



HAL
open science

Importance de la supplémentation vitaminique D dans la maladie rénale chronique : exemple de l'étude SUVIDEN

Romain Cauchefer

► To cite this version:

Romain Cauchefer. Importance de la supplémentation vitaminique D dans la maladie rénale chronique : exemple de l'étude SUVIDEN. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01392266

HAL Id: dumas-01392266

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01392266>

Submitted on 4 Nov 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THESE EN VUE DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 11/03/2016

Par Romain CAUCHEFER

Importance de la supplémentation vitaminique D

dans la maladie rénale chronique. Exemple de l'étude SUVIDEN.

Membres du jury

Docteur Sophie Liabeuf

Présidente

Docteur Aurélien Mary

Directeur

Docteur Roxana Fournier

Juge

Docteur Sophie Delécluse

Juge

Remerciements

A Monsieur **Aurélien MARY**, Docteur en Pharmacie au CHU d'Amiens.

Pour m'avoir fait l'honneur d'être mon directeur de thèse, m'avoir accompagné et vous être autant investis durant ce projet malgré votre emploi du temps chargé. Grâce à vous, j'ai beaucoup appris et vous adresse mes sincères remerciements et toute ma gratitude.

A Madame **Sophie LIABEUF**, MCU-PH au centre de recherche clinique du CHU d'Amiens

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Je vous prie de trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Au Docteur **Roxana FOURNIER**, Médecin coordonnateur en OncoGériatrie au CHU Amiens

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury et d'évaluer cette thèse. Je vous en suis très reconnaissant.

A **Sophie DELECLUSE**, Docteur en Pharmacie à la Pharmacie Demazeau-Parin de Bray sur Somme.

Je suis vraiment honoré de ta présence dans mon jury de thèse. Merci de m'avoir appris tant de choses, et de m'avoir soutenu durant ma période d'examen. J'espère devenir aussi bon pharmacien que toi dans les années à venir.

Au Professeur **Gabriel CHOUKROUN**, chef du service de néphrologie et doyen de la faculté de médecine d'Amiens.

Je vous remercie de m'avoir accueilli dans votre service et d'avoir accepté la mise en place de notre étude .

A Mathilde ROYER

Merci encore de m'avoir aidé à la récupération des données de l'étude. Je t'exprime toute ma gratitude.

A Monsieur Patrick CAUCHEFER et Monsieur Luc FUSTER

Merci d'avoir participé à la relecture de cette thèse. Je vous remercie énormément pour le temps que vous y avez passé.

Aux: Pharmacie Demazeau-Parin, Pharmacie du Centre, et Pharmacie Lambry et à toutes leurs équipes

Merci à vous tous de m'avoir accompagné durant ma formation de pharmacien, de m'avoir appris tant de choses. Merci notamment à Audrey NAYE pour son aide précieuse dans les révisions de 6^{ème} Année. Je ne vous remercierai jamais assez.

A mes parents

Je tiens à vous remercier de m'avoir épaulé moralement et financièrement durant ces 6 années. D'avoir toujours été là dans mes moments de doutes. Vous êtes les meilleurs parents qu'un fils puisse avoir. Merci encore pour tout ce que vous avez fait pour moi. Je vous aime.

A ma petite sœur Camille

Même si nous nous chamaillons souvent, je suis fier de t'avoir comme sœur. Tu m'as toujours aidé pour relire mes devoirs maison, pour me remonter le moral quand ça n'allait pas. Je suis très fier du parcours que tu es en train d'accomplir, je suis sûr que tu deviendras un très bon médecin dans quelques années. Je t'adore ma petite Caillou.

A mon beau-frère Valentin

Merci d'avoir toujours été là pour m'aider lors de mes soucis informatiques. Tu deviendras dans quelques années un très bon médecin généraliste.

A mon meilleur ami Quentin

C'est grâce à toi que je me suis lancé dans l'aventure Pharmaceutique, j'ai l'impression que c'était hier que nous passions nos mardis soirs à réviser jusque minuit aux « confs » de Fabien et Camille (que je remercie également) pour être au point pour le concours. Cela fait déjà plus de 23 ans que l'on se connaît, et ces 6 années de collocation ont renforcé notre amitié. Je te remercie encore pour tout, et je suis fier de ta réussite dans les études de médecine.

A mon ami Navaz

Mon petit Navaz, si tu n'existais pas, je pense qu'il faudrait t'inventer. Déjà plus de 6 ans que nous nous sommes rencontrés. Tu es un ami fidèle, drôle, et je sais que je pourrais toujours compter sur toi. Dans quelques mois tu seras toi aussi pharmacien.

A mes amis de Pharmacie

Je tiens à remercier d'abord mes « chroniens » (Anne So, Izé, Laetitia, Clémence, Mathilde, Céline, Cécile, Yoyo) pour leur amitié et leur précieuse aide durant ces dures années de pharmacie, je n'y serais pas arrivé sans vous.

A Faustin, Paulinou, Laure, Emeline, Benj et toute ma promo.

A ma famille, à Jajack, Youyou et Mia, à mes amis et tous ceux que j'oublie

Merci de faire partie de ma vie, de me supporter au jour le jour et d'être toujours là pour moi.

Sommaire

I. Introduction :	13
II. Insuffisance rénale chronique et généralités.	14
II.1. Estimation du DFG :	14
II.1.1. Définition de la clairance :	15
II.1.1.1. Les marqueurs employés :	16
II.1.1.1.1. Mesure par marqueurs exogènes :	16
II.1.1.1.2. Mesure par marqueurs endogènes :	16
II.1.1.1.2.1. Formule de Cockcroft et Gault :	17
II.1.1.1.2.2. Formule MDRD :	18
II.1.1.1.2.3. Autres méthodes :	18
II.2. Classification de l'IRC :	19
II.2.1. En fonction du DFG :	19
II.2.2. Progression du DFG :	20
II.3. Epidémiologie:	21
II.3.1. Epidémiologie de l'IRC:	21
II.3.2. Epidémiologie de la maladie rénale terminale:	22
II.3.2.1. Prévalence de la progression vers l'IRT:	22
II.3.2.2. Incidence de l'IRT:	22
II.3.2.3. Prévalence de l'IRT :	23
II.4. Physiopathologie de l'IRC :	23
II.4.1. Fonctions métaboliques :	23
II.4.2. Fonctions excrétrices:	24
II.4.3. Fonctions endocrines :	25
III. Généralités : la vitamine D et son implication dans l'IRC.....	29

III.1. Historique de la vitamine D:.....	30
III.2. Origine et métabolisme:	31
III.2.1. Origine endogène de la vitamine D3 :.....	31
III.2.2. Origine exogène de la vitamine D:	33
III.2.3. Métabolisme:.....	34
III.3. Stockage de la vitamine D :.....	37
III.4. Action de la vitamine D au niveau cellulaire :	38
III.5. Besoins nutritionnels et valeurs biologiques :	39
III.6. Fréquence et origine du déficit dans la MRC :	40
IV. Intérêt de la supplémentation en vit D dans la MRC :	42
IV.1. Vitamine D et IRC, dans le métabolisme phosphocalcique	43
IV.1.1. Généralités et implication de la vitamine D sur l'os :.....	43
IV.1.2. Effet de l'apport en vitamine D sur la fonction osseuse :.....	46
IV.1.2.1. Ostéoporose :	46
IV.1.2.2. Baisse du risque fracturaire :	46
IV.1.2.3. Réduction des chutes :.....	47
IV.2. Néphroprotection de la vitamine D :.....	47
IV.3. Impact cardiovasculaire :.....	49
IV.3.1. Action sur l'hypertension artérielle (HTA) :.....	50
IV.3.2. Action sur l'insuffisance cardiaque (IC) :	50
IV.3.3. Autres actions cardiovasculaires :	51
IV.4. Autres impacts de la vitamine D :	52
IV.4.1. Impact sur le diabète :.....	52
IV.4.2. Impact sur les pathologies neurodégénératives:.....	54
IV.4.2.1. La maladie d'Alzheimer :.....	54
IV.4.2.2. La maladie de Parkinson :	54
IV.4.2.3. La sclérose en plaque :.....	54

IV.4.3. Impact de la vitamine D sur l'immunité:.....	55
IV.4.4.Impact sur les cancers :.....	55
V. Protocoles de suppléments et dosages :	57
V.1. Les formes de vitamine D disponibles :.....	57
V.1.1. Formes natives :.....	57
V.1.2. Formes actives :.....	58
V.1.3. Unités utilisées.....	60
V.2. Dosages des vitamines D dans la MRC :.....	60
V.3. Supplémentation en vitamine D lors de l'IRC :.....	61
VI. Etude Suviden :.....	62
VI.1. Hypothèse, objectifs :.....	62
VI.2. Matériels et méthodes :	63
VI.2.1. Population étudiée :	63
VI.2.2. Données recueillies :	64
VI.2.3. Critères d'évaluation :.....	65
VI.2.4. Outils biostatistiques :	65
VI.3. Résultats :	66
VI.3.1. Nombre de patients inclus dans l'étude :.....	66
VI.3.2.Caractéristiques des patients :	67
VI.3.2.1. Caractéristiques globales :	67
VI.3.2.2. Age :	68
VI.3.3. Débit de filtration glomérulaire:	69
VI.3.3.1.Taux de 25(OH)D :.....	69
VI.3.3.2. Pathologies et traitements associés :	70
VI.3.4.Statut des patients au cours de l'étude :	71
VI.3.4.1. Nombre d'ampoules :	72
VI.3.5. Causes du respect et du non respect de la supplémentation :	73

VI.3.5.1. Analyse univariée : relation entre le respect ou le non respect de la supplémentation et les données cliniques et biologiques.....	73
VI.3.5.2. Analyse multivariée : relation entre le respect de la supplémentation et les données cliniques et biologiques.....	76
VI.3.5.3. Représentations spécifiques des paramètres influençant la supplémentation :.....	77
VI.3.6. Résultats biologiques post supplémentation:	79
VI.3.6.1. Impact sur les taux de vitamine D:	80
VI.3.6.2. Impact sur la calcémie :	81
VI.3.6.3. Impact sur la phosphatémie :.....	82
VI.3.6.4. Impact sur la PTH:.....	82
VI.3.7. Interventions pharmaceutiques:	83
VI.4. Discussion :.....	85
VII. Conclusion :.....	90

Table des illustrations

Figures :

Figure 1 : Calcul du Débit de filtration glomérulaire.

Figure 2 : Calcul de la clairance d'une substance

Figure 3 : Calcul de la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault

Figure 4 : Calcul de la clairance de la créatinine selon la formule MDRD

Figure 5 : Calcul de la progression du DFG

Figure 6 : Formation de l'ammoniaque par la glutaminase rénale

Figure 7 : Le Système Rénine-Angiotensine

Figure 8 : Implication de la vitamine D dans l' hyperparathyroïdie secondaire.

Figure 9 : Synthèse endogène de la vitamine D

Figure 10 : Structure moléculaire de la vitamine D2 et D3

Figure 11 : Les différentes conversions de la vitamine D .

Figure 12 : Action génomique de la 1,25 (OH)₂D au niveau cellulaire.

Figure 13 : Déroulement du suivi du protocole SUVIDEN.

Figure 14 : Classe d'âge des patients suivis.

Figure 15 : Répartition des patients selon leur DFG.

Figure 16 : Répartition des concentrations de 25(OH)D.

Figure 17 : Fréquence des pathologies enregistrées présentent chez nos patients

Figure 18 : Fréquence des principaux traitements prescrits dans la population de l'étude

Figure 19 : Répartition des patients en fonction du suivi du protocole.

Figure 20 : Respect du nombre d'ampoules

Figure 21 : Relation entre le nombre de patients n'ayant pas reçu suffisamment d'ampoules et le besoin d'un relai en ville.

Figure 22 : Relation entre le nombre de patients ayant reçu trop d'ampoules et le besoin de relai en ville.

Figure 23 : Relation entre la phosphatémie et le respect de la supplémentation vitaminique.

Figure 24 : Relation entre la concentration en 25(OH)D et la supplémentation vitaminique D3.

Figure 25 : Relation entre la supplémentation vitaminique D3 et la prise d'anxiolytique.

Figure 26 : Impact de la supplémentation en vit D3 sur la 25 (OH) D .

Figure 27 : Impact de la supplémentation en vit D3 sur la calcémie.

Figure 28 : Impact de la supplémentation en Vit D3 sur la phosphatémie.

Figure 29 : Impact de la supplémentation en Vit D3 sur la PTH.

Figure 30 : Impact des interventions pharmaceutiques sur la supplémentation vitaminique D3

Tableaux :

Tableau 1 : *Les stades d'insuffisance rénale selon l'HAS 2012*

Tableau 2 : *Principales sources de vitamine D, teneur pour 100 g ou une cuillère à café d'aliment.*

Tableau 3 : *Apports nutritionnels conseillés en vitamine D selon l'ANSES*

Tableau 4 : *Les différentes spécialités de vitamine D, utilisable chez l'IRC et disponible en officine en 2016.*

Tableau 5 : *Protocole de Souberbielle.*

Tableau 6 : *Caractéristiques initiales des patients inclus*

Tableau 7 : *Facteurs de risques du respect ou du non respect de la supplémentation en vitD3 en analyse univariée.*

Tableau 8 : *Causes du respect de la supplémentation en vitD3 en analyse multivariée par régression logistique pas à pas (Wald).*

Tableau 9 : *Interventions pharmaceutiques établies au cours de l'étude.*

Abréviations

7-DHC : 7-Déhydrocholestérol

ANAES: Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation En Santé

ANC : Apports Nutritionnels conseillés

CaBP : Protéine de liaison du calcium

CaSR : Récepteur Sensible au Calcium

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CG : Cockcroft-Gault

CI : Intervalle de Confiance

CKD-EPI : Chronic Kidney Disease EPIdemiology collaboration

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés.

CPP : Comité de protection des personnes.

CYP : Cytochrome P

DBP: Vitamine D Binding Protein

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

EPO : Érythropoïétine

FGF 23 : Fibroblast Growth Factor 23

FGFR1: Fibroblast Growth Factor Receptor 1

HAS : Haute Autorité de Santé

HPTS : Hyperparathyroïdie Secondaire

HTA : Hypertension Artérielle

IC : Insuffisance Cardiaque

IDM : Infarctus Du Myocarde

IP : Intervention Pharmaceutique

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

IRT : Insuffisance Rénale Terminale

ITT : Intention de traiter

KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes

KDOQI : Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

KO : Knock-Out

LDL : Low Density Lipoprotein

M-DC : Cellule Dendritique Myeloïde

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease

MRC : Maladie Rénale Chronique

NCX1 : Sodium-calcium exchanger

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

NH₃ :Ammoniac

NH₄⁺ : Ion Ammonium

PARK7 : Parkinson Proteine 7

Pdia3 : Protein disulfide-isomerase A3

pH : Potentiel hydrogène

Pmh : Par millions d'habitants

PPAR γ : Peroxysome Proliferator Activateur Receptor gamma

PTH : Parathormone

RANK : Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B

RCT : Randomized Controlled Trial

REIN : Réseau Epidémiologique et Information en Néphrologie

RR : Risque Relatif

RXR : Retinoid X Receptor

SD : Standard Deviation

SEM : Standard Error of the Mean

SEP : Sclérose En Plaque

SRA : Systèmé Rénine-Angiotensine

SUVIDEN : SUivi de la Vitamine D En Néphrologie

TEM : Transition Epithélio-Mésenchymateuse

TGF-B : Transforming Growth Factor-Beta

TMO-MRC : Troubles Minéraux Osseux de la Maladie Rénale Chronique

TRPV : Transient Receptor Potential Vanilloïde

UI: Unité internationale

USA : United States of America

UV : UltraViolet

VDR : Récepteur à la Vitamine D

VDRE : Elément de Réponse à la Vitamine D

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

I. Introduction :

Depuis quelques années, une augmentation de l'engouement est observée envers la vitamine D et ses applications thérapeutiques. Le nombre des publications annuelles n'a cessé de grandir passant de 959 dans les années 90 à plus de 4 200 en 2015. Le nombre des dosages concernant la vitamine D a été multiplié par 10 entre 2007 et 2010, entraînant une restriction de la part de Sécurité sociale quant à ses critères de remboursement. Les explications de cet intérêt médical sont multiples.

Depuis longtemps, la prescription de vitamine D était cantonnée à des indications ciblant le métabolisme osseux. Mais des études récentes ont suggéré des effets bénéfiques dans plusieurs pathologies notamment cardiovasculaires, neurologiques, auto-immunes, infectieuses, et même certains cancers. La vitamine D aurait également un effet néphroprotecteur non négligeable. Il a paru important de supplémenter la population, qui présentait souvent des concentrations suboptimales de vitamine D.

L'IRC (Insuffisance Rénale Chronique) est un terrain pathologique qui expose à un sur-risque de déficit en vitamine D, ce qui contribue à la mortalité accrue des patients insuffisants rénaux chroniques.

La supplémentation en vitamine D chez ces patients apparaît donc primordiale. Elle est d'autant plus complexe, que le métabolisme phosphocalcique incluant les enzymes de la synthèse de la vitamine D y est perturbé. Au premier abord, l'utilisation de la vitamine D native peut paraître surprenante de par la perte de néphrons responsable de la synthèse de sa forme active. Néanmoins son utilisation devient pourtant de plus en plus répandue avec plusieurs protocoles disponibles.

Cette thèse a pour but de faire le point sur l'origine du déficit en vitamine D dans la MRC, d'évoquer les conséquences rénale et extrarénale d'un tel déficit, ainsi que l'importance de la supplémentation vitaminique dans le contexte de la MRC.

Dans le cadre de ce travail, nous nous sommes notamment intéressés aux prescriptions de cette vitamine dans le service de néphrologie du CHU d'Amiens, dans le cadre d'une étude prospective. Celle-ci a permis de faire un état des lieux, d'une part du respect des schémas thérapeutiques et d'autre part, des modifications biologiques de la supplémentation.

II. Insuffisance rénale chronique et généralités.

La maladie rénale chronique (MRC) est définie comme la perte progressive des fonctions des néphrons, unités structurales et fonctionnelles du rein. Il s'agit d'une pathologie ayant un impact important dans le domaine de la santé aussi bien en France que dans les autres pays du monde, en raison de la morbidité qu'elle induit, de son incidence croissante, et des dépenses élevées liées à sa prise en charge ^{1,2}.

