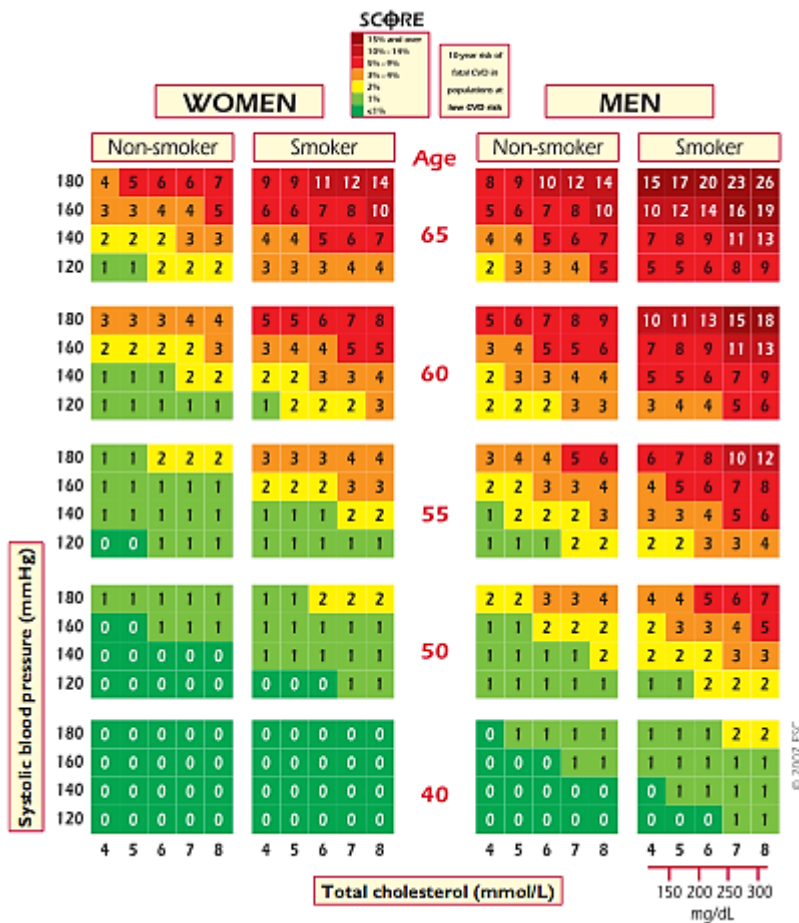
personnes en surpoids ou obèses pour diminuer la tension artérielle, les dyslipidémies et les autres MCV (Classe I, niveau A, évidence forte) (traduction libre) (28).

- Le syndrome métabolique: il se définit par la présence d'au moins trois facteurs des cinq facteurs suivants (33):
 - o Obésité abdominale: tour de taille > 102 cm (homme) ou > 88 cm (femme)
 - o HDL-cholestérol < 1 mmol/l (homme) ou < 1.3 mmol/l (femme)
 - o Triglycérides > 1.7 mmol/l
 - o Pression artérielle > 130/85 mmHg
 - o Glycémie à jeun > 6.1 mmol/l
- La sédentarité: il s'agit d'un facteur de risque indépendant mais surtout aggravant d'autres facteurs de risque comme les dyslipidémies, l'obésité et le syndrome métabolique (33). Toute forme d'exercice physique régulier offre une réduction des risques liés aux MCV (43).
- L'abus d'alcool: il existe une relation en forme de "J" entre consommation d'alcool et risque de MCV (28). Le niveau optimal de consommation avec le plus faible risque de toute cause de mortalité serait de 10 g/j d'alcool pour les femmes et de 10-20 g/j d'alcool pour les hommes (43).
- Les facteurs psychosociaux: un statut socio-économique bas, l'isolement, le stress au travail ou en famille, la dépression, l'anxiété et l'hostilité (considérée ici comme trait de personnalité) contribuent au développement des MCV ou à la détérioration de l'évolution clinique après un diagnostic de MCV (28).
- Le diabète: Les deux types de diabète (I et II) sont associés à une augmentation du risque CV et ce dernier est encore plus élevé en cas d'anomalies rénales (33). La diminution des hyperglycémies réduit les complications microvasculaires (28).

Au vu de la multitude de facteurs de risque CV, les *guidelines* européens pour les MCV recommandent aux professionnels de la santé d'utiliser un score multifactoriel (figure 2) pour évaluer le risque CV à 10 ans, qui diffère entre nations à haut risque CV et celles à bas risque CV, comme la Suisse (28).

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) affirme que plus de 75% de la mortalité CV pourrait être évitée grâce à des modifications adéquates de l'hygiène de vie (28). La prévention des MCV au niveau public et individuel reste donc un défi majeur. La pratique d'activité physique et une alimentation équilibrée font partie intégrante des mesures de prévention (44). Le bénéfice de l'arrêt du tabac est rapide: disparition de l'augmentation du risque relatif en trois ans et diminution de 50% du risque de récurrence chez une personne avec une maladie coronarienne (33). Le traitement de l'HTA baisse de 40% le risque d'AVC et de 15% celui d'infarctus (33).

Figure 2: Score de risque absolu (%) de MCV fatales dans les pays à bas risque CV (28).

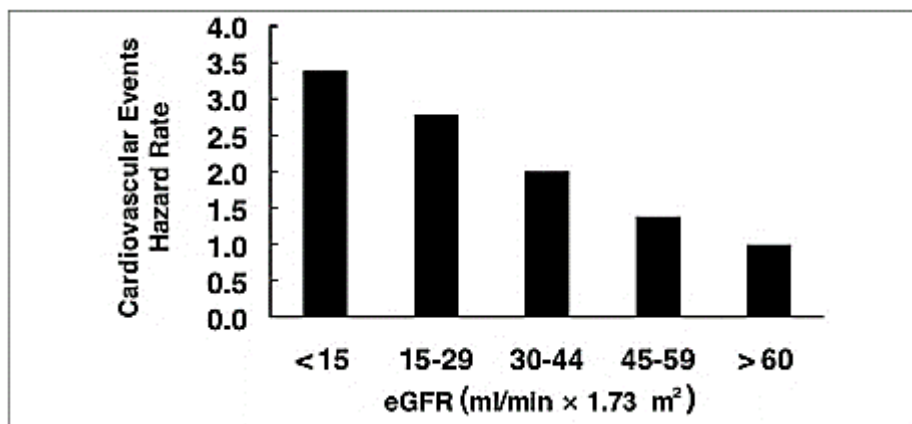


2.3.3. Facteurs de risque spécifiques à l'insuffisance rénale chronique

L'IRC, et en particulier un DFG réduit (< 60 ml/mn/1.73m²) ainsi qu'un rapport albuminurie/protéinurie élevé (> 30 mg/24h), sont considérés comme des facteurs de risque indépendants des MCV (4). Un diagnostic d'IRC implique donc un risque CV très élevé (4). La recommandation des *guidelines* européens pour les MCV est la suivante: chez les patients souffrant de maladie rénale chronique, les facteurs de risque doivent être pris en compte de la même manière que pour les personnes à très haut risque CV. (Classe I, niveau C, évidence forte) (traduction libre) (28).

Les systèmes cardiovasculaire et urinaire sont étroitement liés et l'affection de l'un peut causer le dysfonctionnement de l'autre. Chez les patients qui souffrent d'IRC, les médiateurs inflammatoires et les promoteurs de la calcification sont augmentés et les inhibiteurs de la calcification sont réduits, ce qui favorise la calcification et les lésions vasculaires (45). Il existe une relation inversement proportionnelle entre le débit de filtration glomérulaire (DFG) et le risque de MCV (5), comme illustré dans la figure 3. Certains auteurs affirment que le risque est 10 à 50 fois plus élevé chez les personnes avec un DFG < 15 ml/mn ou qui sont en HD, en comparaison avec ceux non IRC (45-46).

Figure 3: La relation entre DFG et risque de MCV (4).



Les facteurs de risque CV traditionnels tels que l'hypertension, les dyslipidémies et le diabète ne représentent pas les principaux facteurs de risque chez les patients atteints d'IRC. C'est pourquoi, les interventions médicales classiques pour prendre en charge les MCV au sein de la population générale ont moins d'impact sur la diminution du risque de mortalité chez les patients IRC (4). Chez ces derniers, il existe des facteurs de risque CV spécifiques, dont les principaux sont décrits ci-dessous:

- L'anémie: l'anémie normocytaire normochrome est une complication fréquente de l'IRC. À cause de la production diminuée d'érythropoïétine par les reins, il y a une diminution du nombre d'érythrocytes et de la quantité d'hémoglobine circulants. Par conséquent, l'oxygénation des organes et des tissus est diminuée, ce qui augmente le risque CV (47).
- L'albuminurie: définie par une présence d'albumine en quantité trop élevée dans l'urine. Le risque CV est présent en situation de microalbuminurie (rapport albumine dans l'urine / créatinine entre 30 et 300 mg/g) et devient plus important lors de macroalbuminurie (rapport albumine dans l'urine / créatinine > 300 mg/g) (45).
- Un état inflammatoire chronique: l'IRC est associée à une augmentation des molécules pro-inflammatoires, comme la protéine C réactive (CRP), les interleukines, la leptine et les molécules d'adhérence (48). L'inflammation systémique est une cause de calcification (9) et joue un rôle majeur dans le développement de l'athérosclérose et des coronaropathies (49).
- L'hyperparathyroïdie secondaire: il résulte d'une production augmentée de PTH. Dans l'IRC, l'excrétion de phosphore est diminuée, ce qui entraîne une augmentation du taux sérique de *Fibroblast Growth Factor 23* (FGF-23). Celui-ci induit une diminution de la synthèse de calcitriol, ce qui induit une production majeure de PTH (50). Il s'agit d'un facteur associé à la dysrégulation du métabolisme phosphocalcique.
- L'hyperhomocystéinémie: l'homocystéine est un acide aminé issu de la méthionine. Une dose trop élevée d'homocystéine dans le sang a des effets athérotrombotiques. L'hyperhomocystéinémie est constamment présente en cas d'urémie chronique et est indirectement proportionnelle au DFG (29).
- Le stress oxydatif: chez les patients IRC, il y a un déséquilibre entre les substances anti-oxydantes et les composants pro-oxydants. Ces derniers sont présents en quantité plus abondante, ce qui augmente le stress oxydatif responsable de dommages tissulaires

importants. De plus, cela favorise la formation de la plaque athéromateuse, à cause du mécanisme de peroxydation des LDL (51).

- La malnutrition: le risque de malnutrition chez les patients IRC est élevé et la prise en charge est différente selon les caractéristiques du patient, ses comorbidités et le stade de sa néphropathie chronique. Le risque CV peut être augmenté par: une consommation élevée en acides gras saturés et trans (> 10% de l'apport énergétique total), une faible consommation de légumes et fruits (28) et également par un apport protéique et énergétique insuffisant, ce qui induit une dénutrition (52).
- La dysrégulation du métabolisme phosphocalcique: joue un rôle central dans l'apparition de calcifications vasculaires et cardiaques (1) (approfondie au point 2.4.2.).

2.4. Le phosphore alimentaire

2.4.1. Définition et origine

Le P est un élément chimique non métallique et multivalent. À cause de sa réactivité élevée, le P est rarement présent sous sa forme libre dans la nature et, le plus souvent, il fait partie de la molécule PO_4 (7). Les deux principales sources de P alimentaire sont le P organique, présent dans les produits animaux et végétaux, et le P inorganique, souvent utilisé comme additif dans les denrées alimentaires transformées.

• Le phosphore organique

Dans la nature, le P organique se trouve dans les aliments riches en protéines, car il est presque toujours lié à celles-ci et aux autres molécules intracellulaires contenant du carbone (8). Il existe donc une corrélation forte et positive entre l'apport en protéines et celui en P (7). Le P organique est hydrolysé et absorbé dans le tractus intestinal puis rejoint la circulation sanguine sous forme de PO_4 inorganique (7).

Habituellement, seulement 30% à 60% du P alimentaire organique est absorbé (8). Le taux d'absorption varie selon: la digestibilité des différents nutriments, la biodisponibilité du P, le degré d'activation des récepteurs de la vitamine D dans le tractus gastro-intestinal et la présence ou l'absence de composés pouvant se lier au P ou interférer avec son absorption gastro-intestinale, comme l'aluminium ou l'acide nicotinique (53) (54).

a. Le phosphore organique d'origine animale

Les sources de P d'origine animale comprennent les produits laitiers, la viande, la volaille et le poisson et les œufs (7). La proportion de P varie selon l'aliment et ne dépend pas uniquement de la teneur en protéines. Par exemple, un œuf contient 6 g de protéines et 86 mg de P: son blanc contient 3.6 g de protéines et 5 mg de P, alors que le jaune contient 2.4 g de protéines et 81 mg de P (8).

Les aliments d'origine animale particulièrement riches en P sont: les abats, certains poissons (sardine, dorade, hareng, crabe), certains types de volaille (pigeon, faisan, oie) et les fromages, en particulier à pâte dure (55). Environ 60% du P organique animal est absorbé dans le tractus intestinal (56).

b. Le phosphore organique d'origine végétale

Alors que de nombreux fruits et légumes ne contiennent que de petites quantités de P organique, celui-ci se trouve naturellement et abondamment dans les céréales complètes (pain complet, pâtes complètes, riz complet), les fruits oléagineux (amandes, cacahuètes, noisettes, noix, pistaches) et les légumineuses (haricots blancs, lentilles) (55). Le chocolat est

également un aliment riche en P, avec une teneur moyenne de 355 mg à 540 mg pour 100 g (8).

Contrairement au P animal, qui est présent dans les compartiments intracellulaires et qui est facilement hydrolysé et absorbé, le P végétal est principalement présent sous forme d'acide phytique ou phytate ($C_6H_{18}O_{24}P_6$) (57). L'absorption du P végétal est relativement faible, habituellement inférieure à 40%, car l'être humain ne produit pas l'enzyme phytase, permettant de métaboliser le P végétal (56). Par conséquent, en dépit de la teneur en P élevée de certains végétaux, le taux d'absorption intestinal de P par gramme de protéine végétale est inférieur à celui par gramme de protéine animale (7).

- **Le phosphore inorganique**

Le P inorganique n'est pas lié aux protéines mais il est contenu dans les additifs présents dans les aliments sous forme de sels. Ceux-ci (tous incluant la molécule PO_4) se dissocient facilement et sont absorbés presque entièrement (> 90%) dans le tube intestinal (8). Le P est le principal composant de nombreux conservateurs et sels additifs dans les aliments transformés (7). Les additifs sont utilisés dans la transformation des aliments pour différentes raisons: prolonger la durée de conservation, améliorer la couleur ou la saveur et conserver l'humidité (58).

Les sources communes de P inorganique sont: certains sodas, viandes industrielles reconstituées, céréales de petit déjeuner, denrées alimentaires prêtes-à-manger, fromages transformés ou à pâte molle, produits instantanés et produits de boulangerie réfrigérés (7). Les additifs contenant du P sont nombreux en Suisse et voici une liste non exhaustive des principaux utilisés (59):

- l'acide orthophosphorique (E338),
- les phosphates de sodium (E339),
- les phosphates de potassium (E340),
- les phosphates de calcium (E341),
- les phosphates de magnésium (E343),
- les phosphatides d'ammonium (E442),
- les diphosphates (E450),
- les triphosphates (E451),
- les polyphosphates (E452),
- le phosphate d'aluminium (E541),
- plusieurs phosphates d'amidon (E1410, E1412, E1413, E1414, E1442).

La présence de P inorganique est souvent sous-déclarée sur les étiquettes des denrées alimentaires (8). De plus, la quantité de P inorganique n'est pas spécifiée et il n'existe aucune méthode fiable et reproductible pour distinguer le P organique du P inorganique dans les aliments (7). L'utilisation accrue des additifs contenant du P dans les aliments, conjuguée à la hausse de popularité des aliments transformés ou prêts-à-manger ainsi qu'à l'augmentation de la fréquentation des restaurants *fast-food* ont favorisé la consommation de P inorganique par la population générale et les patients atteints d'IRC (8). Selon le Sixième rapport de la nutrition en Suisse de 2012 (60), la population suisse consommait en moyenne 1500 mg/j de P, contenu dans les laitages, fromages, viandes (surtout abats et charcuteries), poissons et fruits de mer, fruits oléagineux et sodas.

2.4.3. Métabolisme

a. En situation physiologique

Dans le corps humain, le P intervient dans de nombreuses réactions métaboliques, telles que la production d'adénosine triphosphate (ATP) via la phosphorylation oxydative, la synthèse d'acide ribonucléique (ARN) et d'acide désoxyribonucléique (ADN). Le P participe également à la régulation de l'équilibre acido-basique (16,61). Ce micronutriment est particulièrement impliqué dans le métabolisme phosphocalcique et la minéralisation osseuse. L'os constitue la principale réserve de P de l'organisme, contenant environ 85% du capital total. Le pourcentage de P restant est réparti entre le compartiment intracellulaire (14%) et plasmatique (1%) (61-62).

L'homéostasie du P est maintenue grâce à l'action de la vitamine D ou calcitriol, de la PTH, du FGF-23 et de son corécepteur Klotho. Une fois ingéré, le P alimentaire est absorbé dans l'intestin grêle, plus particulièrement dans le jéjunum, sous l'action du calcitriol (61-62). Le mode d'absorption, différent selon le type de P, peut être paracellulaire ou actif via des cotransporteurs sodium/phosphore NPT2b situés sur la bordure en brosse des entérocytes (62-63).

Dans le compartiment plasmatique, le P est majoritairement présent sous sa forme inorganique (61). La valeur de concentration plasmatique de P, appelée phosphatémie, représente la quantité de P inorganique contenue dans le sang, vu que le P organique est lié à d'autres composants et ne peut être dosé (61). Les normes de la phosphatémie se situent entre 0.81 et 1.45 mmol/l (2.51-4.49 mg/dl)¹ chez une personne adulte (65). Ces valeurs diffèrent légèrement selon les normes laboratoires utilisées. Par ailleurs, la phosphatémie connaît une variation durant la journée. Selon Delanaye et al. (61), elle atteint son point culminant le matin dans les alentours de 4h00 et diminue jusqu'à son taux le plus bas vers 11h00. La différence entre la valeur maximale et minimale de la phosphatémie peut atteindre jusqu'à 0.32 mmol/l (0.99 mg/dl) (61).

Le P est en partie excrété par le système digestif via les selles, mais la majorité est éliminée par le système urinaire. Ainsi, 750 à 1000 mg de P sont excrétés quotidiennement via l'urine. Au niveau rénal, 85% du P est réabsorbé dans le tube contourné proximal, grâce à des cotransporteurs membranaires sodium/phosphore (NPT2a) (62). La réabsorption du P augmente sous l'action de la *growth hormone* (GH), l'*insulin-like growth factor 1* (IGF1) et de l'insuline.

Au contraire, la PTH, le FGF-23 et son corécepteur Klotho diminuent sa réabsorption tubulaire et favorisent son excrétion (66). Parallèlement à son action sur la réabsorption tubulaire, la PTH active la libération ou le stockage de calcium ainsi que de P au niveau du tissu osseux, en fonction de la calcémie et de la phosphatémie (63,66). Le FGF-23 et le corécepteur Klotho inhibent, par synergie, l'expression des transporteurs NPT2a (63) et diminuent l'activité enzymatique de l'hydroxylase 1- α rénale. Ceci conduit à une production réduite de calcitriol et par conséquent, à une diminution de l'absorption intestinale du P (66).

¹ Les valeurs de phosphatémie seront présentées au centième en mmol/l (et au centième en mg/dl entre parenthèses) tout le long du travail, pour avoir une standardisation et permettre une meilleure comparaison entre les différentes données reportées. Les calculs de conversion ont été effectués grâce à un outil en ligne (64).

b. En présence d'une insuffisance rénale chronique

Chez le patient IRC, la fonction rénale diminue et il en résulte un déséquilibre du métabolisme phosphocalcique causant une hyperphosphatémie (66-67). Lorsqu'elle devient chronique, cette dernière induit des troubles minéraux-osseux responsables de calcifications des vaisseaux ainsi que du myocarde (67-68). Cette réaction en cascade, détaillée ci-après, est à l'origine de l'augmentation du risque CV chez la population IRC (69).

L'IRC est définie par une diminution du nombre de néphrons fonctionnels, ce qui altère l'élimination du P excédent et la production de cotransporteurs Klotho. En réponse à cela, l'organisme stimule la sécrétion de PTH et de FGF-23 pour favoriser l'excrétion urinaire du P et diminuer la phosphatémie. Ce phénomène est déjà présent au stade 3 de l'IRC (66). Selon Heine et al. (70), le taux de FGF-23 augmente à partir du stade 2 déjà, avant même l'apparition des premiers signes biochimiques des troubles phosphocalciques. Parallèlement à cela, l'absorption intestinale du P est diminuée mais demeure présente, ce qui contribue également à l'élévation de la phosphatémie (68). Le tableau 1 décrit l'influence hormonale de la PTH, du FGF-23, du corécepteur de Klotho et du calcitriol sur le métabolisme du P en situation physiologique ainsi qu'en présence d'une IRC.

Tableau 1: Influence hormonale sur le métabolisme du phosphore (66).

Hormone/ growth factor	Effects on normal phosphate homeostasis	Derangement in CKD	Net effect in CKD
PTH	↑ renal phosphate excretion ↑ FGF-23 expression ↑ 1α-hydroxylation of 25-OH-vitamin D (↑ calcitriol synthesis)	increased	↑ bone resorption
FGF-23	↓ proximal renal tubular NaPi-2a cotransport ↓ PTH ↓ 1α-hydroxylase activity	increased production/ decreased effect	↓ phosphaturia (due to ↓ functional nephron mass)
Klotho	↑ FGF-23 activity	decreased	↑ vascular calcification ↓ FGF-23 effects ↓ renal phosphate excretion ↑ hyperphosphatemia faster progression of renal disease
Calcitriol (1,25-OH- vitamin D)	↑ intestinal phosphate absorption	decreased	↓ intestinal phosphate absorption ↓ intestinal calcium absorption

Lorsque le DFG est inférieur à 25-30 ml/mn/1.73m² (stade 4), l'augmentation du taux de PTH et de FGF-23 circulant devient insuffisante pour compenser le défaut d'excrétion urinaire du P (66,71). Il en résulte une hyperphosphatémie, définie chez la personne adulte par une concentration plasmatique de P supérieure à 1.45 mmol/l (4,5 mg/dl) (72). Chez le patient IRC, la phosphatémie est inversement proportionnelle au DFG (73). La prévalence d'hyperphosphatémie est estimée à 5% chez les patients avec un DFG situé entre 30 et 39 ml/mn/1.73m², 15% avec un DFG de 20 à 29 ml/mn/1.73m², et plus de 40% en IRC stade 4 (DFG < 20 ml/mn/1.73m²) (73).

L'élévation de la phosphatémie au-dessus des normes et la diminution de calcitriol stimulent également la sécrétion de FGF-23 et de PTH (66). L'augmentation de cette dernière entraîne une résorption accélérée et massive du tissu osseux par les ostéoclastes, favorisant la

libération de P au niveau sanguin. L'ensemble de ces mécanismes physiopathologiques définissent l'hyperparathyroïdie secondaire (66).

L'hyperphosphatémie cause également une hypocalcémie ainsi que la formation de sels de phosphate au niveau sanguin (66). Ceux-ci migrent et se déposent dans le tissu cardiaque et à l'intérieur des parois vasculaires, ce qui provoque des calcifications. Ce phénomène, appelé artériolopathie calcifiante urémique, augmente la rigidité des vaisseaux (66,68). L'artériolopathie calcifiante urémique favorise l'HTA ainsi que l'hypertrophie ventriculaire gauche et diminue la perfusion du myocarde par l'artère coronaire, ce qui augmente le risque CV (66,68).

La dysrégulation du métabolisme phosphocalcique est donc une composante clinique et physiopathologique qui augmente considérablement le risque CV chez la population souffrant d'IRC. Indirectement, l'hyperphosphatémie diminue, d'une part, l'espérance et la qualité de vie des patients et d'autre part, elle augmente les coûts de la santé (6,69). C'est pourquoi, sa prise en charge est importante mais demeure toutefois complexe, surtout en l'absence de consensus des sociétés savantes. Ces dernières sont néanmoins en accord concernant les deux axes principaux de la prise en charge de l'hyperphosphatémie: la restriction des apports alimentaires en P et l'utilisation de chélateurs de P.

2.5. Les chélateurs de phosphore

Outre la restriction des apports en P, dont les recommandations seront présentées au point 2.7., un autre moyen permet de réguler la phosphatémie chez les patients souffrant d'IRC: l'utilisation de chélateurs pour diminuer l'absorption intestinale de P. Les chélateurs sont utilisés pour traiter l'hyperphosphatémie depuis 1942 (74) et sont prescrits par les néphrologues chez la plupart des patients dialysés (75). Leur utilisation chez les patients IRC en traitement conservateur est bien plus récente (76).

Cependant, il manque encore à ce jour des données probantes concernant leur efficacité sur la diminution de la mortalité ou l'amélioration de la qualité de vie chez cette population (77-78). En l'absence d'essais cliniques randomisés (RCT) valides et fiables (75), la pratique clinique est donc basée sur les résultats d'études observationnelles et physiopathologiques. A noter également qu'en Suisse, les chélateurs de P ne sont pas tous remboursés par l'assurance maladie de base, ce qui constitue une limite économique à l'utilisation de certains de ces médicaments.

2.5.1. Les différents types de chélateurs

Les chélateurs de P diffèrent entre eux quant à leur composition et à leur mode d'action ainsi que dans leur capacité à se lier au P provenant des aliments dans l'intestin (79). Ils sont divisés en plusieurs catégories selon les éléments qui permettent la chélation: aluminium, calcium, polymères, lanthane, magnésium, fer. Tous les chélateurs sont à prendre pendant les repas, surtout lors de la consommation d'aliments riches en P, pour maximiser la chélation et, par conséquent, minimiser l'absorption de P.

- Chélateurs à base d'aluminium: Il s'agit des plus anciens chélateurs de P. Ils sont économiques et très puissants mais rarement utilisés aujourd'hui (< 10% des prescriptions totales) à cause de leur toxicité neurologique, hématologique et osseuse (79). Le principe actif, qui contient de l'aluminium, se fixe au P dans l'intestin et diminue ainsi son absorption. Sur le marché suisse, les chélateurs à base d'aluminium existent sous forme du médicament suivant: Phosphonorm® (capsule, 300 mg) (80).

- Chélateurs à base de calcium: Ils sont prescrits en première intention lors d'hyperphosphatémie, car ils sont économiques et peuvent corriger une éventuelle hypocalcémie (67,79). Ils agissent en fixant le P et formant un précipité phosphocalcique, qui est ensuite éliminé dans les selles (79). Parmi les effets secondaires possibles, nous trouvons l'hypercalcémie et des calcifications CV (67). En Suisse, sont présents les chélateurs de P à base de Ca suivants: Acétate de calcium® (capsule, 400 mg / comprimé, 500 mg), Renacet® (comprimé, 950 mg, pour patients dialysés), Carbonate de calcium® (comprimé, 500 mg) et Fixateur® (capsule ou comprimé, 500 mg / comprimé, 1000 mg) (80).
- Sévélamer: Il s'agit d'une résine polymère qui échange des anions chlorure (Cl⁻) contre des anions phosphate (PO₄³⁻) dans un milieu à pH élevé (ex: intestin grêle) (67,79). Cette résine a un effet favorable sur le profil lipidique, la CRP, l'acide urique et l'hémoglobine glyquée (79). Les problématiques majeures liées à la prise de sévélamer sont: le coût, le nombre élevé de comprimés à ingérer pour obtenir un effet positif, les effets secondaires gastro-intestinaux et l'acidose métabolique (67). Le sévélamer est contenu dans les médicaments disponibles en Suisse suivants: Renagel® (comprimé, 700 mg), Renvela® (comprimé, 800 mg / poudre, 2.4 g) et Sevelamercarbonate® (comprimé, 800 mg) (80).
- Colestilan: Il s'agit d'une nouvelle résine polymère avec une capacité de chélation semblable au sévélamer et avec des effets similaires. Leur coût est mineur par rapport à celui du sévélamer, mais ses effets secondaires gastro-intestinaux sont plus fréquents (81). Ce médicament n'est pas encore présent sur le marché helvétique (80).
- Carbonate de lanthane: Il est plus puissant par rapport aux chélateurs calciques, car la fixation et l'élimination du lanthane se font indépendamment du pH. L'effet indésirable majeur est l'apparition d'un œdème périphérique. La compliance des patients est faible à cause du goût et du nombre de comprimés à prendre (79). Le carbonate de lanthane est présent en Suisse sous le nom de Fosrenol® (comprimé à mâcher, 500 mg / 750 mg / 1000 mg) (80).
- Chélateurs contenant du magnésium: Ils combinent du carbonate de Ca avec du carbonate de magnésium. Les avantages de la présence de Mg sont: leur faible coût, ils limitent le risque d'hypercalcémie ainsi que d'arythmies cardiaques, protègent contre les calcifications CV et facilitent le contrôle de la PTH (79). Aucun chélateur contenant du magnésium n'est présent sur le marché suisse actuellement (80).
- Chélateurs à base de fer: Il s'agit des chélateurs les plus récents. Leur effet sur la phosphatémie est comparable à celui des chélateurs à base de Ca ou du sévélamer (82). Il existe deux types de chélateurs à base de fer : le citrate ferrique et l'oxyhydroxyde sucroferrique (82). Le premier agit en captant le P alimentaire grâce aux molécules de fer. Il réduit significativement les besoins en fer et en érythropoïétine mais peut entraîner des problèmes gastro-intestinaux et une surcharge en fer (79).

L'oxyhydroxyde sucroferrique est une molécule plus complexe à base de fer, dont le principe est celui de remplacer les radicaux hydroxydes (OH) par du phosphate (PO₄³⁻) (82). Efficace quel que soit le pH, il chélate le P tout le long du tractus gastro-intestinal et l'absorption intestinale de fer est minime (79). Actuellement, sur le marché suisse, un seul médicament à base d'oxyhydroxyde sucroferrique est présent et indiqué pour les patients dialysés: le Velphoro® (comprimé à mâcher, 500 mg) (80).

2.6. La problématique de la compliance au traitement

Ce chapitre est consacré à la définition de la compliance ou observance thérapeutique et à l'explication de son degré faible concernant la prise de chélateurs de P ainsi que des restrictions alimentaires en P. Au point 7 de ce travail, dédié à la discussion des résultats, nous aborderons brièvement comment améliorer la compliance au traitement chez les patients IRC en traitement conservateur.

Les patients atteints d'IRC présentent fréquemment plusieurs comorbidités associées (ex: diabète, dyslipidémie, HTA) nécessitant la prise de nombreux médicaments et la mise en place d'adaptations alimentaires. La prise en charge nutritionnelle de cette population constitue un véritable défi pour les diététiciens(nes), car les facteurs à prendre en compte sont nombreux et complexes (83). Parmi ceux-ci, le degré de compliance ou d'observance thérapeutique du patient est un facteur clé pour garantir une gestion optimale des complications métaboliques de l'IRC.

Selon le dictionnaire Larousse (84), la compliance ou l'observance thérapeutique est définie comme une « façon dont un patient suit, ou ne suit pas, les prescriptions médicales et coopère à son traitement ». La définition de la compliance ou non compliance aux traitements diffère d'une étude à l'autre. Ceci résulte du fait qu'il n'existe aucun consensus concernant la manière optimale de déterminer le degré d'observance, car les méthodes utilisées (valeurs biochimiques, auto-questionnaires, monitoring électronique) sont multiples et les résultats obtenus sont hétérogènes (85). En 2003, dans les pays développés, seulement 50% des personnes souffrant de maladies chroniques suivaient de manière adéquate leur traitement selon l'OMS. Cette proportion était d'ailleurs estimée inférieure dans les pays en voie de développement (86).

Concernant les chélateurs, la majorité des études traitant de la compliance aux chélateurs ont été effectuées sur la population dialysée. Il n'existe à ce jour aucune donnée sur ce sujet pour la population IRC en traitement conservateur. Une revue systématique de 2008 concernant la population dialysée montre un taux moyen de compliance à la prise de chélateurs de seulement 51% (entre 22 et 74%) (87).

Il existe de nombreux facteurs modifiables qui influencent négativement la compliance aux chélateurs et les plus souvent cités dans les études sont les suivants: un nombre important de comprimés prescrits par jour (83,87), l'absence de symptômes physiques ressentis (85,87-88), des croyances et/ou des représentations de santé sous-optimales (88-89), un manque de connaissances sur la physiopathologie de l'IRC et/ou ses conséquences métaboliques et/ou le but des chélateurs (87-88) ainsi qu'un manque de soutien familial et/ou de l'équipe soignante (87-88).

Le degré de compliance aux restrictions alimentaires, et plus particulièrement à celles en P, est une information difficile à obtenir. Les études ont principalement étudié l'effet et la compliance aux restrictions alimentaires en protéines et/ou aux restrictions alimentaires au sens large, incluant potassium (K), P, sodium (Na) et hydratation chez la population dialysée. Selon Durose et al. (90), plus d'un tiers des patients HD sont non compliant à une restriction alimentaire au minimum et celle en P est la moins bien respectée, avec un taux d'observance estimé à seulement 30%. Selon les auteurs, cette faible proportion serait liée au manque de connaissance des aliments source de P. Ceci engendrerait une consommation excessive d'aliments protéiques ainsi que de sodas et d'aliments transformés contenant des additifs de P par rapport aux apports recommandés pour cette population (90).