La MRC se définit par une baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) de manière irréversible depuis au moins 3 mois. Le DFG est physiologiquement supérieur à 90mL/min/1,73². Plus la maladie progresse, plus le DFG diminue. Ce dernier permet de classer différents stades de la maladie, qui reflètent le niveau de dysfonctionnement rénal².

II.1. Estimation du DFG :

Le glomérule est l'unité fonctionnelle du rein qui permet la formation de l'urine à partir de la filtration du plasma sanguin. Le DFG correspond au volume de plasma traversant la

paroi capillaire du glomérule par unité de temps. Il mesure donc la capacité de filtration du rein^{2,3}.

Si l'on part du principe qu'une substance filtrée en totalité au niveau du glomérule n'est ni réabsorbée ni sécrétée alors on la retrouvera intégralement dans les urines du patient. La masse de la substance filtrée sera donc égale à celle présente dans l'urine définitive³.

Masse de substance filtrée = Masse de substance dans l'urine définitive

[Substance]_{plasmaticque} x DFG = [Substance]_{Urinaire} x Diurèse des 24 H

DFG = ([Substance]_{Urinaire} x Diurèse des 24 H) / [Substance] Plasmaticque.

Fig 1 : Calcul du Débit de filtration glomérulaire.

Les techniques basées sur cette méthode sont complexes à mettre en œuvre puisqu'il faut recueillir les urines du patient sur 24H³.

II.1.1. Définition de la clairance :

La clairance (Cl) rénale d'une substance est le volume de sang totalement épuré de cette substance lors de son passage par le rein. Elle est généralement traduite en mL/mn^{2,3}.

$$\text{Cl (mL/min)} = (\text{U x V}) / \text{P}$$

Avec :

U : Concentration de la substance éliminée dans l'urine (mmol/mL)

V : Débit urinaire (mL/min)

P : Concentration de la substance dans le plasma (mmol/mL)

Fig 2 : Calcul de la clairance d'une substance

Selon le marqueur utilisé, la clairance rénale de la substance peut refléter directement le débit de filtration glomérulaire.

Pour estimer au mieux le DFG, le marqueur idéal doit être :

- Non toxique, endogène si possible
- Complètement filtré par le glomérule, ni réabsorbé, ni sécrété.
- Non métabolisable
- Non lié aux protéines
- Facile à doser.

En pratique, aucun marqueur ne possède toutes ses propriétés. Un compromis est notamment nécessaire lors de l'utilisation de marqueurs endogènes.

II.1.1.1. Les marqueurs employés :

II.1.1.1.1. Mesure par marqueurs exogènes :

Les traceurs les plus utilisés sont l'inuline et l'iohexol. Ils ont la caractéristique de n'être ni réabsorbés ni sécrétés ni métabolisés, ce qui permet de considérer leur clairance comme étant égale au DFG. Ceci en fait d'excellents marqueurs pour l'étude de la fonction rénale. Cependant ces techniques nécessitent des produits onéreux et des recueils volumineux. Il s'agit de méthodes de référence, mais elles restent invasives et coûteuses pour leur utilisation en routine. Elles ne sont utilisées qu'en cas d'altération de la production de créatinine comme dans les dénutritions, l'obésité, les pathologies neuromusculaires, et chez les amputés et les insuffisances hépatocellulaires sévères⁴.

II.1.1.1.2. Mesure par marqueurs endogènes :

La créatinine provient de la dégradation musculaire du phosphate de créatine. La créatinine est une molécule endogène éliminée totalement par le rein qui la sécrète très peu et

ne la réabsorbe pas. Ainsi la mesure de sa concentration sanguine et urinaire peut permettre d'estimer la fonction rénale.

Afin de pallier aux problématiques de recueil urinaire sur 24h, souvent incomplet et long à réaliser, plusieurs méthodes ont été développées pour estimer la fonction rénale uniquement à partir de paramètres cliniques et de dosages sanguins. Il en existe deux principalement utilisées, l'équation de Cockcroft et Gault (CG) et la formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease).

II.1.1.1.2.1. Formule de Cockcroft et Gault :

Cockcroft et Gault ont instauré une formule (Figure 3) en 1976, à partir de 249 patients. Cette formule tient compte de l'âge, du poids, et du sexe du patient pour fournir une valeur estimant la clairance de la créatinine, approximation du DFG. L'existence d'un facteur d'ajustement pour les femmes repose sur une masse 15% plus basse comparée à celle des hommes⁵.

Clairance (mL/mn) = $\frac{(140-\text{âge}) \times \text{poids (Kg)}}{P_{Cr} (\mu\text{mol/L})} \times K$
Avec :
K= 1,23 chez l'homme et 1,04 chez les femmes
Age en Années
P_{cr} : Créatininémie.

Fig 3 : Calcul de la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault

La formule présente le désavantage de sous-estimer la fonction rénale chez le sujet maigre, et la personne âgée et au contraire de la surestimer chez les patients jeunes et les

obèses. De plus la formule ne normalise pas la clairance par rapport à la surface corporelle, ce qui nécessite des corrections supplémentaires pour pouvoir déterminer le stade de MRC ^{2,6}.

II.1.1.1.2.2. Formule MDRD :

L'équation de l'étude MDRD déterminée par Levey et al. en 1999⁷ a été obtenue à partir de 1 628 patients, et fournit directement une estimation du DFG normalisé par rapport à une surface corporelle moyenne de 1,73m². Plusieurs valeurs biologiques ont été étudiées et ont permis d'établir une équation simplifiée, présentée à la figure 4. Celle-ci ne nécessite que la créatininémie, l'âge du sujet, ainsi que l'application de facteurs de correction pour le sexe et l'origine ethnique^{2,3}.

$$\text{DFG} = 175 \times \text{créatinine}_{\text{SER}}^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \times 0,742 \text{ (si Femme)} \times 1,212 \text{ (si origine Africaine)}$$

Avec :

Créatinine_{SER} en mg/dL

Age en Années

Fig 4 : Calcul de la clairance de la créatinine selon la formule MDRD

La méthode MDRD est plus fiable que CG chez les patients âgés, ainsi qu'en cas de valeur du DFG inférieure à 60 mL/min/1,73m². Elle a tendance à sous-estimer le DFG chez les femmes européennes de près de 10% et à l'inverse le surestimer en cas de DFG >60mL/min/m².².

II.1.1.1.2.3. Autres méthodes :

Il y a quelques années, sont apparues de nouvelles méthodes comme l'équation CKD-EPI en 2009, dans le but de diminuer la baisse de fiabilité de la formule MDRD pour des DFG supérieurs à 60mL/min/1,73m². Cela représente surtout un intérêt épidémiologique en l'absence de thérapeutique spécifique des stades précoces de la MRC. Cette nouvelle formule

est robuste car élaborée à partir de 8 254 patients puis vérifiée secondairement par une étude menée sur 3 896 patients ^{2,3,8}.

En France, la méthode la plus utilisée dans le monde médical pour le dépistage et le suivi de la MRC est la formule MDRD. Elle est d'ailleurs celle conseillée actuellement par la société Française de Néphrologie ^{2,9}. L'HAS recommande quant à elle la mesure par CKD-EPI ou MDRD avec une préférence pour la première ¹⁰. Depuis 2013, les KDIGO Américaines recommande désormais la formule CKD- EPI¹¹.

II.2. Classification de l'IRC :

II.2.1. En fonction du DFG :

L'évolution de la MRC peut se classer en différents stades. Cette classification repose essentiellement sur le DFG ainsi que sur la présence d'atteinte rénale et de certaines irrégularités biologiques (albuminurie, hématurie...) et histologiques (dysfonction tubulaire, taille anormale du rein). Il n'y a cependant aucun consensus mondial. A l'heure actuelle, les recommandations françaises mises en place par l' HAS en 2012, remplaçant les anciennes de l'ANAES 2002, reprennent les grands principes proposés par les KDOQI 2002 qui définissent 5 grands stades de maladie rénale chronique^{12,13}.

Stade	DFG (ml/min/1,73 m ²)	Définition
1	≥ 90	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté
2	entre 60 et 89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3	Stade 3A : entre 45 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
	Stade 3B : entre 30 et 44	
4	entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

Tableau 1 : Les stades d'insuffisance rénale selon l'HAS 2012

L'HAS définit le stade de maladie rénale chronique à partir d'un DFG < 60 mL/min/1,73m² ou par des perturbations d'atteintes rénales biologiques présentes durant au

moins 3 mois. L'insuffisance rénale terminale (IRT) est caractérisée par un DFG inférieur à 15 mL/min/1,73m².¹².

D'autres classifications, plus complètes, pourraient dans l'avenir les remplacer. Parmi elles celle des KDIGO 2012, ajoute en plus de la classification selon le DFG, une catégorisation du pronostic clinique basé sur le rapport albuminurie/créatininurie¹¹.

II.2.2. Progression du DFG :

La mesure isolée du DFG définit le stade d'insuffisance rénale à un moment précis. Cependant, il ne caractérise en aucun cas sa progression dans le temps, paramètre pourtant indispensable pour établir l'évolution vers l'IRT. Il est donc important d'associer la mesure du DFG à sa diminution annuelle. Son calcul est assez facile à mettre en place et permet de différencier les évolutions en 3 groupes. Une valeur inférieure à 1 mL/min/1,73m² correspond à une perte très lente. Si elle est comprise entre 1 et 5 mL/min/1,73m² elle indiquera une perte modérée. Par contre une valeur au-dessus de 5 mL/min/1,73m² expose à un risque d'évolution vers l'IRT important^{2,12}.

$$\Delta\text{DFG} = (\text{DFG d'arrivé} - \text{DFG de départ}) / \text{DFG de départ.}$$

Fig 5: Calcul de la progression du DFG

De nombreuses études ont montré que la présence d'une albuminurie, notamment une macroalbuminurie avec des valeurs supérieures à 300 mg par gramme de créatinine, ainsi qu'une protéinurie supérieure ou égale 0,5 g/24 h étaient des facteurs prédictifs de l'évolution vers l'IRT et de maladies cardiovasculaires secondaires².

II.3. Epidémiologie:

Ces dernières années il est constaté une hausse du nombre de personnes atteintes de l'IRC dans le monde. Cette augmentation peut s'expliquer par le vieillissement global de la population ainsi que par l'augmentation des pathologies vasculaires et du diabète dans les pays développés. Comme l'IRC est, la plupart du temps, silencieuse et que les symptômes apparaissent au stade terminal, il est compliqué de connaître les valeurs de la prévalence et de son incidence à tous les stades de la maladie ^{2,14}.

II.3.1. Epidémiologie de l'IRC:

L'épidémiologie de l'insuffisance rénale chronique tous stades confondus en France est peu connue. Des rapports venant de plusieurs pays permettent d'avoir une connaissance relative sur la prévalence de l'IRC⁹ mais pas de l'incidence qui manque d'approches épidémiologiques. Aux Etats-Unis l'étude NHANES III, incluant un échantillon représentatif de la population constitué de plus de 13 000 personnes âgées d'au moins 20 ans, a montré que 8 % de ses individus ont un DFG inférieur à 60 mL/min/1,73m². Ces résultats, transposés à la France, signifient qu'environ 4 millions d'individus sont atteints d'IRC ¹⁵. En réalité, cette forte prévalence est due, en grande partie, aux patients de plus de 60 ans. En France, ils représentent 84% des DFG mesurés en dessous de 60 mL/min/1,73m² alors que cette tranche d'âge ne correspond qu'à 23 % de la population Française ².

En Europe, des données norvégiennes sont disponibles. Elles sont proches de celles des Etats-Unis avec respectivement 10,2% contre 11,4 % de prévalence pour le stade 1-4 ^{16,17}.

II.3.2. Epidémiologie de la maladie rénale terminale:

II.3.2.1. Prévalence de la progression vers l'IRT:

Les données épidémiologiques sur l'IRT sont plus complètes. En France, la connaissance de l'épidémiologie de l'IRT a fortement progressé depuis l'apparition en 2002 du programme REIN (Réseau épidémiologie et information en néphrologie). Le REIN prend en compte l'ensemble des patients IRC pris en charge par greffe rénale ou dialyse. L'épidémiologie des IRT est bien estimée, car les registres concernant les IRT traitées sont un bon reflet de la maladie puisqu'il y a peu de contre-indications à l'épuration extra-rénale et que l'accès au traitement n'est pas restreint en France. Le REIN établit tous les ans depuis 2004 des rapports sur l'incidence et la prévalence de l'IRT. La dernière étude dont nous connaissons l'ensemble des informations date de 2013 ^{2,6,18}.

II.3.2.2. Incidence de l'IRT:

Le rapport REIN 2013 révèle une incidence annuelle totale de l'IRT de 160 par millions d'habitants (pmh). En effet, pour l'année 2013, 10 097 patients ont commencé une dialyse (155 pmh) et 354 ont reçu une première greffe sans dialyse préalable (5 pmh). Depuis 2011, l'incidence tend à augmenter. L'une des raisons retenues serait le vieillissement de la population. Des disparités géographiques existent. Les régions de l'Ouest de la France ont des incidences significativement inférieures aux valeurs nationales de 10 à 30% alors que le Nord Pas de Calais, Alsace et Lorraine ont des incidences plus élevées de 10 à 40 %. L'âge moyen des patients concernés est d'environ 70,2 ans pour l'ensemble du territoire Français. On note également une incidence plus importante chez les hommes que chez les femmes ¹⁸.

II.3.2.3. Prévalence de l'IRT :

Le rapport recense au 31 Décembre 2013 une prévalence globale de 1 163 pmh pour l'IRT. Il existe une variation géographique notable. En effet, l'Ile de France, l'Alsace et le Nord Pas de Calais ainsi que les régions d'outre-mer ont une prévalence significativement plus importante que les autres régions de France. La prévalence est 1,6 fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes¹⁸.

Entre 2009 et 2013, la prévalence des patients greffés et dialysés a augmenté respectivement de 3% et de 2% ¹⁸.

II.4. Physiopathologie de l'IRC :

L'ensemble des données épidémiologiques exposées montrent que l'IRC est une maladie fréquente. L'optimisation de sa prise en charge apparaît donc comme une priorité de santé publique reconnue. Les atteintes lors d'une IRC interviennent sur les 3 fonctions essentielles du rein, c'est-à-dire, les fonctions métaboliques, excrétrices et endocrines. La connaissance de ces perturbations physiopathologiques est indispensable à l'optimisation thérapeutique des nombreux patients atteints de MRC.

II.4.1. Fonctions métaboliques :

Le rein est indispensable dans la formation de l'ammoniaque à partir de la glutamine. Le rein possède une enzyme, appelée la glutaminase, qui a pour rôle de convertir la glutamine en acide glutamique libérant ainsi l'ammoniaque. Cet ammoniaque se complexe ensuite avec un proton (H^+) afin de former l'ion ammonium et ainsi éliminer une charge acide ^{19,20}.

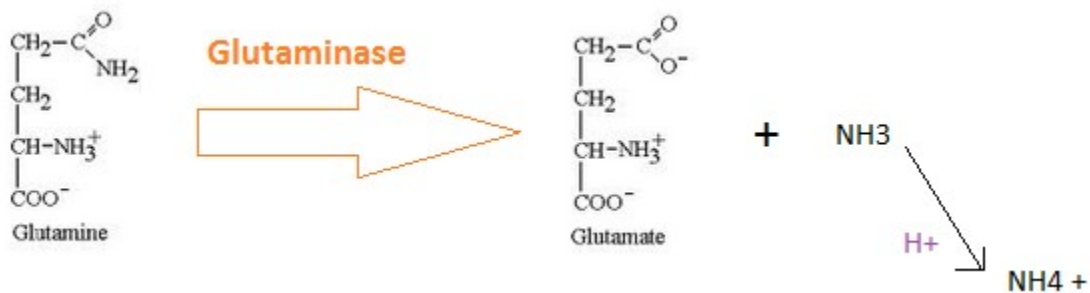


Fig 6: Formation de l'ammoniaque par la glutaminase rénale (C:Carbone, H:Hydrogène, O:Oxygène, N : Azote)

En cas d'insuffisance rénale, le défaut d'élimination de cette charge acide est à l'origine d'une baisse de l'élimination des bicarbonates ce qui engendre une réduction du pH sanguin favorisant l'acidose métabolique. Les cellules répondent par une sortie du potassium intracellulaire, contribuant ainsi au risque d'hyperkaliémie, pouvant engendrer des troubles du rythme cardiaque ^{20,21}.

Le cortex du rein participe également à la néoglucogenèse bien que, de façon moins importante qu'au niveau du foie. Il favorise ainsi la synthèse du glucose à partir de composé non glucidique comme le pyruvate. Dans l'IRC, l'ensemble des patients, qu'ils aient des antécédents de diabète ou non, montrent des anomalies de l'homéostasie du glucose. Parmi elles, une baisse de l'ordre de 30% de la néoglucogenèse totale en moyenne ^{20,22}.

II.4.2. Fonctions excrétrices:

Le rein permet le contrôle d'un certain nombre d'équilibres physiologiques par un système d'excrétion adapté aux besoins. En cas d'IRC, l'équilibre hydro-électrolytique est alors perturbé avec notamment une accumulation de sodium qui a pour conséquence une augmentation de la pression artérielle. Traiter précocement toute HTA en cas d'IRC est une priorité pour éviter la progression de la maladie. On pourra aussi retrouver comme nous

l'avons vu précédemment des acidoses métaboliques liées à une altération de l'équilibre acido-basique rénal ^{23,24}. L'IRC est également responsable d'une réduction de l'élimination rénale du phosphate par diminution du DFG, à l'origine de nombreuses perturbations vasculaires et cardiaques, entraînant une augmentation de la mortalité des patients atteints d'IRC ²⁵.

De façon physiologique le rein élimine également plusieurs types de substances organiques protéiques ou non. Par élimination urinaire insuffisante, ces substances s'accumulent dans le corps des patients atteints d'IRC. Lorsqu'elles sont responsables d'une action biologique néfaste, ces substances sont appelées toxines urémiques. Ces toxines sont notamment responsables de troubles inflammatoires et cardiovasculaires, regroupés sous le terme de syndrome urémique ²⁴.