En revanche, une limitation trop stricte des apports en P peut aussi altérer le degré d'observance du patient (85). Chez ce dernier, l'éviction ou la diminution de consommation de certains aliments riches en P peut provoquer une frustration à l'origine d'une non compli­ance aux adaptations alimentaires. C'est pourquoi, l'éducation thérapeutique et nutritionnelle jouent un rôle crucial dans la prise en charge de l'hyperphosphatémie et permettent d'améliorer la compli­ance à la prise de chélateurs ainsi qu'aux restrictions alimentaires en P chez la population IRC (85,90). De plus, le bénéfice d'une compli­ance optimale est réel. Cela permettrait d'augmenter le taux de survie des patients, d'améliorer leur qualité de vie tout en réduisant directement le risque d'hospitalisation et indirectement les coûts de la santé engendrés par l'IRC (83,86).

2.7. Synthèse des *guidelines* : apports en protéines et en phosphore

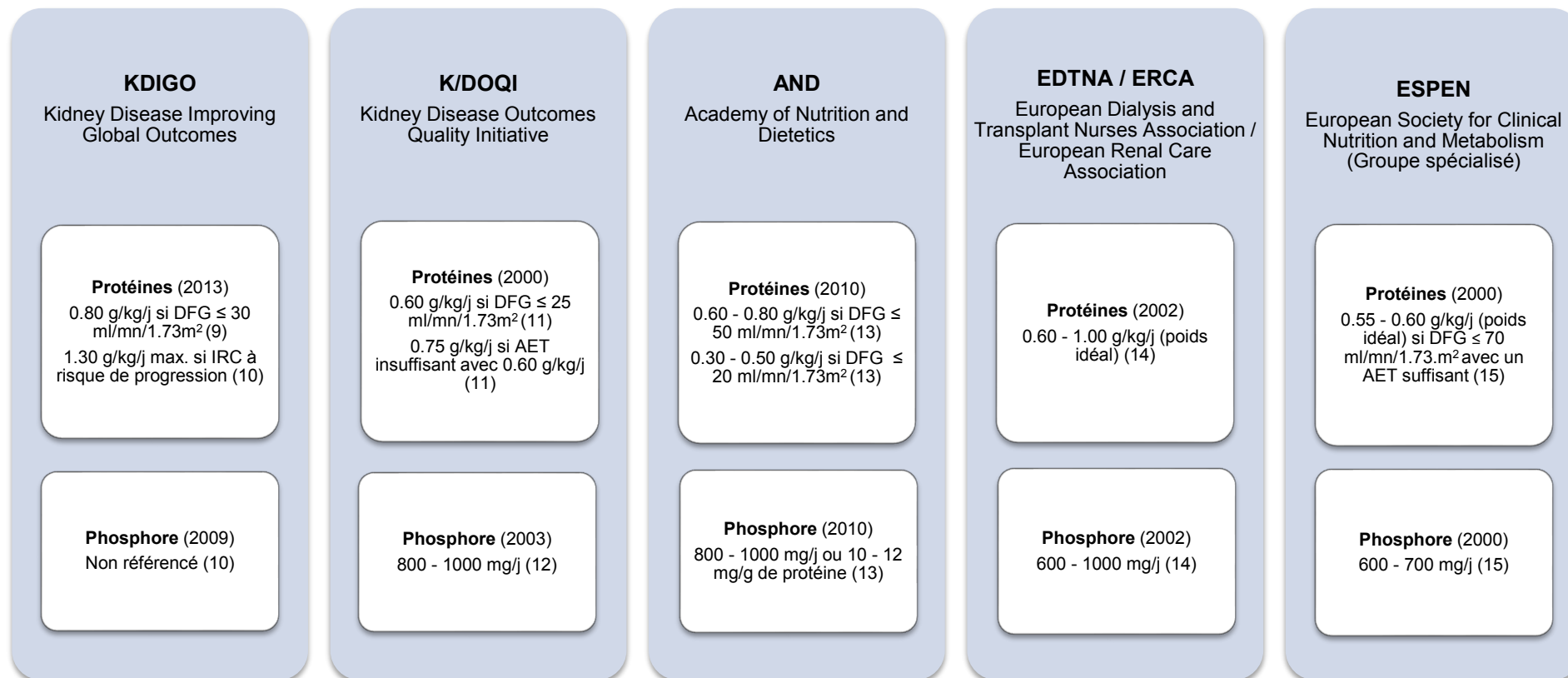
Il existe un grand nombre de guides de recommandations (*guidelines* en anglais) nutritionnelles pour les patients atteints d'IRC en traitement conservateur. Les plus détaillés ont été créés par les sociétés savantes des Etats-Unis: *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) (9-10), *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (K/DOQI) (11-12) et l'*Academy of Nutrition and Dietetics* (AND) (13). Il existe également quelques *guidelines* européens, tels que ceux créés par l'*European Dialysis and Transplant Nurses Association / European Renal Care Association* (EDTNA/ERCA) (14) et par *The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) (15). Notre analyse portera sur ces différents *guidelines*, car nous avons pu observer durant nos stages que les diététiciens(nes) de Suisse romande se basent principalement sur ceux-ci pour leur pratique clinique.

Les praticiens doivent aussi prendre en compte le fait que des apports trop restreints en P alimentaire peuvent causer une dénutrition protéino-énergétique (9-15). Les apports protéiques sont donc difficilement indissociables de ceux en P. Selon les *guidelines* K/DOQI, 1g de protéine est lié à 14 mg (en moyenne) de P organique (12). Certaines sociétés savantes recommandent des apports en P selon les grammes de protéines (ex: AND). La valeur biologique des protéines ingérées ainsi que l'apport énergétique total (AET) sont également des éléments à prendre en compte dans les conseils à donner aux patients (10,15).

En 2011, l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) annonçait que les apports en protéines étaient de 90 g/j par personne, soit 1.1 g/kg/j en moyenne (91). Plus de 60% de l'apport protéique total étaient des protéines animales, donc de haute valeur biologique et le pourcentage restant, soit un tiers, représentait la part de protéines d'origine végétale (céréales surtout). Pour la population adulte en bonne santé, les apports moyens recommandés en protéines sont de 53 g/j (57g pour les hommes et 48g pour les femmes) ou 0.8 g/kg/j de protéines avec un poids corporel moyen de 70 kg (92).

La figure 4, présentée ci-après, synthétise les apports nutritionnels recommandés en protéines et en P. Ceux en protéines sont exprimés en grammes par kilogramme de poids corporel. Cependant, seuls les guides créés par l'EDTNA/ERCA et le Groupe spécialisé ESPEN précisent qu'il faut utiliser le poids idéal pour la taille pour effectuer les calculs.

Figure 4 : Synthèse des apports nutritionnels recommandés en protéines et en phosphore selon les *guidelines*.



3. Problématique

Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont la première cause de décès dans le monde et en Suisse. L'IRC, en soit, est un facteur de risque cardiovasculaire (CV) indirectement proportionnel au débit de filtration glomérulaire (DFG). Aux facteurs de risques traditionnels dans la population générale s'ajoutent des facteurs spécifiques à l'IRC, tels que: l'anémie, l'albuminurie, l'état inflammatoire chronique, l'hyperparathyroïdie secondaire, l'hyperhomocystéinémie, le stress oxydatif, la dénutrition et la dysrégulation du métabolisme phosphocalcique.

Ce dernier pourrait être en grande partie causé par des apports alimentaires excessifs en phosphore (P) et entraîner une hyperphosphatémie. Cependant, un apport trop limité en P peut provoquer une dénutrition protéique, car la teneur en P organique contenue dans les aliments est directement proportionnelle à celle en protéines. Paradoxalement, ces deux situations augmentent le risque CV et/ou de mortalité chez la population IRC en traitement conservateur.

A ce jour, il existe de nombreux *guidelines* nutritionnels et aucun consensus n'existe concernant les apports alimentaires optimaux en P pour les patients atteints d'une IRC en traitement conservateur. De plus, la différence de biodisponibilité du P, variant de 30 à 100% selon le type (organique/inorganique) et la source consommée (animale, végétale ou additif), organique/inorganique), complexifie davantage la problématique. La restriction des apports en P et les chélateurs de P pourraient être des moyens permettant de traiter une hyperphosphatémie. Néanmoins la compliance des patients à la limitation des restrictions alimentaires, y compris au P, ainsi qu'à la prise des chélateurs reste très limitée.

En résumé, l'hyperphosphatémie est une conséquence importante et complexe de l'IRC, augmentant le risque CV et/ou de mortalité. En l'absence de consensus des sociétés savantes, les diététiciens(nes) manquent d'indications claires et concrètes pour optimiser la prise en charge nutritionnelle de l'hyperphosphatémie chez la population IRC en traitement conservateur.

4. Etude

4.1. Buts

Premièrement, notre travail a pour but d'établir s'il existe une valeur sanguine de la phosphatémie à partir de laquelle le risque CV et/ou de mortalité augmente chez les patients souffrant d'IRC en traitement conservateur. Si la réponse s'avère positive, nous pourrions proposer un seuil critique de phosphatémie à partir duquel une intervention nutritionnelle concernant le P serait nécessaire. La fourchette idéale de phosphatémie définie tiendra compte des risques CV et/ou de mortalité liés à une hyperphosphatémie.

Ensuite, nous définirons les priorités de la prise en charge nutritionnelle concernant le P chez les patients IRC en traitement conservateur, en tenant compte de différents facteurs tels que: la différence de biodisponibilité entre le P organique et inorganique, l'origine de l'aliment source de P (animale ou végétale), l'utilisation de chélateurs (types et posologie) et le degré de compliance du patient. La priorisation de la prise en charge concernant le P aura comme but aussi de limiter les risques d'une dénutrition protéique, représentant également un facteur de risque CV.

Finalement, pour nous rapprocher de la pratique sur le terrain, nous analyserons la dernière version de la brochure sur le P créée par le Groupe Romand des Diététiciens de Néphrologie de l'Association Suisse des Diététiciens (ci-après GRDN), qui sera publiée en automne 2017. Ceci nous permettra de proposer d'éventuelles améliorations, afin que cet outil tienne compte de nos résultats de recherche, répondant en même temps aux besoins des patients souffrant d'IRC et des diététiciens(nes) de Suisse romande.

4.2. Objectifs

4.2.1. Objectifs généraux de ce travail

- Étudier et comprendre le lien de causalité entre l'hyperphosphatémie et l'augmentation du risque CV chez la population adulte IRC non dialysée.
- Contribuer à l'amélioration de la prise en charge de l'hyperphosphatémie en lien avec le risque CV et/ou de mortalité chez les patients souffrant d'IRC en traitement conservateur.

4.2.2. Objectifs de notre revue systématique

Déterminer s'il existe une valeur de phosphatémie à partir de laquelle le risque CV et/ou de mortalité augmente chez la population adulte IRC en traitement conservateur.

4.2.3. Objectifs de notre revue narrative et de l'analyse des *guidelines*

Déterminer quelles sont les priorités théoriques et effectives de la prise en charge nutritionnelle concernant le P chez la population IRC en traitement conservateur, en tenant compte de différents facteurs tels que: la différence de biodisponibilité entre le P organique ou inorganique, l'origine de l'aliment source de P (animale ou végétale), l'utilisation de chélateurs de P et le degré de compliance du patient au traitement.

4.2.4. Objectifs de l'analyse de la brochure sur le phosphore

Proposer des alternatives ou des améliorations éventuelles pour la brochure du GRDN, sur la base de notre revue narrative.

Nous avons choisi d'analyser cet outil, car il a été créé dans notre contexte géographique (Suisse romande) par des diététiciens spécialisés en néphrologie. De plus, nous avons la chance d'avoir accès à sa nouvelle version, qui sera éditée en automne 2017.

4.3. Questions de recherche

Suite à nos recherches préliminaires, nous avons formulé les deux questions de recherche (QdR) suivantes:

- **QdR n° 1**

Existe-t-il un seuil de phosphatémie à partir duquel le risque cardiovasculaire et/ou de mortalité augmente chez la population adulte souffrant d'une insuffisance rénale chronique en traitement conservateur?

P: Patients adultes IRC en traitement conservateur

E: Phosphatémie supérieure aux normes laboratoires

C: Phosphatémie située dans les normes laboratoires

O: Augmentation du risque de maladies CV et/ou de mortalité

- **QdR n° 2**

Quelles sont les priorités de la prise en charge nutritionnelle des patients adultes insuffisants rénaux chroniques en traitement conservateur en ce qui concerne le phosphore?

P: Patients adultes IRC en traitement conservateur

I: Interventions visant à diminuer la phosphatémie

C: Pas d'intervention / Intervention comparative

O: Diminution de la phosphatémie

4.4. Hypothèses

La revue de littérature préliminaire nous a permis de définir nos deux QdR et pour chacune d'elle, nous avons formulé une hypothèse de recherche.

- **Hypothèse en lien avec la QdR n°1**

Il existe un seuil de phosphatémie à partir duquel une intervention nutritionnelle concernant le P serait nécessaire pour limiter le risque CV et/ou de mortalité chez la population IRC en traitement conservateur.

- **Hypothèse en lien avec la QdR n°2**

La restriction des apports alimentaires en P n'est pas le seul moyen à disposition des diététiciens(nes) pour diminuer le risque CV et/ou de mortalité chez la population IRC en traitement conservateur.

5. Méthodologie

5.1. Stratégie de recherche documentaire de la revue systématique

Pour répondre à la QdR n°1, nous avons effectué une revue systématique. Il s'agit, pour être précis, d'une revue quasi-systématique, car nous avons sélectionné quelques bases de données et n'avons pas pris en compte la littérature grise, les publications, les rapports ou les thèses et les articles dans d'autres langues que l'anglais, le français, l'espagnol et l'italien.

5.1.1. Bases de données

Notre avons utilisé plusieurs bases de données: *Medline via Pubmed*, *Cinahl Complete*, *Cochrane Library*, *Embase* et *Google Scholar*. Nous avons trouvé la majorité des études sélectionnées sur les bases de données *Medline via Pubmed* et *Cinahl Complete*. La première a d'ailleurs été notre principale source de données.

5.1.2. Mots-clés

Notre QdR n°1 a été déclinée en plusieurs concepts: insuffisance rénale chronique, hyperphosphatémie, phosphatémie, risque cardiovasculaire et maladies cardiovasculaires. Ces concepts, transformés en mots-clés en langue française, ont été soumis au logiciel HeTop pour être traduits en anglais et obtenir ainsi des *Medical Subjects Headings Terms* (MeSH Terms), faisant partie du *thesaurus* de la base de données PubMed. Ces MeSH Terms nous ont ensuite permis de trouver les mots-clés utilisés dans les *thesauri* spécifiques aux autres bases de données, comme illustré dans le tableau 2.

Tableau 2: Tableau des mots-clés utilisés pour la revue systématique.

Concepts	Insuffisance rénale chronique	hyperphosphatémie	Phosphatémie	Risque cardiovasculaire Maladie cardiovasculaire
HeTOP select (MeSH en français)	insuffisance rénale chronique	hyperphosphatémie, troubles du métabolisme du phosphore	phosphatémie	risque cardiovasculaire maladies cardiovasculaires
MeSH en anglais	renal insufficiency, chronic	hyperphosphatemia phosphorus metabolism disorders	serum phosphorus phosphatemia	cardiovascular risk cardiovascular diseases
Cinahl (anglais)	renal insufficiency, chronic	hyperphosphatemia	phosphates	cardiovascular risk factors cardiovascular diseases
Cochrane Library (anglais)	renal insufficiency, chronic	hyperphosphatemia phosphorus metabolism disorders	serum phosphorus phosphatemia	cardiovascular risk cardiovascular diseases
Embase (anglais)	chronic kidney failure	hyperphosphatemia disorders of mineral, electrolyte and metal metabolism	phosphate blood level	cardiovascular risk, cardiovascular diseases
Termes libres pour Google Scholar	insuffisance rénale chronique renal insufficiency, chronic chronic kidney failure	hyperphosphatémie, hyperphosphatemia, phosphorus metabolism disorders disorders of mineral, electrolyte and metal metabolism	phosphatémie, serum phosphorus, phosphatemia, phosphates, phosphate blood level	risque cardiovasculaire maladies cardiovasculaires cardiovascular risk cardiovascular diseases

Pour effectuer des recherches sur *Medline via PubMed* et sur *Cinahl Complete*, la terminologie de MeSH Terms et de *Cinahl Headings* a été utilisée pour définir l'équation suivante à l'aide des opérateurs booléens: «Population [AND] Exposition [AND] Outcome». Les termes d'un même concept ont été combinés à l'aide de l'opérateur booléen [OR]. Nous avons aussi, dans un deuxième temps, utilisé une équation sans outcome («Population [AND] Exposition») pour obtenir plus de résultats.

Nous avons utilisé le filtre «*Humans*» pour la base de données *Medline via PubMed* et des termes équivalents pour les autres bases, en excluant ainsi toutes les études sur les animaux ainsi que celles qui ne s'intéressaient pas directement à la population humaine, comme par exemple les études menées in vitro.

5.1.3. Critères d'inclusion et d'exclusion

Nos critères d'inclusion et d'exclusion diffèrent légèrement de ceux initialement décrits dans notre protocole, présenté en annexe 5. Nos critères étaient trop larges concernant la population et trop restrictifs pour l'exposition et l'outcome recherchés, après la confrontation avec les études publiées sur notre thème de recherche.

- **Types d'études**

Nous avons inclus les études d'intervention, les études longitudinales (RCT, études de cohorte, études cas-témoins) et transversales. Nous avons exclu les revues et les méta-analyses. Dans un deuxième temps, nous avons consulté les bibliographies des études sélectionnées afin de repérer d'autres études correspondant aux critères de sélection définis pour notre revue systématique.

- **Population**

Nous avons inclus les hommes et les femmes âgés de plus de 18 ans souffrant d'IRC, à partir du stade 2 jusqu'au stade 5, en traitement conservateur, donc sans utilisation de méthodes d'épuration extra-rénale comme l'HD ou la DP. Nos critères d'exclusion étaient les suivants: personnes de moins de 18 ans et personnes dialysées ou ayant bénéficié d'une transplantation rénale.

- **Exposition**

Nos critères d'inclusion concernant l'exposition ont été les suivants: la valeur de phosphatémie est une des variables principales étudiée ou l'apport en P ou l'utilisation de chélateurs de P sont les variables principales étudiées et la phosphatémie est reportée. Les études qui ne mentionnaient pas de données précises et quantifiables sur la phosphatémie ont été exclues.

- **Outcome**

Nous avons inclus les études qui évaluent ou quantifient le risque CV ou qui ont comme outcome toute MCV ou la mortalité ou les modifications d'une MCV préexistante. Les études sans outcome focalisé sur risque CV ou de mortalité ont été exclues.

- **Année de publication**

Toutes les études publiées avant 2011 ont été exclues, à cause de la revue systématique de Palmer et al. (93), qui répond à notre QdR n°1. Nous avons donc inclus les études publiées de janvier 2011 jusqu'à mai 2017 répondant à nos critères d'inclusion et d'exclusion.

5.1.4. Sélection des études

Pour l'élaboration de ce travail, nous étions deux personnes et avons séparément recherché sur les différentes bases de données ainsi qu'effectué une première sélection d'études selon

titre et abstract, grâce aux critères d'inclusion et d'exclusion. Les études sélectionnées ont été classées dans une bibliothèque partagée, grâce à l'outil informatique Zotero, dans une collection nommée "revue systématique". Ce système nous a permis d'éliminer au fur et à mesure les doublons.

Ensuite, nous nous sommes partagées les études à lire en entier pour effectuer la sélection définitive. Après la lecture intégrale, nous avons gardé toutes les études faisant partie de la collection "revue systématique", indiquant pour chaque étude dans les commentaires "inclue" ou "exclue" avec la raison d'exclusion le cas échéant. Des articles supplémentaires ont été sélectionnés à partir des références bibliographiques de ceux que nous avons lus. En cas de désaccord sur l'inclusion ou l'exclusion d'une étude, nous avons demandé l'avis d'une tierce personne (directeur du travail de Bachelor ou autre professeur de l'école) pour trouver un consensus.

5.1.5. Extraction et synthèse des données

Les données principales ont été extraites pour chaque étude à l'aide de la grille de lecture descriptive créée par la filière Nutrition et diététique de la Haute Ecole de Santé (HEdS) de Genève, présentée en annexe 1. Plusieurs documents partagés sur *Google Drive* (tableaux, documents de texte) nous ont permis de mettre en commun les données en temps réel, chacune de son côté.

Des tableaux, qui seront présentés au chapitre 6.1 avec les résultats de la revue systématique, nous ont permis de synthétiser les données qui nous intéressaient davantage. Les résultats seront présentés comme moyenne \pm écart type ou médiane avec intervalle interquartile entre parenthèses (ou étendue, si spécifié) ou numéro et pourcentage entre parenthèses, selon les choix des auteurs des études.

5.1.6. Analyse de la qualité des études

Nous avons procédé à une analyse de la qualité des études retenues, afin de déterminer le degré de fiabilité des résultats trouvés. La qualité a été évaluée à l'aide de la version française de la grille d'analyse de l'*Academy of Nutrition and Dietetics (AND) Quality Criteria*, créée par l'association des diététiciens(nes) américains(nes) et présentée à l'annexe 2. En fonction de leur qualité, les études ont reçu une appréciation positive (+), neutre (+/-) ou négative (-).

5.2. Stratégie de recherche documentaire de la revue narrative

Pour répondre à notre QdR n°2, nous avons effectué une revue narrative, dont la méthode de recherche a été moins systématique. Premièrement, nous avons analysé les recommandations nutritionnelles concernant l'hyperphosphatémie. Pour cela, nous avons consulté cinq *guidelines*, dont trois publiés aux Etats-Unis (KDIGO, K/DOQI et AND) et deux en Europe (EDTNA/ERCA et ESPEN) (9-15).

Dans un deuxième temps, nous avons sélectionné des articles issus de la bibliographie des études exclues et incluses dans notre revue systématique. En parallèle, nous avons effectué des recherches sur les différentes bases de données mentionnées à l'aide des mots-clés établis pour la revue systématique (cf. tableau 1). Pour cibler nos recherches, nous avons éliminé les mots-clés concernant le risque CV et/ou les MCV et ajouté des mots-clés en lien avec la prise en charge nutritionnelle (ex: *phosphorus restrictions* ou *phosphate binder*).

Nous souhaitons disposer de données récentes sur les priorités de la prise en charge de l'hyperphosphatémie en traitement conservateur de l'IRC. C'est pourquoi, nous avons sélectionné uniquement des études publiées après 2010, soit après la parution des *guidelines*

les plus récents (AND). Nous nous sommes d'ailleurs principalement basées sur quelques études parmi les plus récentes, parues entre 2013 et juin 2017.

5.3. Bénéfices et risques

Comme notre travail est basé en grande partie sur la revue de littérature, la discussion sur les bénéfices et les risques ne s'applique pas et la soumission à une commission d'éthique n'a pas été nécessaire. En effet, aucune mesure n'a été effectuée directement sur la population de recherche. Notre travail se base sur la collecte de données au sein des études analysées, sans exclure les résultats en désaccord avec nos hypothèses. En ce qui concerne l'éthique au sens plus large, nous nous sommes engagées à tenir compte de la validité, de la fiabilité et des conflits d'intérêts des études que nous avons lues.

Pour l'analyse de la brochure, nous avons d'abord obtenu un accord oral du GRDN en décembre 2016. En juin 2017, nous leur avons soumis une demande écrite par mail, qui a été acceptée par la responsable et la co-responsable du groupe. Nos éventuelles critiques sont constructives et ont pour seul but d'améliorer la prise en charge des patients avec IRC souffrant d'hyperphosphatémie associée.

Tout au long de la réalisation de notre travail de Bachelor, nous avons été bienveillantes ainsi que respectueuses du code de déontologie et de celui d'éthique professionnelle des diététiciens(nes) suisses, créés par l'Association Suisse Des Diététiciens(nes) (ASDD) (94).

5.4. Ressources et budget

Tout au long de l'élaboration de notre travail de Bachelor, nous avons utilisé des ressources humaines, informatiques et matérielles.

- **Ressources humaines**

- Eliséo Montanini: directeur du travail de Bachelor
- Maaïke Kruseman et Isabelle Carrard: professeures HES, intervenant dans le module Méthodologie de Recherche 3 et biostatistiques
- Sophie Bucher Della Torre: adjointe scientifique HES

- **Ressources informatiques**

- Bases de données: *Medline via PubMed, Cinahl Complete, Cochrane Library et Embase.*
- Moteurs de recherche: Google, Google Scholar et Safari.
- Applications et programmes: Outlook Web, Google Drive, Zotero, HeTops (MeSH Terms), Excel 2013, Word 2013, PowerPoint 2013 et le catalogue collectif RERO.
- Sites internet spécialisés: sociétés savantes, fondations, organisations, forum professionnels, le compendium suisse des médicaments, la confédération helvétique, tables de composition nutritionnelle des aliments en ligne (Ciqua, OSAV).
- Documents électroniques: articles de revues, brochures, fiches spécialisées, guides de recommandations et de bonne pratique.

- **Ressources matérielles**

La brochure sur le phosphore créée par le GRDN, nos deux ordinateurs personnels, les ordinateurs de l'école, nos deux smartphones personnels, les articles en version papier pour nos différentes revues, des livres spécialisés, des tables de composition nutritionnelle des

aliments (Société Suisse de Nutrition, Nutrinet), différentes lois ou ordonnances suisses et/ou européennes (étiquetage et additifs alimentaire).

Le coût de notre travail de Bachelor a été très limité. Les principales dépenses monétaires ont été effectuées pour: l'impression d'articles et de documents (tableaux, schémas complétés) nécessaires pour la réalisation du travail et l'impression ainsi que la reliure des exemplaires finaux du travail de Bachelor.

6. Résultats

Nos résultats sont présentés en deux parties: la première correspond aux résultats concernant notre QdR n°1 (au point 6.1.) et la deuxième aux résultats qui répondent à notre QdR n°2 (au point 6.2.).

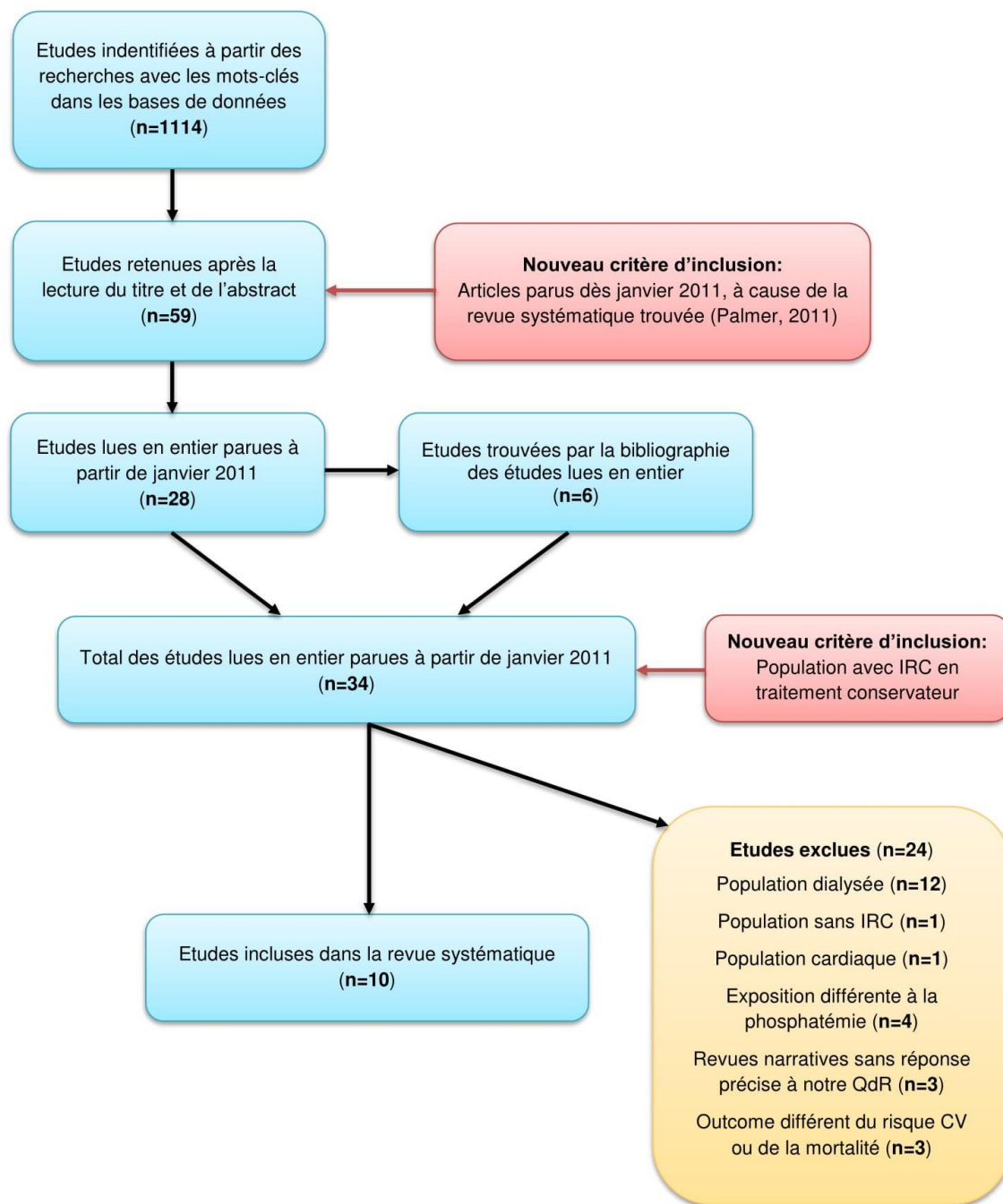
6.1. Résultats de la revue systématique

6.1.1. Sélection des études

Notre recherche initiale sur les bases de données avec les mots-clés et l'équation «Population [AND] Exposition [AND] Outcome» nous a permis de trouver un nombre variable de résultats selon la base de données utilisée. *Medline via PubMed* est la base de données avec laquelle nous avons obtenu la majorité des résultats (210 résultats). Pour minimiser le risque de ne pas réussir à repérer certaines études répondant à notre QdR n°1, nous avons effectué ensuite une recherche basée sur l'équation «Population [AND] Exposition». Cette équation, moins précise, nous a permis de trouver 1114 résultats, comprenant toutes les études sélectionnées auparavant à partir du titre et de l'abstract et d'autres qui, potentiellement, répondaient aussi à notre QdR n°1.

Nous avons donc sélectionné 59 études à partir du titre et de l'abstract. À cause de la revue systématique de Palmer et al. (93), parue en 2011, nous avons décidé d'exclure les études parues avant 2011. Vu le nombre important d'études éligibles pour la revue systématique après lecture intégrale (21 études), nous avons restreint notre population aux patients IRC en traitement conservateur, excluant donc les patients qui nécessitent une épuration extra-rénale (HD et DP) et les personnes greffées rénales. Finalement, notre revue systématique inclut dix études. La figure 5, présentée en page suivante, schématise la sélection des études dans sa totalité.

Figure 5: Schéma de sélection des études incluses dans la revue systématique.



6.1.2. Caractéristiques des études

Sept études de cohorte (95-101) et trois études transversales (26,102-103) font partie de notre revue systématique. Parmi les études, toutes publiées entre 2011 et 2016, cinq sont européennes, trois américaines et deux asiatiques. Le tableau 3 résume les caractéristiques principales de chaque étude incluse.

La population des études compte entre 208 et 57'832 (dont 33'648 avec IRC) individus (97,102). La totalité des dix études incluses dans la revue systématique comprend une population de 55'605 personnes avec IRC. L'âge moyen se situe entre 48.7 ± 13.7 ans (103) et 70.0 ± 13.6 ans (95). Le pourcentage des deux sexes est très variable d'une étude à l'autre: de 32,7% à 72% d'individus de sexe masculin. La durée médiane du suivi des études de

cohorte varie de 1.15 (0.59-1.91) ans (95) à 16 ans (étendue 0.25-22) (101). Tous les études incluent les stades 3 et 4 de l'IRC, huit incluent le stade 5 (26, 95,97-101,103), cinq incluent le stade 2 (96-97,99-100,102), et trois incluent le stade 1 (97,99-100).

L'exposition principale observée par les études est la phosphatémie, sauf pour deux études pour lesquelles l'excrétion urinaire de P est mise au premier plan (99,101). Trois études analysent en même temps une autre exposition pour observer le lien avec la phosphatémie: la PTH (96), l'accès et les obstacles aux soins de santé (98), les privations multiples (100).

En ce qui concerne l'outcome étudié par les études de cohorte, l'ensemble de celles-ci s'intéressent à la mortalité toutes causes confondues, cinq à l'IRT (qui ne fait pas partie des outcomes recherchés par notre revue systématique), deux aux événements CV et deux à la mortalité CV. L'étude de McGovern et al. (97) définit un outcome mixte composé de: toute cause de mortalité, événements CV, maladie coronarienne avancée, infarctus du myocarde, attaque ischémique transitoire, AVC et insuffisance cardiaque. Les outcomes des études transversales sont: rigidité artérielle et hypertrophie ventriculaire gauche (102), plaques d'athérome (26), calcifications de l'aorte abdominale et hypertrophie ventriculaire gauche (103).

La qualité des études a été évaluée grâce à la grille d'analyse de l'*Academy of Nutrition and Dietetics (AND) Quality Criteria* (annexe 2). Quatre études ont été évaluées positivement, ce qui signifie qu'elles expliquent la récolte ainsi que l'analyse des données et abordent clairement les questions d'inclusion et exclusion, les biais et si les résultats obtenus sont généralisables ou non. Les six autres ont été jugées de qualité neutre, car ni exceptionnellement fortes, ni exceptionnellement faibles (cf. tableau 3).

Tableau 3: Caractéristiques des études incluses dans la revue systématique.

Nom de l'article et référence	Auteurs, date et pays de publication	Design de l'étude et nombre de participants	Exposition (E), outcome (O) et durée de suivi	Caractéristiques des participants inclus (sexe, âge, DFG, etc)	Qualité de l'étude
Chronic Kidney Disease Progression and Outcome According to Serum Phosphorus in Mild-to-Moderate Kidney Dysfunction (95)	Bellasi A, et al. 2011 Italie	Etude de cohorte avec les données de Prevenzione Insufficienza Renale Progressiva (PIRP) 1716 participants	E: phosphatémie O: IRT, toute cause de mortalité Suivi moyen de 1.3 ± 0.94 ans / Suivi médian de 1.15 (0.59-1.91) ans	66.2% de sexe masculin Âge moyen de 70.0 ± 13.6 ans Stades 3, 4 et 5 de l'IRC DFG médian de 25 (18-34) ml/mn/1.73m ² Population divisée en sous-groupes pour l'analyse: hommes/femmes, diabétiques, personnes âgées	+/-
Serum phosphate is associated with left ventricular mass in patients with chronic kidney disease: a cardiac magnetic resonance study (102)	Chue CD, et al. 2012 Angleterre	Etude transversale monocentrique 208 participants	E: phosphatémie O: rigidité artérielle et hypertrophie ventriculaire gauche	57% de sexe masculin Âge moyen de 54 ± 13 ans Stades 2, 3 et 4 de l'IRC DFG moyen de 50 ± 15 ml/mn/1.73m ²	+/-
Mineral metabolism and outcomes in chronic kidney disease stage 2–4 patients (96)	Chartsrisak K, et al. 2013 Thaïlande	Etude de cohorte avec les données du suivi des patients en ambulatoire à l'hôpital Ramathibodi 466 participants	E: phosphatémie et PTH O: IRT et toute cause de mortalité Suivi médian de 24.6 (étendue 1-44) mois	56% de sexe masculin Âge moyen de 65 ± 13.2 ans Stades 2, 3 et 4 de l'IRC DFG moyen de 42.3 ± 16.4 ml/mn/1.73m ²	+
Serum Phosphate as a Risk Factor for Cardiovascular Events in People with and without Chronic Kidney Disease: A Large Community Based Cohort Study (97)	McGovern AP, et al. 2013 Angleterre	Etude de cohorte avec les données de l'essai Quality Improvement in Chronic Kidney Disease (QICKD) 57'832 personnes 24'184 sans IRC 20'356 avec IRC au stade 1-2 13'292 avec IRC au stade 3-5	E: phosphatémie O: Outcome mixte avec: toute cause de mortalité, événements CV, maladie coronarienne avancée, infarctus du myocarde, attaque ischémique transitoire, AVC, insuffisance cardiaque Suivi de 30 mois	Chez les IRC stades 1-2: 39.4% de sexe masculin Âge moyen de 56.0 ± 16.1 ans Chez les IRC stades 3-5: 31.9% de sexe masculin Âge moyen de 72.8 ± 12.9 ans	+/-
No independent association of serum phosphorus with risk for death or progression to end-stage renal disease in a large screen for chronic kidney disease (98)	Mehrotra R, et al. 2013 Etats-Unis	Etude de cohorte avec les données du Kidney Early Evaluation Program (KEEP) 10'672 participants	E: phosphatémie, accès et obstacles aux soins de santé O: toute cause de mortalité et IRT (association transversale avec MCV prévalentes) Suivi médian de 2.3 ans	32.7% de sexe masculin Âge moyen de 71 ± 11 ans (PS < 1.32 mmol/l) et de 69 ± 12 ans (PS > 1.32 mmol/l) Stade 3, 4, et 5 de l'IRC DFG moyen de 48 ± 9 ml/mn/1.73m ² (PS < 1.32 mmol/l) et de 44 ± 13 ml/mn/1.73m ² (PS > 1.32 mmol/l)	+/-

24-Hour Urine Phosphorus Excretion and Mortality and Cardiovascular Events (99)	Palomino HL, et al. 2013 Etats-Unis	Etude de cohorte avec les données de l'étude observationnel Heart and Soul Study 880 participants, dont 269 souffrant d'IRC	E: excrétion urinaire de P sur 24 heures et phosphatémie O: événements CV et toute cause de mortalité Suivi médian de 7.4 ans	72% de sexe masculin Âge moyen de 67.0 ± 11 ans Stades 1, 2, 3, 4 et 5 de l'IRC DFG moyen de 71.0 ± 22.0 ml/mn/1.73m ² Tous les participants avec MCV préexistante stable	+
Association of serum phosphorus with subclinical atherosclerosis in chronic kidney disease. Sex makes a difference (26)	Martín M, et al. 2015 Espagne	Etude transversale complémentaire à l'étude de cohorte prospective multicentrique NEFRONA 1687 participants	E: phosphatémie et sexe O: présence de plaques d'athérome	62.8% de sexe masculin Âge moyen de 59.9 ± 11.8 ans. Stades 3,4 et 5 de l'IRC DFG moyen de 39.8 ± 12.1 ml/mn/1.73m ² chez les individus de sexe masculin DFG moyen 36.7 ± 12.4 ml/mn/1.73m ² chez les individus de sexe féminin	+
Serum phosphate and social deprivation independently predict all-cause mortality in chronic kidney disease (100)	Solbu MD, et al. 2015 Ecosse	Etude de cohorte avec les patients qui ont commencé un suivi en ambulatoire à la Glasgow Renal and Transplant Unit du 1.7.2010 au 30.6.2014 2950 participants	E: phosphatémie, privations multiples O: mortalité CV, toute cause de mortalité, IRT Suivi médian de 1.71 (0.93-2.79) ans pour les outcomes en lien avec la mortalité	50% de sexe masculin Âge médian de 67.6 (53.6-76.9) ans Stades 1, 2, 3, 4 et 5 de l'IRC DFG médian de 38.1 (26.3-63.6) ml/mn/1.73m ²	+
Relationship of dietary phosphate intake with risk of end stage renal disease and mortality in chronic kidney disease stage 3-5: A Modification of Diet in Renal Disease study (101)	Selamet U, et al. 2016 Etats-Unis	Etude de cohorte avec les données de l'essai contrôlé randomisé multicentrique Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) (1989-1993) 795 participants	E: excrétion urinaire de P et phosphatémie O: IRT, mortalité CV, mortalité non CV et toute cause de mortalité Suivi médian de 16 (0.25-22) ans	60% de sexe masculin Âge moyen de 52 ± 12 ans Stades 3, 4 et 5 de l'IRC DFG moyen de 33 ± 12 ml/mn/1.73m ²	+/-
Mineral and Bone Disorder and Its Association with Cardiovascular Parameters in Chinese Patients with Chronic Kidney Disease (103)	Zhou C, et al. 2016 Chine	Etude transversale relié à l'étude de cohorte multicentrique Chinese Cohort Study of Chronic Kidney Disease (C-STRIDE) 3194 participants	E: phosphatémie O: calcification de l'aorte abdominale et hypertrophie ventriculaire gauche	58.9% de sexe masculin Âge moyen de 48.7 ± 13.7 ans Stades 1, 2, 3, 4 et 5 de l'IRC DFG moyen de 51,8 ± 33,1 ml/mn/1.73m ²	+/-

PS : phosphore sérique (phosphatémie) en mmol/l

6.1.3. Seuil de phosphore à partir duquel le risque cardiovasculaire augmente

Toutes les études ont divisé la population en différents sous-groupes, selon la phosphatémie. Huit études ont établi arbitrairement entre trois et cinq fourchettes de phosphatémie dans lesquelles situer les participants. L'étude transversale de Chue et al. (102) et l'étude de Mehrotra et al. (98) ont, en revanche, divisé leur population en quartiles selon la phosphatémie. Chaque étude utilise un sous-groupe de référence dans les analyses statistiques pour établir l'association entre la phosphatémie (exposition) et les outcomes.

Certains auteurs supposent que cette association soit en forme de "J" et ne choisissent pas la fourchette la plus basse comme fourchette de référence, mais la deuxième plus basse (95, 97, 100, 103). Dans le tableau 4, qui synthétise les variables et les résultats d'intérêt, la fourchette de référence pour les analyses statistiques est présentée en gras.

Tableau 4: Synthèse des variables et des résultats d'intérêt.

Auteurs, année de publication et référence	Fourchettes de PS établies en mmol/l (mg/dl)	Facteurs de confusion pris en compte	a) Apports en P alimentaire b) Utilisation de chélateurs de P	Valeur de PS à partir de laquelle le risque CV augmente mmol/l (mg/dl)	Valeur de PS à partir de laquelle le risque de mortalité augmente mmol/l (mg/dl)
Bellasi A, et al. 2011 (95)	PS < 1.07 (3.30) 1.07 ≤ PS < 1.23 (3.80) 1.23 ≤ PS < 1.39 (4.30) PS ≥ 1.39	Age, sexe, DFG, diabète, tension artérielle, BPCO, arythmie, MCV périphérique, MCV cérébrale, insuffisance cardiaque, ischémie myocardique, hémoglobine, Ca total, acide urique, prise d'antihypertenseurs ou de vitamine D ou de Ca	a) NR b) NR	NR	PS ≥ 1.39 (4.30) Risque plus élevé chez les hommes et chez les sujets diabétiques
Chue CD, et al. 2012 (102)	Quartiles selon la PS: 0.86 ± 0.08 (2.67 ± 0.25) 1.04 ± 0.03 (3.22 ± 0.09) 1.16 ± 0.04 (3.59 ± 0.12) 1.39 ± 0.13 (4.30 ± 0.40)	Age, sexe, IMC, DFG, tension artérielle, cholestérol HDL et total, hémoglobine, PTH, rapport albumine / créatinine	a) NR b) La prise de chélateurs est un critère d'exclusion de l'étude	PS > 1.20 (3.72) Risque augmenté chez les hommes	Impossible à définir s'agissant d'une étude transversale
Chartsrisak K, et al. 2013 (96)	PS < 1.20 (3.70) 1.20 < PS < 1.36 (4.20) PS > 1.36	Age, sexe, diabète, IMC, albuminémie, DFG, PTH et vitamine D	a) NR b) Aucun patient n'utilise des chélateurs, à cause de leur disponibilité limitée en Thaïlande selon les auteurs	NR	PS > 1.36 (4.20) pour l'outcome IRT mixte avec mortalité
McGovern AP, et al. 2013 (97)	PS < 0.75 (2.32) 0.75 ≤ PS ≤ 1.00 (3.10) 1.01 ≤ PS ≤ 1.25 (3.87) 1.26 ≤ PS ≤ 1.50 (4.64) PS > 1.50	Age, sexe, ethnicité, tabac, consommation d'alcool, IMC, diabète, médicaments antihypertenseurs, LDL-cholestérol, HDL-cholestérol, cholestérol total	a) NR b) NR	<u>Aux stades 1-2:</u> PS > 1.25 (3.87) mais validité statistique perdue si PS > 1.50 (4.64) <u>Aux stades 3-5:</u> PS > 1.50 (4.64)	<u>Aux stades 1-2:</u> PS > 1.25 (3.87) mais validité statistique perdue si PS > 1.50 (4.64) <u>Aux stades 3-5:</u> PS > 1.50 (4.64)
Mehrotra R, et al. 2013 (98)	PS ≤ 1.07 (3.30) 1.07 < PS ≤ 1.20 (3.70) 1.20 < PS ≤ 1.32 (4.10) PS > 1.32	Age, sexe, ethnicité, niveau d'éducation, diabète, HTA, dyslipidémie, tabac, IMC, DFG, albuminurie, glucose sanguin, Ca, PTH, hémoglobine, connaissance de l'IRC, assurance santé	a) NR b) NR	Risque et mortalité CV non pris en compte Association statistiquement significative entre PS et MCV prévalentes si PS > 1.32 (4.10)	Aucune association statistiquement significative entre PS et toute cause de mortalité avec les modèles ajustés

Palomino HL, et al. 2013 (99)	PS < 0.97 (3.00) 0.97 < PS ≤ 1.10 (3.40) 1.13 (3.50) < PS ≤ 1.26 (3.90) 1.29 (4.00) < PS ≤ 1.42 (4.40) PS ≥ 1.42	Age, sexe, ethnicité, utilisation d'œstrogènes (femmes), DFG	a) NR b) NR	Aucune association statistiquement significative entre PS et événements CV avec les modèles ajustés	Aucune association statistiquement significative entre PS et toute cause de mortalité avec les modèles ajustés
Martín M, et al. 2015 (26)	PS ≤ 1.13 (3.50) 1.13 < PS ≤ 1.62 (5.01) PS > 1.62	Age, tabac, diabète, CRP, DFG Cholestérol total et IMC pas associés de manière statistiquement significative à la PS	a) NR b) 21% des participants	<u>Chez l'homme</u> : risque accru si 1.13 (3.50) < PS < 1.62 (5.01) <u>Chez la femme</u> : risque accru si PS > 1.62 (5.01)	Impossible à définir s'agissant d'une étude transversale
Solbu MD, et al. 2015 (100)	PS < 0.90 (2.79) 0.90 < PS < 1.09 (3.38) 1.10 < PS < 1.29 (3.99) 1.30 < PS < 1.49 PS ≥ 1.50 (4.64)	Age, sexe, DFG, tension artérielle systolique et diastolique, poids, diabète, coronaropathies, rapport protéines / créatinine urinaire, albumine sérique, hémoglobine	a) NR b) NR	PS ≥ 1.50 (4.64) PS < 1.30 (4.03) pour ralentir le plus la progression vers l'IRT	PS ≥ 1.50 (4.64)
Selamet U, et al. 2016 (101)	0.55 (1.70) ≤ PS ≤ 1.03 (3.20) 1.07 (3.30) ≤ PS ≤ 1.20 (3.70) 1.23 (3.80) ≤ PS ≤ 1.32 (4.10) 1.36 (4.20) ≤ PS ≤ 2.49 (7.70)	Age, sexe, ethnicité, cause d'IRC, DFG, excrétion de protéines et d'urée sur 24 heures, apport calorique total, utilisation de chélateurs de P, diabète, MCV, tabac, IMC, HDL-cholestérol, transferrine, randomisation stratifiée sur la tension artérielle, randomisation stratifiée sur le régime	a) 3 rappels de 24 heures réalisés par des diététiciens Pendant l'étude MDRD (1989-1993) apport protéique différent aussi: 1.3 g/kg/j ou 0.58 g/kg/j ou 0.28 g/kg/j + supplément d'acides aminés b) 8% des participants	Aucune association statistiquement significative entre PS et événements CV avec les modèles ajustés	Chaque écart type de PS de 0.25 (0.70) vers le haut est associé à une augmentation de 15% de la mortalité toute cause confondue
Zhou C, et al. 2016 (103)	PS < 0.96 (2.97) 0.96 ≤ PS ≤ 1.62 (5.01) PS > 1.62	Age, sexe, tabac, DFG, glycémie, HDL-cholestérol, tension systolique, albumine, Ca, PTH, prise de chélateurs ou de vitamine D	a) NR b) Chez 17.5% des participants avec PS < 0.96 (2.97) Chez 20.3% des participants avec PS entre 0.96 et 1.62 (5.01) Chez 28.4% des participants avec PS > 1.62	PS > 1.62 (5.01)	Impossible à définir s'agissant d'une étude transversale

PS : phosphore sérique (phosphatémie) en mmol/l ; NR : non reporté

Trois études transversales (26,102-103) et quatre études de cohorte (97,99-101) incluses dans la revue systématique s'intéressent au risque CV. Toutes les études ont parmi les outcomes "toute cause de mortalité", sauf les études transversales, pour d'évidentes raisons méthodologiques. Le seuil limite de phosphatémie à partir duquel le risque CV ou la mortalité augmentent est trouvé grâce à plusieurs analyses statistiques (*cox proportional hazards models*, régression linéaire, régression logistique multivariable, *Chi-square test*) différentes selon les études. Les paragraphes suivants répondent à notre QdR n°1, en reprenant d'abord les résultats des études transversales, puis ceux des études de cohorte.

Chue et al. (102) affirment que le risque d'hypertrophie ventriculaire gauche est plus élevé chez les personnes avec une phosphatémie supérieure à 1.20 mmol/l (3.72 mg/dl) ($p = 0.03$) et que ce risque est majeur chez les hommes ($p = 0.001$). Martín et al. (26) présentent les résultats sous la forme de *odds ratio* (OR), qui s'interprète de façon similaire au risque relatif (RR). Selon eux, une phosphatémie située entre 1.13 et 1.62 mmol/l (3.50 et 5.01 mg/dl) est associée à la présence de plaques d'athérome chez les hommes (OR, 1.62; 95% CI: [1.09-2.43]; $p = 0.02$). Cette association devient non significative du point de vue statistique chez les hommes avec une phosphatémie supérieure à 1.62 mmol/l (5.01 mg/dl) (OR, 2.03; 95% CI: [0.85-4.87]; $p = 0.11$). Les auteurs trouvent un OR de 2.94 (95% CI: [1.16-7.43]; $p = 0.02$) pour les femmes avec une phosphatémie supérieure à 1.62 mmol/l (5.01 mg/dl), mais aucune association statistiquement significative pour la fourchette de phosphatémie entre 1.13 mmol/l (3.50 mg/dl) et 1.62 mmol/l (5.01 mg/dl) (OR, 1.13; 95% CI: [0.75-1.70]; $p = 0.57$).

Zhou et al. (103) soulignent une association entre phosphatémie et hypertrophie ventriculaire gauche (OR, 2.11; 95% CI: [1.26-3.22]; $p = 0.003$) et un risque CV augmenté à partir du seuil de 1.62 mmol/l (5.01 mg/dl). Solbu et al. (100) trouvent une forte association entre phosphatémie supérieure à 1.50 mmol/l (4.64 mg/dl) et mortalité CV avec un *hazard ratio* (HR) de 5.05 (95% CI: [1.90-13.46]; $p = 0.0001$). Ils reportent également une association statistiquement significative entre phosphatémie supérieure à 1.50 mmol/l (4.64 mg/dl) et toute cause de mortalité.

Bellasi et al. (95) reportent un HR de 2.49 (95% CI: [1.44-4.32]; $p = 0.001$) pour toute cause de mortalité à partir d'une phosphatémie de 1.39 mmol/l (4.30 mg/dl), soulignant un risque majeur pour les hommes et les sujets diabétiques. Chartsrisak et al. (96) constatent une association pour l'outcome mixte comprenant IRT et mortalité à partir d'une phosphatémie de 1.36 mmol/l (4.20 mg/dl) (HR, 2.01; 95% CI: [1.08-3.74]; $p < 0.05$), mais ne trouvent aucune relation entre phosphatémie et toute cause de mortalité.

McGovern et al. (97) séparent les participants aux stades 1 et 2 de l'IRC de ceux aux stades 3 à 5 et recherchent des liens entre la phosphatémie et l'outcome mixte, qui comprend mortalité et risque CV. Ils trouvent un OR de 1.40 (95% CI: [1.09-1.81]; $p = 0.010$) pour une phosphatémie entre 1.25 mmol/l (3.87 mg/dl) et 1.50 mmol/l (4.64 mg/dl) chez les participants aux stades 1 et 2 de l'IRC, et un OR de 2.34 (95% CI: [1.64-3.32]; $p = <0.001$) pour une phosphatémie supérieure à 1.50 mmol/l (4.64 mg/dl) chez les participants aux stades 3, 4 et 5 de l'IRC.

Palomino et al. (99) et Selamet et al. (101) ne trouvent aucune association statistiquement significative entre phosphatémie et risque CV. L'étude de Selamet et al. (101), dans une analyse continue sans fourchettes de phosphatémie, relève une augmentation de toute cause de mortalité de 15% pour chaque écart type de phosphatémie de 0.25 mmol/l (0.70 mg/dl) vers le haut (HR, 1.15; 95% CI: [1.01-1.30]; $p = 0.03$).

L'étude de Mehrotra et al. (98) ne trouve aucune association statistiquement significative entre phosphatémie et toute cause de mortalité avec les modèles ajustés. Cette étude ne considère pas l'outcome du risque CV ou de la mortalité CV mais souligne une association statistiquement significative entre phosphatémie et MCV prévalentes à partir d'une valeur de phosphatémie de 1.32 mmol/l (4.10 mg/dl) (HR, 1.23; 95% CI: [1.08-1.41]; p inconnu).

Chaque étude a choisi des facteurs de confusion avec lesquels ajuster les analyses statistiques. L'âge et le sexe ont été pris en compte par toutes les études; le DFG par neuf études; le diabète par huit études; l'IMC, la tension artérielle et le tabac par cinq études; l'ethnicité, l'hémoglobine et le niveau de PTH sanguin par quatre études, la prise de vitamine D par trois études. Un aperçu complet de tous les facteurs de confusion pris en compte par chaque étude est présenté dans le tableau 4.

En ce qui concerne les apports en P alimentaire et l'utilisation de chélateurs de P, 50% des études ne mentionne pas ces deux variables (95,97-100). Chue et al. (102) établissent que la prise de chélateurs est un critère d'exclusion pour la population de leur étude transversale. Les deux autres études transversales indiquent le pourcentage de participants auxquels des chélateurs sont prescrits: 21% (354 personnes) pour l'étude de Martin et al. (26), et 20.1% à partir du stade 3 de l'IRC (353 personnes) pour l'étude de Zhou et al. (103). Cette dernière étude relève aussi une prescription non optimale de chélateurs de P, par calcul du pourcentage de participants qui en utilisent pour chaque fourchette de phosphatémie établie: 28.4% avec une phosphatémie supérieure à 1.62 mmol/l, 20.3% avec une phosphatémie entre 0.96 mmol/l et 1.62 mmol/l (5.01 mg/dl), et 17.5% avec une phosphatémie inférieure à 0.96 mmol/l (2.97 mg/dl) (103).

Parmi les études longitudinales, Chartsrisak et al. (96) expliquent qu'aucun des participants n'utilise des chélateurs de P à cause de leur disponibilité limitée en Thaïlande. Selamet et al. (101) reportent que 8% des participants (60 personnes) prennent des chélateurs. Cette étude de cohorte avec les données de l'essai contrôlé randomisé multicentrique *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) (1989-1993) est la seule présente dans notre revue systématique qui s'intéresse aussi aux apports alimentaires en P. Lors de l'essai MDRD, les participants étaient divisés en trois groupes avec des apports protéiques différents: 1.3 g/kg/j; 0.58 g/kg/j; 0.28 g/kg/j avec un supplément d'acides aminés. Trois rappels de 24 heures ont aussi été effectués (101).

L'étude de Palomino et al. (99) ne prend pas en compte la variable des apports en P alimentaire, cependant son exposition est l'excrétion urinaire de P sur 24 heures. Cette technique consiste en une estimation de l'absorption intestinale de P, utilisée dans plusieurs études d'interventions précédentes (105-107).

6.2. Résultats de la revue narrative

6.2.1. Prise en charge nutritionnelle de l'hyperphosphatémie

a. Selon les guidelines

Comme mentionné précédemment, la prise en charge de l'hyperphosphatémie chez la population IRC en traitement conservateur est divisée selon deux axes: la restriction des apports alimentaires en P et la prise de chélateurs de P. Les *guidelines* contiennent uniquement des recommandations émises à l'attention des patients souffrant d'IRC stade 3 à 5. Le tableau 5 résume les recommandations des différentes sociétés savantes concernant les apports nutritionnels en P et l'utilisation des chélateurs de P. A noter que l'ensemble des recommandations sont des traductions libres.

Tableau 5: Recommandations concernant les apports alimentaires en phosphore et la prise de chélateurs de phosphore.

Nom de la société savante	Titre du guide de recommandations et référence	Année de publication	Apports alimentaires recommandés en phosphore (mg/j ou mg/kg/j)	Grade de recommandation	Recommandations concernant les chélateurs de phosphore	Grade de recommandation
ESPEN European Society for Clinical Nutrition and Metabolism.	Expert Working Group report on nutrition in adult patients with renal insufficiency (part 1 of 2). (15)	2000	600 – 700 mg/j de phosphore ou 5 - 10 mg/kg/j	NR	NR	NR
EDTNA/ERCA European Dialysis and Transplant Nurses Association / European Renal Care Association.	European guidelines for the nutritional care of adult renal patients: dietitians special interest group (14)	2002	600 - 1000 mg/j de phosphore. <u>Commentaire :</u> Une restriction des apports en P \leq 800 mg/j est difficilement atteignable sans une restriction de l'apport protéique $<$ 0.80 g/kg/j (poids idéal).	Evidence and agreed best practice (présence d'évidence scientifique et consensus d'experts)	La prescription adéquate (type, dose et moment de la prise) de chélateurs de P est aussi importante que les restrictions alimentaires en P.	NR
K/DOQI Kidney Disease Outcomes Quality Initiative.	K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in Chronic Kidney Disease (12)	2003	800 - 1000* mg/j de phosphore si phosphatémie \geq 1.49 mmol/l ou 4.6 mg/dl chez patient avec IRC stade 3 ou 4. 800-1000* mg/j de phosphore si phosphatémie \geq 1.78 mmol/l ou 5.5 mg/dl chez patient avec IRC stade 5. *à ajuster selon besoins protéiques du patient.	Opinion (consensus d'experts et évidence scientifique limitée) Evidence (présence d'évidence scientifique)	L'utilisation de chélateurs de P est recommandée si la phosphatémie ou le taux sérique de la PTH ne peuvent être maintenus dans les normes laboratoires avec une restriction des apports en P en monothérapie. Les chélateurs de P à base de calcium sont efficaces pour diminuer la phosphatémie (<i>Evidence</i>) et peuvent être utilisés comme chélateur initial (<i>Opinion</i>).	Opinion (consensus d'experts et évidence scientifique limitée) Evidence (présence d'évidence scientifique) Opinion (consensus d'experts et évidence scientifique limitée)

<p>KDIGO Kidney Disease Improving Global Outcomes.</p>	<p>KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MDB) (10)</p>	<p>2009</p>	<p>NR</p> <p><u>Commentaire:</u> KDIGO 2009 suggèrent de limiter l'apport en phosphore pour traiter l'hyperphosphatémie en monothérapie ou associé à d'autres traitements chez les patients souffrant d'IRC stade 3 à 5.</p>	<p>NR</p> <p>2D (suggestion des experts et qualité d'évidence très faible)</p>	<p>Chez les patients avec IRC stade 3 à 5, il suggéré d'utiliser des chélateurs de P pour traiter l'hyperphosphatémie. Le choix du chélateur doit tenir compte: du stade de l'IRC, de la présence d'autres anomalies du métabolisme minéral-osseux, des autres thérapies concomitantes et de ses effets secondaires.</p> <p>Il est recommandé de restreindre la dose de chélateurs à base de calcium et/ou celle de calcitriol ou analogue en présence d'une hypercalcémie persistante chez les patients avec IRC stade 3 à 5 et souffrant d'hyperphosphatémie.</p> <p>Il est recommandé d'éviter l'utilisation à long terme de chélateurs contenant de l'aluminium [...] chez les patients avec IRC stade 3 à 5 et souffrant d'hyperphosphatémie.</p> <p>Il est suggéré de restreindre la dose de chélateurs à base de calcium en présence de calcification artérielles (2C) et/ou de troubles osseux (2C) et/ou de taux sérique de PTH bas chez les patients avec IRC stade 3 à 5 et souffrant d'hyperphosphatémie. (2B).</p>	<p>2D (suggestion des experts et qualité d'évidence très faible)</p> <p>1B (recommandation des experts et qualité d'évidence modérée)</p> <p>1C (recommandation des experts et qualité d'évidence faible)</p> <p>2C (suggestion des experts et qualité d'évidence faible)</p> <p>2B (recommandation des experts et qualité d'évidence modérée)</p>
<p>AND Academy of Nutrition and Dietetics.</p>	<p>Chronic Kidney Disease evidence-based nutrition practice guidelines. (13)</p>	<p>2010</p>	<p>800 – 1000 mg/j ou 10 – 12 mg par gramme de protéine chez des patients adultes avec IRC stade 3 à 5.</p>	<p>Strong and conditional (qualité d'évidence forte et suggestion des experts)</p>	<p>La dose et le moment de la prise de chélateurs doit être personnalisée à la teneur en P des repas ainsi que des collations [...].</p>	<p>Strong and conditional (qualité d'évidence forte et suggestion des experts)</p>

NR : non reporté

- **Restriction des apports alimentaires en phosphore**

La restriction des apports alimentaires en P est recommandée par tous les guides de recommandations sauf un. Dans les *guidelines* de l'organisation KDIGO, il est uniquement suggéré de limiter les apports alimentaires en P, en monothérapie ou en association à d'autres traitements, pour traiter l'hyperphosphatémie chez les patients souffrant d'IRC de stade 3 à 5 (2D) (traduction libre) (10).

Selon les *guidelines* consultés, il existe une différence d'apports en P recommandés de 400 mg/j, avec un minimum de 600 mg/j (14-15). Les *guidelines* créés en Europe et avant l'année 2003, à l'exception du *K/DOQI clinical guidelines for nutrition in chronic renal failure*, recommandent des apports minimaux plus bas en P (14-15).

Les auteurs de tous les guides relient l'apport en P à celui en protéines et mettent en garde les praticiens contre le risque de dénutrition protéino-énergétique, résultant d'apports alimentaires en P trop restreints. Plus spécifiquement, l'association EDTNA/ERCA mentionne que des apports en P inférieurs à 800 mg/j sont difficilement atteignables sans induire en parallèle une restriction protéique inférieure à 0.80 g/kg/j (14).

Selon un consensus d'experts de la K/DOQI, une limitation des apports en P devrait être prescrite uniquement lorsque le taux sérique de PTH augmente et/ou que la valeur de la phosphatémie indique une hyperphosphatémie avérée (stade 4 et 5 de l'IRC) (traduction libre) (12). Les autres *guidelines* n'indiquent pas quand débiter la restriction en P. L'organisation KDIGO affirme, cependant, que les données probantes sont insuffisantes pour qualifier la restriction des apports en P de mesure prioritaire pour traiter les troubles minéraux-osseux, surtout au stade 5 de l'IRC (10). La limitation des apports en P est probablement aidante durant les stades précoces de l'IRC et en combinaison avec la prise de chélateurs (10).

La problématique du manque de compliance aux restrictions alimentaires a été uniquement abordée dans les *guidelines* K/DOQI. Celle-ci est particulièrement difficile à obtenir à un stade précoce de l'IRC (stade 2 ou 3) et nécessite un encadrement nutritionnel intensif (12). La limitation des apports en P est mieux acceptée parmi la population IRC stade 4 à 5, car elle est renforcée par une diminution des apports protéiques concomitante (12). Cependant, aucune indication n'est donnée pour améliorer la compliance des patients.

Les grades de recommandation utilisés ainsi que le niveau d'évidences scientifiques établis dans les différents *guidelines* sont hétérogènes. Ces informations sont manquantes pour deux des *guidelines* (KDIGO et Groupe spécialisé de l'ESPEN) (cf. tableau 5). Les apports nutritionnels recommandés en P pour les patients IRC en traitement conservateur reposent principalement sur des consensus d'experts.

Bien que la restriction des apports en P soit recommandée, aucun des *guidelines* ne propose des interventions concrètes pour optimiser la restriction des apports alimentaires en P chez la population IRC en traitement conservateur.

- **Utilisation de chélateurs de phosphore**

A l'exception du groupe d'expert de l'ESPEN, toutes les sociétés savantes recommandent l'utilisation de chélateurs de P pour traiter l'hyperphosphatémie. La prescription de chélateurs de P doit être personnalisée et tenir compte de la situation médicale (stade de l'IRC, phosphatémie, autres traitements, effets secondaires potentiels) (10) ainsi que des apports en P du patient (13-14). Le type (10, 12,14), la dose (10,13) ainsi que le moment (13-14) de la prise de chélateurs sont également des facteurs à prendre en compte.

Les *guidelines* élaborés par l'organisation KDIGO sont les plus détaillés concernant les types de chélateurs de P et leurs limites (10). Leurs recommandations tiennent compte à la fois de l'hyperphosphatémie mais également d'autres composantes des troubles minéraux osseux tels que l'hypercalcémie, le taux sérique de PTH ou de calcitriol (10). L'utilisation de chélateurs à base de calcium est controversée. La K/DOQI suggère leur utilisation comme chélateurs initiaux à utiliser pour diminuer la phosphatémie (opinion) (12). Au contraire, l'organisation KDIGO affirme qu'il n'existe pas suffisamment de données probantes pour recommander l'utilisation d'un type de chélateur spécifique chez l'ensemble des patients IRC (traduction libre) (10).