Les toxines urémiques se divisent en trois groupes ^{26,27}:

- Les petites molécules hydrosolubles comme l'urée.
- Les molécules de taille moyenne, de poids moléculaire supérieur à 500 Daltons, comme la leptine.
- Les molécules liées aux protéines comme le P-cresyl sulfate.

II.4.3. Fonctions endocrines :

Le rein est à l'origine de la synthèse de différentes hormones.

Il synthétise notamment l'Erythropoïétine (EPO), qui est le facteur de croissance permettant de stimuler l'érythropoïèse. Dans l'IRC, à la fois le rein ne produit pas assez d'EPO, et à la fois une résistance périphérique à l'EPO s'installe. Les précurseurs

érythrocytaires sont alors moins stimulés pour se différencier en Erythrocytes. Il va en découler une anémie, avec baisse de l'hémoglobinémie ²⁸.

Le rein produit également la rénine, enzyme participant au système Rénine-Angiotensine, impliqué dans le contrôle de la pression artérielle (Figure 7). Une association existe entre élévation de la concentration plasmatique de rénine et l'évolution de l'IRC, cependant, la cause de cette augmentation n'est pas encore totalement élucidée ²⁹.

Cette augmentation de la sécrétion de rénine entraîne une élévation de la conversion de l'Angiotensinogène en Angiotensine I. L'Angiotensine II, qui découle de ce système, active ainsi plus de récepteurs AT₁. Il s'observe donc, entre autre, une augmentation de la vasoconstriction et de la rétention hydro-sodée qui sont, en partie, à l'origine de l'hypertension artérielle et de la progression des dommages rénaux retrouvées chez l'IRC ³⁰.

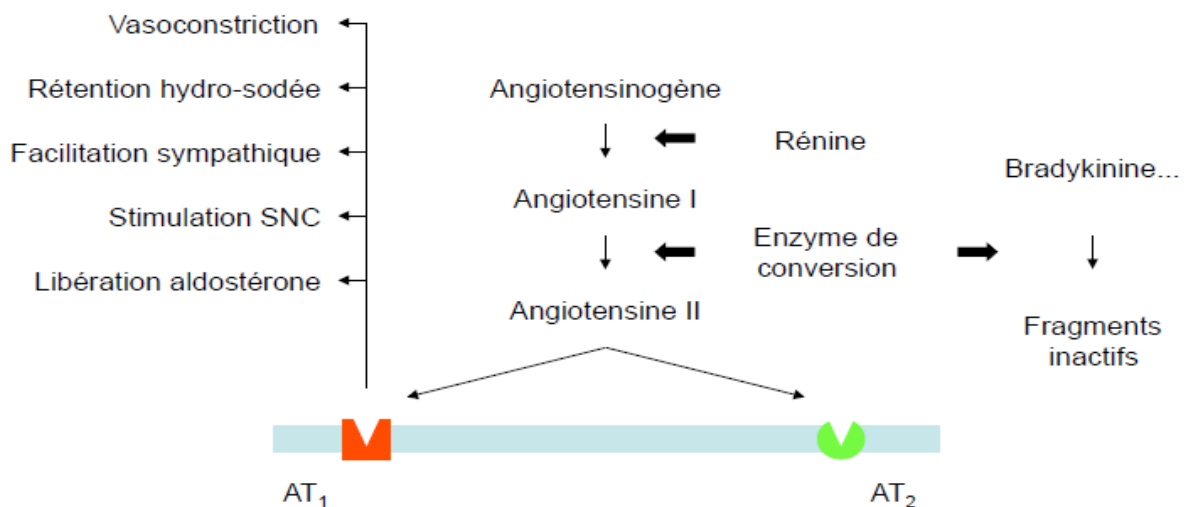


Fig 7: Le Système Rénine-Angiotensine :

L'angiotensinogène d'origine hépatique est convertie en Angiotensine I par la Rénine provenant des reins. L'angiotensine I est transformée à son tour en Angiotensine II via l'enzyme de conversion. L'angiotensine II formée se fixe sur les récepteurs AT₁ entraînant alors une vasoconstriction, une rétention hydro-sodée et une libération d'aldostérone.

La réduction progressive de la fonction rénale dans la MRC s'accompagne de troubles minéraux et métaboliques, importants et nombreux, regroupés sous le terme de troubles minéraux et osseux de la maladie rénale chronique (TMO-MRC).

L'hyperparathyroïdie secondaire (HPTS) est l'une des pathologies les plus marquantes des TMO-MRC. Pour compenser la rétention fonctionnelle de phosphates, les chondrocytes libèrent du FGF-23 (Fibroblast Growth Factor-23), une hormone phosphaturiante. En effet, le FGF-23 réduit l'absorption tubulaire du phosphate et il diminue également la formation de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Au cours de l'évolution de l'IRC, la dysfonction rénale finit par dépasser ce mécanisme compensateur, et une hyperphosphatémie s'installe progressivement. Celle-ci favorise au niveau vasculaire la précipitation passive et la calcification active du phosphate et du calcium sous forme de cristaux de phosphate tricalcique. Sous l'action des différents stimuli, comprenant l'hyperphosphatémie, la tendance à l'hypocalcémie et le déficit global en vitamine D, la sécrétion de parathormone (PTH) par les glandes parathyroïdes augmente. La sécrétion de la PTH est notamment sous la dépendance du récepteur sensible au calcium (CaSR) qui est un récepteur couplé à une protéine G, capable de détecter le calcium extracellulaire. Or, l'expression du CaSR parathyroïdien diminue aussi dans l'IRC en lien avec un effet des toxines urémiques et du déficit en vitamine D. La sécrétion accrue de FGF 23 devrait permettre une diminution de la sécrétion de PTH. Cependant, ce rétrocontrôle négatif tend à disparaître du fait de la diminution du récepteur FGFR1 au niveau de la glande parathyroïde. L'augmentation de la PTH entraîne une réduction de l'excrétion du calcium rénal, mais également une augmentation limitée de celle du phosphate à cause de la dysfonction excrétrice. Au niveau osseux, elle favorise la résorption pour permettre une libération de calcium dans le sang (Figure 8) ^{2,31-33}.

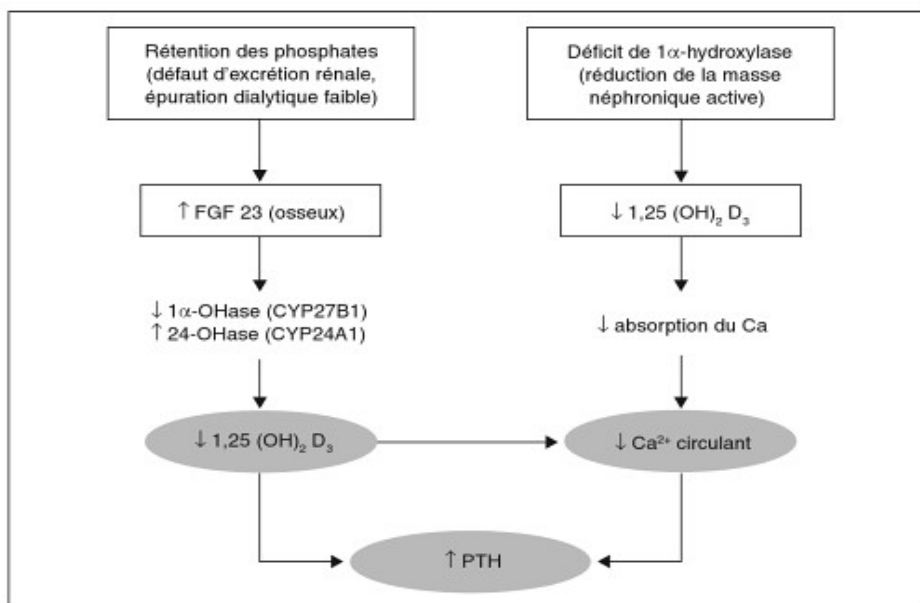


Fig 8: Implication de la vitamine D dans l'hyperparathyroïdisme secondaire.

Pour compenser la rétention du phosphate, les chondrocytes libèrent du FGF-23. Ce facteur est à l'origine d'une diminution de la synthèse de 1,25(OH)₂D, par diminution de la 1-alpha hydroxylase et par l'augmentation de la 24-OH hydroxylase. Cette diminution est favorisée par la réduction de la masse néphronique. Cette réduction globale de la forme active de la vitamine D est responsable d'une réduction de l'absorption du calcium, provoquant une baisse du calcium circulant. Associé à d'autres stimuli (toxines urémiques), hypocalcémie et déficit en vitamine D, la sécrétion de parathormone (PTH) par les glandes parathyroïdes augmente. L'hyperparathyroïdisme secondaire se met alors progressivement en place.

Les troubles du métabolisme phosphocalcique consécutifs à l'IRC sont ainsi à l'origine de trois grands types d'altérations osseuses : L'ostéite fibreuse, l'ostéopathie adynamique et l'ostéomalacie³⁴

- L'ostéite fibreuse : Il s'agit de la forme la plus souvent rencontrée dans l'IRC. Elle est la conséquence du remodelage osseux accéléré de l'HPT. Elle s'observe en effet lorsque la concentration en PTH est élevée, généralement supérieure à 10 fois la normale. Elle se traduit par des fibroses médullaires, entraînant des douleurs osseuses surtout localisées au niveau du genou et de l'épaule, ainsi qu'une faiblesse musculaire globale^{2,31,34}.

- L'ostéopathie adynamique : Elle ne cesse d'augmenter depuis plus de 10 ans. Elle est caractérisée par un bas niveau de remodelage osseux, c'est à dire une baisse de l'activité des ostéoclastes et des ostéoblastes. Elle est associée une augmentation du risque de fracture et de calcification au niveau vasculaire. Elle est la conséquence directe des toxines urémiques sur l'os qui diminuent le remodelage osseux. Cliniquement, cette pathologie est le plus souvent révélée par la suppression excessive des taux de PTH par les dérivés actif de la vitamine D ou du turnover osseux par les biphosphonates ^{31,34}.
- L'ostéomalacie: Il s'agit d'une lésion plus rarement rencontrée chez l'IRC. Son origine n'est pas entièrement connue et serait liée à des concentrations insuffisantes de vitamine D native, mais également à une baisse de la calcémie et à l'acidose. Elle se caractérise par une décalcification osseuse par défaut de minéralisation au niveau de la trame protéique ^{31,34,35}.

Parmi les nombreuses perturbations physiopathologique de l'IRC, nous nous sommes particulièrement attachés dans cette thèse à étudier les déficits en vitamine D chez les patients atteints de MRC, ainsi qu'à suivre le bon usage des suppléments vitaminiques dans un centre de néphrologie.

III. Généralités : la vitamine D et son implication dans l'IRC.

Comme nous venons de le voir, le déficit en vitamine D fait partie intégrante de la physiopathologie de la MRC, ce chapitre a pour vocation de s'intéresser à ses propriétés biologiques en particulier dans le contexte de la MRC.

III.1. Historique de la vitamine D:

La découverte de la vitamine D est associée, tout comme la vitamine C avec le scorbut, à la prévention et la guérison du rachitisme. Cette pathologie est liée principalement à un manque de minéralisation des os chez les jeunes enfants. En 1782, un médecin Anglais du nom de Dale Perceval, a le premier l'idée de traiter par de l'huile de foie de morue des enfants présentant un rachitisme, maladie très présente en Amérique du Nord ainsi qu'en Europe. En France, ce traitement est repris en 1827 par le docteur Bretonneau.

Son étudiant le docteur Trousseau fut ensuite le premier à conseiller d'y associer une exposition solaire.

En 1922, Elmer McCollum montra que l'huile de foie de morue conserve ses fonctions antirachitiques même après destruction de la vitamine A. Il donne le nom de vitamine D à la substance restante capable de soigner le rachitisme. A la même époque Huldschinky prouve l'action curative des rayonnements UVB contre le rachitisme.

En 1932, le chercheur allemand Windaus isole la vitamine D₂. Cinq ans plus tard, il réussit à isoler le 7-déhydrocholestérol à partir de la peau de cochon, et démontre que sous l'action des UV cette substance produit une vitamine D différente de la D₂, il l'appela vitamine D₃³⁵. A la fin du XX^{ème} siècle, les voies du métabolisme de la vitamine D sont élucidées. Ces dix dernières années, l'intérêt pour la vitamine D s'est amplifié de par la découverte de nombreux effets pléiotropes extra-osseux, et de ses propriétés autocrines.

III.2. Origine et métabolisme:

La vitamine D native, à l'inverse des autres vitamines provenant uniquement de l'alimentation, a deux origines majeures : d'une part la synthèse cutanée pour la vitamine D3 (≈80 %) et d'autre part l'alimentation pour la D3 et la D2 (≈20 %) ^{35,36}.

III.2.1. Origine endogène de la vitamine D3 :

La vitamine D3 native ou cholécalciférol est synthétisée au niveau de la peau à partir d'un dérivé du cholestérol, le 7-déhydrocholestérol (7-DHC). Le 7-DHC ou provitamine D3 est présent dans l'ensemble des couches cutanées, mais sa concentration est plus élevée dans les profondeurs de l'épiderme. Sous l'action des rayons UVB (notamment ceux de longueurs d'ondes comprises entre 295 et 300 nm), la provitamine D3 est convertie en prévitamine D3. Suite à une isomérisation thermique de quelques heures, la prévitamine D3 va donner la vitamine D3 ^{35,36}.

La formation cutanée de vitamine D3 est étroitement régulée. Effectivement lors d'une exposition aux UVB solaires excessive, la prévitamine D3 est transformée en composés inactifs que sont le lumistérol et le tachystérol. De plus dans cette situation, la vitamine D3 est inactivée en 5,6-transvitamine D3 par photo-isomérisation. Ces phénomènes expliquent la raison pour laquelle une intoxication en vitamine D n'est pas observée en cas de forte exposition solaire. Il est à noter que le tachystérol et le lumistérol sont capables de redonner de la prévitamine D3 en cas de pénurie de cette dernière ^{35,36}.

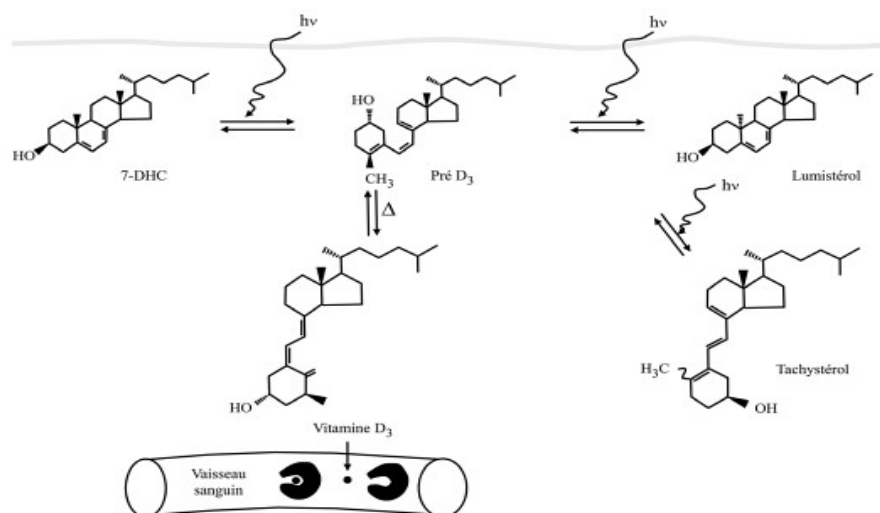


Fig 9: Synthèse endogène de la vitamine D.

La 7-DHC cutanée forme sous l'action des rayons UVB la prévitamine D₃. Cette dernière après isomérisation thermique donne la vitamine D₃, qui est transportée au niveau sanguin par la Vitamine D Binding Protein. La prévitamine D₃ lors d'exposition solaire excessive est transformée en composés inactifs que sont le lumistérol et le tachystérol.

La production endogène de vitamine D₃ représente 70 à 80 % de l'apport total en vitamine D. Une exposition estivale bras, torse et jambe durant une demi-heure chez un sujet à peau blanche entraîne une synthèse d'environ 10 000 à 15 000 UI de vitamine D₃.

Pour couvrir les apports nécessaires en vitamine D, Michael Holick, professeur de médecine et biophysicien de l'université de Boston recommande une exposition de 2 à 3 jours hebdomadaire de 0,5 dose érythémale, soit la moitié du temps nécessaire pour qu'un individu subisse un léger coup de soleil³⁶.

De nombreux paramètres influencent les effets d'une exposition solaire sur la synthèse en vitamine D₃. La quantité d'UVB reçue est en effet dépendante de la période de la journée, et de l'année, de la latitude, de l'altitude, de la pollution. Une hausse de l'angle zénithal solaire, durant la période hivernale et pendant les débuts et fins de journée, est à l'origine d'une augmentation du parcours des UVB dans la couche d'ozone responsable de leur absorption.

En général, en-dessous et au-dessus de la latitude 33° la synthèse de cholécalciférol est nulle durant la période hivernale ³⁵.

La France, se trouve à une latitude où l'intensité des rayons UVB est insuffisante la majeure partie de l'année, surtout de Novembre à Février, pour produire une quantité optimale de vitamine D ³⁵.

D'autres paramètres non dépendants de l'environnement peuvent perturber la synthèse de vitamine D₃ cutanée. Un âge avancé en raison d'une diminution de la 7-DHC dans la peau est un facteur favorisant les déficits en vitamine D₃. La pigmentation de la peau par la mélanine, constitue un véritable filtre à UVB expliquant une moindre formation de vitamine D dans les populations noires. L'application de crème solaire, ainsi que les habitudes vestimentaires ont également un fort impact. A titre d'exemple, un indice de protection solaire de 15 peut réduire de plus de 90 % la production cutanée de cholécalciférol ³⁵⁻³⁸.

III.2.2. Origine exogène de la vitamine D:

Dans notre alimentation deux formes de vitamine D existent: le cholécalciférol (Vitamine D₃) et l'ergocalciférol (Vitamine D₂). Cependant, un nombre peu élevé d'aliments en contiennent, et généralement en faible quantité. Pour exemple, une vingtaine de sardines sont nécessaires pour subvenir aux apports journaliers conseillés. Ainsi les apports exogènes ne représentent pas plus de 20 % des sources de vitamine D chez l'homme³⁵.