Contrairement à la compliance aux restrictions alimentaires en P, celle aux chélateurs de P n'est abordée dans aucun des *guidelines* analysés. Les grades de recommandations et de qualité des évidences scientifiques concernant l'utilisation des chélateurs sont également hétérogènes (cf. tableau 5). Enfin, aucun conseil précis et concret n'est donné dans les différents *guidelines* pour optimiser la prise des chélateurs de P chez la population d'intérêt.

- **Autres recommandations**

Afin d'assurer un apport protéique optimal en dépit de restrictions alimentaires en P, les auteurs des *guidelines* K/DOQI suggèrent de multiplier par 14 (14 mg pour 1g de protéine en moyenne) les grammes de protéines recommandés selon le poids du patient (12). Les aliments source de protéines contenant le moins de P doivent être privilégiés chez la population IRC en traitement conservateur (12). Ceci suggère que le rapport teneur en phosphore (mg) / teneur en protéines (g) est important dans le choix des aliments à conseiller.

- b. *Selon les études récentes*

Le recours à la restriction des apports en P pour traiter l'hyperphosphatémie est particulièrement discuté et remis en question dans les études récentes. Chez le patient dialysé, un lien direct a été clairement établi entre l'apport alimentaire en P et la valeur de la phosphatémie. Cette dernière diminue significativement lors d'apports limités en P associés à la prise de chélateurs de P dans la population dialysée (1). Cependant, de telles relations n'ont pas été observées dans la population bien portante ou IRC en traitement conservateur (1,108).

Selon certaines hypothèses, l'absence de résultats probants sur ce sujet résulte de l'existence de facteurs de confusion (108), tels que: la variation circadienne de la phosphatémie (109-110), l'influence d'autres systèmes de régulation sur la phosphatémie (hyperparathyroïdie secondaire, augmentation du FGF-23) (110) ou la différence de biodisponibilité du P consommé (109-112). De plus, la consommation de P est probablement sous-estimée, en raison de la difficulté actuelle à comptabiliser les additifs de P contenus dans la majorité des sodas, denrées transformées et préparations prêtes à la consommation (7,109).

Une attention plus particulière devrait être portée à la biodisponibilité du P, variant en fonction du type (organique ou inorganique) et de la source de P (animale, végétale ou additif) consommée (79,109-110). Les apports en P inorganique sous forme d'additifs alimentaires devraient être limités au maximum à cause du taux d'absorption important du P sous cette forme (79,110). En revanche, une alimentation type végétarienne pourrait être un moyen d'agir sur l'hyperphosphatémie, en raison de la biodisponibilité plus faible du P organique d'origine végétale (110-112). De plus, le végétarisme permettrait d'augmenter la sensibilité à l'insuline, d'assurer un meilleur contrôle de l'acidose métabolique et d'améliorer le profil lipidique (cardioprotection) des patients IRC en traitement conservateur (111).

Concernant les chélateurs de P, ceux-ci ne devraient être prescrits que si la restriction des apports alimentaires en P est insuffisante pour diminuer la phosphatémie (110). Ils sont jugés efficaces pour diminuer la phosphatémie et leur effet est associé à une diminution du risque de mortalité toutes causes confondues, y compris cardiovasculaire chez la population dialysée (78-79). Plus de 40% des patients traités avec chélateurs demeurent cependant hyperphosphatémiques (79). Les auteurs attribuent ces résultats à la mauvaise compliance connue à ces médicaments (79).

Chez les patients en traitement conservateur, les résultats obtenus sont hétérogènes et d'évidence scientifique limitée (75,78). Selon Di Iorio et al. (113), la prescription de sévélamer est associée à une diminution de 48% du risque de mortalité et d'IRT chez les patients IRC de stade 3 et 4. Selon ces résultats, l'utilisation de chélateurs non-calciques est jugée prometteuse par les auteurs chez la population pré-dialytique, mais des essais contrôlés randomisés (RCT) sont, selon eux, nécessaires pour conforter cette idée (113). Une méta-analyse de 2015 mentionne également un risque diminué de mortalité pour toutes causes confondues avec le sévélamer versus les chélateurs à base de calcium chez des patients IRC de stade 3 à 5. Pour la mortalité CV en revanche, la différence n'est pas statistiquement significative (78). La prise de chélateurs de P n'a montré aucun effet bénéfique sur les taux de PTH ou de FGF-23 circulants chez les insuffisants rénaux aux stades 3 et 4. La balance bénéfiques versus risques de ces médicaments chez les personnes IRC en traitement conservateur demeure donc incertaine (113).

A ce jour, la prescription de chélateurs de P chez les patients IRC en traitement conservateur ne peut pas être clairement recommandée (78,113). La conduite de RCT étudiant le bénéfice de ces médicaments sur la phosphatémie ainsi que sur le risque CV et/ou de mortalité est nécessaire chez les patients IRC en traitement conservateur (75, 78,113).

Finalement, même si l'hyperphosphatémie pouvait être efficacement traitée grâce à des restrictions alimentaires en P et/ou à la prise de chélateurs, le bénéfice de la diminution de la phosphatémie sur le risque CV et/ou de mortalité demeure hypothétique (110). Des études traitant de ce sujet et de bonne qualité méthodologique sont nécessaires pour préciser et optimiser la prise en charge de l'hyperphosphatémie chez le patient IRC en traitement conservateur (110).

7. Discussion

7.1. Synthèse des résultats

a. De la revue systématique

Nous avons trouvé dix études grâce à une revue systématique, pour répondre à notre QdR n°1: existe-t-il un seuil de phosphatémie à partir duquel le risque CV et/ou de mortalité augmente chez la population adulte IRC en traitement conservateur ? Parmi ces dix études: une n'a trouvé aucune association statistiquement significative entre la phosphatémie et les outcomes, les autres ont trouvé des seuils de phosphatémie variant entre 1.20 et 1.62 mmol/l (3.72 et 5.01 mg/dl) à partir desquels le risque CV et/ou de mortalité est augmenté pour les patients IRC en traitement conservateur.

b. De la revue narrative

Selon les *guidelines* consultés, les interventions prioritaires pour traiter l'hyperphosphatémie chez les patients IRC de stade 3 à 5 sont: la restriction des apports alimentaires en P et l'utilisation de chélateurs de P. Les apports recommandés en P sont hétérogènes et plus restreints dans les *guidelines* européens. L'utilisation de chélateurs de P est recommandée par toutes les sociétés savantes, à l'exception du groupe spécialisé de l'ESPEN.

Selon les études récentes, la phosphatémie ne représente pas le reflet direct des apports alimentaires en P chez le patient IRC en traitement conservateur. D'autres facteurs semblent influencer la régulation de la phosphatémie. Parmi ceux-ci, la biodisponibilité du P serait davantage importante que la quantité consommée. Concernant les chélateurs de P, leur utilisation chez la population pré-dialytique n'est pas recommandée et ce, en raison d'un manque de résultats probants concernant le rapport bénéfices/risque de leur utilisation. De plus, le bénéfice réel de la diminution de la phosphatémie sur le risque CV et/ou de mortalité demeure non prouvé chez la population IRC en traitement conservateur.

7.2. Discussion des résultats de la revue systématique

L'organisation KDIGO (2009) recommande de maintenir une phosphatémie dans les normes (0.81-1.45 mmol/l, 2.50-4.50 mg/dl) aux stades 3-5 de l'IRC en traitement conservateur (grade de recommandation 2, faible, niveau C/D), et de se rapprocher le plus possible d'une phosphatémie normale lors d'épuration extra-rénale (grade de recommandation 2, évidence faible, niveau C/D) (traduction libre) (traduction libre) (10). La recommandation pour les patients dialysés se base sur des études observationnelles qui trouvent un seuil à partir duquel la phosphatémie devient associée de manière statistiquement significative au risque de toute cause de mortalité chez cette population: 1.6-1.8 mmol/l (5.0-5.5 mg/dl) (114), > 1.8 mmol/l (> 5.5 mg/dl) (115), 1.9-2.3 mmol/l (6.0-7.0 mg/dl) (116) et > 2.1 mmol/l (> 6.5 mg/dl) (117).

Pour la recommandation aux stades 3-5 (en traitement conservateur), l'organisation KDIGO se base sur une seule étude de cohorte de 2005 (118), qui trouve un seuil de 1.13 mmol/l (3.50 mg/dl) à partir duquel la mortalité est augmentée de 32% (HR, 1.32; 95% CI: [1.09-1.61]; p inconnu). Néanmoins, la population de cette étude de cohorte consiste en 3490 anciens combattants, dont 96.1% de sexe masculin, ce qui n'est pas du tout représentatif de la réalité de la population IRC en traitement conservateur. De plus, les analyses statistiques ne sont pas ajustées en fonction du sexe, facteur de confusion qui modifie la relation entre phosphatémie et mortalité (95) et qui est pris en compte par toutes les études incluses dans notre revue systématique.

Les *guidelines* K/DOQI (2003) conseillent de maintenir la phosphatémie entre 0.87 et 1.48 mmol/l (2.70 et 4.60 mg/dl) aux stades 3 et 4 de l'IRC, et entre 1.13 et 1.78 mmol/l (3.50 et 5.50 mg/dl) chez les patients au stade 5 de l'IRC et chez ceux qui nécessitent une épuration extra-rénale (12). Ces recommandations s'appuient cependant sur des études qui ont une population exclusivement dialysée. Elles ont donc peu d'évidence pour la population IRC en traitement conservateur.

Ces deux guides de recommandations (KDIGO et K/DOQI) sont plutôt d'accord en ce qui concerne le niveau de phosphatémie conseillé. Par contre, l'organisation KDIGO sépare la population dialysée de celle en traitement conservateur, alors que la K/DOQI ne fait pas de différence entre les patients non dialysés (traitement conservateur) au stade 5 et ceux traités par épuration extra-rénale.

Grâce à notre revue systématique, nous avons trouvé des seuils qui se situent entre 1.20 et 1.62 mmol/l (3.72 et 5.01 mg/dl), à partir desquels le risque CV et la mortalité augmentent pour les patients du stade 1 au stade 5 de l'IRC en traitement conservateur. Le seuil des hommes serait plus bas que celui des femmes (26, 95,102). Selon Martín et al. (26), les mécanismes sous-jacents expliquant cette différence entre les sexes sont encore peu clairs mais les hormones sexuelles semblent influencer la phosphatémie. Les recommandations concernant la phosphatémie idéale pourraient donc, à notre avis, être plus rigides par rapport au seuil maximal de la fourchette conseillée, surtout pour les hommes. Cela inciterait à débiter une prise en charge de l'hyperphosphatémie plus précocement chez les personnes IRC en traitement conservateur.

7.2.1. Analyse de la qualité des études

La qualité des études incluses dans la revue systématique a été évaluée grâce à la grille d'analyse de l'*Academy of Nutrition and Dietetics* (AND) *Quality Criteria* (annexe 3). Quatre études ont obtenu une évaluation positive (+) et six une évaluation neutre (+/-). Une revue systématique établit un niveau de preuves 1 et un niveau de recommandations A, lorsque les études qu'elle inclut sont de bonne qualité.

Dans notre revue systématique aucune étude n'a été évaluée négativement. Cependant, tous les articles inclus présentent des limites et des biais qui peuvent influencer de manière plus ou moins importante les résultats.

- **La sélection des participants**

Pour cinq études un biais de sélection des participants est improbable (95-97, 100,103). L'étude de Solbu et al. (100) a une population issue de la *Glasgow Renal and Transplant Unit*, avec la seule exclusion des patients transplantés ou dialysés. La population de l'étude de Zhou et al. (103) est issue de la *Chinese Cohort Study of Chronic Kidney Disease* (C-STRIDE). Les auteurs excluent uniquement les individus avec des pathologies graves (HIV, cirrhose hépatique, cancer traité par chimiothérapie) ou avec une IRC due à une maladie inflammatoire ou auto-immune ou d'origine héréditaire. De manière semblable, Chartsrisak et al. (96) excluent les patients souffrant de maladies aiguës ou avec une insuffisance rénale aiguë. Cependant, le nombre limité d'individus inclus et le nombre limité d'événements survenus (outcomes) pourrait influencer les résultats d'après les auteurs (96).

L'étude de Bellasi et al. (95) inclut les individus de la base de données *Prevenzione Insufficienza renale progressiva* (PIRP), un réseau collaboratif entre néphrologues et médecins généralistes. Cette base de données comprend un grand nombre de patients âgés (âge moyen 70 ± 13 ans) qui souffrent d'HTA. Il est ainsi difficile de généraliser les résultats à

tous les patients avec une IRC. Ce biais de sélection potentiel a, toutefois, été atténué après l'ajustement pour les facteurs démographiques, les comorbidités et les données de laboratoire. Un biais de sélection similaire pourrait être présent dans l'étude de McGovern et al. (97). Cette étude comprend le groupe d'individus de l'essai contrôlé randomisé (RCT) *Quality Improvement in Chronic Kidney Disease* (QICKD) ayant une mesure de la phosphatémie, des indices rénaux et des données de laboratoire utiles. Dans ce groupe, les comorbidités ont une prévalence augmentée, ce qui pourrait induire un biais de sélection. Cette étude inclut aussi la population sans IRC. Néanmoins, l'inclusion dans notre revue systématique a été possible, grâce à la séparation des différentes populations dans les analyses statistiques.

Parmi les cinq autres études, trois excluent les personnes à risque CV ou qui présentent des MCV (26,101-102) et les deux autres, en revanche, incluent seulement une population avec des comorbidités CV (98-99). Dans les deux cas, qui pourraient être complémentaires, nous nous trouvons face à une population qui n'est pas représentative de la population avec une IRC en traitement conservateur.

Chue et al. (102) excluent les patients avec diabète, HTA (moyenne > 130/85 mmHg), fibrillation atriale, dysfonctions connues du ventricule gauche, maladies valvulaires et autres antécédents de MCV. Ils excluent aussi les patients qui prennent des chélateurs ou des analogues de la vitamine D. Martín et al. (26) choisissent également une population sans MCV prévalentes, excluant les individus avec histoires de maladies coronariennes, sténoses, insuffisance cardiaque, présence de dysfonction diastoliques modérées ou sévères, maladies des artères périphériques ou de maladies cérébrovasculaires. De plus, les auteurs soulignent un autre biais de sélection possible, dû aux individus qui n'ont pas accepté de participer à l'étude (26).

La population de Selamet et al. (101) est issue de l'étude MDRD, qui exclut les personnes avec une HTA ou une insuffisance cardiaque (stades III, IV) et les diabétiques insulino-requérants. D'ailleurs, la population de cette étude n'est pas très représentative de la population totale atteinte d'IRC, car 24% des participants souffrent de polykystose rénale. A noter que cette anomalie structurelle héréditaire est une cause d'IRC pour 10% des patients uniquement (25).

La population de Mehrotra et al. (98) est issue d'une communauté à haut risque CV, qui participait à un programme de dépistage de l'IRC (*Kidney Early Evaluation Program*). Les auteurs incluent uniquement les personnes souffrant de diabète ou HTA, ou ayant un parent, frère ou soeur avec diabète, HTA ou IRC. Enfin, l'étude de Palomino et al. (99) inclut une population avec une MCV stable prévalente, c'est-à-dire une histoire d'infarctus du myocarde, une sténose d'au moins 50% d'une artère coronaire, une ischémie à l'effort ou une maladie coronarienne diagnostiquées. La majorité des individus inclus sont de sexe masculin (72%), ce qui pourrait constituer un biais ultérieur, en l'absence d'ajustement pour ce facteur de confusion.

La sélection des participants varie aussi d'une étude à l'autre en ce qui concerne les stades de l'IRC inclus ou non. D'après la revue systématique, il semblerait que le seuil de phosphatémie maximale pour diminuer le risque CV et de mortalité est plus bas aux stades précoces de l'IRC et plus élevé aux stades avancés en traitement conservateur (97).

- **L'exposition**

Aucune étude n'effectue plusieurs mesures de la phosphatémie et donc, il n'y a aucun suivi de son évolution dans le temps. Le fait de mesurer une seule fois la phosphatémie constitue

une limite, à cause de la variation de celle-ci pendant la journée et au cours des mois et des années (61,109-110). Quatre études spécifient que la phosphatémie a été mesurée le matin (26, 99, 101,103). Les six autres n'indiquent pas à quel moment de la journée la mesure a été effectuée (95-98, 100,102).

La grande variabilité entre les différentes fourchettes établies par les études complique l'interprétation des résultats (cf. tableau 4). Il est intéressant de noter que les études qui ne trouvent pas d'association statistiquement significative entre la phosphatémie et les outcomes ont choisi la fourchette la plus basse de phosphatémie comme référence, sans prendre en compte une possible relation en forme de "J" (98-99,101). Enfin, l'étude de Mehrotra et al. (98) divise les participants en quartiles. Cependant, il ne s'agit pas vraiment de quartiles, car le nombre de participants dans chaque sous-groupe diffère: 2979 personnes dans le quartile 1, 2947 personnes dans le quartile 2, 2577 personnes dans le quartile 3 et 2169 personnes dans le quartile 4.

- **La validité et fiabilité des mesures**

Neuf études sur dix incluses dans la revue systématique ont estimé le DFG grâce à des équations, sans le mesurer. Six études incluses ont utilisé l'équation MDRD (26,95-97,102-103), deux ont utilisé celle de CKD-EPI (98,100) et une a utilisé une formule validée avec la cystatine C ($DFG = 76.7 \times \text{cystatine C}^{-1.19}$) (99). Comme déjà souligné dans le cadre de référence de ce travail, il n'existe actuellement pas d'équation optimale pour déterminer l'état de la fonction rénale pour toutes les catégories d'âge, d'ethnie et de DFG résiduel (18,20-22). De ce fait, un biais est possible en ce qui concerne la classification des individus dans les différents stades de l'IRC, plus spécifiquement pour les patients très âgés et à un stade avancé de l'IRC (95). L'étude de Selamet et al. (101) est la seule qui a mesuré le DFG grâce à la clairance rénale de l'iothalamate.

Certaines études présentent aussi d'autres faiblesses en ce qui concerne la validité et la fiabilité des mesures. L'étude de Bellasi et al. (95) n'a aucun protocole, ce qui en résulte un manque de données et de standardisation de quelques paramètres biochimiques. De plus, aucune distinction n'est faite entre une phosphatémie élevée à cause d'une IRC ou d'une insuffisance rénale aiguë, ce qui pourrait constituer un biais. Quelques données manquent aussi pour l'étude de Chartsrisak et al. (96), qui obtiennent néanmoins l'outcome de la mortalité pour tous les individus inclus. L'étude de Chue et al. (102) présente une inexactitude dans les données reportées. Lors du passage "*The frequency of CKD stage was as follows: stage 2, 22%; stage 3a, 39%; stage 3b, 34%; stage 4, 6%*", la somme des pourcentages ne donne pas 100% mais 101%. Dans l'étude de Mehrotra et al. (98) plusieurs facteurs de confusion pour l'ajustement des analyses statistiques se basent aussi sur des données reportées et non mesurées (HTA, dyslipidémie, diabète), ce qui met en doute leur fiabilité. McGovern et al. (97) utilisent l'*odds ratio* (OR), qui représente une bonne estimation du risque relatif (RR) seulement si la fréquence de l'événement (outcome mixte, dans ce cas) est faible. Dans l'étude, pour des fourchettes aux extrêmes de la phosphatémie, l'événement s'est vérifié dans plus que 25% des cas. L'OR n'est donc pas une estimation fiable du RR dans ce cas.

À propos de l'étude de Solbu et al. (100), pour un grand nombre de participants, la mesure de la taille manquait. C'est pourquoi les auteurs ont choisi le poids au lieu de l'IMC pour ajuster les statistiques. Par contre, le poids est moins pertinent et encore moins valide par rapport à l'IMC pour représenter le facteur de confusion de l'obésité. En outre, dans cette étude, la cause de mortalité n'a pas pu être définie pour un tiers des décès (100). Par conséquent, tous les

décès dont la cause est inconnue font partie de l'outcome "toute cause de mortalité confondue" et il est impossible de savoir s'il s'agit de mortalité CV ou non. L'outcome de la mortalité CV doit donc être interprété avec précaution, car une partie des décès non classés ont sûrement une cause CV.

- **L'ajustement selon les facteurs de confusion**

Les facteurs de confusion choisis pour ajuster les analyses statistiques varient dans une large mesure d'une étude à l'autre (cf. tableau 4). Il est important de relever qu'aucune étude n'ajuste les analyses statistiques pour le FGF-23. Ce dernier pourrait modifier l'association entre la phosphatémie et les outcomes, vu qu'il est également impliqué dans la dysrégulation du métabolisme phosphocalcique (66,70). L'ajustement pour la PTH est effectué par quatre études (96, 98,102-103) et l'ajustement pour la vitamine D par trois études seulement (95-96,103). Martín et al. (26) n'ont pas inclus l'IMC et le cholestérol total dans leur modèle multivarié, car l'association avec la phosphatémie n'était pas significative. Palomino et al. (99) ont ajusté l'association entre phosphatémie et outcomes pour peu de facteurs de confusion par rapport aux autres études. Par contre, l'association entre excrétion de P urinaire sur 24 heures, qui était l'exposition principale de l'étude, et les outcomes a été ajustée pour davantage de facteurs de confusion.

Dans l'étude de Solbu et al. (100), aucune donnée n'était disponible par rapport au tabagisme. Le tabac ne fait donc pas partie des facteurs de confusion pris en compte, bien qu'il soit un fort prédicteur des MCV et de la mortalité (28,33). Enfin, l'étude de Selamet et al. (101) est la seule qui ajuste selon l'apport calorique, l'excrétion urinaire de protéines ainsi que d'urée sur 24 heures. Cependant, un apport élevé en P pourrait aussi être un marqueur de bonne santé par rapport à un faible apport, qui indiquerait une malnutrition. Selon les auteurs, l'ajustement selon les comorbidités pourrait ne pas avoir réussi à éliminer complètement cette limite. De plus, l'étude MDRD date de 1989-93, donc les additifs de P n'étaient pas encore autant présents dans les aliments. Par conséquent, les apports en P ont certainement été sous-estimés via l'utilisation de la base de données choisie (USDA, 1986-1987) pour calculer les résultats des rappels de 24 heures .

- **La gestion des abandons et des données manquantes**

Parmi les trois études transversales: Chue et al. (102) ne donnent aucune explication concernant les données manquantes, Martín et al. (26) réfèrent avoir réalisé les mesures pour tous les patients qui ont accepté de participer, Zhou et al. (103) avouent le manque de données pour certains paramètres CV, mais n'excluent pas les participants concernés.

Parmi les études longitudinales de cohorte, deux ne donnent aucune explication quant à la gestion des abandons et des données manquantes (98,101). L'étude de Bellasi et al. (95) a éliminé de la cohorte les individus pour lesquels des données manquaient. Palomino et al. (99) ont exclu les personnes qui ont abandonné le suivi et reportent leur nombre (9 personnes, 1%). L'étude de Solbu et al. (100) a exclu 556 participants qui n'avaient pas de mesure de phosphatémie. Les auteurs décrivent leurs caractéristiques et concluent que leur exclusion ne comporte aucun biais de sélection. De plus, ils calculent le pourcentage de mortalité des 556 individus exclus (13.7%) et montrent qu'il ne diffère pas beaucoup du pourcentage de mortalité des participants inclus (12.7%). Cela est en accord aussi avec la p-valeur de la différence entre les deux groupes ($p = 0.54$).

Dans l'étude de McGovern et al. (97), les personnes qui ont abandonné le suivi ont été exclues de l'analyse de régression logistique mais sont restées incluses en qualité de données

censurées. Chartsrisak et al. (96) ont contacté par téléphone les participants qui ont abandonné le suivi. Pour ceux qui n'ont pas répondu, l'utilisation de la base de données nationale de régistration civile a permis de vérifier s'ils étaient encore vivants ou pas.

- **Conclusions des études incluses et conflits d'intérêts**

Les conclusions des études sont pertinentes par rapport aux résultats. Chaque étude souligne sa nature observationnelle, qui ne permet pas d'établir une relation de cause à effet pour la phosphatémie et les outcomes. Aucune étude ne déclare de conflits d'intérêts.

7.2.2. Confrontation avec les précédentes revues systématiques

La revue systématique et méta-analyse de Palmer et al. (93), publiée en 2011, a pour but de définir la qualité de l'évidence pour l'association entre les niveaux sanguins de P, PTH, Ca et le risque de mortalité, de mortalité CV et d'événements CV non fatals, chez la population IRC (traitement conservateur, HP, DP, transplantation rénale). Elle inclut 47 études de cohorte, publiées entre 1995 et 2010, dont 46 s'intéressent à la phosphatémie.

D'après certaines études incluses et ajustées pour les facteurs de confusion, le risque de toute cause de mortalité augmente à partir du seuil de phosphatémie de 1.78 mmol/l (5.50 mg/dl), avec un risque relatif (RR) continu de 18% (1.18; 95% CI: [1.12-1.25]; $p < 0.05$) à 35% (1.35; 95% CI: [1.16-1.57]; $p < 0.05$) pour chaque augmentation de 0.32 mmol/l (1 mg/dl) (93). Le risque relatif (RR) de mortalité CV, reporté par trois études, augmente de 10% (1.10; 95% CI: [1.06-1.13]; $p < 0.05$) pour chaque augmentation de 0.32 mmol/l (1 mg/dl). Cependant, uniquement une des études de cohorte incluses montre des données valides et fiables qui relie la phosphatémie à la mortalité CV. Aucune des études incluses ne s'intéresse au lien entre phosphatémie et événement CV non fatals.

La revue systématique et méta-analyse de Da et al. (119) a été publiée en 2015. Elle s'intéresse à la population IRC en traitement conservateur et vise à établir une relation entre la phosphatémie et la progression de l'IRC (définie par un taux doublé de créatinine sérique, une péjoration de 50% du DFG ou l'IRT) ou la mortalité. Elle inclut 12 études de cohorte, publiées de 2005 à 2014, dont deux en commun avec notre revue systématique et quatre en commun avec celle de Palmer et al. (93). Les résultats de cette revue systématique montrent une augmentation du *hasard ratio* (HR) de progression de l'IRC de 36% (1.36; 95% CI: [1.20-1.55]; $p < 0.05$) et une augmentation du HR de mortalité de 20% (1.20; 95% CI: [1.05-1.37]; $p < 0.05$) pour chaque augmentation de 0.32 mmol/l (1 mg/dl) de la phosphatémie.

Notre revue systématique recherche un outcome commun avec la méta-analyse de Palmer et al. (93). Cependant, notre population est différente, car limitée à l'IRC en traitement conservateur, qui résulte en une revue systématique axée davantage sur la prévention à un stade précoce de la maladie. La population IRC non dialysée correspond à la population choisie par la méta-analyse de Da et al. (119) mais nos outcomes diffèrent, sauf celui de "toute cause de mortalité". En effet, même si la progression de l'IRC est associée à un risque CV plus élevé (5,45-46), ces deux outcomes ont des caractéristiques et des conséquences différentes.

La revue de Palmer et al. (93) ne définit pas de seuil à partir duquel le risque CV augmente, à cause de l'absence de données fiables. Elle trouve le seuil limite de 1.78 mmol/l (5.50 mg/dl) à partir duquel toute cause de mortalité augmente. Ce seuil est très élevé par rapport aux résultats de notre revue systématique (situé entre 1.25 et 1.50 mmol/l ou 3.87 et 4.64 mg/dl) pour l'outcome de la mortalité. Cela est dû, probablement, au fait que la revue de Palmer et

al. inclut aussi les patients dialysés, population pour laquelle le risque de toute cause de mortalité augmente seulement à partir d'une phosphatémie plus élevée (114-117). En effet, seulement 8990 individus sont en traitement conservateur, par rapport aux 316'881 qui nécessitent d'une épuration extra-rénale par HD ou DP (93). L'étude de Da et al. (119) ne définit pas de seuil limite de phosphatémie à partir duquel toute cause de mortalité augmente.

Finalement, Da et al. (119) montrent que l'association entre la phosphatémie et toute cause de mortalité est modifiée par la tension artérielle systolique. Les patients avec une tension artérielle systolique supérieure à 140 mmHg ont un risque accru de MCV de 35% (HR, 1.35; 95% CI: [1.18-1.55]; $p < 0.05$). Notre revue systématique montre aussi que d'autres facteurs de confusion modifient cette association, comme par exemple le sexe (95) et le diabète (95).

7.3. Discussion des résultats de la revue narrative et mise en perspective

7.3.1. Priorités concernant le phosphore et rôle des diététiciens(nes)

Selon les résultats de notre revue systématique, le risque CV et de mortalité chez la population IRC de stade 1 à 5 augmente déjà avec une phosphatémie située entre 1.20 et 1.62 mmol/l (3.72 à 5.01 mg/dl). Ces données suggèrent deux choses: premièrement, que la rétention du P est déjà présente aux stades précoces de l'IRC, stades 2 et 3 (66,70); deuxièmement, qu'une phosphatémie élevée mais encore située dans les normes laboratoires, c'est à dire inférieure à 1.45 mmol/l ou 4.49 mg/dl (65), constitue déjà un facteur de risque. Une prise en charge nutritionnelle concernant le P serait donc déjà nécessaire en traitement conservateur de l'IRC pour retarder la survenue de l'hyperphosphatémie. Toutefois, le rôle des diététiciens dans la prise en charge de celle-ci et les priorités nutritionnelles concernant le P doivent être clarifiés.

- **Restriction des apports alimentaires en phosphore**

Pour traiter une hyperphosphatémie déjà avérée, les différentes sociétés savantes recommandent une restriction des apports en P à partir du stade 3 de l'IRC (10,12-15). Cette mesure découle du postulat que la phosphatémie dépend directement des apports alimentaires du patient. Ce raisonnement demeure d'actualité chez la population dialysée (1) mais se révèle erroné chez les patients IRC en traitement conservateur selon les études récentes (1,108). Ces résultats sont en partie expliqués par l'existence de facteurs de confusions (110), qui rendent la mesure de l'impact réel des apports alimentaires sur la phosphatémie difficilement réalisable. Par exemple, nous savons aujourd'hui que la phosphatémie varie durant la journée (109-110). Sa valeur diffère donc selon le moment où elle est mesurée, indépendamment des apports alimentaires en P (109-110). Ainsi, il est important de prendre en considération cette variation circadienne lors du suivi dans le temps de la phosphatémie d'un patient.

D'autres études observationnelles chez la population générale ont néanmoins trouvé une association entre l'apport en P et la phosphatémie, plus spécifiquement en ce qui concerne le P inorganique comme additif dans les aliments industriels (120-121). Finalement, la discussion concernant l'utilité ou pas d'une restriction du P alimentaire chez les patients souffrants d'IRC en traitement conservateur reste ouverte. Un positionnement clair est à ce jour impossible pour nous, au vu des controverses des études sur le sujet. Nous sommes cependant d'avis qu'une attention plus particulière devrait être portée à la source de P consommée, déterminant la biodisponibilité de celui-ci.

- **Biodisponibilité du phosphore**

En 2012, en Suisse, 1500 mg/j de P en moyenne étaient consommés via les laitages, la viande (surtout abats et charcuteries), le fromage, le poisson, les fruits de mer, les fruits oléagineux et les sodas (60). La répartition des apports en P selon le type de P (organique ou inorganique) n'est pas mentionnée dans le Sixième rapport sur la nutrition (60). Cependant, les aliments sources mentionnés ci-dessus indiquent que la population suisse consomme majoritairement du P organique d'origine animale et inorganique sous forme d'additifs (principalement charcuteries, fromages et sodas). La consommation de denrées alimentaires contenant des additifs est probablement en hausse depuis ces dernières années, ce qui peut induire une sous-estimation des apports en P. Par ailleurs, il demeure encore difficile de comptabiliser les apports en P inorganique en raison d'un étiquetage nutritionnel peu clair.

La biodisponibilité du P ingéré est également un facteur de confusion important évoqué, pouvant influencer davantage la phosphatémie que la quantité de P dans les aliments (109-112). Cette perspective est d'ailleurs intégrée dans la nouvelle version des *guidelines* KDIGO, parue en juin 2017. En plus de limiter les apports alimentaires en P, il est raisonnable de prendre en compte la source de P (ex: animal, végétal, additifs) lorsque des conseils nutritionnels doivent être donnés (pas de grade de recommandation) (122) (traduction libre).

Le P organique végétal possède une biodisponibilité plus faible que celui d'origine animale ou inorganique (56). La consommation d'aliments protéiques végétaux et sources de P permettrait d'agir sur la phosphatémie. En effet, en dépit de la teneur en P élevée de certains végétaux, le taux d'absorption intestinal de P par gramme de protéine végétale est inférieur à celui par gramme de protéine animale (7). C'est pourquoi, une alimentation végétarienne serait recommandée selon les résultats de certaines études récentes (110-112).

Les auteurs de ces études demeurent cependant très vagues concernant l'alimentation dite "végétarienne" prescrite aux patients durant l'étude. Moe et al (112) ont plus particulièrement mis en lumière une diminution de la phosphatémie et du taux de FGF-23 circulant avec une alimentation à base de protéines végétales versus animales. Selon ces résultats, seule la source protéique (animale ou végétale) importe, ce qui indique que les conseils alimentaires devraient tendre vers une alimentation végétalienne plutôt que végétarienne. Cependant, les aliments protéiques industriels d'origine végétale peuvent aussi contenir des additifs à base de P inorganique, ce qui complexifie encore la problématique du choix des aliments. Paradoxalement, en raison du risque élevé d'hyperkaliémie, la consommation de végétaux (fruits, légumes, céréales complètes et légumineuses) devrait toutefois être limitée chez la population IRC (123).