La vitamine D₂ provient d'un dérivé de stérol végétal. Son origine provient donc principalement des végétaux et de certains champignons, notamment le shiitake, d'origine asiatique ^{35,37}.

La vitamine D3, quant à elle, est retrouvée surtout dans les huiles de foie de poisson comme l'huile de foie de morue, dans les poissons gras de type saumons, harengs, sardines, maquereaux. Le jaune d'œuf est une source de cholécalférol dix fois moins riche. Le fromage et les produits laitiers enrichis en vitamine D3, représentent également une source non négligeable (Tableau 2) ^{35,37}.

Sources	Teneurs en vitamine D
Saumon, frais, sauvage (/100 g)	600-1 000 UI vitamine D ₃
Saumon, frais, d'élevage (/100 g)	100-250 UI vitamine D ₃ ou D ₂
Saumon, en boîte (/100 g)	300-600 UI vitamine D ₃
Sardines, en boîte (/100 g)	300 UI vitamine D ₃
Maquereau, en boîte (/100 g)	250 UI vitamine D ₃
Thon, en boîte (/100 g)	230 UI vitamine D ₃
Huile de foie de morue (/1 cuillère à café)	400-1 000 UI vitamine D ₃
Champignons Shiitake, frais (/100 g)	100 UI vitamine D ₂
Champignons Shiitake, séchés au soleil (/100 g)	1 600 UI vitamine D ₂
Jaune d'œuf entier	20 UI vitamine D ₃

Tableau 2: Principales sources de vitamine D, teneur pour 100 g ou une cuillère à café d'aliment.

Les vitamines D2 et D3 sont relativement proches dans leurs structures moléculaires. La différence se porte sur une double liaison et sur la présence d'un groupement méthyl (Figure 10).

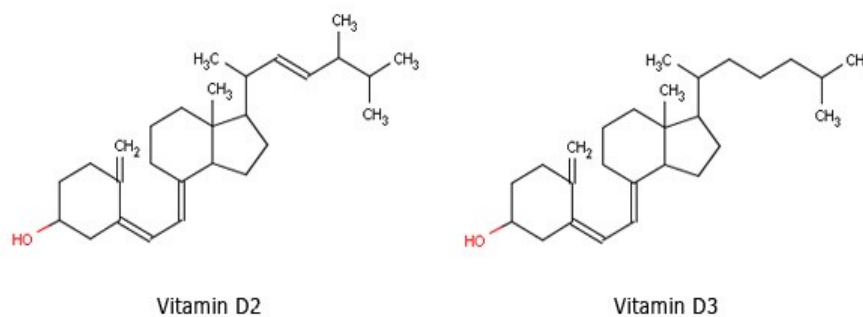


Fig 10 : Structure moléculaire de la vitamine D2 et D3 (C : carbone, O:Oxygène, H:Hydrogène)

III.2.3. Métabolisme:

Les vitamines D2 et D3 provenant de l'alimentation ou d'un apport médicamenteux sont absorbées lentement, au niveau de la partie proximale de l'intestin grêle, pour rejoindre la

circulation sanguine. La 25(OH)D et la 1,25(OH)₂D, de par leur polarité plus importante, sont absorbées dans le jéjunum proximal de manière plus rapide et efficace que la vitamine D2 et D3, car elles passent directement dans la veine porte. L'absorption de la vitamine D est réalisée après incorporation au sein de micelles mixtes, composés de sels biliaires d'acides gras libres et de monoglycérides^{35,37}.

Après absorption, la vitamine D exogène est principalement intégrée aux chylomicrons et aux LDL. La vitamine D3, provenant de la synthèse cutanée, est quant à elle transportée grâce à la vitamin D binding protein (DBP) synthétisée par le foie³⁵.

La vitamine D (D2 ou D3) a besoin d'une double hydroxylation pour être active. Dans un premier temps le foie réalise une hydroxylation sur le carbone 25, pour former la 25 hydroxyvitamine D (25(OH)D) par l'intermédiaire de la 25 OH hydroxylase (CYP2R1). D'autres cytochromes comme le CYP3A4, le CYP27A1 et le CYP2J2 pourraient être également impliqués, mais de manière moins importante. Schématiquement, il est souvent considéré que le foie réalise la totalité de cette hydroxylation, alors que dans les faits il n'en effectue qu'environ 50%, la 25 OH hydroxylase étant retrouvée de façon ubiquitaire^{35,37}.

Cette hydroxylation n'est pas finement régulée et peu d'agents biologiques sont connus pour l'influencer. Ainsi, de façon physiologique la majorité des apports en vitamine D non stockés est rapidement hydroxylée en 25(OH)D. Dans la circulation générale la 25(OH)D possède une longue demi-vie, de l'ordre de 3 semaines, ce qui en fait un excellent marqueur du statut vitaminique d'un individu³⁵.

La 25(OH)D ainsi formée est transportée dans la circulation sanguine par la DBP. Le complexe est ensuite filtré au niveau du glomérule et réabsorbé par l'épithélium du tubule proximal du rein grâce à la mégaline. La 25(OH)D est alors hydroxylée au niveau du

carbone 1 par la 1-alpha hydroxylase mitochondriale (CYP27B1) pour donner la 1,25(OH)₂D, composé avec une affinité 500 fois plus élevée pour le VDR que la 25(OH)D. Sa demi vie est très courte, en moyenne 3 à 4 heures^{35,39}.

Bien que majoritairement rénale, la 1-alpha hydroxylase a été retrouvée dans d'autres tissus. En 1981, Barbour et al ont été les premiers à avoir remarqué une production extra-rénale possible en cas de sarcoïdose⁴⁰. A ce jour, sa présence a été déterminée, entre autre, au niveau du sein, de la prostate, du pancréas, du colon, des poumons, de la peau, des cellules parathyroïdiennes, des ostéoblastes, des monocytes, et des vaisseaux sanguins suggérant une synthèse ubiquitaire³⁵. La 25(OH)D atteignant ces tissus est internalisée puis convertie en 1,25(OH)₂D agissant ainsi de façon autocrine ou paracrine³⁷. La concentration sanguine en 1,25(OH)₂D est considérée comme provenant à plus de 95% de la transmission rénale. Les 5% restants correspondent à l'hydroxylation périphérique⁴¹.

Contrairement à la 25-hydroxylase, la 1 alpha-hydroxylase rénale est très régulée pour mieux contrôler la concentration en 1,25(OH)₂D en fonction des besoins de l'organisme en calcium³⁵. Son expression est augmentée par la parathormone (PTH), est réduite par le fibroblast growth factor 23 (FGF23). La 1,25(OH)₂D la régule également selon le principe du rétrocontrôle négatif. Par contre, la synthèse de la 1,25(OH)₂D extra-rénale ne semble pas dépendre du calcium ni du taux de PTH³⁷.

Le métabolisme de la vitamine D comprend une voie d'inactivation via la 24 hydroxylase (CYP24A1), une enzyme rénale. Elle catabolise d'une part la 1,25(OH)₂D en 1,24,25(OH)₃D cette dernière aboutissant à la formation d'acide calcitroïque inactif. D'autre part elle hydroxyle la 25(OH)D en 24,25(OH)₂D également inactive. La 24 hydroxylase est

inversement régulée par rapport à la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, permettant une régulation phosphocalcique plus fine (Figure 11) ^{37,42}.

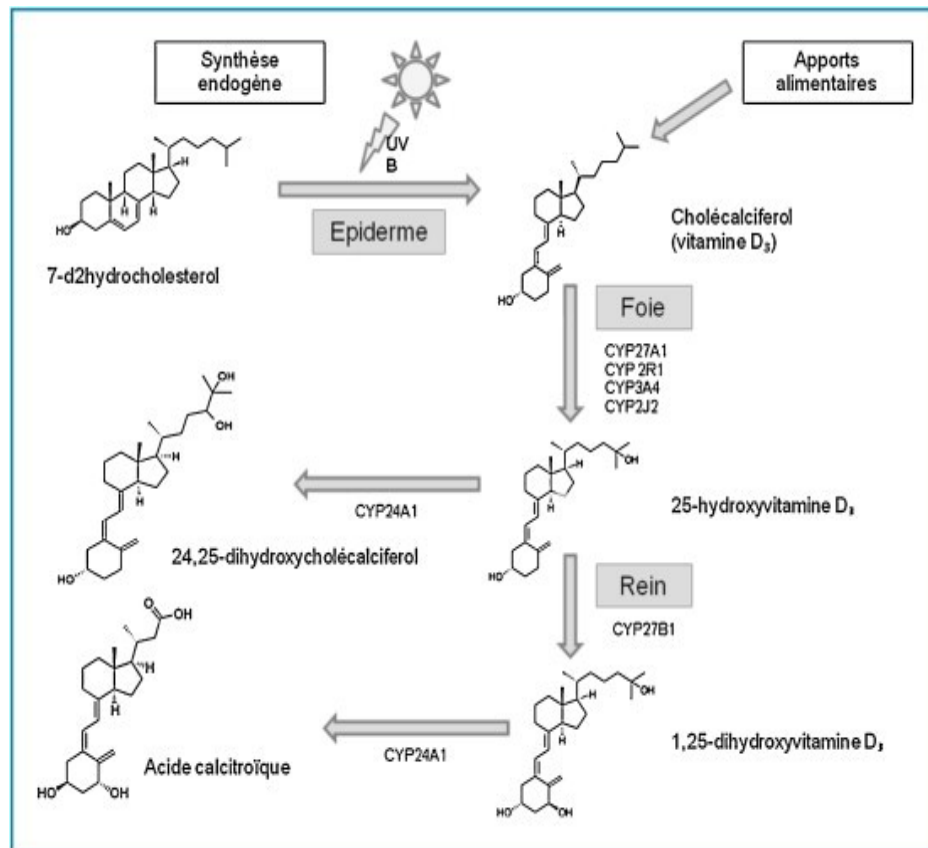


Fig 11: Les différentes conversions de la vitamine D .

La vitamine D3 d'origine cutanée et alimentaires ainsi que la vitamine D2 alimentaire sont principalement converties dans le foie en $25(\text{OH})\text{D}$ par plusieurs cytochromes (CYP27A1, CYP2R1, CYP3A4, CYP2J2). La $25(\text{OH})\text{D}$ ainsi formée est convertie à plus de 95 % dans le rein en $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ par l'intermédiaire du CYP27B1. Le métabolisme de la vitamine D comprend une voie d'inactivation par le CYP24A1 de la $25(\text{OH})\text{D}$ en $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ et de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ en acide calcitroïque.

III.3. Stockage de la vitamine D :

Contrairement aux autres vitamines liposolubles, la vitamine D₃ n'est pas stockée préférentiellement dans le foie mais, aux 2/3, au niveau du tissu adipeux ³⁵.

Les stocks de 25(OH)D, se répartissent à 35 % dans le tissu adipeux, 30 % dans le sérum, 20 % dans le muscle, et enfin 15 % dans les autres tissus.³⁵ La vitamine D du tissu adipeux est lentement mobilisable en cas de diminution d'apport alimentaire ou d'une réduction de l'exposition solaire, notamment durant la période hivernale³⁹. Cependant, ces réserves sont faibles et ne permettent de couvrir qu'une courte période de l'ordre de 7 jours à raison de 2 000 UI/jour⁴³. Elle représente ainsi la forme majoritaire de la vitamine D dans le sérum. La 1,25(OH)₂D circule à des concentrations 1 000 fois moins importantes que la 25(OH)D et ne représente qu'une forme transitoire, vite métabolisée.

Chez le patient obèse, le rôle du tissu adipeux a pour effet de séquestrer la vitamine D et de limiter la quantité disponible pour être hydroxylée⁴⁴.

III.4. Action de la vitamine D au niveau cellulaire :

La 1,25(OH)₂D, métabolite actif peut avoir à la fois des effets génomiques et non génomiques.

Les effets génomiques sont les plus étudiés. Ils impliquent la présence d'un récepteur nucléaire le Vitamin D Receptor (VDR). Celui-ci est présent dans la majorité des tissus du corps humain. Les cellules de notre organisme sont donc toutes de potentielles cibles de la 1,25(OH)₂D³⁶. Dans le cytoplasme de la cellule, la 1,25(OH)₂D s'associe au VDR pour former le complexe VDR-1,25(OH)₂D. Ce dernier se rapproche du noyau de la cellule pour s'associer dans la majorité des cas au Retinoid X Receptor (RXR). Le complexe ainsi formé se fixe ensuite à l'ADN via des sites appelés VDRE (Elément de Réponse à la Vitamine D) qui sont situés près de promoteurs de gènes (Figure 12). L'expression de ces gènes sera alors soit activée soit réprimée³⁷. On recense actuellement près de 2 000 gènes sous la dépendance de la 1,25(OH)₂D³⁶.

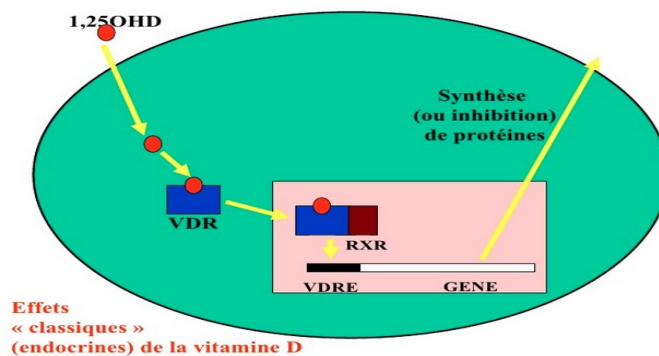


Fig 12 : Action génomique de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ au niveau cellulaire.

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ pénètre dans la cellule et se lie au VDR (Vitamin D Receptor). Ce complexe migre dans le noyau, et forme un hétérodimère avec le RXR (Retinoid X Receptor). Cet hétérodimère VDR/RXR se lie ensuite à des séquences d'ADN spécifiques responsables de l'activation ou la répression de plus de 1 000 gènes.

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ présente également des effets non génomiques dont les implications sont encore mal connues. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ a en effet la possibilité de se lier au récepteur Pdia3 (Protein disulfide-isomerase A3). Son activation serait impliquée dans de nombreuses voies de transduction du signal concernant la protéine kinase C, les MAP kinase et certaines phospholipases permettant de réguler des fonctions cytosquelettique de la cellule^{37,45}. Des études récentes ont révélé l'implication du VDR dans cette voie de signalisation montrant, là encore, l'importance de ce récepteur dans l'activité de la vitamine D³⁷.

III.5. Besoins nutritionnels et valeurs biologiques :

La concentration sanguine de $25(\text{OH})\text{D}$ est le meilleur marqueur du statut vitaminique d'un patient de par sa longue demi-vie et de par sa concentration qui est directement proportionnelle à la quantité de vitamine D absorbée par voie orale et synthétisée par la peau³⁷.

Des équipes de professionnels de santé ont défini un statut vitaminique optimal pour des valeurs de 25(OH)D se situant au-dessus de 30 ng/mL. A l'inverse, elles ont défini une carence comme un niveau inférieur à 20 ng/mL et l'insuffisance en vitamine D pour des taux compris entre [20-30] ng/mL. Cependant ces valeurs seuils sont sujettes à de nombreux débats dans la communauté scientifique, notamment pour la population générale ^{37,41}.

En France, l'ANSES a publié en 2001 les apports nutritionnels conseillés (ANC) en vitamine D native. Ils proposent des apports allant de 5 µg par jour chez l'adulte jusque 15 µg /jour chez les plus de 75 ans⁴⁶.

Tranche d' âge	ANC (µg /jour)	ANC (UI /jour)
Adultes	5	200
Femmes enceintes et allaitantes	10	400
Personnes de plus de 75 ans	10 à 15	400 à 600

Tableau 3: Apports nutritionnels conseillés en vitamine D selon l'ANSES ⁴⁷

Il est à remarquer que ces valeurs varient d'un pays à l'autre. En Allemagne, la German Nutrition Society se base sur un apport de près de 20 µg /jour pour la plupart des tranches d'âges³⁷. Quant aux USA, les valeurs recommandées sont plus élevées avec des apports conseillés pouvant atteindre 25 µg /jour chez les plus âgés⁴⁸.

III.6. Fréquence et origine du déficit dans la MRC :

Lors de l'évolution de la MRC, la carence en vitamine D est un événement très fréquent. L'IRC est en effet caractérisée à la fois par une baisse des concentrations de 25(OH)D et de 1,25(OH)₂D ⁴¹.

La plupart des études observationnelles américaines^{49,50} ainsi que françaises⁵¹ ont montré que les taux de 25(OH)D diminuaient au fur et à mesure de l'évolution de la MRC. Cette association n'a pas été systématiquement retrouvée^{52,53}.

Cunningham et Zehnder ont remarqué une prévalence de 75% d'insuffisance et de 30% de carence en 25(OH)D chez l'IRC⁵⁴. Les patients en dialyse présentent une insuffisance en vitamine D très importante de l'ordre de 81 à 96 %⁵³.

De nombreuses causes peuvent être à l'origine de l'hypovitaminose D retrouvée chez la population atteinte de MRC.

La réduction en 25(OH)D sérique proviendrait à la fois de la faible exposition au soleil des patients atteints d'IRC, d'une diminution de la capacité cutanée à synthétiser le cholécalférol, et d'une baisse de la consommation des aliments riches en vitamine D⁵⁵.

Une étude récente menée par Michaud et al. met aussi en avant une origine urémique, responsable de la réduction de la 25(OH)D par inhibition de la 25-Hydroxylase⁵⁶. De plus, l'élévation de la protéinurie au cours de l'IRC s'accompagne d'une élimination urinaire de 25(OH)D liée à la DBP⁵⁷.

L'étude NEPHROTEST⁵⁸ a montré, chez les patients MRC, une corrélation entre les taux sanguins de 25(OH)D et ceux de 1,25(OH)₂D. Dans la MRC, le déficit fréquent en vitamine D a donc un impact non compensé sur l'activité du VDR.

Dans le chapitre III.2.3, nous avons vu que le rein est le principal organe impliqué dans la conversion de la 25(OH)D en sa forme active, la 1,25(OH)₂D. La diminution de la masse néphronique fonctionnelle a longtemps été considérée comme le facteur majeur des faibles concentrations de 1,25(OH)₂D de la MRC. Ces dernières années, il a été montré que la

diminution de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ précédait la perte de masse néphrotique, et que d'autres facteurs plus précoces comme l'hyperphosphatémie et la hausse du FGF 23 intervenaient dans le processus ⁵⁵. Le FGF 23 est une hormone phosphaturique qui diminue l'expression de la 1-alpha hydroxylase et stimule l'expression de la 24-hydroxylase ^{59,60}.

Le C-PTH fragment pourrait également avoir la capacité de diminuer les taux de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ comme l'ont montré Ursatii et al, par leur expérience sur des rats. Leurs résultats semblent pertinents étant donné que la hausse du C-PTH dans la maladie rénale chronique est un événement précoce, concordant avec la chute de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ chez l'IRC qui a lieu très tôt lorsque seulement 25 % du DFG est réduit. Cette suppression de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ aurait lieu après l'hydroxylation par le rein, car les taux de 1-alpha hydroxylase sont inchangés par rapport au groupe témoin ⁶¹.

Outre le déficit de synthèse de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, des phénomènes périphériques comme la diminution d'expression du VDR, ainsi qu'un effet inhibiteur des toxines urémiques sur la liaison VDR-VDRE sont responsables d'une résistance à la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ dans l'IRC. ^{62,63}

Regroupées, ces données indiquent clairement l'installation d'un déficit global en vitamine D dans la MRC.

IV. Intérêt de la supplémentation en vit D dans la MRC :

Le déficit en vitamine D est donc fréquemment retrouvé chez le patient atteint d'IRC. Il est à l'origine de nombreux effets sur le métabolisme osseux, et d'une répercussion sur la santé pouvant compliquer la prise en charge chez ce type de patients.

L'ensemble des effets bénéfiques de la vitamine D a été largement étudié au travers de son impact sur la mortalité. Une étude multivariée de 2008, menée par Melamed et al⁶⁴, à partir de l'étude NHANES III, nous montre qu'une concentration de 25(OH)D inférieure à 17,8 ng/mL est associée à une augmentation du risque de mortalité toutes causes confondues dans 26% des cas de la population générale. Chez l'IRC une méta-analyse de Pilz et al. a décrit une baisse de 14% de la mortalité pour chaque augmentation de pallier de 10 ng/mL de 25(OH)D⁶⁵.

Cependant, toutes les études sur la mortalité sont rétrospectives et ne peuvent donc garantir un lien de causalité entre la prise de vitamine D et la mortalité globale. Il s'agit d'ailleurs d'une limitante retrouvée pour de nombreux effets bénéfiques avancés de la vitamine D.

La vitamine D pourrait représenter un marqueur de bonne santé lié à une meilleure exposition au soleil, et une meilleure alimentation, non retrouvées chez les patients polyopathologiques.

Parmi tous ces effets bénéfiques nous aborderons dans ce chapitre les points en rapport avec l'IRC et les plus prometteurs pour les années à venir.

IV.1. Vitamine D et IRC, dans le métabolisme phosphocalcique

IV.1.1. Généralités et implication de la vitamine D sur l'os :

Le rôle le plus connu de la vitamine D concerne le maintien de l'homéostasie phosphocalcique ainsi que son impact sur la minéralisation osseuse³⁵. Au niveau intestinal, la vitamine D favorise l'absorption du calcium dans le duodenum et le jejunum. Cette absorption est effectuée par l'intermédiaire de deux types de transport. L'un est un système passif, permettant d'absorber au maximum 15 % du calcium, et l'autre est un mécanisme actif, plus efficace mais dépendant de transporteurs cellulaires³⁵. La 1,25(OH)₂D stimule l'absorption au niveau de la membrane luminale de l'entérocyte en stimulant l'expression du canal calcique

TRPV5 et TRPV6. Elle assure le transport intra-entérocytaire par stimulation des calbindines qui sont des protéines de liaison du calcium (CaBP). Enfin, elle stimule la sortie du calcium au niveau de la membrane basale de l'entérocyte par action sur la pompe NCX1 et sur les Ca^{2+} ATPases³⁵. Cette absorption digestive est primordiale sur les conséquences osseuses. Yoshizawa et al ont montré que des mutations ciblées dans le gène du VDR étaient responsables d'un défaut d'absorption intestinale de calcium à l'origine d'une déminéralisation importante du squelette avec hypocalcémie et hyperparathyroïdie secondaire⁶⁶. Parallèlement, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ entraîne également l'absorption du phosphate par stimulation de l'expression du cotransporteur Na-Pi⁶⁷.

Au niveau rénal, la vitamine D a la possibilité de stimuler la réabsorption du calcium au niveau du tube contourné distal et du tubule collecteur, notamment, en augmentant l'expression des protéines de transport du calcium comme les récepteur TRPV5 et la CaBP de façon similaire à l'action digestive. Cette absorption rénale n'est que secondairement impliquée dans les troubles osseux liés à un déficit en vitamine D⁶⁷.

Les effets digestifs et rénaux de la vitamine se cumulent pour augmenter la calcémie. Ces apports en calcium favorisent ainsi la formation osseuse en augmentant le substrat nécessaire à la minéralisation.

La vitamine D intervient aussi directement dans l'homéostasie osseuse par action au niveau des ostéoblastes et des ostéoclastes. L'os est un tissu vivant en perpétuel remaniement. Le mécanisme permettant le renouvellement complet et permanent du système osseux est appelé remodelage osseux.

Lors du remodelage osseux, les cellules bordantes se rétractent afin de laisser libre la surface qui doit être remodelée. Les cellules stromales, situées sur l'os, se différencient en

préostéoblastes et expriment le RANK-L à leur surface. Les préostéoclastes de l'environnement médullaire se lient alors au RANK-L via le RANK situé à leurs surfaces. Les préostoclastes se multiplient et fusionnent pour donner un ostéoclaste. L'ostéoclaste formé migre à la surface de l'os abimé et secrète des acides qui décalcifient l'os. Il secrète ensuite des enzymes dont le rôle est de digérer le collagène osseux. En digérant l'os, l'ostéoclaste libère des facteurs de croissance d'un cycle précédent, et meurt ensuite par apoptose. Les facteurs de croissance permettent la différenciation des préostéoblastes en ostéoblastes, ces derniers libèrent de l'ostéoprotégérine pour éviter la fixation RANK au RANK-L et entraîner une trop grande résorption de l'os atteint. Les ostéoblastes recouvrent la lacune de résorption, et secrètent du collagène de type I, de l'ostéocalcine et de la phosphatase alcaline, enzymes responsables de la minéralisation de la matrice osseuse. Cette action a lieu pendant 120 jours, les ostéoblastes se différencient ensuite en cellules bordantes ^{35,68}.

L'action de la vitamine D sur l'os est complexe à la fois proostéoclastique et proostéoblastique. La vitamine D agit en effet sur la croissance et la différenciation des ostéoblastes. Elle semble améliorer la sécrétion de collagène de type I, de phosphatases-alcalines, d'ostéocalcine et d'ostéopontine par l'ostéoblaste. La 1,25(OH)₂D augmente également, in Vitro, l'expression du RANK-L au niveau des préostéoblastes, qui entraîne l'activation des ostéoclastes. Il s'agit d'une étape essentielle dans le turn-over osseux ^{35 69}. Cependant, l'effet global in Vivo est caractérisé par une accréation osseuse, de par l'activité de la 1,25(OH)₂D à réduire les concentrations en PTH, responsables de la lyse osseuse ^{70 71}.

La vitamine D est capable de réduire la PTH sérique en augmentant la calcémie et l'expression de récepteurs du calcium situés à la surface des cellules parathyroïdiennes améliorant ainsi les troubles osseux spécifiques de l'IRC.

Le rein est un élément central du contrôle phosphocalcique de l'organisme, ce qui lui confère un impact direct sur la minéralisation osseuse. Il régule en effet l'élimination urinaire du calcium et du phosphate sous le contrôle de la PTH, du FGF23 et de la 1,25(OH)₂D. L'insuffisance rénale va avoir pour complications d'entraîner des troubles phosphocalciques, à l'origine de calcifications vasculaires et de troubles osseux, pouvant avoir un réel impact sur la morbimortalité du patient de néphrologie ³¹.

IV.1.2. Effet de l'apport en vitamine D sur la fonction osseuse :

IV.1.2.1. Ostéoporose :

Chez les personnes âgées, la carence en vitamine D peut être responsable d'ostéoporose provenant de la baisse de masse osseuse ainsi que de l'altération des trabécules osseux. Cette pathologie est assez fréquente mais peut déboucher sur des troubles digestifs, psychologiques et respiratoires à l'origine de dénutritions. Cette pathologie entraîne une dépendance du patient plus rapide et peut être responsable de décès chez 30 % des patients ⁶⁷.

La vitamine D permet d'augmenter la masse osseuse. En effet, l'étude observationnelle NHANES ⁷², portant sur plus de 13 000 patients, a montré une corrélation entre concentration sérique de 25(OH)D et densité minérale osseuse. Tang et al ⁷³ ont confirmé cette observation par une méta analyse d'essais randomisés contrôlés, en concluant à une baisse de la déminéralisation de la hanche de 0,54% et de la colonne vertébrale de 1,19% chez les patients âgés prenant du cholécalciférol.

IV.1.2.2. Baisse du risque fracturaire :

La vitamine D offre également une protection contre le risque de fractures. L'effet des suppléments est particulièrement observé chez les personnes âgées institutionnalisées

ayant une déficience préalable en vitamine D et calcium. Les résultats des méta-analyses suggèrent une supplémentation de 800 UI/j de vitamine D ainsi qu'une dose de calcium située entre 1 000 et 1 200 mg/j pour obtenir la meilleure efficacité⁶⁷. Chapuy et al, ont trouvé une réduction de 23 % du risque de fracture du col du fémur chez la femme âgée institutionnalisée lors d'une prise journalière de 800 UI de vitamine D additionnée de 1 200 mg de calcium⁷⁴. Une méta-analyse en RCT de Bischoff-Ferrari et al de 2012 a trouvé qu'une dose de vitamine D supérieure à 800 UI/j réduisait de 30 % les fractures de la hanche, et de 14 % les fractures non vertébrales chez les sujets âgés de plus de 65 ans⁷⁵.

IV.1.2.3. Réduction des chutes :

Une limitation des apports en vitamine D peut être responsable de douleurs et de faiblesses musculaires à l'origine de chutes chez les patients âgés.

Une méta-analyse des RCT, examinant plus de 2 400 patients âgés, a révélé une diminution de 19 % du risque de chutes lors de la prise de 700 UI/j et de 23 % pour des doses de 1 000 UI/j⁷⁶.

Cependant, aucun bénéfice n'a été remarqué pour des doses moins élevées. Une autre Méta-analyse de RCT menée par Kalyani et al⁷⁷, portant sur plus de 1 600 individus de plus de 60 ans, a montré une diminution moyenne de 14 % du risque de chute lors de prise journalière de vitamine D à des doses allant de 200 à 1000 UI.

IV.2. Néphroprotection de la vitamine D :

De nombreuses données expérimentales sont en faveur d'une action néphroprotectrice de la vitamine D.

Une des hypothèse de ce rôle de protection de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ et de ses dérivés repose sur l'inhibition du système rénine-angiotensine. Cette dernière est à l'origine d'une baisse du développement des lésions tubulo-interstitielle et glomérulaire, ainsi que d'une baisse de la protéinurie. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ et ses dérivés agiraient par suppression de la transcription du gène responsable de la synthèse de la rénine, puisque les souris carencées en vitamine D présentent des taux de rénine plus importants que la normale. Les souris K.O pour le VDR développent plus facilement une atteinte rénale sévère, avec augmentation de l'albuminurie, et la présence de glomérulosclérose et de fibroses interstitielles. Freundlich et al ont également remarqué que l'administration de paricalcitol, analogue de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, très prescrit au USA mais non disponible en France, chez des rats néphrectomisés (Modèle 5/6), permettait une réduction de l'atteinte glomérulaire et tubulo-interstitielle, associée à une baisse de la protéinurie et de l'activité du système rénine-angiotensine ^{35,78}.

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ inhibe les effets TGF- β aux niveaux mésengial et juxtaglomérulaire où il joue un rôle dans la différenciation des fibroblastes interstitiels et dans la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM), processus essentiel dans la reconstitution de tissus lésés. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ralentit les fibroses interstitielles. Il est à noter que la vitamine D a un effet de réduction de l'albuminurie, paramètre important dans la protection rénale, pouvant même aller jusqu'à 20 % chez certains patients ^{35 79}Melamed et al, à partir de l'étude NHANES III ont conclu que l'incidence d'avoir une IRT est 2,6 fois plus importante pour les patients ayant un taux de $25(\text{OH})\text{D}$ inférieur à 15 ng/mL par rapport à ceux présentant un taux supérieur ⁸⁰. Une étude Américaine a décrit que chaque perte de 10 ng/mL de $25(\text{OH})\text{D}$ augmentait de 25% (95% confidence interval [CI] 5%, 49%, $P = 0.01$) le risque d'avoir une diminution plus rapide du DFG au bout de 4 ans ⁸¹. Ainsi, la carence en $25(\text{OH})\text{D}$ apparaît comme un facteur

de risque d'évolution vers l'IRT comparable à des facteurs classiques, comme le diabète ou l'hypertension.

Au stade de pré-dialyse, Ravani et al, ont montré qu'une concentration de 25(OH)D à 15 ng/mL était liée à une augmentation de la progression vers des stades plus graves de la maladie et donc d'une arrivée plus rapide en dialyse⁸².

S'il existe de nombreuses preuves concernant l'effet néphroprotecteur de la vitamine D dans la MRC, les données sont plus limitées en post transplantation rénale.

Deux études rétrospectives ont montré qu'un traitement par de la 1,25(OH)₂ D₃ en post-greffe entraînait moins de complications liées aux rejets^{83,84}.

Une étude cas-témoins menée chez des transplantés rénaux possédant des concentrations de 25(OH)D inférieur à 30 ng/mL n'a montré aucune amélioration de la fonction rénale lors de la prise d'Uvedose (Cholécalciférol 100 000 UI), de façon répétée sur un an, comparée au placebo⁸⁵. Cependant, dans cette étude, la supplémentation n'avait pas atteint ses objectifs car la moitié des individus avait encore des taux inférieurs à 30 ng/mL à la fin de l'étude. De plus, une seule étude prospective récente a démontré qu'un taux de 25(OH)D inférieur à 15 ng/mL trois mois après la transplantation était un facteur de risque de fibrose interstitielle, de baisse du DFG et d'atrophie tubulaire l'année suivant la greffe⁸⁶.

IV.3. Impact cardiovasculaire :

Les bénéfices cardiovasculaires de la vitamine D sont de plus en plus étudiés. Le VDR et la 1-alpha hydroxylase sont présents dans les cardiomyocytes, les cellules musculaires lisses et au niveau de l'endothélium vasculaire⁸⁷. Les patients atteints de maladie rénale chronique ont jusqu'à 3,5 fois plus de risques de maladies cardiovasculaires. Sachant que ces

maladies représentent les causes les plus fréquentes d'augmentation de la mortalité et de la morbidité chez ce type de patients, une protection cardiovasculaire par la vitamine D serait particulièrement d'intérêt ⁸⁸.

IV.3.1. Action sur l'hypertension artérielle (HTA) :

Les études observationnelles menées chez les souris KO pour la 1-alpha hydroxylase ont révélé une augmentation du système rénine-angiotensine qui est l'un des systèmes majeurs du contrôle de la tension. Ces souris développent alors une HTA à rénine élevée corrigée par l'administration de 1,25(OH)₂D ^{35,87}. Du point de vue observationnel, une méta-analyse de Kunutsor et al, regroupant 7 études prospectives a montré une réduction du risque de l'incidence de l'HTA entre les tertiles extrêmes de 25(OH)D avec un risque relatif de 0,70 (0,58-0,86) ⁹¹. Cet effet bénéfique sur l'HTA se retrouve dans une étude interventionnelle vs placebo, montrant une baisse de la pression systolique chez l'hypertendu de 6 mmHg en cas d'apport de vitamine D et de calcium ⁹⁰. Une Méta-analyse, portant sur 11 essais randomisés, concernant à la fois les formes natives et actives de la vitamine D, confirme cette réduction de pression systolique de 2 à 6 mmHg chez l'hypertendu avec un effet plus convainquant pour les formes natives⁹³. Cependant, une autre méta-analyse de 10 études n'a prouvé qu'une baisse non significative de la systolique et aucun effet sur la diastolique⁹⁴.

IV.3.2. Action sur l'insuffisance cardiaque (IC) :

Des études sur la souris ont montré que la vitamine D régule l'expression de métalloprotéine et d'inhibiteurs de métalloprotéases qui seraient responsables d'IC par dilatation ventriculaire ^{87,93}. Une étude expérimentale a montré également que la 1,25(OH)₂ D₃ intervient sur les flux de calcium intracellulaire et sur la contractibilité des fibres musculaires chez le rat ⁹⁴.

Sur l'homme, certaines études prospectives montrent un lien entre faible taux de vitamine D et augmentation du risque d'IC⁹⁷. Pour d'autres auteurs les risques liés à la vitamine D sont indirects, la PTH aurait un effet délétère plus important sur l'IC⁹⁶.

L'étude PRIMO, étude randomisée en double aveugle vs placebo, a suivi plus de 227 patients en pré-dialyse. Parmi eux, 115 ont eu à prendre 2 µg/jour de paricalcitol pendant une année. Cette étude n'a révélé aucune réduction de la masse ventriculaire gauche chez ces patients, mais a permis d'observer une augmentation significative de la fraction d'éjection⁹⁷. Une étude en randomisé contrôlée, menée sur 64 patients, n'a révélé aucune amélioration de la performance physique chez les patients présentant une IC après la prise de vitamine D3. Et ce malgré une forte augmentation des concentrations de 25(OH)D⁹⁸.