Les diététiciens(nes) doivent donc guider et conseiller les patients dans le choix d'aliments adaptés, en tenant compte à la fois de leurs habitudes alimentaires, de la biodisponibilité du P consommé et des problématiques concomitantes à l'hyperphosphatémie, telle que l'hyperkaliémie. La consommation de préparations et d'aliments contenant des additifs avec du P (inorganique) devrait être limitée le plus possible (79,110). Par ailleurs, ces denrées sont peu intéressantes d'un point de vue nutritionnel, car elles contiennent souvent une importante quantité de matières grasses de moindre qualité et/ou de sucre. Encourager les patients à diminuer ou à limiter leur consommation de ces préparations pourrait permettre: d'une part, de diminuer leur phosphatémie; d'autre part, d'améliorer leur profil lipidique. Ceci pourrait, hypothétiquement, avoir un effet bénéfique indirecte sur le risque CV et/ou de mortalité.

- **Phosphore et apport en protéines**

Les adaptations alimentaires proposées pour traiter l'hyperphosphatémie doivent aussi permettre de maintenir un apport protéique suffisant, afin de ne pas induire de dénutrition protéique (10,12-15). Pour cela, le rapport entre la teneur en P (mg) et la teneur en protéines (g) proposé par les *guidelines* K/DOQI (12) est intéressant. D'une part, il est indépendant de la portion et focalise l'attention sur le P et les protéines en même temps et, d'autre part, il peut permettre de diminuer la consommation d'aliments riches en P mais pauvres en protéines.

En 2015, D'Alessandro et al. ont créé la "pyramide du phosphore" (traduction libre) (cf. annexe 3) pour l'éducation nutritionnelle des patients souffrant d'IRC et d'hyperphosphatémie (123). L'utilisation de cet outil a pour principal objectif d'aider les patients à identifier les sources de P afin qu'ils puissent effectuer des choix judicieux d'aliments à consommer et ce, sans connaître par cœur leur teneur en P (123). Cette approche pourrait, dans un deuxième temps, améliorer la compliance des patients aux adaptations alimentaires (123).

La pyramide est composée de six étages, établis en fonction de la fréquence de consommation recommandée des aliments. Cette dernière tient compte pour chaque aliment de la teneur en P pour 100 g, du rapport entre P (mg) et protéines (g) et de la biodisponibilité du P. La consommation des aliments situés à la base de la pyramide n'est pas restreinte, alors que ceux situés au sommet sont à limiter autant que possible. Ce message est renforcé visuellement par la couleur avec laquelle les étages sont colorés, débutant par une base verte et terminant par un sommet rouge.

Selon nous, cet outil est intéressant d'un point de vue théorique. Cependant, cette pyramide a été créée à partir des habitudes alimentaires italiennes, qui diffèrent de celles de la population suisse. C'est pourquoi, nous sommes d'avis que les fréquences de consommation des aliments doivent être personnalisées et adaptées selon les habitudes alimentaires du patient. Le suivi nutritionnel d'un patient IRC devrait être effectué par un(e) diététicien(ne) formé(e) en néphrologie, afin de limiter le risque de dénutrition protéique et de carences alimentaires induites (ex: calcium) par des conseils alimentaires inadaptés.

- **Chélateurs de phosphore**

L'utilisation de chélateurs de P est recommandée dans tous les *guidelines* analysés, à l'exception de celui de l'ESPEN (15), pour traiter l'hyperphosphatémie. L'efficacité de ces médicaments sur la phosphatémie ainsi que sur le risque CV et de mortalité, a été prouvée chez les personnes dialysées (78-79). Cependant, les études récentes montrent une controverse concernant l'utilisation de chélateurs chez la population IRC en traitement conservateur.

Les études conduites sur ce sujet et dans cette population sont peu nombreuses et les résultats obtenus sont hétérogènes. Les chélateurs de P non calciques, et en particulier le sévélamer, sont associés à une diminution du risque de mortalité chez les patients IRC aux stades 3 à 5 (78,113). En revanche, l'attention est principalement portée sur les chélateurs de P à base de calcium dans les guides de recommandations (cf. tableau 5). Ceci résulte probablement du fait que les chélateurs non calciques n'étaient pas ou peu connus avant la création de certains *guidelines*.

Selon les études récentes, l'utilisation de chélateurs de P chez les personnes souffrant d'IRC en traitement conservateur n'est pas recommandée, en raison d'un manque de résultats probants concernant le rapport bénéfices/risque de leur utilisation (113). Le choix de la

prescription de ces médicaments chez la population pré-dialytique revient au néphrologue. Toutefois, nous partageons l'avis de Vervloet et al. (110) selon lequel l'utilisation de chélateurs de P en traitement conservateur ne devrait être envisagée que si les adaptations alimentaires sont insuffisantes pour diminuer la phosphatémie.

Le degré de compliance aux chélateurs est faible (environ 50%) (87). Selon nous, notre principal rôle en tant que diététiciens(nes) est d'améliorer la compliance à ces médicaments. Pour atteindre ce but, il nous semble important de travailler en équipe interprofessionnelle. Ceci nous permet à la fois de bénéficier d'une vision globale du patient ainsi que de son traitement, et de lui transmettre un message commun concernant la prise des chélateurs. Ensuite, il est crucial de discuter avec le patient de cette problématique, lors des consultations ambulatoires individuelles en mobilisant des stratégies d'éducation thérapeutique, telle que de travailler sur les étapes du changement selon le modèle transthéorique de Prochaska et Di Clemente, par exemple (124).

7.3.2. Analyse de la brochure sur le phosphore

Au début de l'année 2017, le Groupe Romand des Diététiciens de Néphrologie de l'Association Suisse des Diététiciens (GRDN) a actualisé sa brochure sur le P. Le but de ce document est de bénéficier d'un consensus romand sur le sujet. Selon la volonté du groupe de travail, le contenu doit être systématiquement adapté et explicité au patient par un(e) diététicien(ne) et la brochure ne doit pas être distribuée telle quelle. Cet outil est utilisé dans de nombreux hôpitaux et cabinets de Suisse romande. C'est pourquoi, nous souhaitons analyser son contenu à la lumière des résultats obtenus via notre revue narrative. La brochure présentée en annexe 4 est la version de travail finalisée. Celle-ci n'a pas encore été imprimée et n'est donc pas encore disponible pour l'ensemble des diététiciens(nes).

Cet outil présente la teneur en P des aliments à l'aide de losanges. Un demi losange et un losange entier correspondent respectivement à 50 et 100 mg de P pour 100g d'aliment ou une portion habituellement consommée (ex: 30 g de fromage à pâte dure). Cette représentation visuelle de la teneur permet de remarquer facilement les aliments les plus riches en ce micronutriment. La quantité de P conseillée est exprimée en nombre de losanges par jour (ex: huit losanges par jour = 800 mg/j de P). La volonté de restreindre les apports en P est sous-jacente, mais aucune fourchette d'apports n'est mentionnée, probablement en l'absence de consensus des sociétés savantes ou pour simplifier le message face au patient. Les apports quotidiens en P peuvent donc être personnalisés pour chaque patient, selon appréciation du diététicien.

La brochure présente sept catégories d'aliments source de P: viandes, charcuteries, poissons et fruits de mer, fromages, produits laitiers, pain, céréales et pommes de terre, protéines végétales tels que soja et légumineuses, divers (fruits à coque et/ou oléagineux, aliments gras et/ou sucrés ou salés) et boissons. Pour chaque catégorie, les aliments sont classés selon leur teneur en P, du moins riche au plus riche en cet élément, à l'aide des losanges. Selon nos résultats, il semble davantage d'actualité de s'intéresser à la biodisponibilité du P plutôt qu'à la teneur en P des aliments.

Dans la brochure, l'accent est mis sur les additifs, sources principales de P inorganique dans les denrées alimentaires. Une liste non exhaustive des principaux additifs contenant du P est d'ailleurs présente en dernière page de la brochure. La mise en couleur des aliments contenant ou susceptibles de contenir des additifs à base de P nous semble particulièrement intéressante. Ceci permet de sensibiliser les patients aux aliments sources de P inorganique

et de les conseiller sur les aliments à privilégier. L'attention particulière portée aux additifs ainsi qu'à leurs aliments sources est tout à fait pertinente, car limiter les apports en P inorganique est l'une des principales mesures recommandée mise en lumière par les résultats de notre recherche.

Certaines études récentes recommandent de privilégier les aliments protéiques végétaux, source de P organique végétal dont la biodisponibilité est beaucoup plus faible que celle du P inorganique (56,110-112). Aucune information écrite à ce sujet n'est donnée dans la brochure. Selon l'intérêt du patient pour la problématique de l'hyperphosphatémie, le rôle de la différence de biodisponibilité du P dans le contrôle de la phosphatémie pourrait être expliqué par le diététicien.

La dernière page de la brochure fait mention des chélateurs de P et plus spécifiquement de leur rôle ainsi que de leur posologie. Nos résultats de recherche indiquent que l'utilisation de ces médicaments est controversée chez les patients IRC en traitement conservateur (75, 78,113). Chez la population dialysée, en revanche, leurs effets bénéfiques sur la phosphatémie ainsi que sur le risque CV et de mortalité ont été clairement démontrés (78-79). Cette brochure étant utilisée à la fois avec la population IRC en traitement conservateur et celle dialysée, la mention des chélateurs de P est adaptée. De plus, les chélateurs de P sont parfois déjà prescrits en traitement conservateur.

L'un des points intéressants trouvés via notre revue narrative est l'utilisation du rapport teneur en P (mg) / teneur en protéines (g) proposé pour garantir un apport protéique suffisant, malgré une limitation des apports en P (12,123). Cette mesure permettrait d'évaluer l'intérêt des aliments protéiques en fonction de leur teneur en P, ce qui pourrait s'avérer particulièrement utile chez des patients IRC dénutris ou à risque nutritionnel. Un document complémentaire à la brochure contenant une classification des aliments protéiques selon leur rapport P (mg) / protéines (g) pourrait donc être créé et utilisé avec des patients dénutris ou à risque nutritionnel.

La nouvelle version de la brochure sur le P créée par le GRDN est un document dont le contenu est exhaustif et basé sur des données actuelles. Cet outil permet de personnaliser les apports en P en fonction des habitudes alimentaires du patient. La problématique de la biodisponibilité du P et plus spécifiquement celle du P inorganique présent dans certains additifs alimentaires est prise en considération.

Ce nouveau document souligne l'importance du choix des aliments source de P, en fonction de la teneur et de la biodisponibilité de ce micronutriment. Les informations données concernant les chélateurs de P constituent à la fois une limite de personnalisation et une force de cette brochure. Enfin, l'amélioration principale que nous proposons est celle d'inclure des données concernant le rapport P (mg) / protéines (g) des aliments, pouvant s'avérer utiles pour conseiller des patients IRC dénutris ou à risque nutritionnel sur les aliments protéiques à privilégier.

7.4. Réponses aux hypothèses de départ

- **Hypothèse en lien avec la QdR n°1:** Il existe un seuil de phosphatémie à partir duquel une intervention nutritionnelle concernant les apports en P serait nécessaire pour limiter le risque CV et/ou de mortalité chez la population IRC en traitement conservateur.

Selon les résultats de notre revue systématique, le risque CV et de mortalité chez la population IRC de stade 1 à 5 augmente déjà avec une phosphatémie située entre 1.20 et 1.62 mmol/l

(3.72 et 5.01 mg/dl). Ces données suggèrent que, d'une part, la rétention du P est déjà présente aux stades précoces de l'IRC (66,70) et que, d'autre part, une phosphatémie élevée mais encore dans les normes, soit à 1.45 mmol/l ou 4.49 mg/dl (65), constitue déjà un facteur de risque. Une prise en charge nutritionnelle concernant le P serait donc nécessaire bien avant la dialyse, déjà en traitement conservateur de l'IRC.

- **Hypothèse en lien avec la QdR n°2:** La restriction des apports en P n'est pas le seul moyen à disposition des diététiciens pour diminuer le risque CV et/ou de mortalité chez la population IRC en traitement conservateur.

Selon les dernières recommandations de l'organisation KDIGO (122), la restriction des apports alimentaires en P demeure d'actualité, mais le bénéfice de cette mesure sur la phosphatémie est soumis à controverses dans les études récentes. Limiter simplement la consommation d'aliments riches en P est insuffisante. A ce jour, il semble plus important de s'intéresser à la biodisponibilité du P, plutôt qu'à la quantité contenue dans les aliments consommés par les patients.

Ainsi, la consommation de sodas et de préparations industrielles riches en additifs de P devrait être limitée au maximum. Substituer les aliments protéiques d'origine animale par ceux d'origine végétale peut également constituer une aide pour diminuer la phosphatémie. Cependant, le risque d'hyperkaliémie en lien avec une consommation excessive de certains aliments végétaux (céréales et légumineuses) est réel chez la population IRC.

De plus, l'utilisation du rapport teneur en P (mg) / teneur en protéines (g) des aliments permettrait de diminuer la consommation d'aliments riches en P (additifs en particulier) mais pauvres en protéines. Ceci dans le but de limiter le risque de dénutrition protéique associé à une restriction trop importante des apports en P. Par conséquent, conseiller les patients sur un choix judicieux d'aliments est indispensable pour agir sur leur phosphatémie. L'éducation thérapeutique, et plus particulièrement nutritionnelle, est donc cruciale pour optimiser la compliance des patients aux adaptations alimentaires.

Finalement, nous ne pouvons que partiellement répondre à notre seconde hypothèse de recherche. En effet, bien que les diététiciens(nes) disposent des différents moyens mentionnés ci-dessus pour diminuer la phosphatémie, le bénéfice réel de cette diminution sur le risque CV et/ou de mortalité demeure à ce jour encore non prouvé chez la population IRC en traitement conservateur.

7.5. Limites, biais et points forts du travail

Les limites et les biais liés aux études de notre revue systématique ont déjà été énumérés lors de l'analyse de la qualité (point 7.2.1.). Par exemple, l'absence de consensus concernant le choix des formules pour établir le DFG ainsi que leur manque de précision représentent un biais indirect des études incluses. L'une des limites est la mesure de la phosphatémie à une seule reprise dans toutes les études.

La limite la plus importante de notre travail de Bachelor est l'absence de RCT récents, établissant un lien de causalité entre la phosphatémie et les outcomes recherchés ou qui puissent démontrer l'efficacité des interventions nutritionnelles sur la phosphatémie. Quelques études récentes, faisant partie de nos deux revues, soulignent également l'absence de RCT sur le sujet (119,125-126).

Le point faible de notre travail de Bachelor est le suivant: nous sommes parties du postulat que la phosphatémie est uniquement représentative des apports alimentaires en P. Cette supposition s'est révélée incertaine et même peut-être fausse durant la phase de recherche et la rédaction. À cause de cela, notre QdR n°2 ne découle pas directement de la QdR n°1, ce qui nous semblait évident avant nos recherches. Néanmoins, il aurait été impossible de réaliser une revue systématique qui avait comme exposition les apports en P au lieu de la phosphatémie pour les raisons suivantes:

1. l'absence de RCT et le manque d'études longitudinales ayant comme exposition les apports en P,
2. les apports restent une mesure estimée et difficilement mesurables de manière exacte,
3. une étude obligeant sa population à ingérer une quantité trop importante ou trop restreinte de P par jour ne respecte pas l'éthique. Les études qui se rapprochent le plus d'une observation des apports en P sont celles mesurant l'excrétion urinaire de ce micronutriment. A noter que ces études se basent néanmoins sur une seule mesure d'excrétion de P urinaire sur 24 heures. Ceci qui n'est pas du tout représentatif ni transposable à d'autres jours, car les apports, et par conséquent, l'excrétion peuvent varier d'un jour à l'autre.

De plus, nous avons focalisé notre attention sur l'hyperphosphatémie uniquement. Par choix, nous avons décidé de ne pas approfondir les nombreuses problématiques associées à l'IRC ainsi qu'à leurs interactions, ce qui pourrait aussi constituer une limite supplémentaire de ce travail.

Les points forts de ce travail sont la rigueur méthodologique et, en même temps, la capacité de remise en question et la flexibilité dont nous avons fait preuve. Cette dernière a été indispensable pour l'interprétation des résultats obtenus, tout en restant objectives. Enfin, la transposition de nos résultats de recherches scientifiques en conseils utiles et concrets pour la pratique clinique des diététiciens(nes) constitue la principale force de notre travail de Bachelor.

8. Perspectives

8.1. Recommandations pour la pratique

L'insuffisance rénale chronique est une pathologie complexe entraînant de nombreuses complications métaboliques, dont l'hyperphosphatémie. Pour optimiser sa prise en charge, le travail en équipe interprofessionnelle est indispensable. Néphrologues, médecins traitants et diététiciens(nes) doivent connaître le rôle ainsi que le domaine d'expertise de chaque professionnel. Les pharmaciens représentent également d'éventuels partenaires de par leur excellente connaissance de la composition et de la posologie des chélateurs. Plus spécifiquement, la classification de l'IRC, les conséquences et implications cliniques de l'hyperphosphatémie ainsi que le mécanisme d'action des chélateurs doivent être connus des diététiciens travaillant avec des patients souffrant d'IRC.

Nos résultats de recherche indiquent que le risque CV et de mortalité augmente déjà avec une phosphatémie située dans les normes ou légèrement supérieure à celles-ci chez la population IRC en traitement conservateur (cf. point 6.1.). Par conséquent, il est indispensable de suivre l'évolution de la phosphatémie dès les stades précoces de l'IRC (Stade 1-2). Un meilleur système de dépistage de l'IRC serait nécessaire pour prévenir ou retarder les complications associées, telle que l'hyperphosphatémie (18). Concernant cette dernière, une prise en charge nutritionnelle devrait déjà commencer au début de l'IRC.

La phosphatémie possède un rythme circadien et la différence entre la valeur maximale et minimale peut atteindre jusqu'à 0.32 mmol/l (0.99 mg/dl) (61). Pour effectuer le suivi de la phosphatémie dans le temps et donner des conseils alimentaires adaptés, il est nécessaire de tenir compte de cette variation. De plus, la phosphatémie devrait toujours être mesurée au même moment de la journée chez les patients, afin de pouvoir comparer précisément les valeurs.

Les adaptations alimentaires proposées pour gérer la phosphatémie doivent tenir compte des habitudes alimentaires du patient, de la teneur en P des aliments et plus particulièrement de la biodisponibilité de cet élément (79,109-110). Par conséquent, l'apport en P inorganique contenu dans certains additifs doit être limité au maximum. Le rapport de teneur en P (mg) / protéines (g) peut être un moyen de garantir un apport protéique suffisant tout en limitant ceux en P chez des patients IRC dénutris ou à risque nutritionnel. La pyramide du phosphore créée par D'Alessandro et al. (123) peut être un outil aidant pour l'éducation nutritionnelle des patients concernant le P. Toutefois, son contenu doit être explicité et adapté au patient, car il est difficilement applicable tel quel.

Ainsi, pour optimiser la compliance aux adaptations alimentaires des compétences en éducation thérapeutique, une bonne connaissance des habitudes alimentaires des patients ainsi que des aliments source de P est donc indispensable. De plus, la prise en charge nutritionnelle concernant le P doit être individualisée et aucune alimentation limitée en P ne devrait être prescrite d'office à un patient IRC.

Selon Zoccali et al. (75), les résultats de l'étude en cours COMBINE (*CKD Optimal Management with Binders and Nicotinamide*.) devraient éclaircir la situation concernant l'effet des traitements médicamenteux de l'hyperphosphatémie. Cette étude associe l'utilisation de chélateurs de P à celle de nicotinamide (inhibiteur de l'absorption intestinale du P). Le but est de déterminer, d'une part, si cette association médicamenteuse induit une réduction de la phosphatémie ainsi que du taux circulant de FGF-23 et, d'autre part, si une diminution effective

de la phosphatémie diminue les dommages cardiovasculaires et rénaux associés. Ces résultats devraient aussi permettre aux diététiciens(nes) de se positionner au sujet des traitements médicamenteux de l'hyperphosphatémie.

Selon nous, la prescription d'un chélateur de P par le néphrologue ne devrait être envisagée que si les adaptations alimentaires mises en place en monothérapie ne suffisent pas à contrôler la phosphatémie (110). Dans ce cas, le diététicien devra surveiller et optimiser la compliance à ces médicaments, en donnant aux patients des astuces et des conseils concrets.

8.2. Recommandations pour la recherche

La phosphatémie est influencée par les apports alimentaires, mais pas uniquement. D'autres facteurs, tels que les hormones sexuelles ou l'échange d'ions phosphate entre les compartiments intra et extracellulaires, semblent également participer à la régulation du P sérique (26,101). Leurs mécanismes d'actions en lien avec le P demeurent peu clairs à ce jour. Des études sont nécessaires pour: comprendre ces mécanismes ainsi que l'impact de ces autres facteurs et des apports alimentaires en P sur la phosphatémie chez les patients IRC en traitement conservateur (101). En tant que diététicien(ne), cela nous permettrait de déterminer si les adaptations alimentaires sont finalement utiles ou non pour le contrôler la phosphatémie chez cette population en particulier.

Parallèlement à cela, il est important de d'établir quel est l'effet du contrôle de la phosphatémie, par des mesures nutritionnelles et/ou médicamenteuses (chélateurs et inhibiteurs de l'absorption intestinale du P), sur la mortalité, le risque CV et sur la qualité de vie des patients IRC souffrant de troubles minéraux osseux (126). Pour cela, la conduite de RCT sur un large échantillon de sujets est indispensable (101,126).

9. Conclusion

L'insuffisance rénale chronique est une pathologie complexe entraînant de nombreuses complications métaboliques, dont l'hyperphosphatémie. Chez la population IRC en traitement conservateur, le risque CV et de mortalité augmente déjà avec une phosphatémie située entre 1.20 et 1.62 mmol/l (3.72 à 5.01 mg/dl) et une phosphatémie élevée, mais encore située dans les normes laboratoires (<1.45 mmol/l ou 4.49 mg/dl), constitue déjà un facteur de risque. Une prise en charge nutritionnelle concernant le P serait donc nécessaire en traitement conservateur de l'IRC déjà.

L'hyperphosphatémie est une problématique complexe nécessitant une prise en charge pluridisciplinaire et des compétences solides en éducation thérapeutique. La gestion nutritionnelle de la phosphatémie chez les patients IRC en traitement conservateur repose sur les *guidelines*, les études récentes ainsi que l'expérience du terrain. Bien qu'il n'existe actuellement pas de consensus des sociétés savantes, les diététiciens(nes) ont un rôle important à jouer dans l'éducation nutritionnelle des patients et l'amélioration de la compliance aux adaptations alimentaires ainsi qu'à la prise de chélateurs du P.

Deux questions importantes demeurent toutefois sans réponse à ce jour: Quel est le degré d'impact des apports alimentaires en P sur la phosphatémie? Diminuer la phosphatémie permet-il de diminuer le risque CV et/ou d'améliorer la survie des patients IRC en traitement conservateur ? Pour répondre à ces questions, des RCT étudiant l'effet des apports alimentaires sur la phosphatémie et l'impact d'une diminution de celle-ci grâce à des mesures nutritionnelles et/ou à des médicaments sont nécessaires.

10. Remerciements

Nous remercions sincèrement notre directeur de travail de Bachelor, Monsieur Eliséo Montanini, pour sa disponibilité et ses précieux conseils. Il a été très agréable de travailler sous sa supervision.

De plus, nous adressons nos remerciements à Madame Nadia Ammor, co-responsable du GRDN, pour sa future participation en tant que membre du jury.

Finalement, nous tenons aussi à remercier toutes les personnes qui nous ont apporté leur soutien et leurs encouragements tout au long de l'élaboration de ce travail de Bachelor.

11. Références bibliographiques

- (1) Nadkarni GN, Uribarri J. Phosphorus and the kidney: What is known and what is needed. *Adv Nutr.* 2014;5(1):98-103.
- (2) Organisation Mondiale de la Santé. Maladies cardiovasculaires [En ligne]. [Consulté le 4 juin 2017]. Disponible: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/fr/>
- (3) Office Fédéral de la Statistique. Mortalité, causes de décès [En ligne]. [Consulté le 4 juin 2017]. Disponible: <https://www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiques/sante/etat-sante/mortalite-causes-deces.html>
- (4) Liu M, Li X-C, Lu L, Cao Y, Sun R-R, Chen S, et al. Cardiovascular disease and its relationship with chronic kidney disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(19):2918-2826.
- (5) Segall L, Nistor I, Covic A. Heart failure in patients with chronic kidney disease: a systematic integrative review. *Biomed Res Int.* 2014. doi:10.1155/2014/937398
- (6) Chiroli S, Mattin C, Belozeroff V, Perrault L, Mitchell D, Gioni I. Impact of mineral and bone disorder on healthcare resource use and associated costs in the European Fresenius medical care dialysis population: a retrospective cohort study. *BMC Nephrol.* 2012;13:140. doi:10.1186/1471-2369-13-140
- (7) Kalantar-Zadeh K, Gutekunst L, Mehrotra R, Kovesdy CP, Bross R, Shinaberger CS, et al. Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(3):519-30.
- (8) Noori N, Sims JJ, Kopple JD, Shah A, Colman S, Shinaberger CS, et al. Organic and inorganic dietary phosphorus and its management in chronic kidney disease. *Iran J Kidney Dis.* 2010;4(2):89-100.
- (9) Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2013;3(1):1-163.
- (10) Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO 2009 clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int.* 2009;76(suppl 113).
- (11) Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in Chronic Renal Failure [En ligne]. 2000 [consulté le 15 juin 2017]. Disponible: <https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/kdoqi2000nutritiongl.pdf>
- (12) National Kidney Foundation - Kidney Disease Outcomes Quality. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in Chronic Kidney Disease. *AJKD.* 2003;42(4):1-206.
- (13) Association of Nutrition and Dietetics. Chronic Kidney Disease evidence-based nutrition practice guidelines [En ligne]. 2012 [consulté le 3 juillet 2017]. Disponible: <http://www.eatrightwashington.org/docs/convention/2012/Handouts/Pavlinac%20-%20handout%202012.pdf>

- (14) European Dialysis and Transplant Nurses Association / European Renal Care Association. European guidelines for the nutritional care of adult renal patients: dietitians special interest group [En ligne]. 2002 [consulté le 3 juillet 2017]. Disponible: http://www.spitalmures.ro/_files/protocoale_terapeutice/nefrologie/diet_dietguid.pdf
- (15) ESPEN The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. Expert Working Group report on nutrition in adult patients with renal insufficiency (part 1 of 2). *Clinical Nutrition*. 2000;19(3):197-207.
- (16) Marieb E, Hoehn K. Anatomie et physiologie humaines. 8e éd. Paris: Pearson Education France; 2010.
- (17) Dussol B. Méthodes d'exploration de la fonction rénale : intérêt et limites des formules permettant d'estimer la fonction rénale. *Immuno-analyse et biologie spécialisée*. 2011; 26:6-12.
- (18) Zang Q-L, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: Systematic review. *BMC Public Health*. 2008;8(117):1-13.
- (19) Burnier M. Les enjeux de l'insuffisance rénale chronique en 2015 [En ligne]. [Consulté le 5 juin 2017]. Disponible: http://www.ecolelasource.ch/wp-content/uploads/stories/articles_attachement/actualites/M_Burnier_Presentation_27octobre.pdf
- (20) Nitsch D, Dietrich D, von Eckardstein A, Gaspoz J-M, Downs S, Leuenberger P et al. Prevalence of renal impairment and its association with cardiovascular risk factors in a general population: results of the Swiss SAPALDIA study. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:935-944.
- (21) Hill N, Fatoba S, Jason L, Oke J, Hirst J, O'Callaghan C et al. Global prevalence of chronic kidney disease – A systematic review and meta-analysis. *Plos one*. 2016:1-18.
- (22) Brück K, Stel V, Gambaro G, Hallan S, Völzke H, Ärnlöv J et al. CKD Prevalence varies across the european general population. *J Am Soc Nephrol*. 2015;27:1-13.
- (23) National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Kidney disease statistics for the United States [En ligne]. 2016 [consulté le 7 juin 2017]. Disponible: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/health-statistics/kidney-disease>
- (24) Public Health England. Chronic kidney disease prevalence model [En ligne]. 2014 [consulté le 7 juin 2017]. Disponible: <https://www.renalreg.org/wp-content/uploads/2014/10/CKD-prevalence-final.pdf>
- (25) Réseau Epidémiologique et Information en Néphrologie. Rapport annuel 2015 [En ligne]. 2015 [consulté le 9 juin 2017]. Disponible: <https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport-rein-2015.pdf>
- (26) Martín M, Valls J, Betriu A, Fernández E, Valdivielso JM. Association of serum phosphorus with subclinical atherosclerosis in chronic kidney disease. Sex makes a difference. *Atherosclerosis*. 2015;241(1):264-270.

- (27) Martin P-Y. L'insuffisance rénale chronique est-elle sous-estimée dans la population générale ? [Podcast audio]. Genève: Articular Presenter, 2009 [consulté le 9 juin 2017]. Disponible: http://titan.medhyg.ch/mh/formation/colloques-mardi/P-Y_Martin_090113/
- (28) European Society of Cardiology. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). European Heart Journal. 2012;(33):1635-1701.
- (29) Jungers P, Joly D, Man NK, Legendre C. L'insuffisance rénale chronique: prévention et traitement. 4e éd. Paris: Lavoisier; 2011.
- (30) Academy of Nutrition and Dietetics. Chronic Kidney Disease evidence-based nutrition practice guidelines [En ligne]. 2010 [consulté le 15 juin 2017]. Disponible: <http://www.eatrightwashington.org/docs/convention/2012/Handouts/Pavlinac%20-%20handout%202012.pdf>
- (31) Dietitians Association of Australia. Evidence Based Practice Guidelines for the Nutritional Management of Chronic Kidney Disease [En ligne]. 2006 [consulté le 15 juin 2017]. Disponible: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1747-0080.2006.00100.x/epdf>
- (32) Quevauvilliers J. Dictionnaire médical. 6e éd. Issy les Moulineaux: Elsevier Masson; 2009.
- (33) Jan F. Cardiologie: réussir les épreuves nationales classantes. Issy les Moulineaux: Elsevier Masson; 2005.
- (34) Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. European Heart Journal. 2014;35(42):2950-2959.
- (35) Castaigne A, Scherrer-Crosbie M. Cardiologie. 2e éd. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2004.
- (36) OMS | Questions-réponses l'hypertension artérielle [En ligne]. WHO. [Consulté le 4 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/features/qa/82/fr/index.html>
- (37) Rutherford JD. Cardiology Core Curriculum: A problem-based approach. London: BMJ Books; 2003.
- (38) Ennezat PV, directeur. Cardiologie et pathologies vasculaires. Paris: Med-Line; 2007.
- (39) Biller J. Practical Neurology. Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
- (40) Belda-Lois J-M, Mena-del Horno S, Bermejo-Bosch I, Moreno JC, Pons JL, Farina D, et al. Rehabilitation of gait after stroke: a review towards a top-down approach. Journal of Neuro Engineering and Rehabilitation. 2011;8(66). doi : 10.1186/1743-0003-8-66
- (41) Maladie coronarienne (athérosclérose) – Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa [En ligne]. [Consulté le 14 juin 2017]. Disponible sur: <https://www.ottawaheart.ca/fr/maladie-du-coeur/maladie-coronarienne-athérosclérose>

- (42) Keta A. Insuffisance cardiaque chronique. Hôpitaux universitaires de Genève. 2013 [Internet]. [Consulté le 14 juin 2017]. Disponible: http://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/documents/infos_soignants/insuffisance_cardiaque_chronique_arce.pdf
- (43) Stewart J, Manmathan G, Wilkinson P. Primary prevention of cardiovascular disease: A review of contemporary guidance and literature [En ligne]. 2017 [consulté le 17 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5331469/>
- (44) Vuille C, Mach F, directeurs. Prévention cardiovasculaire à l'usage des praticiens. Chêne-Bourg: Médecine et Hygiène; 2009.
- (45) Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation*. 2007;116(1):85-97.
- (46) Johnson DW, Craven A-M, Isbel NM. Modification of cardiovascular risk in hemodialysis patients: an evidence-based review. *Hemodial Int*. 2007;11(1):1-14.
- (47) Bonomini M, Del Vecchio L, Sirolli V, Locatelli F. New Treatment Approaches for the Anemia of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(1):133-142.
- (48) Benz K, Varga I, Neureiter D, Campean V, Daniel C, Heim C, et al. Vascular inflammation and media calcification are already present in early stages of chronic kidney disease. *Cardiovascular Pathology*. 2017;27:57-67.
- (49) D'Marco L, Bellasi A, Raggi P. Cardiovascular Biomarkers in Chronic Kidney Disease: State of Current Research and Clinical Applicability. *Disease Markers*. 2015;2015:e586569.
- (50) Cocchiara G, Fazzotta S, Palumbo VD, Damiano G, Cajozzo M, Maione C, et al. The medical and surgical treatment in secondary and tertiary hyperparathyroidism. Review. *Clin Ter*. 2017;168(2):158-167.
- (51) Ilori TO, Wang X, Huang M, Gutierrez OM, Narayan KMV, Goodman M, et al. Oxidative Balance Score and the Risk of End-Stage Renal Disease and Cardiovascular Disease. *AJN*. 2017;45(4):338-345.
- (52) Anderson CAM, Nguyen HA, Rifkin DE. Nutrition Interventions in Chronic Kidney Disease. *Med Clin North Am*. 2016;100(6):1265-1283.
- (53) Uribarri J. Phosphorus homeostasis in normal health and in chronic kidney disease patients with special emphasis on dietary phosphorus intake. *Semin Dial*. 2007;20:295-301.
- (54) Sampathkumar K, Selvam M, Sooraj YS, Gowthaman S, Ajeshkumar RN. Extended release nicotinic acid: a novel oral agent for phosphate control. *Int Urol Nephrol*. 2006;38:171-174.
- (55) Haute Autorité de Santé. Guide parcours de soins maladie rénale chronique de l'adulte [En ligne]. [consulté le 19 juin 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1241102/fr/guide-parcours-de-soins-maladie-renale-chronique-de-l-adulte

- (56) Cupisti A, Kalantar-Zadeh K. Management of natural and added dietary phosphorus burden in kidney disease. *Semin Nephrol.* 2013;33(2):180-190.
- (57) Bohn L, Meyer AS, Rasmussen SK. Phytate: impact on environment and human nutrition. A challenge for molecular breeding. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2008;9:165-91.
- (58) Sullivan C, Sayre SS, Leon JB, Machekano R, Love TE, Porter D, Marbury M, Sehgal AR: Effect of food additives on hyperphosphatemia among patients with end-stage renal disease: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301:629-635.
- (59) Département fédéral de l'intérieur. Ordonnance du DFI sur les additifs admis dans les denrées alimentaires. [En ligne]. 2009 [consulté le 25 juin 2017]. Disponible: <https://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20070556/.../817.022.31.pdf>
- (60) Office Fédéral de la Santé Publique OFSP. Rapport intégral. [En ligne]. 2012 [consulté le 19 juin 2017]. Disponible : http://www.bag.admin.ch/themen/ernaehrung_bewegung/13259/13359/13433/index.html?lang=fr
- (61) Delanaye P, Krzesinski J-M. Nouveautés à propos du métabolisme du phosphore [En ligne]. 2005 [consulté le 16 juin 2017]. Disponible: http://orbi.ulg.ac.be/bitstream/2268/2831/1/200503_11RMLg.pdf
- (62) Courbebaisse M, Souberbielle J-C. Équilibre phosphocalcique: régulations et explorations [En ligne]. 2011 [consulté le 16 juin 2017]. Disponible: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1769725510002567>
- (63) Vallet M, Tack I. Physiologie du calcium et des phosphates [En ligne]. 2012 [consulté le 16 juin 2017]. Disponible: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S187862271200063X>
- (64) Conversion de mg/dl en mmol/l [En ligne]. [Consulté le 21 juin 2017]. Disponible: http://www.gastro.medline.ch/Services_et_outils/Conversions_et_calculs/Conversion_de_mg_dl_en_mmol_l.php
- (65) Synlab Suisse. Phosphore [En ligne]. [Consulté le 6 juin 2017]. Disponible: <http://www.synlab.ch/fr/home/pour-le-cabinet/catalogue-des-analyses/suisse-romande/>
- (66) Gupta D, Brietzke S, Hayden M.R, Kurukulasuriya L, Sowers J. Phosphate Metabolism in Cardiorenal Metabolic Disease [En ligne]. 2011 [consulté le 23 juin 2017]. Disponible: <https://www.karger.com/Article/Pdf/332388>
- (67) Shoebeiri N, Adams M, Holden R. Phosphate: an old bone molecule but new cardiovascular risk factor. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;77(1):39-54.
- (68) Lau W, Pai A, Moe S, Giachelli C. Direct effects of phosphate on vascular cell function. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2011;18(2):105-112.
- (69) Hyperphosphataemia in Renal Failure: Causes, Consequences and Current Management. *Drugs.* 2003;63(6):577-596.
- (70) Heine G, Seiler S, Fliser D. FGF-23: the rise of a novel cardiovascular risk marker in CKD. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:3072-3081

- (71) Albaaj F, Hutchison A. Hyperphosphataemia in Renal Failure: Causes, Consequences and Current Management. *Drugs*. 2003;63(6):577-596.
- (72) Caudarella R, Vescini F, Buffa A, Francucci CM. Hyperphosphatemia: effects on bone metabolism and cardiovascular risk. *J Endocrinol Invest*. 2007;30(6 Suppl):29-34.
- (73) Levin A, Bakris G, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams L, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: Results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int*. 2007;71:31-38.
- (74) Freeman S, Freeman WSB. Journal of hypertension. *Am J Dis Child*. 1942;61:981–1002.
- (75) Zoccali C, Mallamaci F. Moderator’s view: Phosphate binders in chronic kidney disease patients: a clear « No » at the moment, but stay tuned. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(2):196-199.
- (76) Martin KJ, González EA. Prevention and control of phosphate retention/hyperphosphatemia in CKD-MBD: what is normal, when to start, and how to treat? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:440–446.
- (77) Kestenbaum B. Con: Phosphate binders in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(2):189-194.
- (78) Patel L, Bernard LM, Elder GJ. Sevelamer Versus Calcium-Based Binders for Treatment of Hyperphosphatemia in CKD: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(2):232-244.
- (79) Ureña Torres PA. Stratégies visant à réduire la phosphatémie dans la maladie rénale chronique. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2017;13, Supplement 1:95-101.
- (80) Compendium suisse [En ligne]. [Consulté le 20 juin 2017]. Disponible: <http://compendium.ch/home/fr>
- (81) Floege J. Phosphate binders in chronic kidney disease: a systematic review of recent data. *J Nephrol*. 2016;29(3):329-340.
- (82) Pai AB, Jang SM, Wegrzyn N. Iron-based phosphate binders: a new element in management of hyperphosphatemia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12(1):115-127.
- (83) Covic A, Rastogi A. Hyperphosphatemia in patients with ESRD: assessing the current evidence linking outcomes with treatment adherence. *BMC Nephrology*. 2013;14(153). doi: 10.1186/1471-2369-14-153
- (84) Larousse médical. Observance thérapeutique [En ligne].2006 [consulté le 29 juin 2017]. Disponible: <http://www.larousse.fr/archives/medical/page/690>
- (85) Clark S, Farrington K, Chilcot J. Nonadherence in Dialysis Patients: Prevalence, Measurement, Outcome, and Psychological Determinants. *Seminars in dialysis*. 2013;27(1):42-49. doi:10.1111/sdi.1215

- (86) Organisation Mondiale de la Santé. Centre des médias: L'observance des traitements prescrits pour les maladies chroniques pose problème dans le monde entier [En ligne]. 2003 [consulté le 29 juin 2017]. Disponible: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr54/fr/>
- (87) Karamanidou C, Clatwothy J, Weinman J, Horne R. A systematic review of the prevalence and determinants of nonadherence to phosphate binding medication in patients with end-stage renal disease. *BMC Nephrology*. 2008;9(2). doi: 10.1186/1471-2369-9-2
- (88) Simon D, Traynard P-Y, Bourdillon F, Gagnayre R, Grimaldi A. *Education thérapeutique: Prévention et maladies chroniques*. Paris: Elsevier Masson; 2013.
- (89) Martins M, Ferreira L, Kraychete A, Reis D, Dias L, Schnitman G et al. Potentially modifiable factors associated with non-adherence to phosphate binder use in patients on hemodialysis. *BMC Nephrology*. 2013;14(208).doi:10.1186/1471-2369-14-208
- (90) Durose C, Holdsworth M, Watson V, Przygodzka F. Knowledge of dietary restrictions and the medical consequences of noncompliance by patients on hemodialysis are not predictive of dietary compliance. *J Am Diet Assoc*. 2004;104(1):35-41.
- (91) Office fédéral de la santé publique OFSP. Les protéines dans l'alimentation: Synthèse [En ligne]. 2011 [consulté le 7 juillet 2017]. Disponible: <https://www.google.ch/#q=Les+prot%C3%A9ines+dans+l%E2%80%99alimentation:+Synth%C3%A8se+>
- (92) Société Suisse de Nutrition. Valeurs de référence DACH: protéines [En ligne]. 2013 [consulté le 7 juillet 2017]. Disponible: <http://www.sge-ssn.ch/fr/science-et-recherche/denrees-alimentaires-et-nutriments/recommandations-nutritionnelles/valeurs-de-reference-dach/>
- (93) Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, Pellegrini F, Craig JC, Elder GJ, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(11):1119-1127.
- (94) Association Suisse des Diététiciens (nes) Diplômés (ées) ASDD. Éthique professionnelle et déontologie. [En ligne]. [Consulté le 2 juin 2017]. Disponible: <http://www.svde-asdd.ch/fr/exercice-de-la-profession/ethique-professionnelle-et-deontologie/>
- (95) Bellasi A, Mandreoli M, Baldrati L, Corradini M, Di Nicolò P, Malmusi G, et al. Chronic Kidney Disease Progression and Outcome According to Serum Phosphorus in Mild-to-Moderate Kidney Dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(4):883-891.
- (96) Chartsrisak K, Vipattawat K, Assanatham M, Nongnuch A, Ingsathit A, Domrongkitchaiporn S, et al. Mineral metabolism and outcomes in chronic kidney disease stage 2–4 patients. *BMC Nephrol*. 2013;14(14).
- (97) McGovern AP, de Lusignan S, van Vlymen J, Liyanage H, Tomson CR, Gallagher H, et al. Serum Phosphate as a Risk Factor for Cardiovascular Events in People with and without Chronic Kidney Disease: A Large Community Based Cohort Study [En

- ligne]. 2013 [consulté le 3 mai 2017];8(9). Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3769279/>
- (98) Mehrotra R, Peralta CA, Chen S-C, Li S, Sachs M, Shah A, et al. No independent association of serum phosphorus with risk for death or progression to end-stage renal disease in a large screen for chronic kidney disease. *Kidney Int.*2013;84(5):989-997.
- (99) Palomino HL, Rifkin DE, Anderson C, Criqui MH, Whooley MA, Ix JH. 24-Hour Urine Phosphorus Excretion and Mortality and Cardiovascular Events. *CJASN.* 2013;8(7):1202-1210.
- (100) Solbu MD, Thomson PC, Macpherson S, Findlay MD, Stevens KK, Patel RK, et al. Serum phosphate and social deprivation independently predict all-cause mortality in chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2015;16(194).
- (101) Selamet U, Tighiouart H, Sarnak MJ, Beck G, Levey AS, Block G, et al. Relationship of dietary phosphate intake with risk of end stage renal disease and mortality in chronic kidney disease stage 3-5: A Modification of Diet in Renal Disease study. *Kidney Int.* 2016;89(1):176-184.
- (102) Chue CD, Edwards NC, Moody WE, Steeds RP, Townend JN, Ferro CJ. Serum phosphate is associated with left ventricular mass in patients with chronic kidney disease: a cardiac magnetic resonance study. *Heart.* 2012;98(3):219-24.
- (103) Zhou C, Wang F, Wang J-W, Zhang L-X, Zhao M-H. Mineral and Bone Disorder and Its Association with Cardiovascular Parameters in Chinese Patients with Chronic Kidney Disease. *Chin Med J.* 2016;129(19):2275-2280.
- (104) Poelman T. Rapport de hasards (hasard ratio, HR) et risque relatif. *Minerva.* 2013;12(10).
- (105) Block GA, Wheeler DC, Persky MS, Kestenbaum B, Ketteler M, Spiegel DM, et al. Effects of phosphate binders in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(8):1407-1415.
- (106) Isakova T, Gutiérrez OM, Smith K, Epstein M, Keating LK, Jüppner H, et al. Pilot study of dietary phosphorus restriction and phosphorus binders to target fibroblast growth factor 23 in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(2):584-591.
- (107) Isakova T, Xie H, Barchi-Chung A, Smith K, Sowden N, Epstein M, et al. Daily variability in mineral metabolites in CKD and effects of dietary calcium and calcitriol. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(5):820-828.
- (108) Selamet U, Tighiouart H, Sarnak J, Beck G, Levey A, Block G, et al. Relationship of dietary phosphate intake with risk of end-stage renal disease and mortality in chronic kidney disease stages 3-5: The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int.* 2016;89(1):176-184. doi:10.1038/ki.2015.284
- (109) Uribarri J. Dietary phosphorus and kidney disease [En ligne]. 2013 [consulté le 7 juillet 2017]. Disponible: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nyas.12201/abstract;jsessionid=6AAC0BA67A6B3EE56AC145079D71CDE5.f04t04>

- (110) Vervloet M, Sezer S, Massy Z, Johansson L, Cozzolino M, Fouque D. The role of phosphate in kidney disease. *Nature*. 2016;13;27-38.
- (111) Chauveau P, Combe C, Fouque D, Aparicio M. Vegetarianism: advantages and drawbacks in patient with chronic kidney disease. *J Ren Nutr*. 2013;23(6);399-405.doi:10.1053/j.jrn.2013.08.004
- (112) Moe S, Zidehsarai M, Chambers M, Jackman L, Radcliffe J, Trevino, et al. Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6;257-264. doi: 10.2215/cjn.05040610
- (113) Di Iorio B, Bellasi A, Russo D. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders:a randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:487-493.
- (114) Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(8):2208-18.
- (115) Noordzij M, Korevaar JC, Boeschoten EW. The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Guidelines for Bone Metabolism and Disease in CKD: association with mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:925-932.
- (116) Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, Shinaberger CS, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2006;70(4):771-780.
- (117) Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, et al. Mortality Risk for Dialysis Patients With Different Levels of Serum Calcium, Phosphorus, and PTH: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *American Journal of Kidney Diseases*. 2008;52(3):519-530.
- (118) Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B, et al. Serum Phosphate Levels and Mortality Risk among People with Chronic Kidney Disease. *JASN*. 2005;16(2):520-528.
- (119) Da J, Xie X, Wolf M, Disthabanchong S, Wang J, Zha Y, et al. Serum Phosphorus and Progression of CKD and Mortality: A Meta-analysis of Cohort Studies. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(2):258-265.
- (120) Gutierrez OM, Isakova T, Enfield G, Wolf M. Impact of poverty on serum phosphate concentrations in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Ren Nutr* 2011;21:140-148.
- (121) Ritz E, Hahn K, Ketteler M, Kuhlmann MK, Mann J. Phosphate Additives in Food: a Health Risk. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109:49-55.
- (122) Kidney Disease Improving Global Outcomes. 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*. 2017;7(1).
- (123) D'Alessandro C, Piccoli G, Cupisti A. The "phosphorus pyramid": a visual tool for dietary phosphate management in dialysis and CKD patients. *BMC Nephrology*. 2015;16(9). doi:10.1186/1471-2369-16-9

- (124) Prochaska JO, Di Clemente CC, Norcross JC. In search of how people change: Applications to addictive behaviors. *Am Psychol.* 1992;47(9):1102-1114.
- (125) Yoon C-Y, Park JT, Jhee JH, Noh J, Kee YK, Seo C, et al. High dietary phosphorus density is a risk factor for incident chronic kidney disease development in diabetic subjects: a community-based prospective cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(1):311-321.
- (126) Liu Z, Su G, Guo X, Wu Y, Liu X, Zou C, Zhang L, Yang Q, Xu Y, Ma W. Dietary interventions for mineral and bone disorder in people with chronic kidney disease (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015;(9):1-64.doi:10.1002/14651858.CD010350.pub2

12. Annexes

Annexe 1: Grille de lecture descriptive créée par la filière Nutrition et Diététique de la Haute Ecole de Santé de Genève.

<p>Quelle est la question posée par les auteurs ?</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Quelle est la question de recherche ? (PICO) 2. Est-elle bien argumentée et justifiée ? (explicitiez brièvement) 3. Une hypothèse est-elle formulée explicitement? Si oui, qu'elle est-elle ?
<p>Quel type d'étude a été effectué ?</p>	<ol style="list-style-type: none"> 4. Quel est le design de l'étude ? 5. La récolte de données était-elle longitudinale, transversale? Rétrospective ou prospective ? 6. Y a-t-il eu une comparaison entre groupes ? Si oui, lesquels ?
<p>Quelles sont les méthodes utilisées ?</p>	<ol style="list-style-type: none"> 7. De quelle population les sujets sont-ils issus ? 8. Quels sont les principaux critères d'inclusion et d'exclusion ? 9. Comment les sujets ont-ils été sélectionnés? 10. Y a-t-il un risque de biais de sélection ? 11. Quelles sont les variables étudiées ? 12. Les outils de mesure sont-ils valides, fiables? 13. Quelles sont les principales analyses statistiques effectuées ?
<p>Quels sont les résultats de l'étude ?</p>	<ol style="list-style-type: none"> 14. Quels sont les principaux résultats ? Et que signifient-ils concrètement? 15. Répondent-ils aux objectifs ? 16. Les tableaux et graphiques sont-ils pertinents, clairement légendés ?
<p>Puis-je appliquer ces résultats à ma pratique ? Analyse personnelle</p>	<ol style="list-style-type: none"> 17. Quels sont les éléments importants de la discussion ? 18. Les auteurs présentent-ils les limites et les biais ? En manque-il ? 19. La revue de littérature est-elle pertinente ? 20. La conclusion est-elle logique ? Découle-t-elle des résultats de l'étude ? <hr/> <ol style="list-style-type: none"> 21. Selon vous, les résultats sont-ils plausibles ? En lien avec ce que vous connaissez ? 22. Que pensez-vous de cette étude ? Appliqueriez-vous les résultats ?

Annexe 2 : Grille d'analyse qualitative créée par l'Academy of Nutrition and Dietetics (AND) Quality Criteria.

Filière Nutrition et diététique

DOCUMENT INTERNE A NE PAS DIFFUSER

**Academy of Nutrition and Dietetics (traduction française)
Grille d'analyse et liste à cocher des critères de qualité: Recherche**

Référence	
Design de l'étude	
Grade de l'étude	
Niveau de qualité	+ (Positif) - (Négatif) Ø (Neutre)
But de la recherche	
Critère d'inclusion	
Critère d'exclusion	
Description du protocole de l'étude	Recrutement : Design : Méthode à l'aveugle utilisée (si applicable) : Intervention (si applicable) : Analyses statistiques :
Résumé de la récolte de données	Temps de mesure : Variables dépendantes : Variables indépendantes : Variables de contrôle :
Description de l'échantillon de l'étude	Nombre de sujets : (Hommes/ Femmes) : Abandon (N final) : Age : Origine : Autres caractéristiques démographiques : Critères anthropométriques : Lieu :
Résumé des résultats	Principales constatations Autres constatations
Conclusion des auteurs	
Commentaires des relecteurs	
Source de financement	

Source: Academy of Nutrition and Dietetics. Evidence Analysis Library [En ligne]. 2014 [consulté le 27 juin 2014]. Disponible : <http://andevidencelibrary.com/topic.cfm?cat=1317&auth=1>

Liste à cocher des critères de qualité: Recherche – Academy of Nutrition and Dietetics (traduction française)

Symboles utilisés	Explication
+	Positif – Indique que le papier a abordé clairement les questions d'inclusion/exclusion, biais, généralisabilité, récolte et analyse des données
--	Négatif - Indique que ces questions n'ont pas été abordées de manière adéquate
Ø	Neutre - Indique que le papier n'est ni exceptionnellement fort ni exceptionnellement faible

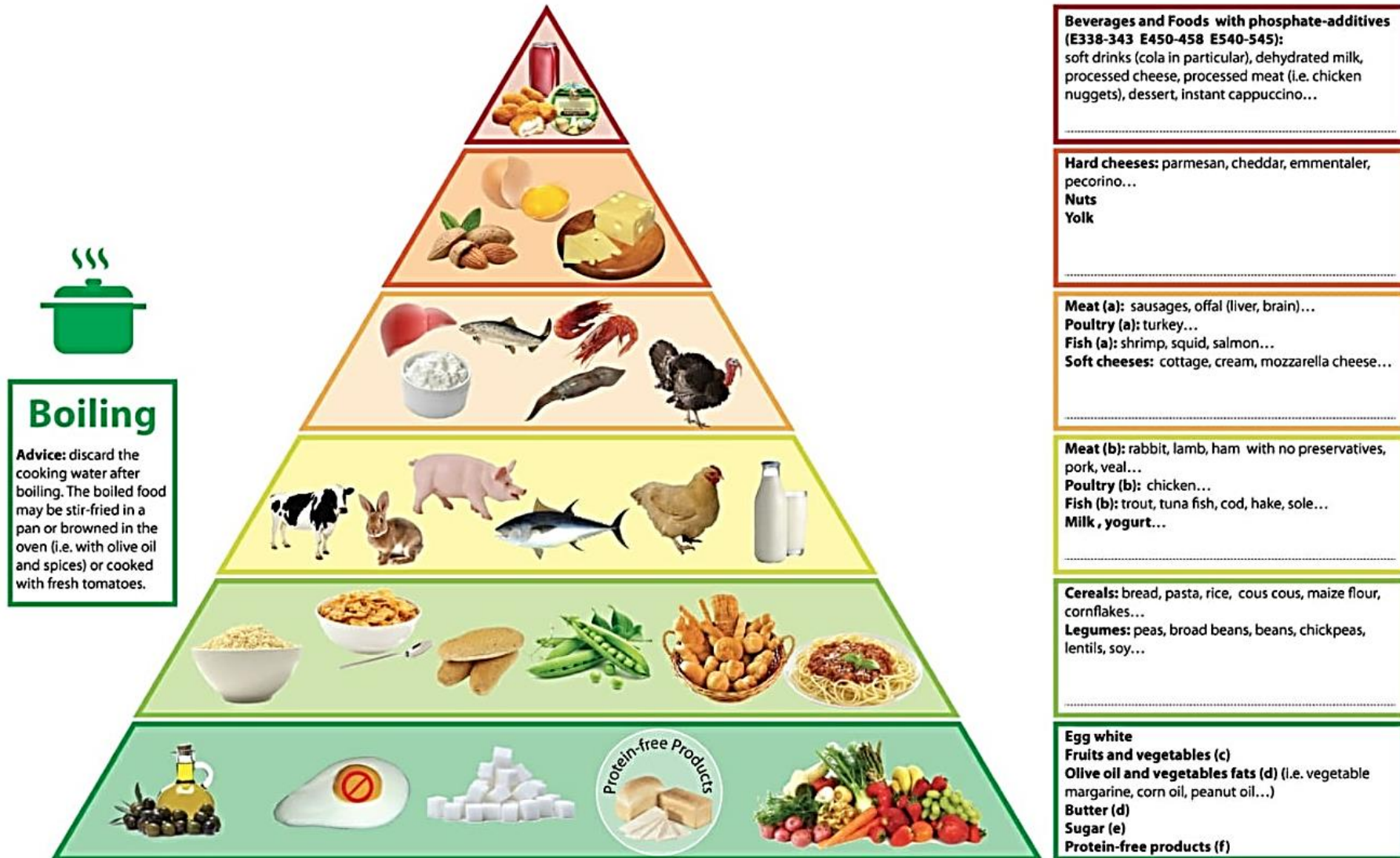
Questions de pertinence	
1. Est-ce que la mise en application de l'intervention ou de la procédure étudiée (en cas de résultat positif), résulterait en une amélioration pour les patients/clients/ groupe de population ? (Non applicable pour certaines études épidémiologiques)	o oui o non o peu de précisions
2. Est-ce que les auteurs ont étudié une issue (variable dépendante, outcome) ou un thème qui importerait aux patients/clients/ groupe de population ?	o oui o non o peu de précisions
3. Est-ce que la cible de l'intervention ou la procédure (variable indépendante) ou le thème de l'étude est une préoccupation fréquente dans le domaine des pratiques diététiques ?	o oui o non o peu de précisions
4. Est-ce que l'intervention ou la procédure est réalisable/faisable ? (Non applicable pour certaines études épidémiologiques)	o oui o non o peu de précisions
Questions de validité	
1. Est-ce que la question de recherche a été clairement posée ?	
<ul style="list-style-type: none"> a. Est-ce que la-les intervention-s spécifique-s ou la procédure (variable-s indépendante-s) a/ont été identifiée-s ? b. Est-ce que les résultats attendus (variables dépendantes) ont été clairement indiqués? Est-ce que la population cible et le cadre de l'étude ont été spécifiés ?	
2. Est-ce que la sélection des sujets de l'étude/patients était exempte de biais ?	
<ul style="list-style-type: none"> a. Est-ce que les critères d'inclusion/exclusion étaient spécifiés (par ex. : risque, état de progression de la maladie, diagnostic ou critères pronostiques) et avec suffisamment de détails, sans omettre ceux essentiels pour l'étude ? b. Est-ce que les critères ont été appliqués de manière égale dans tous les groupes étudiés? c. Est-ce que les caractéristiques de santé, les caractéristiques sociodémographiques et les autres caractéristiques des sujets ont été décrites? d. Est-ce que les sujets/patients étaient un échantillon représentatif de la population cible? 	o oui o non o peu de précisions
3. Est-ce que les groupes de l'étude étaient comparables?	
<ul style="list-style-type: none"> a. Est-ce que la méthode de répartition des sujets/patients entre les groupes était décrite et non biaisée ? (<i>La méthode de randomisation identifiée si ERC</i>) b. Est-ce que la distribution de l'état de la maladie, des facteurs pronostiques ou d'autres facteurs (par exemple sociodémographiques) étaient similaires entre les groupes de l'étude en ligne de base ? c. Est-ce que des sujets/groupes contrôles ont été comparés parallèlement ? (<i>Suivi en parallèle préféré au suivi rétrospectif</i>) 	o oui o non o peu de précisions

<ul style="list-style-type: none"> d. S'il s'agit d'une étude de cohorte ou transversale, est-ce que les groupes étaient comparables sur le plan des facteurs de confusion importants et/ou les différences préexistantes étaient-elles prises en compte par des ajustements appropriés dans les analyses statistiques? e. S'il s'agit d'une étude de type cas-témoin, est-ce que les facteurs de confusion potentiels étaient comparables pour les cas et les témoins? (f. Si c'est une étude de cas ou une étude avec des sujets qui servent de contrôle pour eux-mêmes, ce critère n'est pas applicable. Le critère peut ne pas être applicable dans certaines études transversales. g. S'il s'agit d'un test pour évaluer un diagnostic, est-ce qu'il y avait une comparaison indépendante faite à l'aveugle avec un standard de référence (« Gold standard ») ? 	
<p>4. Est-ce que la manière de gérer les sujets pour lesquels l'étude a été interrompue a été décrite ?</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Est-ce que les méthodes de suivi ont été décrites et étaient –elles les mêmes pour tous les groupes ? b. Est-ce que le nombre et les motifs d'interruption (c.-à-d. abandons, perdus de vue, taux d'abandon) et/ou le taux de réponse (études transversales) ont été décrits pour chaque groupe ? (<i>Le taux de suivi pour une étude robuste est de 80%.</i>) c. Est-ce que tous les sujets/patients inclus (dans l'échantillon de départ) ont été pris en compte dans l'analyse? d. Est-ce que les raisons de retrait étaient similaires dans tous les groupes ? e. En cas de test pour évaluer un diagnostic : est-ce que la décision d'effectuer le test de référence (gold standard) ne dépendait pas des résultats du test étudié (nouveau test)? 	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> peu de précisions
<p>5. Est-ce que <u>des méthodes « à l'aveugle »</u> ont-été utilisées pour empêcher les biais ?</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Dans une étude d'intervention, est-ce que les cliniciens/praticiens et investigateurs étaient aveugles concernant le groupe de traitement comme requis? b. Est-ce que les personnes chargées de récolter les données étaient aveugles en ce qui concerne l'évaluation des variables de résultat? (<i>Si la variable de résultat est mesurée en utilisant un test objectif, tel qu'une valeur de laboratoire, ce critère doit être respecté.</i>) c. Dans une étude de cohorte ou une étude transversale, est-ce que les mesures de variables de résultat et des facteurs de risque des sujets ont été effectuées à l'aveugle? d. Dans une étude cas-témoins, est-ce que la définition du cas était explicite et l'attribution du cas non-influencée par son état d'exposition ? e. Dans une étude de diagnostic, est ce que les résultats du test étaient traités de manière aveugle relativement à l'histoire du patient et aux résultats d'autres tests? 	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> peu de précisions
<p>6. Est-ce que <u>l'intervention / les plans de traitement / les facteurs d'exposition ou la procédure et les comparaisons ont été décrites en détail? Est-ce que les facteurs intermédiaires ont-été décrits ?</u></p> <ul style="list-style-type: none"> a. Dans un essai randomisé contrôlé ou une autre étude d'intervention, est-ce que les protocoles étaient décrits pour chacun des plans de traitement étudiés ? b. Dans une étude d'observation, est-ce que les interventions, le cadre de l'étude et les cliniciens/pourvoyeurs de soins étaient décrits? c. Est-ce que l'intensité et la durée de l'intervention ou du facteur d'exposition était suffisante pour produire un effet significatif? 	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> peu de précisions

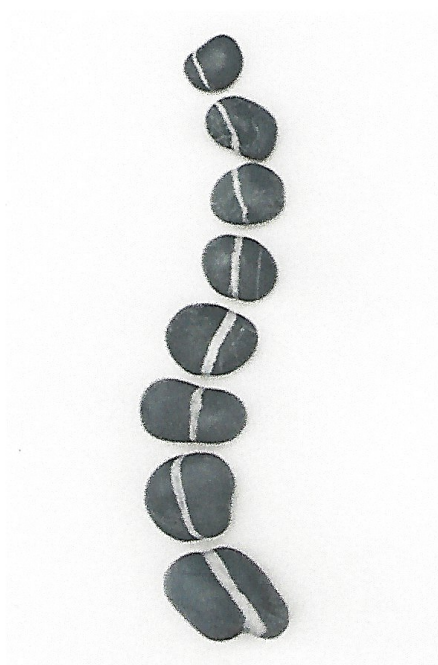
<ul style="list-style-type: none"> d. Est-ce que l'ampleur de l'exposition et le cas échéant, la compliance du sujet/patient, était mesurée? e. Est-ce que les co-interventions (par exemple : les traitements auxiliaires, les autres thérapies) étaient décrites? f. Est-ce que les traitements supplémentaires ou non planifiés étaient décrits? g. Est-ce que les informations pour les questions, 6.4, 6.5, et 6.6 étaient évaluées de la même manière pour tous les groupes ? h. Dans une étude de diagnostic, est-ce que les détails de l'administration des tests et de leur réplification étaient suffisamment décrits ? 	
<p>7. Est-ce que les <u>variables de résultat</u> ont été clairement définies et les <u>mesures valides et fiables</u>?</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Est-ce que les critères d'évaluation primaires et secondaires étaient décrits et pertinents pour répondre à la question? b. Est-ce que les mesures nutritionnelles étaient appropriées pour étudier la question et les résultats qui nous intéressent? c. Est-ce que la période de suivi était suffisamment longue pour que le-les résultat-s se produise-nt ? d. Est-ce que les observations et les mesures étaient basées sur des instruments/tests/procédures de récolte de données standards, valides et fiables? e. Est-ce que la mesure de l'effet était d'un niveau de précision approprié ? f. Est-ce que d'autres facteurs pouvant influencer les résultats étaient pris en compte? g. Est-ce que les mesures étaient conduites de façon systématique dans chacun des groupes? 	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> peu de précisions
<p>8. Est-ce que <u>les analyses statistiques</u> étaient appropriées pour le design d'étude et pour le type de variables de résultat?</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Est-ce que les analyses statistiques étaient suffisamment décrites et les résultats rapportés de manière adéquate ? b. Est-ce que les tests statistiques corrects étaient utilisés et les hypothèses des tests respectées? c. Est-ce que les résultats statistiques étaient rapportés avec les niveaux de significativité et/ou les intervalles de confiance? d. Est-ce que les analyses des résultats étaient effectuées sur la population en «intention de traiter» ? (<i>le cas échéant, y avait-il une analyse des résultats pour les personnes les plus exposées ou une analyse dose-effet</i>)? e. Est-ce que des ajustements pour les facteurs de confusion qui pourraient avoir une incidence sur les résultats étaient faits de manière adéquate ? (<i>par ex. : les analyses multi-variées</i>)? f. Est-ce que la signification clinique ainsi que la signification statistique étaient mentionnées? <p>Si les résultats étaient négatifs, est-ce qu'un calcul de puissance était rapporté à propos d'une erreur de type II ?</p>	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> peu de précisions
<p>9. Est-ce que <u>les conclusions étayées par les résultats</u> tenaient compte des biais et des limites ?</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Est-ce qu'il y a une discussion des résultats? <p>Est-ce que les biais et les limites de l'étude sont identifiés et discutés?</p>	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> peu de précisions
<p>10. Est-ce qu'un biais dû au <u>financement</u> ou au <u>sponsoring</u> de l'étude est peu probable ?</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Est-ce que les sources de financement et les affiliations des investigateurs étaient mentionnées ? <p>Est-ce qu'il n'y avait pas de conflit d'intérêt apparent?</p>	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> peu de précisions

MINUS/NEGATIF (-) <i>Si la plupart (6 ou plus) des réponses au sujet des questions de validité ci-dessus sont « Non », le papier devrait être désigné d'un symbole moins (-) sur la grille d'analyse.</i>
NEUTRE (Ø) <i>Si les réponses aux questions de validité 2, 3, 6 et 7 n'indiquent pas que l'étude est exceptionnellement robuste, le papier devrait être désigné par un symbole neutre (Ø) sur la grille d'analyse.</i>
PLUS/POSITIF (+) <i>Si la majorité des réponses aux questions de validité ci-dessus sont « Oui » (inclus les critères 2,3,6 et 7 ainsi qu'au moins une réponse « Oui » à une autre question), le papier devrait être désigné d'un symbole plus(+) sur la grille d'analyse.</i>

Annexe 3 : La pyramide du phosphore créée par d'Alessandro et al (123).