IV.3.3. Autres actions cardiovasculaires :

Une méta-analyse, regroupant 19 études prospectives, montre une association forte entre une faible concentration de 25(OH)D et le risque total d'événements cardiovasculaires avec un RR de 1,52 (1,30-1,77), de mortalité cardiovasculaire avec un RR de 1,42 (1,17-1,71) et de coronaropathies avec un RR de 1,38 (1,21-1,57)⁹⁹. L'étude PRIMO montre une réduction des hospitalisations pour événements cardiovasculaires comparée au placebo⁹⁷.

Certaines études observationnelles montrent une relation en U entre une complication des pathologies cardiovasculaires et de faibles concentrations de 25(OH)D mais également pour des concentrations trop importantes⁹⁶. Relation en U que l'on retrouve également dans une étude expérimentale concernant la vitamine D et les risques de calcifications vasculaires¹⁰⁰.

Concernant le risque d'infarctus du myocarde (IDM), une étude observationnelle de Giovanucci et al, a remarqué que les personnes ayant un taux de 25(OH)D inférieur à 15 ng/mL avaient deux fois plus de risques d'IDM que ceux ayant un taux supérieur à 30

ng/mL¹⁰¹. Cependant, une méta-analyse de 2011 a montré que la vitamine D n'avait aucun impact sur le risque d'IDM de manière non significative avec un risque relatif de 1,02 (0,93-1,13)¹⁰².

Au vu de l'ensemble de ces résultats, nous pouvons dire que l'implication de la vitamine D dans les pathologies cardiovasculaires est bien étudiée du point de vue expérimental et observationnel mais de façon plus limitée au niveau interventionnel. Il s'agit probablement d'un facteur impliqué dans les maladies et la mortalité cardiovasculaire, cependant, nous manquons souvent d'arguments de haut niveau de preuves pour conclure de façon définitive. Il apparaît néanmoins qu'une concentration en 25(OH)D située entre 20 et 35 ng/mL semble nécessaire pour assurer une bonne santé cardiovasculaire globale.

IV.4. Autres impacts de la vitamine D :

Au-delà des effets osseux, néphroprotecteurs et cardiovasculaires la vitamine D a été mise en avant pour ses nombreux effets bénéfiques dont le patient atteint de MRC pourrait potentiellement tirer profit lors d'une supplémentation.

IV.4.1. Impact sur le diabète :

Les néphropathies du diabétique sont considérées comme la principale cause d'IRC. Elles se développent assez lentement, et touchent près de ¼ des diabétiques de type 1 et près de 10 % des diabétiques de types 2. Ces atteintes rénales peuvent être à l'origine de complications cardiovasculaire graves. Il est alors essentiel de comprendre l'implication de la vitamine D dans l'évolution du diabète afin de limiter au mieux le déclin vers une IRT ¹⁰³.

De nombreuses preuves sont en faveur d'un effet protecteur de la vitamine D direct ou indirect dans les pathologies diabétiques. Les cellules B des ilots de Langerhans pancréatiques expriment le récepteur VDR ainsi que la 1-alpha hydroxylase ¹⁰⁴. La 1,25(OH)₂D ainsi synthétisée active la transcription du gène humain responsable de l'insuline¹⁰⁵ et favorise l'expression du récepteur à l'insuline ¹⁰⁶.

Les études expérimentales montrent que les souris KO pour le VDR, présentent une anomalie de la tolérance au glucose, ainsi qu'une baisse de la sécrétion d'insuline, de manière indépendante de la calcémie¹⁰⁷. Ces effets pourraient être dus à la capacité de la 1,25(OH)₂D₃ à activer le Peroxysome Proliferator Activateur Receptor gamma (PPAR γ) intervenant dans la régulation du métabolisme glucidique au niveau des muscles squelettiques et du tissu adipeux.
¹⁰⁸.

Les études observationnelles démontrent une relation inverse entre les concentrations de 25(OH)D ¹⁰⁹ ou les apports de vitamine D ¹¹⁰ et la prévalence d'un diabète de type 2. Une relation inverse a également été observée avec l'hémoglobine glyquée ¹¹¹.

Comme pour les pathologies cardiovasculaires, les essais cliniques interventionnels ne permettent pas de conclure avec certitude. La prise de 400 à 5 000 UI/j de dérivés de la vitamine D, n'a pas retrouvé d'effet significatif sur la glycémie à jeun et sur le déclenchement de diabètes vs placebo ¹⁰⁸. Des études interventionnelles de grandes tailles devraient être menées dans les années à venir afin de connaître la place de la vitamine D dans la progression des maladies diabétiques, délétères pour le rein.

IV.4.2. Impact sur les pathologies neurodégénératives:

IV.4.2.1. La maladie d'Alzheimer :

Les études sur la souris ont montré que la vitamine D aurait un effet protecteur en améliorant la cognition et en réduisant la charge amyloïde impliquée dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer^{112,113}. Une étude de Grimm et al. a montré in vitro et in vivo chez la souris que le déficit en vitamine D serait à l'origine d'une augmentation de la synthèse de peptides beta amyloïde par dérégulation d'enzymes entraînant sa production¹¹⁴. Cependant, l'unique étude interventionnelle que nous avons actuellement ne présente que peu d'effets concluants¹¹⁵.

IV.4.2.2. La maladie de Parkinson :

Sur les rats la vitamine D a montré des effets neuroprotecteurs sur les voies dopaminergiques, voies ayant une activité dégradée dans la maladie de Parkinson¹¹⁶. La vitamine D favoriserait l'expression de la tyrosine hydroxylase, enzyme impliquée dans la synthèse de la L-Dopa, précurseur de la dopamine¹¹⁷. Les rats nés de mère déficiente en vitamine D expriment la protéine PARK7 impliquée dans la maladie de Parkinson¹¹⁸. Cependant, peu d'études observationnelles ou interventionnelles sont disponibles pour confirmer les effets protecteurs de la vitamine D dans la maladie de Parkinson.

IV.4.2.3. La sclérose en plaque :

La prévalence de la SEP diminue avec l'exposition au soleil, sous-entendant un effet protecteur de la vitamine D¹¹⁹. Aux USA une étude prospective sur 7 millions de personnes suggère qu'un niveau élevé de vitamine D circulant est corrélé à une baisse de l'incidence des

SEP par réduction de la démyélinisation et de l'inflammation¹²⁰. Ces résultats sont confirmés par ceux de Brent et al¹²¹ Les premières études rétrospectives et prospectives ont montré une réduction des rechutes de SEP chez les jeunes patients traités par de la vitamine D^{122,123}. Des essais en double aveugle vs placebo sont d'ailleurs en cours¹¹⁹.

IV.4.3. Impact de la vitamine D sur l'immunité:

Dans l'immunité innée, la vitamine D permet l'activation des VDR qui mène à l'expression accrue de cathelicidine, un peptide antimicrobien¹²⁴. De faibles concentrations de cathelicidine sont associées à un risque de mortalité plus importante par maladies infectieuses chez les patients dialysés¹²⁵.

Dans l'immunité acquise, les cellules dendritiques myéloïdes (M-DC), les meilleures cellules présentatrices d'antigènes, sont une cible privilégiée de la 1,25(OH)₂D. Cette dernière leur permettrait de migrer dans tous les tissus lymphoïdes favorisant ainsi la différenciation des lymphocytes T naïfs en lymphocytes T régulateurs³⁵.

IV.4.4. Impact sur les cancers :

Plusieurs études épidémiologiques ont révélé que des concentrations élevées de 25(OH)D étaient corrélées à une fréquence globale moindre de cancers (à l'exception des mélanomes) et à une diminution de leurs mortalités^{39, 126}

Actuellement, les effets de la vitamine D ont été plus étudiés dans le cancer du sein, et le cancer colorectal¹²⁷. Une étude, réalisée sur 8 ans, a mis en évidence un risque relatif d'avoir

un cancer du côlon réduit de 75 % chez les personnes ayant un taux de vitamine D compris entre 27 et 32 ng/mL¹²⁸.

L'étude épidémiologique française E3N a étudié l'incidence du cancer du sein chez 100 000 femmes. Chez les femmes ayant une concentration de 25(OH)D supérieure à 27 ng/mL, l'incidence du cancer mammaire est réduite de près de 25% par rapport à celles ayant des concentrations inférieures à 19,8 ng/mL¹²⁹. Une analyse de l'étude WHI comparant la supplémentation en calcium et vitamine D vs placebo chez 1 000 patientes a montré une réduction de 14 à 20 % de la survenue de cancer du sein¹³⁰.

Ce chapitre montre que, la plupart des effets bénéfiques de la vitamine D sont très étudiés actuellement. Bien que de nombreuses études expérimentales et observationnelles sont disponibles, les études interventionnelles sont assez peu présentes, et parfois contradictoires. Il serait alors judicieux d'entreprendre dans les années à venir plus d'études interventionnelles contre placebo, pour enfin déterminer avec précision son rôle dans l'ensemble des pathologies. Il en ressort que la vitamine D de par ses effets potentiellement bénéfiques sur le système osseux, cardiovasculaire et rénal ainsi que par ses autres effets pleiotropiques, a un rôle à jouer dans la prise en charge du patient atteint de MRC. Chez ces patients, la cible thérapeutique de référence en 25(OH)D est fixée à 30 ng/mL¹³¹. En dessous de ce seuil la parathormone commencerait à augmenter. Pour parvenir à cet objectif, les néphrologues disposent d'un arsenal thérapeutique important, qui fait l'objet d'un dernier chapitre d'introduction.

V. Protocoles de suppléments et dosages :

V.1. Les formes de vitamine D disponibles :

L'utilisation de la vitamine D en thérapeutique dans l'IRC est connue depuis près de soixante ans. Le cholécalférol et le calcidiol ont été les premiers dérivés utilisés, suivi du calcitriol dans les années 70. Actuellement, de nombreuses formes sont présentes sur le marché mondial comme le paricalcitol, oxacalcitrol, doxercalciferol ...⁴¹

Jusqu'aux années 2000, les néphrologues avaient l'habitude de prescrire du calcitriol pour corriger les niveaux de PTH et non de la vitamine D native. Les études récentes ont montré l'efficacité de la vitamine D2 et D3 sur la réduction des taux de PTH chez l'IRC et sur la réduction de la progression vers des formes plus sévères d'IR. Devant les concentrations sériques faibles de 25(OH)D, la prescription de vitamine D native à tous stades de la MRC est devenue quelque chose de courant en pratique quotidienne ¹²⁷ Les formes actives sont réservées dans l'hyperparathyroïdie résistante aux formes natives et aux calcimimétiques dans le contexte de dialyse.

V.1.1. Formes natives :

Une méta-analyse de Tripkovic et al, a réuni 10 études, huit d'entre elles ont montré une supériorité de la vitamine D3 sur la D2 sur la diminution de PTH alors que deux ont prouvé une équivalence en terme d'efficacité¹³². Il ressort donc globalement que la D3 aurait une meilleure activité. Cette différence pourrait s'expliquer par plusieurs phénomènes¹³⁵ :

- Un effet moins important de la 24 (OH) hydroxylase dans la dégradation de la D3.
- Une meilleure affinité de la 25-hydroxylase hépatique pour la D3 par rapport à la D2.

- Une moins bonne liaison de la D2 au DBP.
- Une demi-vie plus longue de la D3 par rapport à la D2.

Aux Etats-Unis la D2 continue d'être la plus prescrite, car il s'agit de la seule inscrite à leur pharmacopée, en France la D3 l'est d'avantage que la D2^{35 55}.

V.1.2. Formes actives :

Les formes actives de la vitamine D sont prescrites depuis les années 1970 pour réduire l'HPTS, elles ont généralement pour effet de diminuer de près de 50 % les taux de PTH⁵⁵.

Les dernières études observationnelles Américaines suggèrent que le paricalcitol permettrait une amélioration de la survie globale des patients dialysés par rapport au calcitriol. Il offrirait également moins d'hypercalcémie comparé au calcitriol. Cependant, les dernières études sur la calcémie ne trouve pas d'amélioration. Concernant la prise en charge de l'HPTS, aucune différence n'a été rapportée entre le paricalcitol et l'alfacalcidol ⁵⁵.

En France, seuls deux formes actives sont disponibles, le calcitriol (Rocaltrol®) et l'afacalcidol (Un-alpha®). Ce dernier est le plus prescrit. Il correspond à un analogue actif, qui possède une hydroxylation sur le carbone 1, rapidement transformé en calcitriol après absorption. Ces dérivés ont une demi-vie courte, quelques heures pour Rocaltrol® et moins d'une journée pour le Un-alpha®³⁵.

Type de vitamine: Cholécalférol (Vitamine D3)	
ZYMAD 10 000 UI/mL	Flacon de 10 mL :333 gouttes à 300 UI/goutte
ZYMAD Ampoules	Ampoules de 80 000 UI et de 200 000 UI
Vitamine D3 B.O.N	Ampoule de 200 000 UI
UVEDOSE et génériques	Ampoule de 100 000 UI
ADRIGYL	Flacon de 10 mL :300 gouttes à 333 UI/goutte
Type de vitamine: Ergocalciférol (Vitamine D2)	
STEROXYL gouttes	Flacon de 20 mL 1000 gouttes à 400UI/goutte
STEROXYL	Ampoule de 600 000 UI buvable Solution injectable 600 000 UI/1,5 ml (IM)
Type de vitamine: Dérivé hydroxylés de la vitamine D→ Calcifédiol (25 (OH) D3)	
DEDROXYL	Flacon de 10 mL : 300 gouttes à 5 µg
Type de vitamine: Dérivé hydroxylés de la vitamine D→ Calcitriol (1,25 (OH) ₂ D3)	
ROCALTROL	Comprimés à 0,25 µg
Type de vitamine: Dérivé hydroxylés de la vitamine D→ Alfacalcidol	
UN-ALPHA	Flacon de 10 mL : 200 gouttes à 0,1µg/goutte Comprimés de 0,25 µg, 0,50 µg et 1 µg <u>Solution injectable IV :</u> Ampoules de 1µg/0,5mL Ampoules de 2 µg/1mL

Tableau 4 : Les différentes spécialités de vitamine D, utilisables chez l'IRC et disponibles en officine en 2016.

V.1.3. Unités utilisées

La vitamine D native s'exprime en UI (Unité internationale), voire en μg dans l'alimentation ainsi que dans certains médicaments. Il faut savoir que 100 UI équivaut à environ 2,5 μg .

Lors des analyses biologiques les résultats de la concentration sérique de 25(OH)D sont exprimés le plus souvent en ng/mL, ou parfois en nmol/L (1 ng/mL \approx 2,5 nmol/L).¹³⁴

V.2. Dosages des vitamines D dans la MRC :

En France, Souberbielle recommande le dosage de 25(OH)D dans la maladie rénale chronique^{127 135 136}:

- Lors de la découverte de la pathologie.
- 3 à 6 mois post-supplémentation afin d'ajuster la posologie.
- Une fois par an chez l'IRC, surtout chez les stades 3b ou plus sévère, de préférence en dehors de la période estival.
- Lorsque l'on suspecte une toxicité lors d'hypercalcémie ou de variation de la PTH sans cause apparente.

La dosage de la 1,25(OH)₂D sérique est très peu fréquent en France du fait de la complexité du dosage, et d'une relation avec la mortalité moins bien établie. Il est prescrit le plus souvent pour l'exploration étiologique d'une hypercalcémie, ou pour analyser une synthèse endogène résiduelle chez l'IRC dans la prise en charge d'une HPTS, ou enfin pour contrôler l'efficacité de la supplémentation par les formes actives⁵⁵.

V.3. Supplémentation en vitamine D lors de l'IRC :

Il n'existe actuellement aucun consensus propre aux insuffisants rénaux quant à la supplémentation en vitamine D, certains se basent sur les taux de 25(OH)D, et d'autres sur les taux de PTH et autres marqueurs osseux. Les KDIGO conseillent de supplémenter cette population comme on le ferait dans la population générale ^{11 35 55}.

En France, la supplémentation la plus utilisée reprend le protocole de Souberbielle, basée sur les propositions de Holick. Son objectif est d'obtenir un taux de 25(OH)D supérieur à 30 ng/mL par une supplémentation présentée dans le tableau 5. Après cette supplémentation, une phase d'entretien est recommandée pour conserver des valeurs optimales en 25(OH)D. Il est alors généralement prescrit une ampoule de cholécalciférol tous les 2-3 mois ¹³⁷.

Taux de 25 OHD	Posologie	Durée	Nombre d'ampoules totales d'Uvedose®.
< 10 ng/ml (25 nmol/l)	Une ampoule tous les 15 jours.	1 Ampoule (J 0) 1 Ampoule (J 15) 1 Ampoule (J 30) 1 Ampoule (J 45)	4 Ampoules Soit 400 000 UI
De 10 à 20 ng/ml (25 -50 nmol/l)	Une ampoule tous les 15 jours	1 Ampoule (J 0) 1 Ampoule (J 15) 1 Ampoule (J 30)	3 Ampoules Soit 300 000 UI
De 20 à 30 ng/ml (50 – 75 nmol/l)	Une ampoule tous les 15 jours	1 Ampoule (J 0) 1 Ampoule (J 15)	2 Ampoules Soit 200 000 UI

Tableau 5 : Protocole de Souberbielle.

Adaptation de la dose d'attaque en Cholécalciférol (Uvedose®) par rapport à la concentration sérique de 25(OH)D.

D'autres protocoles de suppléments existent, en mensuel, hebdomadaire ou quotidien, avec des dérivés actifs ou non selon les disponibilités de chaque pays^{41,138}.

Certains auteurs considèrent que les protocoles incluant une ou plusieurs doses de charge puis des doses d'entretien, sont peu efficaces car ils exposent à un surdosage initial puis à un sous-dosage¹³⁹. En France certains néphrologues préfèrent alors donner une ampoule d'Uvedose par mois à vie, ce qui permet en moyenne de supplémenter convenablement 85 % des dialysés. Il semblerait qu'une dose de 50 000 UI/mois chez les pré-dialysés serait dans la majorité des cas suffisante, mais cette présentation n'est pas encore disponible en France⁵⁵.

La présence de lignes directrices internationales, pourraient être utile dans la pratique courante pour guider les prescriptions, mais est rendue compliquée par la disponibilité variable des formes présentes. De plus, nous manquons de RCT sur chaque forme concernant les effets pléiotropes de cette vitamine.

VI. Etude Suviden :

VI.1. Hypothèse, objectifs :

Les chapitres précédents ont mis en avant le rôle important de la vitamine D dans la prise en charge globale des patients de néphrologie. Nous avons donc émis l'hypothèse que l'observance thérapeutique des patients concernant des suppléments en vitamine D, permettrait une amélioration de leur état général, et que le suivi biologique de l'homéostasie phosphocalcique serait un reflet de cette amélioration. Dans la littérature, il n'existe que peu de publications concernant le respect de la supplémentation vitaminique D chez les patients de néphrologie. Dans le cadre de l'optimisation de la prise en charge des patients, nous avons

donc décidé d'observer et d'analyser la réalité des prescriptions actuelles dans le service de néphrologie du CHU d'Amiens en Picardie.

L'objectif de notre étude est d'évaluer dans une population hospitalisée atteinte de MRC, le pourcentage de supplémentation en Cholécalférol (vitamine D3) qui suit les recommandations et leur impact sur plusieurs paramètres sériques : bilan phosphocalcique, PTH, 25(OH)D, 1,25(OH)₂D. Nous avons aussi cherché à savoir si l'analyse pharmaceutique des prescriptions avait un impact positif sur l'application des recommandations.

VI.2. Matériels et méthodes :

Notre étude prospective, monocentrique, non interventionnelle nommée SUVIDEN (SUivi de la Vitamine D En Néphrologie) a été acceptée par le Professeur Gabriel Choukroun, chef du service de Néphrologie et doyen de la faculté de Médecine d'Amiens, ainsi que par les membres du CPP régional (Octobre 2014). L'étude a été construite pour durer 6 mois, supplémentation comprise.

VI.2.1. Population étudiée :

Dans le cadre de notre étude, nous avons recruté tous les patients présentant une insuffisance rénale chronique, hospitalisés dans le service de Néphrologie du CHU d'Amiens du 2 Janvier 2015 au 2 Avril 2015. Nous avons inclus indifféremment les hommes et les femmes.

Les critères de non inclusion étaient : refus du patient, l'incapacité à comprendre le protocole, l'hypercalcémie, un pronostic vital engagé, ceux sous vitamine D au long court, les patients d'autres services hébergés en néphrologie.

VI.2.2. Données recueillies :

A l'entrée dans le service, un bilan biologique initial a été réalisé comprenant le dosage de la calcémie, phosphatémie, du DFG MDRD, de la PTH, de la 25(OH) D et de la 1,25 (OH)₂ D sérique (Figure 13). Tous les dosages ont été effectués au CHU d'Amiens, soit dans le Centre de Biologie Humaine (laboratoire de biochimie, et laboratoire de biologie osseuse et endocrinienne), soit dans le laboratoire de médecine nucléaire.

Selon leurs besoins, les patients suivent une supplémentation par ampoules de cholécalciférol selon le protocole de Souberbielle (Tableau 5). Après la supplémentation, un dernier bilan est effectué en ville 30 jours après la prise de la dernière ampoule du protocole. Les résultats de ces bilans nous sont communiqués soit par fax, par courrier ou après appel téléphonique.

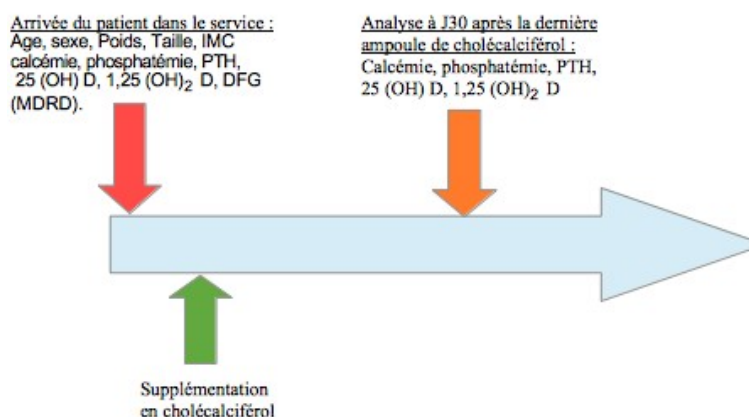


Fig 13: Déroulement du suivi du protocole SUVIDEN.

Le protocole SUVIDEN se décompose en trois grandes étapes : un bilan biologique initial, la prescription d'une supplémentation en cholécalciférol selon le protocole de Souberbielle et al, et un dernier bilan biologique à J+30 après la dernière prise de cholécalciférol.

Pour faciliter la prescription, un document support a été remis aux médecins du service, ainsi que des outils d'aide à la prescription comportant des ordonnances types à remettre aux patients lors de leur sortie. Ces documents sont présents en annexe 1 et 2.

L'ensemble des patients ont été appelés afin de vérifier le bon suivi du protocole. Les informations transmises par le patient, ont été vérifiées en contactant les officines des patients afin de déterminer avec précision le nombre d'ampoules délivrées en ville. Les laboratoires d'analyses médicales de ville ont été aussi appelés afin d'assurer aucun oubli de transmission de leur part. Au bout de quatre appels (séparés d'une semaine d'intervalle) sans réponse de la part des patients nous les avons considérés comme perdus de vue.

VI.2.3. Critères d'évaluation :

Les critères d'évaluation principaux étaient :

- La proportion de supplémentations adaptée aux concentrations initiales de 25(OH)D mesurées chez chaque patient.
- Le nombre d'ampoules totales consommées.

Les critères d'évaluation secondaire étaient :

- Analyse multivariée des facteurs cliniques et biologiques pouvant influencer le bon respect de la supplémentation.
- Analyse de la proportion de supplémentation ayant permis d'atteindre des taux de 25 (OH) normaux.
- Modification des autres paramètres du bilan biologique.
- Analyse multivariée concernant les facteurs cliniques et biologiques pouvant influencer la supplémentation.

VI.2.4. Outils biostatistiques :

L'ensemble des données a été enregistré anonymement sur un e.CRF géré par l'application Spot, après déclaration à la CNIL.

Nous avons utilisé plusieurs tests et moyens biostatistiques afin d'analyser les résultats de notre étude :

- Le test de Student apparié pour les comparaisons de moyennes entre bilan initial et bilan final.
- Le test d'indépendance du Chi 2 et Z test pour la comparaison des fréquences.
- Le test de Corrélation de Spearman univarié.
- La régression logistique multivariée par méthode descendante pas à pas (test de Wald).

Le seuil de significativité statistique a été fixé à 5%. Si le risque α était inférieur à ce seuil, nous concluons à une différence significative sur les paramètres testés ou à une corrélation significative. Les résultats graphiques sont représentés en moyenne +/- SEM ou en fréquence +/- SD selon que la variable soit quantitative ou qualitative.

Les tests ont été effectués à l'aide des outils informatiques suivants : SPPS, Statview™18, GraphPrism™ 5 et Excel™ 2010.

VI.3. Résultats :

VI.3.1. Nombre de patients inclus dans l'étude :

Pendant 3 mois, 106 patients ont été hospitalisés dans le service de Néphrologie, 8 patients n'ont pas été inclus (6 patients présentaient une hypercalcémie, et 2 suivaient un traitement mensuel d'Uvedose® à vie). En tout, 98 patients ont donc pu être inclus dans l'étude.

VI.3.2. Caractéristiques des patients :

VI.3.2.1. Caractéristiques globales :

Les caractéristiques de cette population dans le tableau 6 :

Caractéristiques de la population	Fréquence ou moyenne +/- écart type
Sexe(H)	47 / 47,96%
Age (Années)	67,22 +/- 15,83
Poids (Kg)	74,75 +/- 18,34
Taille (m)	1,658 +/- 0,098
IMC (Kg/m ²)	26,69 +/- 6,67
Calcémie (mmol/L)	2,117 +/- 0,251
Phosphatémie (mmol/L)	1,404 +/- 0,549
PTH (ng/L)	250,9 +/- 158,71
25(OH)D (ng/mL)	19,83 +/- 15,77
1,25(OH) ₂ D (pg/mL)	19,60 +/- 18,64
DFG MDRD (mL/min/1,73m ²)	25,83 +/- 20,77

Tableau 6: Caractéristiques initiales des patients inclus (n= 98)

Nous pouvons observer que le nombre d'hommes et de femmes est proche. Les patients sont âgés en moyenne de 67 ans et ont une tendance au surpoids (IMC moyen de 26,69). Au niveau biologique nous constatons une tendance à une légère hypocalcémie (2,117 mmol/L en moyenne, pour des valeurs normales comprises entre 2,2 et 2,5 mmol/L), à une phosphatémie haute (N: 0,80-1,45 mmol/L), et à un taux de PTH élevé (N: 15-65 ng/L). De

faibles concentrations moyennes de 25(OH)D sont notées alors que la moyenne des concentrations de 1,25(OH)₂D se trouve dans les valeurs normales (N: 16-56 pg/mL).

Ces paramètres sont en concordance avec le stade avancé de l'IRC des patients qui présentent un DFG MDRD de 25,83 mL/min en moyenne. Une corrélation significative est d'ailleurs observée entre le DFG et plusieurs paramètres dont la calcémie ($r=0,214$; $p=0,035$), la phosphatémie ($r=-0,578$; $p<0,001$), la PTH ($r=-0,455$; $p<0,001$), la 25(OH)D ($r=-0,233$; $p=0,021$).

VI.3.2.2. Age :

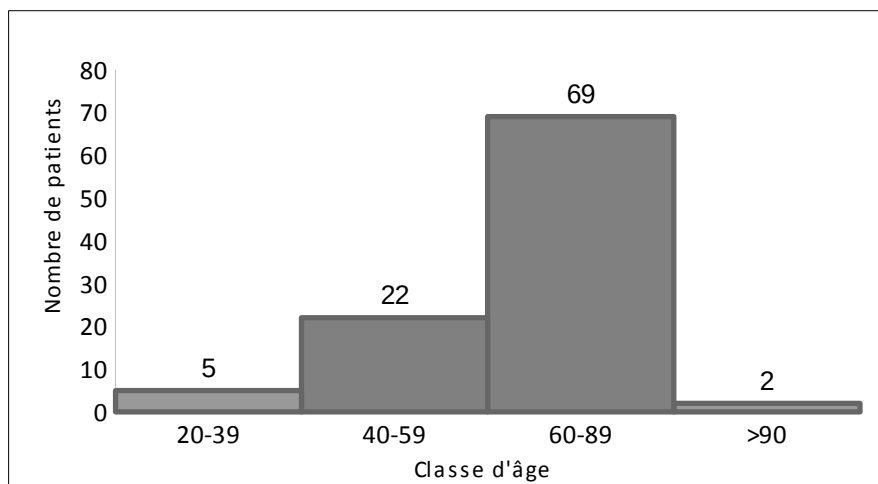


Fig 14: Classe d'âge des patients suivis.

Nombre de patients en fonction de leur classe d'âge (N=98).

La majorité des patients se situent dans la classe d'âge 60-89 ans. Il n'y a que 5 patients ayant de 20 à 39 ans et seulement 2 au-dessus de 90 ans (Figure 14).

VI.3.3. Débit de filtration glomérulaire:

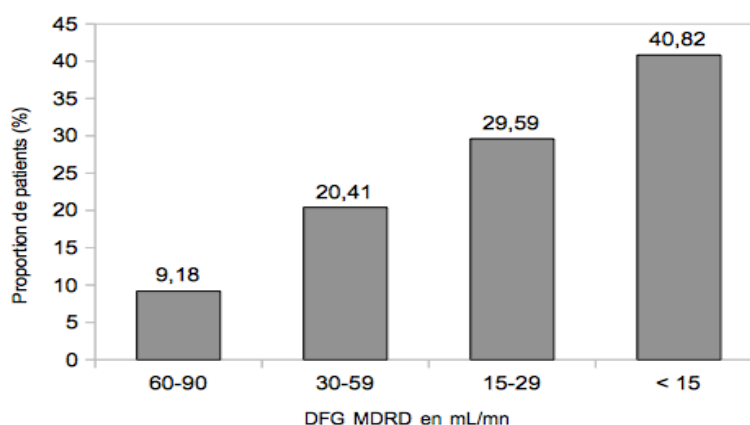


Fig 15 : Répartition des patients selon leur DFG.

Proportion de patients (%) en fonction du DFG MDRD en mL/min (N=98).

Nous remarquons que tous les stades de la MRC sont représentés avec des proportions croissantes avec l'avancement de la maladie. Les patients de l'étude sont à un stade de l'IRC très avancé, 29 soit 29,59% de notre échantillon sont en insuffisance rénale sévère, et 40 soit 40,82% de notre échantillon ont une insuffisance rénale terminale (Figure 15).

VI.3.3.1. Taux de 25(OH)D :

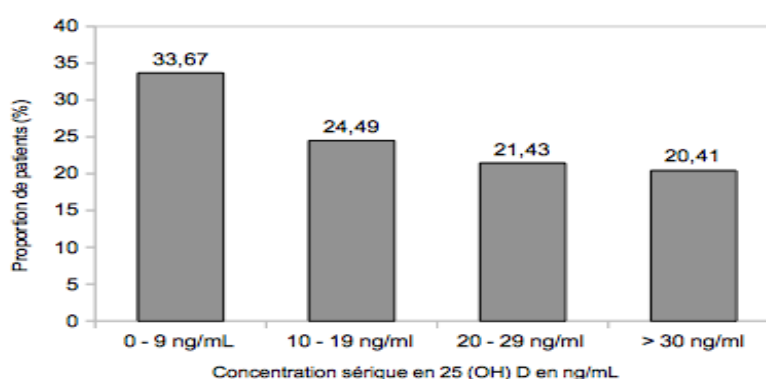


Fig 16 : Répartition des concentrations de 25(OH)D.

Pourcentage de patient (%) en fonction des groupes de concentrations sériques en 25(OH)D en ng/mL (N=98). 0-9 ng/mL, 10-19 ng/mL, 20-29 ng/mL correspondent respectivement aux stades de carence sévère, carence modérée, et d'insuffisance en vitamine D selon the Endocrine society¹⁴⁰. Des valeurs en 25(OH)D supérieures à 30 ng/mL correspondent à celles recommandées chez le patient atteint de MRC.

Les concentrations sériques de 25(OH)D rencontrées sont dans des valeurs faibles. Seuls 20,41% des patients ont des concentrations > 30 ng/mL, seuil considéré comme normal ou idéal (chapitre III-5). Cela signifie donc que 79,59 % de patients soit une large majorité ont des concentrations suboptimales, respectivement 21,43% au stade de l'insuffisance (20-30 ng/mL) et 58,16% de patients au stade de la carence (< 20 ng/mL).

VI.3.3.2. Pathologies et traitements associés :

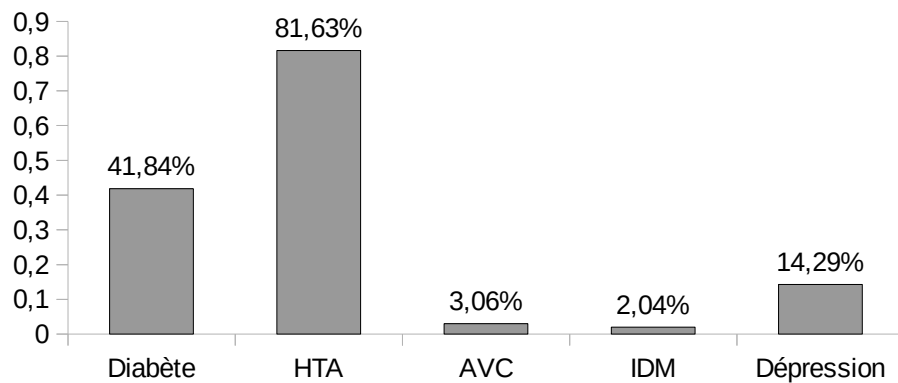


Fig 17 : Fréquence des pathologies enregistrées présentes chez nos patients (N=98).

Dans notre population l'HTA et le diabète représentent les deux principales comorbidités. La fréquence de répartition des pathologies enregistrées est détaillée à la figure 17.

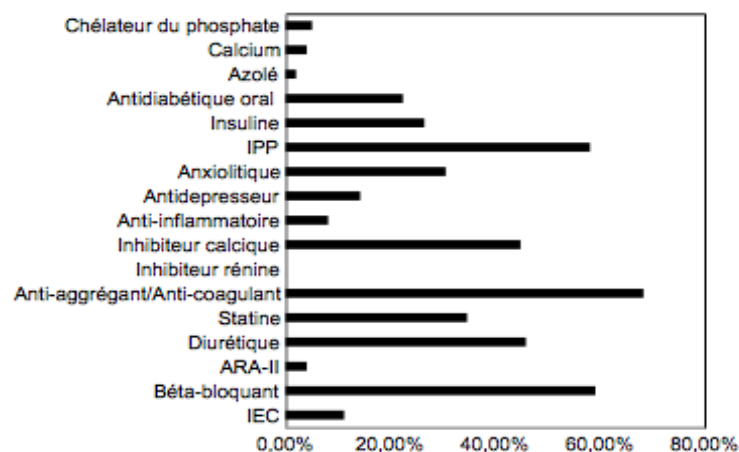


Fig 18: Fréquence des principaux traitements prescrits dans la population de l'étude (N=98)

En terme de traitements prescrits, les prises d'antidépresseurs, d'antidiabétiques et d'antihypertenseurs sont fréquentes, et sont en lien avec les pathologies présentées par les patients. Les IPPs sont également fortement prescrits. Cela peut être potentiellement expliqué par le grand nombre de médicaments pris. Il existe en effet une corrélation significative entre le nombre de traitements prescrits et la présence d'IPP dans le traitement personnel de notre population ($r=0,35$; $p<0,001$). De plus 65 % des patients de l'étude suivent un traitement comportant plus de 5 médicaments et peuvent être considérés comme poly-médicamentés.