Teneur en phosphore des aliments



La teneur en phosphore est symbolisée par des losanges.

- 1/2 losange = 50 mg de phosphore
- 1 losange = 100 mg de phosphore

Nous vous recommandons de limiter votre consommation des aliments de la liste à losanges par jour.

Habituellement éliminé par le rein, le phosphore s'accumule dans le sang en cas d'insuffisance rénale.

Risques de l'accumulation de Phosphore ?

- Fragilité des os
- Calcifications vasculaires (risque cardio-vasculaire)
- Démangeaisons

Le phosphore est présent dans de nombreux aliments riches en protéines et en calcium indispensables au maintien d'un bon état nutritionnel (viande, poisson, œufs, produits laitiers...)

Il est important de ne pas supprimer ces aliments mais d'en faire un choix judicieux.

Additifs à base de phosphore

Les produits notés en bleu peuvent contenir les additifs E338, E339, E340, E341, E343, E450 ; E451 ; E452

Le phosphore des additifs étant entièrement absorbé, soyez vigilants à l'étiquetage et demandez conseil auprès de votre diététicien(ne)

Chélateur du Phosphore (ex :)

La prise d'un chélateur permet de capter une partie du phosphore dans l'intestin. Il sera éliminé par les selles. Ce médicament doit être pris au moment des repas ou des collations contenant du phosphore.

Pour orienter au mieux vos choix alimentaires, d'autres brochures (sel, protéines...) sont aussi disponibles auprès de vos diététicien(ne)s

SPONSORS



SVDE ASDD

Groupe Romand des Diététicien(ne)s
de Néphrologie, 2017

Viandes (100g cru)

Bœuf (sauf foie et rôti), porc (sauf foie et filet mignon), agneau, cheval, veau (sauf foie et ris), lapin, volaille (moyenne), gibier (moyenne)	◆◆
Bœuf rôti, filet mignon de porc, faisán	◆◆◆
Oie, caille, rognons	◆◆◆
Foie (moyenne), cervelle (moyenne), pigeon	◆◆◆◆
Ris de veau	◆◆◆◆◆

Charcuteries (50g)

Bresaola, boudin noir (100g), saucisse aux choux (100g), pâté de campagne	◆
Salami, mortadelle, fromage d'Italie, lard fumé, jambon de volaille	◆
Jambon (cru et cuit), viande séchée, coppa, merguez (100g), saucisse à rôtir (100g), schüblig (100g), boudin blanc (100g)	◆◆
Cervelas (100g), saucisse de veau (100g), saucisse de Vienne (100g)	◆◆
Schüblig de campagne (100g)	◆◆◆

Poissons et fruits de mer (100g cru)

Rollmops, surimi, anchois à l'huile (15g)	◆
Huîtres (12p), pangasius	◆
Poissons et fruits de mer (moyenne)	◆◆
Sardine fraîche, saumon frais, sole, dorade, moules (30p)	◆◆◆
Saumon fumé	◆◆◆
Perche	◆◆◆◆
Sardine à l'huile	◆◆◆◆◆

Fromages (1p ou 30 g)

P'tit Louis®, Boursin®	-
Gala®, Kiri®, Chavroux® Munster, Sérac, Tomme, Vacherin Mont d'Or et fribourgeois, Cœur de Lion®	◆
Brie, Camembert, Feta, Gorgonzola, Reblochon, Babybel®, Vache-qui-rit®	◆
Appenzeller, fromage fondu, Roquefort, St-Paulin, Tête de Moine, Tilsit	◆◆
Appenzeller ¼ gras, Gruyère, Sbrinz, Emmentaler, Mozzarella (1/2 boule), Vache qui rit light 25%®	◆◆◆
Fromage fondu ¼ gras, Gerber à tartiner®, Parmesan	◆◆◆◆
Gerber ¼ gras à tartiner®, Cottage cheese (200g)	◆◆◆◆
Fondue (1p = 100g)	◆◆◆◆◆
Raclette (4tr = 100g)	◆◆◆◆◆

Produits laitiers (2dl ou 200g) et oeuf

Petit suisse (50g), lait entier poudre (1cs = 8g)	◆
Oeuf (1p), lait écrémé en poudre (1cs = 8g), crème dessert (125g), yogourt drink (1.5dl), lait jument ou ânesse	◆
Séré aux fruits (125g), mousse chocolat (125g), riz au lait (175g)	◆◆
Lait de vache/chèvre, yogourt (180g), Choco-drink (sauf Ovo®), séré à la crème Ovodrink® (2.5dl), séré mi-gras et maigre, semoule au lait (175g), blanc battu, lait brebis	◆◆◆

Pain (80g = env. 2 tr)

Croissant (1p), pain au lait (1p), biscottes (6p)	◆
Pain mi-blanc, tresse, galettes de riz complètes (4p)	◆
Pain bis, pain paysan, pain aux noix	◆◆
Pain seigle	◆◆◆

Céréales, pommes de terre (50g cru

= 150g cuit = 1/3 assiette) (pdt 200g = 2-3 moy)	
Céréales petit déjeuner raffinées (40g)	-
Riz blanc, polenta, pâte à gâteau (60g)	◆
Semoule de blé (couscous), orge perlé, riz parboiled, pâtes blanches, pomme de terre nature, frites maison, son de blé (10g = 2 CS rase), flocons d'avoine (4 CS = 20 g) maïs (boîte)	◆◆
Riz complet, millet, sarrasin, purée pomme de terre instantanée (35 g)	◆◆◆
Pâtes complètes	◆◆◆

Soja, légumineuses et protéines végétales (150g cuit = 1/3 d'assiette)

Soja farine/égrugé (1CS = 15g), lait de soja (2dl)	◆
petits pois conserve, pousses de soja (cru)	◆◆
Tofu nature	◆◆◆
Petits pois vapeur, haricots blancs, pois chiches, lentilles	◆◆◆
Quorn (100g), fèves de soja	◆◆◆◆

Divers

Huile, beurre, olive, sorbet, confiture, miel, bonbons, chocolat noir (1 ligne), crème à café UHT (12g)	-
Demi-crème (1dl), chocolat blanc/ lait (1ligne), barre chocolatée, Nutella® (1 CS), biscuits secs (2 à 4 p = 30 g), cake (1tr = 50g), barre céréales (20g), chips nature/ maïs (45g), fruits secs (30g), avocat (75 g = 1/2p), pistaches (30g), pignons (10g), graines de tournesol/ sésame/ lin (1CS = 10g), levure de boulanger (5 g), Cenovis® (1 pointe de couteau = 2.5 g), châtaigne (100 g)	◆
Crème entière (1dl), biscuits complets (2 à 4 p = 30 g), barre de choco ovo® (20g), cacahuètes noix/noisettes (30 g), graines de courge/ germes de blé (10g), pain d'épices (50g), madeleine (1p = 30g), pâtisserie à la crème (mille feuilles, éclair, etc.), levure de bière (5g)	◆
Pop corn (45 g), amandes (30g), glace à la crème (2b = 140g)	◆◆
Noix du Brésil (30g)	◆◆◆
Poudre à lever ou levure chimique (5g)	◆◆◆◆
Boissons (2dl)	
Eau du robinet, eaux minérales, vin, alcool fort, café en grains, thé noir, tisane, thé froid, nectar, jus de fruits 100%, limonade	-
Poudre de cacao et Ovo® (10g = 1CS)	◆
Bière (33cl), cappuccino, jus de légumes	◆
Soda au cola light	◆◆
Soda au cola	◆◆◆◆

1p = 1 pièce ou 1 portion



Protocole du Travail de Bachelor

Risque de maladies cardiovasculaires chez les patients insuffisants rénaux chroniques :

Quelle prise en charge diététique concernant le phosphore ?

Myriam Barell et Lisa Poretti

Directeur TBS c : Eliséo Montanini

Genève, le 23 décembre 2016

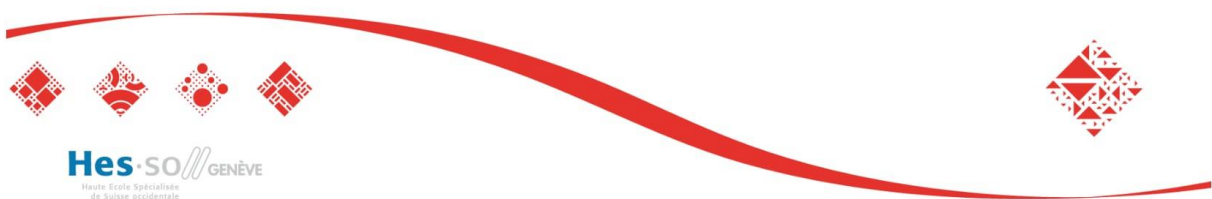


Table des matières

1.	Résumé.....	4
2.	Introduction	5
3.	But	7
4.	Objectifs	8
4.1.	Objectifs généraux de ce travail	8
4.2.	Objectif de notre revue de littérature systématique.....	8
4.3.	Objectif de la revue narrative et de l'analyse des guides de recommandations	8
4.4.	Objectif de l'analyse de la brochure du GRDN sur le phosphore	8
5.	Question de recherche	8
5.1.	Question de recherche n°1	9
5.2.	Question de recherche n°2.....	9
6.	Méthodologie.....	9
6.1.	Design.....	9
6.2.	Stratégie de recherche	9
6.3.	Mots-clés.....	10
6.4.	Critères d'inclusion et d'exclusion pour la revue systématique	10
6.4.1.	Population	10
6.4.2.	Exposition	10
6.4.3.	Outcome	11
6.5.	Sélection des articles pour la revue systématique	11
6.6.	Analyse et extraction des données pour la revue systématique.....	11
6.6.1.	Analyse qualité des études incluses dans la revue systématique	12
6.7.	Revue narrative et analyse des guides de recommandation.....	12
7.	Bénéfices et risques	13
8.	Ressources et budget	13
9.	Calendrier prévu.....	15
10.	Références bibliographiques	17
11.	Annexes	19

1. Résumé

Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont la première cause de décès dans le monde et en Suisse. L'insuffisance rénale chronique (IRC) en soit est un facteur de risque cardiovasculaire (CV) indirectement proportionnel au débit de filtration glomérulaire (DFG). Aux facteurs de risques traditionnels dans la population générale s'ajoutent des facteurs spécifiques à l'IRC, tels que: l'anémie, l'albuminurie, l'état inflammatoire chronique, l'hyperthyroïdisme, l'hyperhomocystéinémie, le stress oxydatif, la dénutrition et la dysrégulation du métabolisme phosphocalcique. La cause majeure de ce dernier facteur de risque est l'apport alimentaire excessif en phosphore (P), pouvant mener à une hyperphosphatémie. Cependant, un apport trop limité en P peut provoquer une dénutrition protéique, car la teneur en P organique est directement proportionnelle à celle en protéines contenue dans les aliments. Paradoxalement, les deux situations augmentent donc le risque CV.

A ce jour, il existe de nombreux guides de recommandations et de bonne pratique nutritionnelles mais aucun consensus n'a été trouvé concernant les restrictions alimentaires en P chez les patients atteints d'une IRC. De plus, nous manquons d'indications claires et concrètes pour optimiser la prise en charge diététique de l'hyperphosphatémie chez cette population. Les différents types de P (denrées animales/végétales, organique/inorganique) et leur absorption variable (de moins de 40 à presque 100%) augmentent davantage la complexité du sujet. C'est pourquoi, nous chercherons une réponse aux questions de recherche (QdR) suivantes: QdR n°1: *Existe-t-il un seuil de phosphatémie à partir duquel le risque CV augmente chez la population adulte souffrant d'IRC ?* QdR n°2: *Quelles sont les priorités de la prise en charge diététique de patients adultes avec IRC concernant le P ?*

Pour répondre à la QdR n°1, nous effectuerons une revue systématique de la littérature, pour établir à partir de quel seuil critique de phosphatémie une intervention diététique concernant les apports en P se révèle ou serait nécessaire. Nous avons sélectionné des mots-clés selon les éléments PICO de la QdR et nous les avons adaptés aux bases de données PubMed, Cihnal et Embase. La sélection des études incluses dans la revue systématique s'effectuera par étapes: choix d'inclusion ou exclusion selon le titre, puis selon l'abstract, puis par la lecture intégrale de l'article et la recherche d'éventuelles études à inclure dans les références bibliographiques de chaque article lu en entier.

Pour répondre à la QdR n°2, nous effectuerons une revue narrative, en analysant en premier lieu de façon détaillée les principaux guides de recommandations des sociétés savantes spécialisées et/ou des guides de bonnes pratiques créés par les associations de diététicien-ne-s. Notre attention va aussi se focaliser sur les outils déjà existant pour la prise en charge diététique des patients IRC. Bien qu'une revue narrative aie une méthodologie de faible qualité, nous avons choisi ce *design* pour répondre à notre QdR n°2, afin de fournir une vision globale sur la question et donner des pistes de réflexion pour la pratique clinique des diététicien-ne-s.

Finalement, nous analyserons le document sur le phosphore créé par le Groupe Romand de Diététiciens de Néphrologie (GRDN) de l'Association Suisse des Diététicien-ne-s Diplômé-e-s (ASDD), révisé et publié en début 2017. Ceci nous permettra de proposer d'éventuelles améliorations, afin que cet outil tienne compte de nos résultats de recherche et corresponde au mieux aux recommandations nutritionnelles en vigueur, ainsi qu'aux besoins des patients souffrant d'IRC et des diététicien-ne-s de Suisse Romande.

2. Introduction

Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont la première cause de mortalité dans le monde : on estime à 17,5 millions le nombre de décès imputables aux MCV en 2012, soit 31% de la mortalité mondiale totale (1). Même si le taux de mortalité dû aux MCV a considérablement diminué au cours des dernières décennies dans de nombreux pays européens (2), en 2014 en Suisse, elles restent la première cause de décès (30.6% des hommes et 34.8% des femmes) et la troisième cause d'hospitalisation (14.1% des hommes et 9.1% des femmes) (3).

Les systèmes cardiovasculaire et urinaire sont étroitement liés et l'affection de l'un d'entre eux peut causer le dysfonctionnement de l'autre. Les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) sont à risque plus élevé de mortalité due à une MCV. Il existe une relation inversement proportionnelle entre le débit de filtration glomérulaire (DFG) et le risque de MCV (4). Par exemple, le risque est 10 à 50 fois plus élevé chez les patients avec un DFG < 15 ml/mn et qui sont hémodialysés, en comparaison avec des individus non insuffisants rénaux (5) (6).

Les facteurs de risque cardiovasculaire (CV) traditionnels tels que l'hypertension, l'hyperlipidémie et le diabète ne sont pas les principaux facteurs de risque chez les patients atteints d'IRC. C'est pourquoi, les interventions médicales classiques pour la prise en charge des MCV, qui font leurs preuves dans la population générale, ont moins d'impact sur la diminution du risque de mortalité chez les patients souffrant d'une IRC (7). Chez ces derniers, il existe des facteurs de risque CV spécifiques, dont les principaux sont: l'anémie, l'albuminurie, l'état inflammatoire chronique, l'hyperthyroïdisme, l'hyperhomocystéinémie, le stress oxydatif, la dénutrition et la dysrégulation du métabolisme phosphocalcique (7).

Notre travail de Bachelor portera plus particulièrement sur ce dernier facteur de risque. La dysrégulation du métabolisme phosphocalcique est une composante clinique et physiopathologique influençant fortement la survie et la qualité de vie des patients IRC, avec un impact important sur les coûts de la santé (8).

La découverte du facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF23), une hormone produite par l'os qui régule la synthèse de la vitamine D dans les tubules proximaux rénaux et la réabsorption des phosphates rénaux, met en évidence le lien entre IRC et MCV. Les concentrations circulantes de FGF23 sont élevées chez les patients atteints d'IRC. Ce facteur de croissance agit sur le rein et la glande parathyroïde en se liant aux récepteurs FGF en présence de co-récepteurs de Klotho, ce qui améliore la phosphaturie et inhibe l'hydroxylase 1- α rénale, conduisant à une production réduite de calcitriol (précurseur de la vitamine D) (9). Des variations des taux de calcium, calcitriol (vitamine D), parathormone (PTH) et FGF23 sont fréquentes dans l'IRC, mais la problématique majeure de la dysrégulation du métabolisme phosphocalcique est l'augmentation du taux de phosphore (P) sanguin, qui conduit à une hyperphosphatémie (10).

L'hyperphosphatémie est souvent associée à une hypertension artérielle, une augmentation de la masse du ventricule gauche et une dysfonction diastolique, contribuant à l'hypertrophie ventriculaire gauche et aux cardiomyopathies chez les patients souffrant d'IRC (11) (12). Cependant, dans la pratique clinique, les patients avec IRC hémodialysés (HD) ou en dialyse péritonéale (DP) qui couvrent leurs besoins énergétiques et protéiques présentent souvent une hyperphosphatémie, car les aliments riches en protéines ont une teneur élevée en P aussi. Les patients IRC en traitement conservateur sont aussi touchés par l'hyperphosphatémie, même si leur apport protéique est limité, car la pathologie diminue l'excrétion urinaire du P.

Les études d'observation et métaboliques indiquent des bénéfices nutritionnels et de longévité d'un apport en protéines plus élevé chez les patients hémodialysés, vu que la dénutrition, directement corrélée à l'inflammation, représente un des facteurs de risque des MCV (13). Un apport trop élevé en P conduit à une hyperphosphatémie et à une dysrégulation du métabolisme phosphocalcique, alors qu'un apport trop limité peut amener à une restriction protéique excessive et provoquer une dénutrition protéique. Les deux situations augmentent donc le risque CV.

Selon le Sixième rapport de la nutrition en Suisse de 2012 (14), la population suisse consommait en moyenne 1500 mg/j de phosphore, contenu dans les laitages, fromages, viandes (surtout abats et charcuteries), poissons et fruits de mer, fruits oléagineux et sodas. En sus des apports totaux en P, il est important d'observer quelles sont les proportions de P organique et inorganique, animal et végétal et de comparer l'apport total en P à l'apport en protéines chez ses patients. Le P organique dans les aliments végétaux, tels que les légumineuses, est 40% moins disponible pour l'organisme, à cause d'une absorption gastro-intestinale limitée. Le P inorganique est, en revanche, absorbé jusqu'à 100% par l'intestin, car il n'est pas lié aux protéines. Par conséquent, sa teneur n'est pas directement proportionnelle à celle en protéines de l'aliment (15) (16). La teneur en P inorganique, en effet, peut être très élevée même en absence de protéines dans l'aliment, comme c'est le cas pour les boissons gazeuses avec additifs contenant du P (17).

Chez les IRC en traitement conservateur, les sociétés savantes *European Dialysis and Transplant Nurses Association/European Renal Care Association* (EDTNA/ERCA) et *European Society of Parenteral and Enteral Nutrition* (ESPEN) recommandent des apports journaliers de 600-1000 mg/j (19 à 32 mmol/j) de P (18) (19) et, en ce qui concerne les protéines, l'ESPEN recommande 0.55-0.6 g/kg/j (19), le *National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF KDOQI) 0.6-0.75g/kg/j (20) et EDTNA/ERCA 0,6-1 g/kg/j. Pour les patients hémodialysés et en dialyse péritonéale (DP), les recommandations sont de 800-1000 mg/j (25-35 mmol/j) de P (19) (20) et celles en protéines varient: l'ESPEN recommande 1,2-1,4 g/kg de poids sec pour l'hémodialyse (HD) et 1,2-1,5 g/kg de poids sec pour la dialyse péritonéale (19), le NKF KDOQI recommande 1,2 g/kg de poids sec pour l'HD et 1,2-1,3 g/kg de poids sec pour la DP (20), la EDTNA/ERCA >1,1 g/kg de poids sec pour l'HD et 1-1,2 g/kg de poids sec pour la DP (18).

De telles restrictions en P sont peu réalistes dans la pratique clinique, surtout si l'atteinte de la cible protéique est prioritaire et plus particulièrement chez les patients en HD ou en DP. C'est pourquoi le groupe d'intérêt des diététicien-ne-s européen-ne-s de l'EDTNA / ERCA en 2002 a statué sur une quantité de 1000-1400 mg de P, en se basant sur la pratique de terrain et en tenant compte de la réalité des patients (18).

Outre la limitation des apports en P, deux autres moyens permettent de diminuer la phosphatémie: le traitement de dialyse (pour les patients en HD ou en DP) et l'utilisation de chélateurs, qui permettent de diminuer l'absorption intestinale de P. La compliance des patients vis-à-vis de ces chélateurs est toutefois souvent limitée. Les normes de laboratoire pour la phosphatémie sont de 0.81-1.45 mmol/L (2.51-4.49 mg/dL) (21). Ces valeurs peuvent varier légèrement selon les laboratoires. L'éducation nutritionnelle joue un rôle crucial dans la prise en charge de l'hyperphosphatémie: une revue systématique des stratégies éducatives pour la réduction du phosphore chez les patients atteints d'IRC avec hyperphosphatémie a montré une réduction moyenne de la phosphatémie de 0.72 mg/dL après toute intervention

diététique sur le P et une réduction moyenne de 1.07 mg/dL lorsque les interventions ont duré plus que quatre mois (22).

La différence de biodisponibilité et les dynamiques d'interaction des différents types de P avec d'autres éléments contenus dans les aliments limitent la possibilité d'obtenir des recommandations précises concernant les apports en P chez les patients IRC pour éviter l'hyperphosphatémie. De plus, les patients IRC présentent très souvent plusieurs comorbidités associées et devraient respecter aussi des restrictions en potassium (K), sodium (Na) et de l'apport hydrique. Il est donc souvent nécessaire de fixer des priorités d'intervention nutritionnelle et d'adapter et personnaliser les conseils selon les situations, ce qui rend encore plus difficile la prise en charge des patients IRC par les diététicien-ne-s.

Dans les dernières recommandations de 2009 (KDIGO), il est recommandé de « limiter l'apport alimentaire en phosphore pour traiter l'hyperphosphatémie, soit comme mesure isolée, soit en association avec d'autres traitements » à partir du stade 3 de l'IRC (23), mais aucune indication quant aux moyens de réduire cet apport n'est reportée. Une autre société savante (NKF KDOQI) recommande l'utilisation du rapport P [mg] / protéines [g] pour évaluer l'intérêt nutritionnel des aliments. Ce rapport est intéressant car il est indépendant de la portion, il focalise l'attention sur le P et les protéines en même temps et peut permettre de diminuer la consommation d'aliments qui sont riches en P (additifs en particulier), mais pauvres en protéines (20). Le rapport P / protéines est un des éléments qui a permis de créer en 2015 la *phosphorus pyramid*, un outil original, visuel et à utilisation facile, élaboré par des chercheurs italiens pour l'éducation nutritionnelle des patients avec une IRC en ce qui concerne le P (24). Les auteurs réfèrent que des études de validation sont nécessaires pour évaluer le rendement de cet outil et pour l'améliorer et l'adapter à différents contextes cliniques et socio-économiques.

En Suisse romande, le Groupe Romand des Diététiciens de Néphrologie (GRDN) de l'ASDD a créé une brochure (cf. figure1) pour aider les patients à contrôler leur apport en P. Cependant, à ce jour, malgré la présence de stratégies et d'outils nutritionnels pour faire face à l'hyperphosphatémie, il manque un consensus et des indications claires en ce qui concerne le P pour la prise en charge diététique et son impact sur la diminution du risque CV chez les patients avec une IRC.

En conclusion, aucun consensus clair n'a été trouvé parmi les sociétés savantes, les guidelines utilisées dans la pratique clinique datent de 2003 (EDTNA/ERCA), 2006 (ESPEN) et 2009 (KDIGO) et peu d'études récentes s'intéressent aux apports en P chez les patients IRC et aux risques CV corrélés. L'utilisation de P inorganique comme additif alimentaire complexifie et rend parfois difficile de calculer l'apport total en P des patients. Sa présence dans les aliments transformés ou les boissons gazeuses est souvent sous-déclarée et il n'existe actuellement pas de distinction dans les tables de valeurs nutritionnelles entre le P organique et le P inorganique contenu dans les aliments. Sur la base de tous ces éléments, il est indéniable qu'il manque à ce jour des outils ainsi que des indications claires et adéquates pour la prise en charge nutritionnelle des patients IRC en ce qui concerne le phosphore.

3. But

Premièrement, notre travail a pour but d'établir s'il existe une valeur sanguine de la phosphatémie à partir de laquelle le risque CV augmente chez les patients souffrant d'IRC. Si la réponse s'avère positive, nous pourrions proposer un seuil critique de phosphatémie à partir duquel une intervention diététique concernant les apports en P serait nécessaire. La fourchette

idéale de phosphatémie définie tiendra compte des risques CV liés à une hyperphosphatémie et, en même temps, évitera les risques d'une dénutrition protéique, également facteur de risque CV.

Ensuite, nous définirons les priorités de la prise en charge diététique concernant le P chez les patients IRC en traitement conservateur et en HD ou DP, en tenant compte de différents facteurs tels que: la différence de biodisponibilité entre le P organique et inorganique, l'origine de l'aliment source de P (animale ou végétale), l'utilisation de chélateurs et le degré de compliance du patient.

Pour finir, nous analyserons la dernière version de la brochure sur le P créée par le GRDN, qui sera publiée début 2017. Ceci nous permettra de proposer d'éventuelles améliorations, afin que cet outil tienne compte de nos résultats de recherche et corresponde au mieux aux recommandations nutritionnelles en vigueur, ainsi qu'aux besoins des patients souffrant d'IRC et des diététicien-ne-s de Suisse romande.

4. Objectifs

4.1. Objectifs généraux de ce travail

Étudier et comprendre le lien de causalité entre l'hyperphosphatémie et l'augmentation du risque CV chez la population adulte IRC.

Contribuer à l'amélioration de la prise en charge de l'hyperphosphatémie et du risque CV chez les patients souffrant d'IRC en traitement conservateur, HD ou DP.

4.2. Objectif de notre revue de littérature systématique

Déterminer s'il existe une valeur sanguine de la phosphatémie à partir de laquelle le risque CV augmente chez la population adulte IRC.

4.3. Objectif de la revue narrative et de l'analyse des guides de recommandations

Déterminer quelles sont les priorités théoriques et effectives de la prise en charge diététique concernant le P chez la population IRC, en tenant compte de différents facteurs tels que: la différence de biodisponibilité entre le P organique ou inorganique, l'origine de l'aliment source de P (animale ou végétale), l'utilisation de chélateurs de P et le degré de compliance au traitement du patient.

4.4. Objectif de l'analyse de la brochure du GRDN sur le phosphore

Proposer des alternatives ou des améliorations éventuelles pour la brochure du GRDN, sur la base de notre revue narrative et d'autres documents déjà existants.

Nous avons choisi d'analyser cet outil, car il a été créé dans notre contexte géographique (Suisse romande) par des diététicien-ne-s spécialisé-e-s en néphrologie. De plus, nous pourrions avoir accès à sa nouvelle version éditée en début 2017 par le biais de notre directeur de Travail de Bachelor, qui est membre de ce groupe.

5. Question de recherche

Pour atteindre notre but et nos objectifs, nous avons formulé deux questions de recherche (QdR) selon la méthode PICO (Population, Intervention ou Exposition, Comparaison, Outcome):

5.1. Question de recherche n°1

Existe-t-il un seuil de phosphatémie à partir duquel le risque cardiovasculaire augmente chez la population adulte souffrant d'une insuffisance rénale chronique ?

- P:** Patients adultes IRC
- E:** Phosphatémie élevée
- C:** Phosphatémie dans les normes
- O:** Augmentation du risque de maladies CV

5.2. Question de recherche n°2

Quelles sont les priorités de la prise en charge diététique de patients adultes insuffisants rénaux chroniques en ce qui concerne le phosphore ?

- P:** Patients adultes IRC
- I:** Interventions visant à diminuer la phosphatémie (réduction des apports en phosphore inorganique/organique, utilisation de chélateurs, efficacité de l'épuration extra-rénale pour les patients en HD et en DP)
- C:** Pas d'intervention / Intervention comparative
- O:** Amélioration de l'équilibre phosphocalcique (diminution de la phosphatémie)

Cette QdR tiendra compte, en particulier, de la biodisponibilité différente entre phosphore d'origine animal et végétal, de l'absorption différente entre phosphore organique et inorganique, de l'utilisation des chélateurs, des méthodes de cuisson des aliments et de la compliance au traitement des patients IRC.

6. Méthodologie

6.1. Design

Pour répondre à la QdR n°1, nous utiliserons une revue de littérature systématique et les sous-chapitres suivants (5.2 à 5.5) décrivent plus particulièrement la méthodologie que nous allons utiliser.

Pour répondre à la QdR n°2, nous effectuerons une revue de littérature narrative et analyserons de façon détaillée les principaux guides de recommandations des sociétés savantes spécialisées et/ou des guides de bonnes pratiques créés par les associations de diététicien-ne-s. Bien qu'une revue narrative représente un niveau de preuves faible, de par la méthodologie de faible qualité, nous l'avons choisie pour répondre à notre QdR n°2, car elle pourra fournir une vision globale sur la question et donner des pistes de réflexion pour la pratique clinique.

6.2. Stratégie de recherche

Pour qu'une revue de littérature soit de qualité, les articles inclus devraient avoir un design d'étude correspondant à un niveau de preuve élevé désigné par la lettre A ou B. Nos recherches s'effectueront sur les bases de données suivantes: Medline via PubMed, Cinahl, Cochrane Library, Embase et Google Scholar.

Nous utiliserons une série de mots-clés que nous convertirons en *Medical Subjects Headings Terms* (MeSH Terms) pour la base de données PubMed. Ces MeSH Terms serviront à trouver les mots-clés utilisés dans les *thesauri* spécifiques aux autres bases de données.

6.3. Mots-clés

Voici une brève liste des différents mots-clés (MeSH Terms) que nous utiliserons pour nos recherches :

- Renal insufficiency, chronic
- Hyperphosphatemia, phosphorus metabolism disorders
- Serum phosphorus, phosphatemia
- Cardiovascular risk, cardiovascular diseases

Un tableau récapitulatif comprenant l'ensemble des mots-clés dont nous nous servirons dans les différentes bases de données est présenté en annexe (cf. tableau 1)¹. Nous ciblerons nos recherches en combinant les différents mots-clés (MeSH Terms) via les opérateurs booléens dans les bases de données, avec le filtre " population adulte". Les articles sélectionnés seront en anglais, français, italien et espagnol.

Nous ne limiterons pas notre revue de littérature selon le niveau de preuve ou la date de publication des études, car nous avons trouvé peu d'articles traitant de ce sujet durant nos recherches préliminaires. Par conséquent, nous souhaitons d'abord commencer avec un champ d'investigation large afin de ne pas omettre des articles d'intérêt dans les différentes bases de données.

Nous incluons les études d'intervention et les études longitudinales (ex : cohorte) et nous excluons les revues et les méta-analyses, mais leurs références seront consultées et celles qui correspondront aux critères de sélection seront incluses dans la revue systématique.

Si le nombre d'articles trouvés est trop important, nous pourrions restreindre nos recherches en ajustant nos critères d'inclusion et d'exclusion, ajoutant des filtres (période de publication, langues, design des études). Dans le cas contraire, nous pourrions élargir nos recherches en utilisant des termes libres plutôt que les mots-clés (*MeSH Terms*) dans les bases de données.

6.4. Critères d'inclusion et d'exclusion pour la revue systématique

6.4.1. Population

Inclusion: Hommes et femmes adultes, âgés de 18 ans ou plus et souffrant d'IRC, y compris au stade terminal traités par HD ou DP, sans restrictions par rapport au moment de diagnostic de l'IRC.

Exclusion: Personnes de moins de 18 ans, car les besoins nutritionnels évoluent rapidement durant cette période de la vie, ce qui nécessite une prise en charge diététique très spécifique.

Concernant la population étudiée, nous pourrions rencontrer les biais et limites suivantes: des variations importantes entre les différents stades de l'IRC (surtout entre IRC conservateur et IRC traité par HD ou DP), un âge moyen élevé chez les patients (maladie fréquente chez la population âgée) et l'abandon des participants durant la durée des études pour cause de décès ou autre.

6.4.2. Exposition

Avec la QdR n°1, nous souhaitons savoir à partir de quelle valeur de la phosphatémie le risque CV augmente chez les patients atteints d'IRC. Nous nous intéressons donc à une exposition

¹ NB : tous les tableaux présentés en annexe de ce travail sont des versions provisoires. Selon nos recherches et les besoins du travail, ils pourraient être modifiés ultérieurement.

plutôt qu'à une intervention. Néanmoins, vu le nombre limité d'études sur le sujet, des études d'intervention sur les apports en P ou l'utilisation de chélateurs pourront aussi être incluses dans la revue systématique.

Inclusion: les études longitudinales (essais contrôlés randomisés, études de cohorte, études cas-témoins) dans lesquelles la valeur de phosphatémie est une des variables principales étudiées, chez des patients atteints d'IRC, y compris les patients en HD ou en DP. Études longitudinales où l'apport en P ou l'utilisation de chélateurs de P sont les variables principales étudiées et la phosphatémie est reportée.

Exclusion: les études transversales, ne comprenant aucune donnée sur la phosphatémie, celles sans suivi dans le temps de la phosphatémie, sans données sur les valeurs de phosphatémie.

Les facteurs suivants pourraient constituer des biais ou des limites en ce qui concerne l'exposition: une durée trop courte des études ou des variables étudiées sur une trop courte durée, plusieurs expositions ou interventions étudiées en même temps, une trop grande hétérogénéité des études qui rendrait difficile de tirer des conclusions plausibles.

6.4.3. Outcome

Inclusion: les études longitudinales qui évaluent ou quantifient le risque CV ou qui traitent de toute modification de facteur CV ou toute maladie CV ou modification d'une cardiopathie préexistante.

Exclusion: les études sans outcome focalisé sur le risque CV.

Voici les possibles biais ou limites que nous pourrions rencontrer: une durée limitée des études et des facteurs de confusion liés au "life-style" (comme par exemple tabac, alcool et activité physique) ou liés à l'âge des participants aux études ou à d'autres pathologies associées à l'IRC.

6.5. Sélection des articles pour la revue systématique

Nous allons les deux séparément effectuer les recherches sur les différentes bases de données et effectuer une première sélection d'articles selon leur titre. Ensuite, selon l'abstract et grâce aux critères d'inclusion et d'exclusion, nous procéderons à une deuxième sélection. En fonction du nombre d'articles inclus, nous nous les répartirons et les lirons intégralement pour décider, ensemble, quelles études seront retenues pour notre revue systématique.

Des articles supplémentaires pourront être sélectionnés à partir des références bibliographiques des articles lus. En cas de désaccord sur l'inclusion/exclusion d'une étude, nous demanderons l'avis d'une tierce personne (ex: directeur du Travail de Bachelor) pour parvenir à un consensus. Nous procéderons à une analyse qualitative des études retenues, afin de déterminer le degré de fiabilité des résultats trouvés. Le schéma présenté en annexe (cf. figure 2) image exactement la méthodologie de la sélection des articles que nous allons utiliser.

6.6. Analyse et extraction des données pour la revue systématique

Une fois la sélection définitive des articles effectuée, nous les classerons dans un tableau (cf. tableau 2) selon différents critères, tels que *MeSH Terms* utilisés, design ou but de l'étude, afin d'avoir une vue d'ensemble.

Nous analyserons séparément les articles et extrairons les données à l'aide de la grille de lecture descriptive créée par la filière Nutrition et diététique de la Haute Ecole de Santé (HEdS) de Genève (cf. figure 3). Nous avons choisi cet outil, car il est adapté à notre méthodologie de recherche et nous l'avons déjà utilisé auparavant.

Les variables qui nous intéressent sont, par exemple, la phosphatémie, les apports en phosphore et/ou l'utilisation de chélateurs du P, les indicateurs du risque CV, le type de dialyse (HD / DP) et l'efficacité de l'épuration extra-rénale. Nous mettrons ensuite en commun nos résultats d'analyses, les regrouperons dans un tableau de synthèse (cf. tableau 3). Nous discuterons ensuite de leur fiabilité et pertinence pour la partie intitulée "discussion" du travail de Bachelor.

6.6.1. Analyse qualité des études incluses dans la revue systématique

Nous procéderons à une analyse qualitative des articles sélectionnés, à l'aide de la grille d'analyse *Academy of Nutrition and Dietetics (AND) Quality Criteria* (cf. figure 4) créée par l'association des diététicien-ne-s américain-ne-s. Nous avons choisi cet outil pour les mêmes raisons que la grille de lecture. Il en existe une version traduite en français, ce qui facilitera l'analyse.

En fonction de leur qualité, les études recevront les appréciations "positive", "neutre" ou "négative" et cette notation sera reprise pour leur classification dans le tableau récapitulatif comprenant l'ensemble des études sélectionnées pour notre revue systématique.

6.7. Revue narrative et analyse des guides de recommandation

Nous effectuerons une revue narrative pour répondre à notre QdR n°2, selon le design d'étude, de la date de publication ou de la liste de références bibliographiques des guides de recommandations par exemple. La méthode de recherche sera donc moins systématique. Une partie des études exclues (ou éventuellement incluses) dans notre revue systématique pourra nous être aussi utile pour répondre à notre QdR n°2.

Nous entreprendrons d'autres recherches sur les différentes bases de données mentionnées ci-avant. Pour cela, nous utiliserons les mots-clés établis pour la revue systématique, en éliminant ceux qui concernent le risque CV et les MCV et en ajoutant des mots-clés inhérents à la prise en charge nutritionnelle.

En l'absence de consensus, il existe actuellement un grand nombre de guides de recommandations nutritionnelles pour les patients IRC, HD ou DP. Notre analyse portera principalement sur les guides les plus importants, qui sont les suivants:

- *Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO)*,
- *National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI)*,
- *European Dialysis and Transplant Nurses Association/European Renal Care Association (EDTNA/ERCA)*,
- *European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN)*,
- *Academy of Nutrition and Dietetics (AND)*.

En cas de controverse majeure ou en l'absence d'indications sur une thématique précise dans ces guides, nous en étudierons d'autres, comme par exemples ceux élaborés par: *Kidney Health Australia-CARI Guidelines (KHA-CARI)*, *International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM)* ou *The Association of UK Dietitians - Renal Nutrition Specialist Group*.

Une fois les guides de recommandations sélectionnés, nous les classerons dans un tableau récapitulatif (cf. tableau 4) selon différents critères: le nom de la société savante, le titre, la date de publication, les recommandations générales pour la prévention des MCV, les recommandations particulières concernant le phosphore et le grade de recommandation, s'il est mentionné.

7. Bénéfices et risques

Comme notre travail est basé en grande partie sur la revue de littérature, la discussion sur les bénéfices et les risques ne s'applique pas.

En ce qui concerne l'éthique au sens plus large, nous nous engageons à tenir compte de la validité, de la fiabilité et des conflits d'intérêts des études que nous lirons. Pour l'analyse du document du GRDN, nos éventuelles critiques seront constructives et auront pour seul but d'améliorer la prise en charge des patients avec IRC en ce qui concerne le P.

Nous avons obtenu oralement un accord préalable du GRDN pour en effectuer l'analyse et en début 2017, nous leur enverrons une demande écrite au pour officialiser la collaboration.

Tout au long de la réalisation de notre travail de Bachelor, nous serons bienveillantes et respecterons le code de déontologie et le code d'éthique professionnelle des diététicien-ne-s suisses créés par l'Association Suisse Des Diététicien-ne-s Diplômé-e-s (ASDD) (25).

8. Ressources et budget

Nous aurons besoin d'un grand nombre de ressources tout au long de l'élaboration de notre Travail de Bachelor. Il existe trois types de ressources que nous serons amenées à utiliser: humaines, informatiques et matérielles.

Ressources humaines: Eliséo Montanini (directeur du Travail de Bachelor), Maaïke Kruseman et Isabelle Carrard (enseignantes HES dans le module Méthodologie de Recherche 3 et biostatistiques) et certains membres du GRDN.

Ressources informatiques:

- Bases de données: PubMed, Cinahl Complete, Cochrane Library et Embase.
- Moteurs de recherche: Google, Google Scholar et Safari.
- Applications et programmes: Outlook Web, Google Drive, Zotero, HeTops (MeSH Terms), Excel 2013, Word 2013 et le catalogue collectif RERO.
- Sites internet spécialisés: sociétés savantes, fondations, organisations, forum professionnels, le compendium suisse des médicaments, la confédération helvétique, tables de composition nutritionnelle des aliments en ligne (Ciqua, OSAV), etc.
- Documents électroniques: brochures, fiches spécialisées, guides de recommandations et de bonne pratique, etc.

Ressources matérielles: la brochure sur le phosphore créée par le GRDN, nos deux ordinateurs personnels, les ordinateurs de l'école, nos deux smartphones personnels, les articles en version papier pour nos différentes revues, livres spécialisés, des tables de composition nutritionnelle des aliments (Ciqua, Société Suisse de Nutrition, Nutrinet), différentes lois ou ordonnances suisses et/ou européennes (étiquetage et additifs alimentaire), des emballages d'aliments.

A ce stade de notre travail, nous ne savons pas précisément quel sera le coût de notre travail de Bachelor mais voici quelques éléments dont nous devons tenir compte pour notre budget : l'impression des documents nécessaires pour l'ensemble de notre travail, la commande de 10 articles payants par personne (20 articles au total pour le binôme), l'impression ainsi que la reliure des exemplaires finaux du Travail de Bachelor.

9. Calendrier prévu

Planification du protocole du Travail de Bachelor								
Taches à effectuer:	31.10	7.11	14.11	21.11	28.11	5.12	12.12	19.12
Feedback du projet avec Eliséo (PV1)	2.11							
Cdoc: coaching pour la revue de littérature	2.11							
Création d'un document GoogleDrive pour le protocole								
Création d'une bibliographie Zotero partagée								
Repartition du travail de recherche et de rédaction								
Rencontre avec Eliséo (PV2)			14.11					
Rencontre avec Maaïke et Eliséo			16.11					
Modifier la question de recherche dans le protocole								
Sélectionner les mots clés pour revue systématique								
Définir but et objectifs du travail de Bachelor								
Expliquer la méthodologie dans le protocole								
Envoyer l'ébauche du protocole à Eliséo					29.11			
Rencontre avec Eliséo (PV3)					30.11			
Rédiger l'introduction du protocole								
Envoyer le protocole à Eliséo								
Dernières corrections/modifications/ajouts du protocole								
Fixer éventuellement un RDV avec Maaïke si questions sur méthodologie								
Rendre le protocole								23.12

9. Références bibliographiques

1. Organisation Mondiale de la Santé. Maladies cardiovasculaires [En ligne]. [Consulté le 4 décembre 2016]. Disponible: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/fr/>
2. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *European Heart Journal*. 2014;35(42):2950–9.
3. Office Fédéral de la Statistique. Mortalité, causes de décès [En ligne]. [Consulté le 6 novembre 2016]. Disponible: <https://www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiques/sante/etat-sante/mortalite-causes-deces.html>.
4. Segall L, Nistor I, Covic A. Heart failure in patients with chronic kidney disease: a systematic integrative review. *Biomed Res Int*. 2014;2014:937398.
5. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation*. 2007;116(1):85–97.
6. Johnson DW, Craven A-M, Isbel NM. Modification of cardiovascular risk in hemodialysis patients: an evidence-based review. *Hemodial Int*. 2007;11(1):1–14.
7. Liu M, Li X-C, Lu L, Cao Y, Sun R-R, Chen S, et al. Cardiovascular disease and its relationship with chronic kidney disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(19):2918–26.
8. Chirolì S, Mattin C, Belozeroff V, Perrault L, Mitchell D, Gioni I. Impact of mineral and bone disorder on healthcare resource use and associated costs in the European Fresenius medical care dialysis population: a retrospective cohort study. *BMC Nephrol*. 2012;13:140. doi:10.1186/1471-2369-13-140.
9. Jimbo R, Shimosawa T. Cardiovascular Risk Factors and Chronic Kidney Disease - FGF23: A Key Molecule in the Cardiovascular Disease. *International Journal of Hypertension*. 2014:e381082.
10. Galassi A, Cupisti A, Santoro A, Cozzolino M. Phosphate balance in ESRD: diet, dialysis and binders against the low evident masked pool. *J Nephrol*. 2011;6(2):257-264.
11. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, Charytan DM, Diez J, Hart RG, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from kidney disease: Improving global outcomes (kdigo). *Kidney Int*. 2011;80:572-586.
12. Chue CD, Edwards NC, Moody WE, Steeds RP, Townend JN, Ferro CJ. Serum phosphate is associated with left ventricular mass in patients with chronic kidney disease: a cardiac magnetic resonance study. *Heart* 2012; 98: 219-224.
13. Peev V, Nayer A, Contreras G. Dyslipidemia, malnutrition, inflammation, cardiovascular disease and mortality in chronic kidney disease. *Curr Opin Lipidol*. 2014;25(1):54-60.
14. Office Fédéral de la Santé Publique OFSP. Rapport intégral. [En ligne]. 2012 [Consulté le 6 novembre 2016]. Disponible : http://www.bag.admin.ch/themen/ernaehrung_bewegung/13259/13359/13433/index.html?lang=fr

15. Boaz M, Smetana S. Regression equation predicts dietary phosphorus intake from estimate of dietary protein intake. *J Am Diet Assoc.* 1996;96(12):1268–70.
16. Moe SM, Zidehsarai MP, Chambers MA, Jackman LA, Radcliffe JS, Trevino LL, et al. Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(2):257–64. doi: 10.2215/CJN.05040610.
17. Kalantar-Zadeh K, Gutekunst L, Mehrotra R, Kovesdy CP, Bross R, Shinaberger CS, et al. Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(3):519–30.
18. EDTNA / ERCA. European Guidelines for the Nutritional Care of Adult Renal Patients [En ligne]. 2003 [consulté le 23 novembre 2016]. Disponible : <http://www.eesc.europa.eu/self-and-coregulation/documents/codes/private/086-private-act.pdf>
19. Canoa N, Fiaccadorib E, Tesinskyc P, Toigod G, Drumle W et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Adult Renal Failure. *Clin Nutr.* 2006 ;(25) :295-310.
20. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(3):1-201.
21. Synlab Suisse. Phosphore. [En ligne]. [Consulté le 30 novembre 2016]. Disponible: <http://www.synlab.ch/fr/home/pour-le-cabinet/catalogue-des-analyses/suisse-romande/>
22. Caldeira D, Amaral T, David C, Sampaio C. Educational strategies to reduce serum phosphorus in hyperphosphatemic patients with chronic kidney disease: systematic review with meta-analysis. *J Ren Nutr.* 2011;21(4):285–94. doi: 10.1053/j.jrn.2010.11.006.
23. Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int.* 2009;76(Suppl 113):S3-S8.
24. D'Alessandro C, Piccoli GB, Cupisti A. The «phosphorus pyramid»: a visual tool for dietary phosphate management in dialysis and CKD patients. *BMC Nephrol.* 2015;16:9.
25. Association Suisse des Diététicien-ne-s Diplômé-e-s (ASDD). Éthique professionnelle et déontologie. [En ligne]. [consulté le 8 décembre 2016]. Disponible: <http://www.svde-asdd.ch/fr/exercice-de-la-profession/ethique-professionnelle-et-deontologie/>

10. Annexes

Figure 1 : Brochure sur le phosphore créée par le Groupe Romand des Diététiciens de Néphrologie (GRDN).



Teneur en phosphore des aliments

La teneur en phosphore est symbolisée par des losanges.

- ½ losange = 50 mg de phosphore
- 1 losange = 100 mg de phosphore

Nous vous recommandons de limiter votre consommation des aliments de la liste à losanges par jour.

Tableau 1 : Tableau des mots-clés à utiliser pour la revue systématique.

Concepts	HeTOP select (MeSH en français)	MeSH en anglais	Cinahl (anglais)	Cochrane Library (anglais)	Embase (anglais)	Termes libres pour Google Scholar (français ou anglais)
Insuffisance rénale chronique	insuffisance rénale chronique	renal insufficiency, chronic	renal insufficiency, chronic	renal insufficiency, chronic	chronic kidney failure	insuffisance rénale chronique renal insufficiency, chronic chronic kidney failure
hyperphosphatémie	hyperphosphatémie, troubles du métabolisme du phosphore	hyperphosphatemia phosphorus metabolism disorders	hyperphosphatemia	hyperphosphatemia phosphorus metabolism disorders	hyperphosphatemia disorders of mineral, electrolyte and metal metabolism	hyperphosphatémie, hyperphosphatemia, phosphorus metabolism disorders, disorders of mineral, electrolyte and metal metabolism
Phosphatémie	phosphatémie	serum phosphorus phosphatemia	phosphates	serum phosphorus phosphatemia	phosphate blood level	Phosphatémie, serum phosphorus, phosphatemia, phosphates, phosphate blood level
Risque cardiovasculaire Maladie cardiovasculaire	risque cardiovasculaire maladies cardiovasculaires	cardiovascular risk cardiovascular diseases	cardiovascular risk factors cardiovascular diseases	cardiovascular risk cardiovascular diseases	cardiovascular risk, cardiovascular diseases,	risque cardiovasculaire maladies cardiovasculaires cardiovascular risk cardiovascular diseases

Figure 2 : schéma de sélection des études incluses dans la revue systématique.

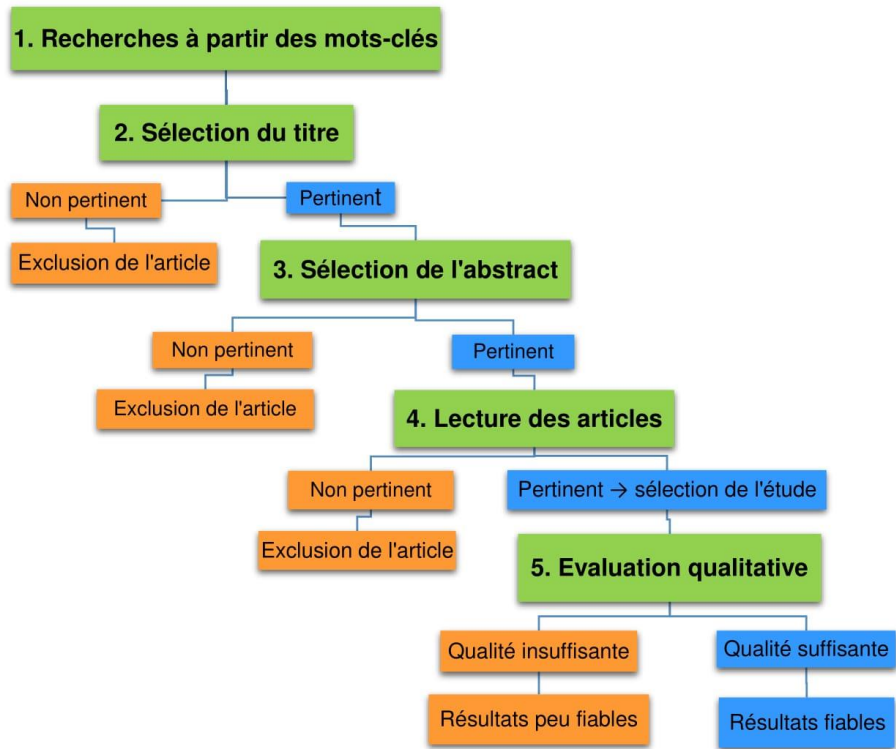


Tableau 2 : Tableau récapitulatif des études incluses dans la revue systématique.

Nom de l'article	Auteurs	Date de publication	Design de l'étude	But de l'étude	Nombre de participants	Intervention/ Exposition	Qualité de l'étude

Figure 3 : Grille de lecture descriptive créée pour la filière Nutrition et Diététique.

Quelle est la question posée par les auteurs ?	<ol style="list-style-type: none"> 1. Quelle est la question de recherche ? (PICO) 2. Est-elle bien argumentée et justifiée ? (expliquez brièvement) 3. Une hypothèse est-elle formulée explicitement? Si oui, qu'elle est-elle ?
Quel type d'étude a été effectué ?	<ol style="list-style-type: none"> 4. Quel est le design de l'étude ? 5. La récolte de données était-elle longitudinale, transversale? Rétrospective ou prospective ? 6. Y a-t-il eu une comparaison entre groupes ? Si oui, lesquels ?
Quelles sont les méthodes utilisées ?	<ol style="list-style-type: none"> 7. De quelle population les sujets sont-ils issus ? 8. Quels sont les principaux critères d'inclusion et d'exclusion ? 9. Comment les sujets ont-ils été sélectionnés? 10. Y a-t-il un risque de biais de sélection ? 11. Quelles sont les variables étudiées ? 12. Les outils de mesure sont-ils valides, fiables? 13. Quelles sont les principales analyses statistiques effectuées ?
Quels sont les résultats de l'étude ?	<ol style="list-style-type: none"> 14. Quels sont les principaux résultats ? Et que signifient-ils concrètement? 15. Répondent-ils aux objectifs ? 16. Les tableaux et graphiques sont-ils pertinents, clairement légendés ?
Puis-je appliquer ces résultats à ma pratique ? Analyse personnelle	<ol style="list-style-type: none"> 17. Quels sont les éléments importants de la discussion ? 18. Les auteurs présentent-ils les limites et les biais ? En manque-il ?? 19. La revue de littérature est-elle pertinente ? 20. La conclusion est-elle logique ? Découle-t-elle des résultats de l'étude ?
	<ol style="list-style-type: none"> 21. Selon vous, les résultats sont-ils plausibles ? En lien avec ce que vous connaissez ? 22. Que pensez-vous de cette étude ? Appliqueriez-vous les résultats ?

Tableau 3 : Tableau de synthèse des variables et du résultat d'intérêt.

Nom de l'article	Fourchettes de phosphatémie établies	Modifications de la phosphatémie sur la durée de l'étude	Apports en phosphore	Utilisation de chélateurs du phosphore	Indicateurs du risque cardiovasculaire étudiés	Type d'épuration extra-rénale (HD ou DP)	Valeur de phosphatémie à partir duquel le risque CV augmente (résultat)

Figure 4: Grille d'analyse qualitative *Academy of Nutrition and Dietetics (AND) Quality Criteria*.

Academy of Nutrition and Dietetics (traduction française)
Grille d'analyse et liste à cocher des critères de qualité: Recherche

Référence	
Design de l'étude	
Grade de l'étude	
Niveau de qualité	+ (Positif) - (Négatif) Ø (Neutre)
But de la recherche	
Critère d'inclusion	
Critère d'exclusion	
Description du protocole de l'étude	Recrutement : Design : Méthode à l'aveugle utilisée (si applicable) : Intervention (si applicable) : Analyses statistiques :
Résumé de la récolte de données	Temps de mesure : Variables dépendantes : Variables indépendantes : Variables de contrôle :
Description de l'échantillon de l'étude	Nombre de sujets : (Hommes/ Femmes) : Abandon (N final) : Age : Origine : Autres caractéristiques démographiques : Critères anthropométriques : Lieu :
Résumé des résultats	Principales constatations Autres constatations
Conclusion des auteurs	
Commentaires des relecteurs	
Source de financement	

Source: Academy of Nutrition and Dietetics. Evidence Analysis Library [En ligne]. 2014 [consulté le 27 juin 2014]. Disponible : <http://andevidencelibrary.com/topic.cfm?cat=1317&auth=1>

Liste à cocher des critères de qualité: Recherche – Academy of Nutrition and Dietetics (traduction française)

Symboles utilisés	Explication
+	Positif – Indique que le papier a abordé clairement les questions d'inclusion/exclusion, biais, généralisabilité, récolte et analyse des données
--	Négatif - Indique que ces questions n'ont pas été abordées de manière adéquate
∅	Neutre - Indique que le papier n'est ni exceptionnellement fort ni exceptionnellement faible

Questions de pertinence	
1. Est-ce que la mise en application de l'intervention ou de la procédure étudiée (en cas de résultat positif), résulterait en une amélioration pour les patients/clients/ groupe de population ? (Non applicable pour certaines études épidémiologiques)	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> peu de précisions
2. Est-ce que les auteurs ont étudié une issue (variable dépendante, outcome) ou un thème qui importerait aux patients/clients/ groupe de population ?	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> peu de précisions
3. Est-ce que la cible de l'intervention ou la procédure (variable indépendante) ou le thème de l'étude est une préoccupation fréquente dans le domaine des pratiques diététiques ?	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> peu de précisions
4. Est-ce que l'intervention ou la procédure est réalisable/faisable ? (Non applicable pour certaines études épidémiologiques)	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> peu de précisions
Questions de validité	
1. Est-ce que la <u>question de recherche</u> a été clairement posée ? a. Est-ce que la-les intervention-s spécifique-s ou la procédure (variable-s indépendante-s) a/ont été identifiée-s ? b. Est-ce que les résultats attendus (variables dépendantes) ont été clairement indiqués? Est-ce que la population cible et le cadre de l'étude ont été spécifiés ?	
2. Est-ce que la <u>sélection</u> des sujets de l'étude/patients était exempte de biais ? a. Est-ce que les critères d'inclusion/exclusion étaient spécifiés (par ex. : risque, état de progression de la maladie, diagnostic ou critères pronostiques) et avec suffisamment de détails, sans omettre ceux essentiels pour l'étude ? b. Est-ce que les critères ont été appliqués de manière égale dans tous les groupes étudiés? c. Est-ce que les caractéristiques de santé, les caractéristiques sociodémographiques et les autres caractéristiques des sujets ont été décrites? d. Est-ce que les sujets/patients étaient un échantillon représentatif de la population cible?	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> peu de précisions
3. Est-ce que les <u>groupes de l'étude</u> étaient comparables? a. Est-ce que la méthode de répartition des sujets/patients entre les groupes était décrite et non biaisée ? (<i>La méthode de randomisation identifiée si ERC</i>) b. Est-ce que la distribution de l'état de la maladie, des facteurs pronostiques ou d'autres facteurs (par exemple sociodémographiques) étaient similaires entre les groupes de l'étude en ligne de base ? c. Est-ce que des sujets/groupes contrôles ont été comparés parallèlement ? (<i>Suivi en parallèle préféré au suivi rétrospectif</i>)	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> peu de précisions

2

<p>d. S'il s'agit d'une étude de cohorte ou transversale, est-ce que les groupes étaient comparables sur le plan des facteurs de confusion importants et/ou les différences préexistantes étaient-elles prises en compte par des ajustements appropriés dans les analyses statistiques?</p> <p>e. S'il s'agit d'une étude de type cas-témoin, est-ce que les facteurs de confusion potentiels étaient comparables pour les cas et les témoins? (</p> <p>f. Si c'est une étude de cas ou une étude avec des sujets qui servent de contrôle pour eux-mêmes, ce critère n'est pas applicable. Le critère peut ne pas être applicable dans certaines études transversales.</p> <p>g. S'il s'agit d'un test pour évaluer un diagnostic, est-ce qu'il y avait une comparaison indépendante faite à l'aveugle avec un standard de référence (« Gold standard ») ?</p>	
<p>4. Est-ce que la manière de gérer les sujets pour lesquels l'étude a été interrompue a été décrite ?</p> <p>a. Est-ce que les méthodes de suivi ont été décrites et étaient-elles les mêmes pour tous les groupes ?</p> <p>b. Est-ce que le nombre et les motifs d'interruption (c.-à-d. abandons, perdus de vue, taux d'abandon) et/ou le taux de réponse (études transversales) ont été décrits pour chaque groupe ? (<i>Le taux de suivi pour une étude robuste est de 80%.</i>)</p> <p>c. Est-ce que tous les sujets/patients inclus (dans l'échantillon de départ) ont été pris en compte dans l'analyse?</p> <p>d. Est-ce que les raisons de retrait étaient similaires dans tous les groupes ?</p> <p>e. En cas de test pour évaluer un diagnostic : est-ce que la décision d'effectuer le test de référence (gold standard) ne dépendait pas des résultats du test étudié (nouveau test)?</p>	<p><input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p><input type="radio"/> peu de précisions</p>
<p>5. Est-ce que des méthodes « à l'aveugle » ont-été utilisées pour empêcher les biais ?</p> <p>a. Dans une étude d'intervention, est-ce que les cliniciens/praticiens et investigateurs étaient aveugles concernant le groupe de traitement comme requis?</p> <p>b. Est-ce que les personnes chargées de récolter les données étaient aveugles en ce qui concerne l'évaluation des variables de résultat? (<i>Si la variable de résultat est mesurée en utilisant un test objectif, tel qu'une valeur de laboratoire, ce critère doit être respecté.</i>)</p> <p>c. Dans une étude de cohorte ou une étude transversale, est-ce que les mesures des variables de résultat et des facteurs de risque des sujets ont été effectuées à l'aveugle?</p> <p>d. Dans une étude cas-témoins, est-ce que la définition du cas était explicite et l'attribution du cas non-influencée par son état d'exposition ?</p> <p>e. Dans une étude de diagnostic, est ce que les résultats du test étaient traités de manière aveugle relativement à l'histoire du patient et aux résultats d'autres tests?</p>	<p><input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p><input type="radio"/> peu de précisions</p>
<p>6. Est-ce que l'intervention / les plans de traitement / les facteurs d'exposition ou la procédure et les comparaisons ont été décrites en détail? Est-ce que les facteurs intermédiaires ont-été décrits ?</p> <p>a. Dans un essai randomisé contrôlé ou une autre étude d'intervention, est-ce que les protocoles étaient décrits pour chacun des plans de traitement étudiés ?</p> <p>b. Dans une étude d'observation, est-ce que les interventions, le cadre de l'étude et les cliniciens/pourvoyeurs de soins étaient décrits?</p> <p>c. Est-ce que l'intensité et la durée de l'intervention ou du facteur d'exposition était suffisante pour produire un effet significatif?</p>	<p><input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p><input type="radio"/> peu de précisions</p>

3

Version du 27 juin 2014 / Traduction par Carrard Isabelle, Kruseman Maaike & Schmutz Noémi

<ul style="list-style-type: none"> d. Est-ce que l'ampleur de l'exposition et le cas échéant, la compliance du sujet/patient, était mesurée? e. Est-ce que les co-interventions (par exemple : les traitements auxiliaires, les autres thérapies) étaient décrites? f. Est-ce que les traitements supplémentaires ou non planifiés étaient décrits? g. Est-ce que les informations pour les questions, 6.4, 6.5, et 6.6 étaient évaluées de la même manière pour tous les groupes ? h. Dans une étude de diagnostic, est-ce que les détails de l'administration des tests et de leur réplication étaient suffisamment décrits ? 	
<p>7. Est-ce que les <u>variables de résultat</u> ont été clairement définies et les <u>mesures valides et fiables</u>?</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Est-ce que les critères d'évaluation primaires et secondaires étaient décrits et pertinents pour répondre à la question? b. Est-ce que les mesures nutritionnelles étaient appropriées pour étudier la question et les résultats qui nous intéressent? c. Est-ce que la période de suivi était suffisamment longue pour que le-les résultat-s se produise-nt ? d. Est-ce que les observations et les mesures étaient basées sur des instruments/tests/procédures de récolte de données standards, valides et fiables? e. Est-ce que la mesure de l'effet était d'un niveau de précision approprié ? f. Est-ce que d'autres facteurs pouvant influencer les résultats étaient pris en compte? g. Est-ce que les mesures étaient conduites de façon systématique dans chacun des groupes? 	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> peu de précisions
<p>8. Est-ce que les <u>analyses statistiques</u> étaient appropriées pour le design d'étude et pour le type de variables de résultat?</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Est-ce que les analyses statistiques étaient suffisamment décrites et les résultats rapportés de manière adéquate ? b. Est-ce que les tests statistiques corrects étaient utilisés et les hypothèses des tests respectées? c. Est-ce que les résultats statistiques étaient rapportés avec les niveaux de significativité et/ou les intervalles de confiance? d. Est-ce que les analyses des résultats étaient effectuées sur la population en «intention de traiter» ? (<i>le cas échéant, y avait-il une analyse des résultats pour les personnes les plus exposées ou une analyse dose-effet</i>)? e. Est-ce que des ajustements pour les facteurs de confusion qui pourraient avoir une incidence sur les résultats étaient faits de manière adéquate ? (<i>par ex. : les analyses multi-variées</i>)? f. Est-ce que la signification clinique ainsi que la signification statistique étaient mentionnées? <p>Si les résultats étaient négatifs, est-ce qu'un calcul de puissance était rapporté à propos d'une erreur de type II ?</p>	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> peu de précisions
<p>9. Est-ce que les <u>conclusions étayées par les résultats</u> tenaient compte des biais et des limites ?</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Est-ce qu'il y a une discussion des résultats? <p>Est-ce que les biais et les limites de l'étude sont identifiés et discutés?</p>	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> peu de précisions
<p>10. Est-ce qu'un biais dû au <u>financement</u> ou au <u>sponsoring</u> de l'étude est peu probable ?</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Est-ce que les sources de financement et les affiliations des investigateurs étaient mentionnées ? <p>Est-ce qu'il n'y avait pas de conflit d'intérêt apparent?</p>	<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> peu de précisions

MINUS/NEGATIF (-) <i>Si la plupart (6 ou plus) des réponses au sujet des questions de validité ci-dessus sont « Non », le papier devrait être désigné d'un symbole moins (-) sur la grille d'analyse.</i>
NEUTRE (⊖) <i>Si les réponses aux questions de validité 2, 3, 6 et 7 n'indiquent pas que l'étude est exceptionnellement robuste, le papier devrait être désigné par un symbole neutre (⊖) sur la grille d'analyse.</i>
PLUS/POSITIF (+) <i>Si la majorité des réponses aux questions de validité ci-dessus sont « Oui » (inclus les critères 2,3,6 et 7 ainsi qu'au moins une réponse « Oui » à une autre question), le papier devrait être désigné d'un symbole plus(+) sur la grille d'analyse.</i>

Tableau 4: Tableau récapitulatif des différents guides de recommandations et de bonnes pratiques.

Nom de la société savante	Titre	Date de publication	Recommandations générales pour diminuer le risque CV	Recommandations concernant le phosphore (restriction, chélateurs)	Grade de recommandation
Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO)					
National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI)					
European Dialysis and Transplant Nurses Association/European Renal Care Association (EDTNA/ERCA)					
European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN)					
Academy of Nutrition and Dietetics (AND).					