VI.3.4. Statut des patients au cours de l'étude :

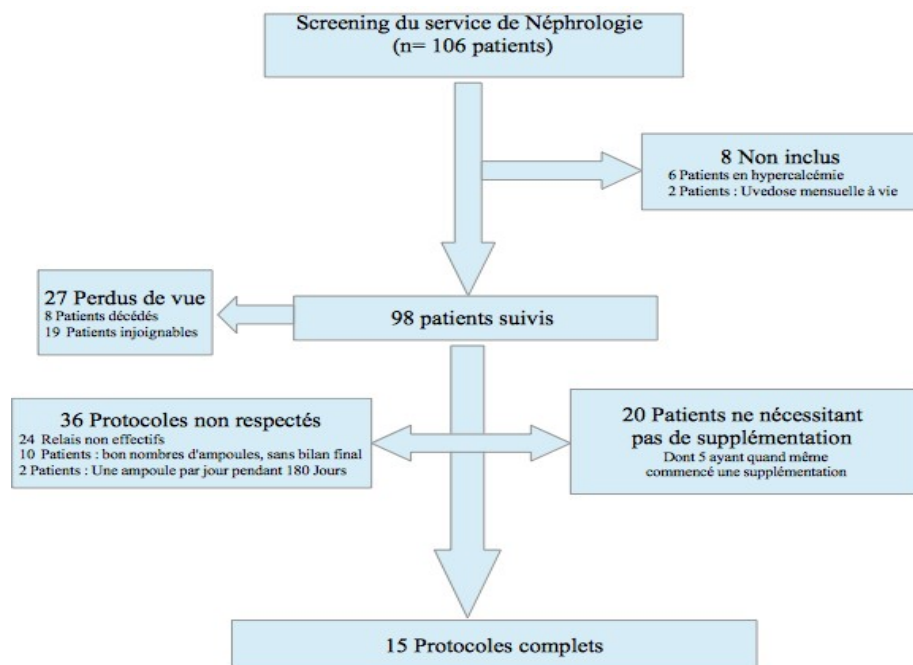


Fig 19 : Répartition des patients en fonction du suivi du protocole.

Il y a eu 106 patients en IRC entrés en néphrologie dont 98 ont été suivis. Parmi ces patients, 20 ne nécessitaient pas de supplémentation, 27 ont été perdus de vue, 36 ont eu un protocole non respecté, et 15 patients ont eu un protocole complet. Le protocole complet était défini par la prise de l'ensemble des ampoules prescrites accompagné de la réalisation du bilan biologique final.

En se basant sur leurs concentrations sériques, 78 patients nécessitaient une supplémentation en cholécalciférol. Parmi ceux-ci, 27 ont été perdus de vue, 36 n'ont pas

suivi le protocole prévu. Seuls 15 patients ont effectué la totalité du protocole avec respect de la supplémentation et réalisation du bilan biologique post-supplémentation.

En tout, 104 ampoules d'Uvedose® ont été délivrées à 56 patients non perdus de vue, dont 64 ampoules à l'hôpital. Ces résultats correspondent à un nombre moyen de 1,86 ampoules par patient, soit une valeur inférieure à la quantité minimale précisée dans le protocole de Souberbielle et al. En cas de respect complet du protocole pour ces 56 patients, 156 ampoules auraient dû être délivrées et administrées.

Deux patients parmi les protocoles non respectés ont eu pour prescription informatique « 1 ampoule par jour pendant 180 jours » sûrement lié à une maladresse lors de la prescription informatique sur le logiciel hospitalier. Dans les faits, ils ont reçu 1 ampoule par jour pendant 2 jours pour l'un et 3 jours pour l'autre avant que la prescription soit arrêtée suite à l'une de nos interventions pharmaceutiques. Nous avons décidé d'exclure ces patients des analyses concernant le respect du nombre d'ampoules prises.

VI.3.4.1. Nombre d'ampoules :

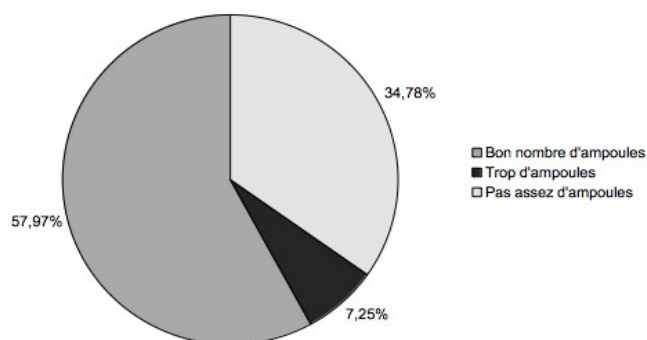


Fig 20 : Respect du nombre d'ampoules (N=69).

Les 69 patients analysés correspondent aux 98 patients suivis retranchés des 27 patients perdus de vue et des 2 patients ayant reçu leurs ampoules de façon journalière.

Le nombre d'ampoules prises par les patients à l'hôpital et en ville, a été comparé à la quantité théorique que le patient auraient dû prendre, en cas de respect du protocole de Souberbielle.

Parmi les 69 patients analysables, dont nous avons obtenu les informations concernant le nombre d'ampoules prises, 57,97 % ont obtenu le bon nombre d'ampoules, 34,78 % n'ont pas reçu assez d'ampoules, et 7,25 % en ont eu trop (Figure 20).

VI.3.5. Causes du respect et du non respect de la supplémentation :

VI.3.5.1. Analyse univariée : relation entre le respect ou le non respect de la supplémentation et les données cliniques et biologiques.

		Respect du nombre d'ampoules		Trop d'ampoules		Pas assez d'ampoules	
		Coefficient de corrélation	p	Coefficient de corrélation	p	Coefficient de corrélation	p
Caractéristiques Globales	Sexe	0,032.	0,791.	-0,229.	0,059.	0,103.	0,401.
	Age	0,073.	0,551.	-0,123.	0,315.	0,003.	0,980.
	IMC	0,164.	0,250.	-0,282.	0,045.	0,006.	0,969.
Antécédents	Diabète	-0,006.	0,961.	-0,162.	0,204.	0,112.	0,382.
	HTA	0,017.	0,895.	0,141.	0,271.	-0,110.	0,391.
	AVC	0,142.	0,267.	-0,059.	0,647.	-0,115.	0,371.
	IDM	0,142.	0,267.	-0,059.	0,647.	-0,115.	0,371.
	Dépression	-0,012.	0,929.	-0,095.	0,458.	0,074.	0,563.

		Respect du nombre d'ampoules		Trop d'ampoules		Pas assez d'ampoules	
		Coefficient de corrélation	p	Coefficient de corrélation	p	Coefficient de corrélation	p
Traitements	IEC	0,068.	0,577.	0,186.	0,126.	-0,183.	0,133.
	Bétabloquant	0,082.	0,501.	0,271.	0,024.	-0,248.	0,040.
	ARAII	-0,166.	0,174.	0,144.	0,239.	0,068.	0,474.
	Diurétiques	-0,125.	0,305.	0,013.	0,913.	0,123.	0,314.
	Statines	0,067.	0,584.	-0,117.	0,337.	0,000.	1
	Anticoagulant / Antiagrégant	0,083.	0,498.	0,000.	1	-0,087.	0,477.
	Inhibiteurs calciques	-0,023.	0,850.	0,248.	0,040.	-0,124.	0,310.
	Anti-inflammatoires	0,086.	0,484.	-0,077.	0,532.	-0,044.	0,721.
	Anti-dépresseurs	0,017.	0,890.	-0,127.	0,298.	0,058.	0,635.
	Anxiolytiques	-0,270.	0,025.	0,109.	0,372.	0,217.	0,073.
	IPP	-0,011.	0,927.	-0,154.	0,206.	0,104.	0,396.
	Insulines	-0,089.	0,468.	-0,048.	0,697.	0,121.	0,320.
	ADO	-0,030.	0,805.	-0,134.	0,271.	0,112.	0,360.
	Azolés	-0,028.	0,820.	-0,053.	0,663.	0,061.	0,618.
	Calcium	-0,028.	0,820.	-0,053.	0,663.	0,061.	0,618.
Chélateurs phosphate	-0,291.	0,015.	0,364.	0,002.	0,088.	0,474.	

		Respect du nombre d'ampoules		Trop d'ampoules		Pas assez d'ampoules	
		Coefficient de corrélation	p	Coefficient de corrélation	p	Coefficient de corrélation	p
Bilan biologique	Calcémie (mmol/L)	0,243.	0,044.	-0,142.	0,244.	-0,170.	0,163.
	Phosphatémie (mmol/L)	-0,390.	0,001.	0,222.	0,067.	0,276.	0,022.
	PTH (ng/L)	-0,200.	0,110.	0,357.	0,004.	-0,009.	0,945.
	25(OH)D (ng/mL)	0,210.	0,084.	0,283.	0,018.	-0,389.	0,001.
	1,25 (OH) ₂ D (pg/mL)	0,080.	0,685.	–	–	-0,080.	0,685.
Autres	DFG (MDRD)	-0,155.	0,204.	-0,282.	0,019.	0,006.	0,960.
	Besoin d'un relais en ville	-0,322.	0,007.	-0,385.	0,001.	0,567.	0,000.
	Traitement supérieur à 5 médicaments	-0,042.	0,735.	0,218.	0,072.	-0,087.	0,477.

Tableau 7: Facteurs de risque du respect ou du non respect de la supplémentation en vitD3 en analyse univariée.

Avec coefficient de corrélation de Spearman (r) et significativité statistique (p). Si $r=-1$: corrélation négative, si $r=0$: absence de corrélation, si $r=+1$ corrélation positive. p significatif à partir de 0.05.

* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$.

En analyse univariée, les facteurs associés significativement à une supplémentation vitaminique insuffisante sont une concentration de 25(OH)D faible ($p<0,001$), le besoin d'un relais en ville ($p<0,001$), une phosphatémie élevée ($p<0,05$), ainsi que l'absence de bêta-bloquant ($p<0,05$) (tableau 7). Parallèlement nous retrouvons que les facteurs associés significativement au respect de la supplémentation sont une phosphatémie basse ($p<0,001$),

une calcémie haute ($p < 0,05$), l'absence d'un relai en ville ($p < 0,01$), l'absence de prise d'anxiolytique ($p < 0,05$) et de chélateurs du phosphate ($p < 0,05$). La 25(OH)D sérique quant à elle était corrélée avec le bon respect de la supplémentation, mais de façon simplement indicative ($p = 0,064$) (Tableau 7).

VI.3.5.2. Analyse multivariée : relation entre le respect de la supplémentation et les données cliniques et biologiques.

Respect du nombre d'ampoules	Coefficient	Significativité statistique
Anxiolytiques	-1,213*.	0,050.
Phosphatémie	-1,620**.	0,005.
Besoin d'un relai en ville	-1,407*.	0,024.
Chélateurs du phosphate	Retiré du modèle	0,999.
Calcémie	Retiré du modèle	0,908.
25(OH)D	Retiré du modèle	0,705.
Constante	4,001 ;	—

Tableau 8 : Causes du respect de la supplémentation en vitD3 en analyse multivariée par régression logistique pas à pas (Wald).

L'analyse multivariée a été menée en intégrant dans le modèle les six paramètres corrélés de façon significative en univarié.

Trois facteurs restent indépendamment corrélés au non respect de la prise d'ampoule: la phosphatémie ($p < 0,01$), le besoin d'un relai en ville ($p < 0,05$) et la prise d'anxiolytique ($p < 0,05$) (Tableau 8).

VI.3.5.3. Représentations spécifiques des paramètres influençant la supplémentation :

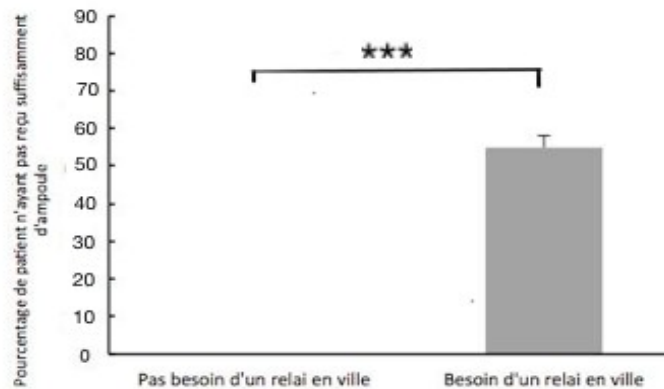


Fig 21: Relation entre le nombre de patients n'ayant pas reçu suffisamment d'ampoules et le besoin d'un relais en ville.

*** $p < 0,001$ test χ^2 , N : 27 patients n'ayant pas eu besoin d'un relais en ville contre 42 ayant eu besoin d'un relais en ville.

De façon attendue par rapport à l'analyse univariée, il apparaît que les patients qui nécessitent un relais en ville ont un risque significativement plus élevé de ne pas recevoir le bon nombre d'ampoules. Cette différence est fortement marquée, au point que seuls des patients ayant besoin d'un relais en ville n'ont pas reçu la totalité de leur supplémentation (Figure 21).

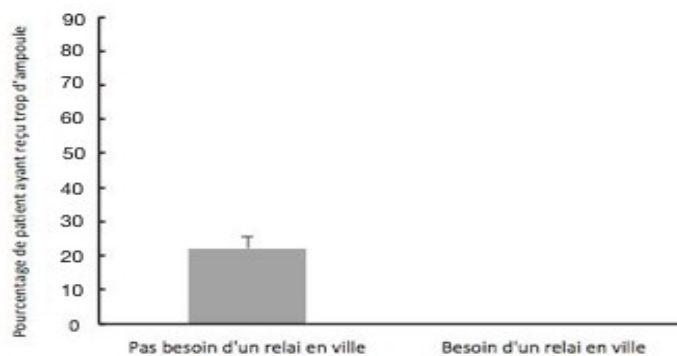


Fig 22 : Relation entre le nombre de patients ayant reçu trop d'ampoules et le besoin de relais en ville.

Test χ^2 , N:27 patients n'ayant pas eu besoin d'un relais en ville contre 42 ayant eu besoin d'un relais en ville.

Au contraire, des patients ne nécessitant aucun relais en ville ont reçu trop d'ampoules (Figure 22). Il s'agit principalement des patients chez qui une supplémentation a été commencée, alors que leur 25(OH)D initiale était dans les valeurs <30ng/mL.

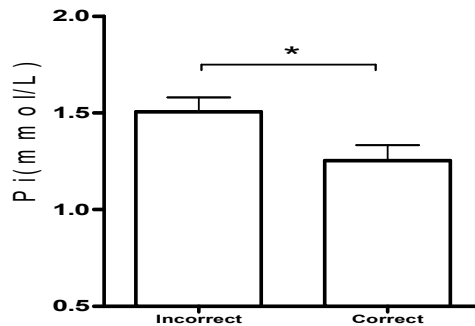


Fig 23 : Relation entre la phosphatémie et le respect de la supplémentation vitaminique D3.

Correct : Respect du bon nombre d'ampoules et incorrect (Trop d'ampoules + pas assez d'ampoules) reçues par rapport à la 25(OH)D initiale, * $p < 0,05$, test student, $N=69$.

Les patients incorrectement supplémentés en vitD3 ont une phosphatémie significativement plus élevée d'environ 20% par rapport à ceux correctement supplémentés (figure 23).

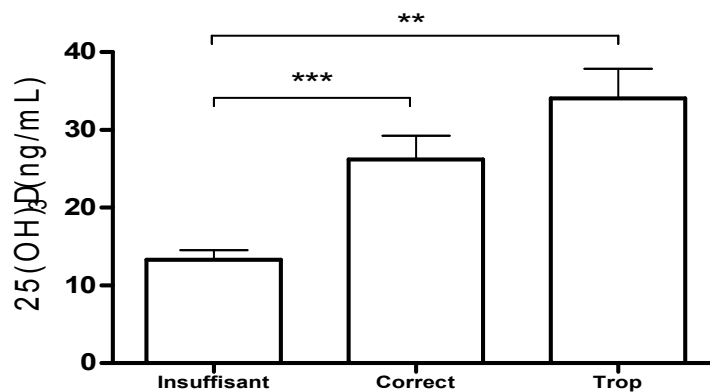


Fig 24 : Relation entre la concentration en 25(OH)D et la supplémentation vitaminique D3.

** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$, ANOVA post test de Tukey, $N=69$.

Les insuffisants rénaux chroniques insuffisamment supplémentés en vitD3 ont des concentrations en 25(OH)D significativement plus basses que ceux correctement supplémentés. Les patients trop supplémentés ont des concentrations en 25(OH)D dépassant les 30 ng/mL (Figure 24).

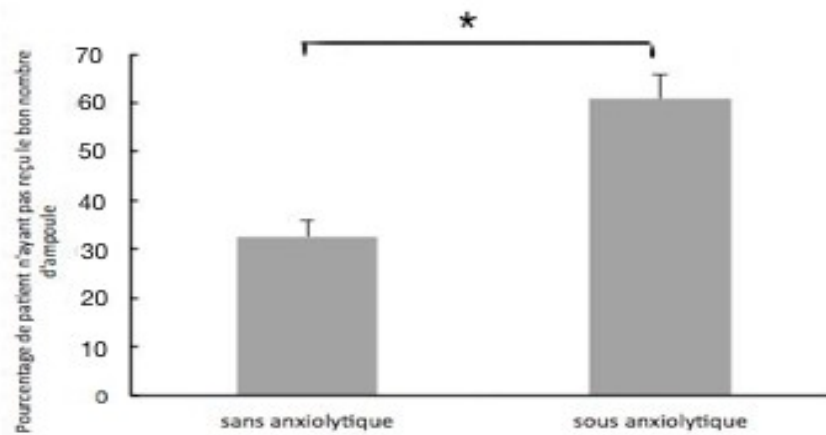


Fig 25 : Relation entre la supplémentation vitaminique D3 et la prise d'anxiolytique.

* $p < 0,05$, test Khi2, $N=69$.

Les patients sous anxiolytique ont un risque significativement plus important, presque doublé, d'avoir une supplémentation vitaminique D3 incorrecte comparée aux patients sans anxiolytique (Figure 25).

VI.3.6. Résultats biologiques post supplémentation:

Nous avons obtenu 15 protocoles complets, nous permettant de pouvoir analyser les variations de valeurs biologiques suite à la supplémentation par Uvedose, mais sans pouvoir réaliser une analyse en sous-groupe en fonction du DFG.

VI.3.6.1. Impact sur les taux de vitamine D:

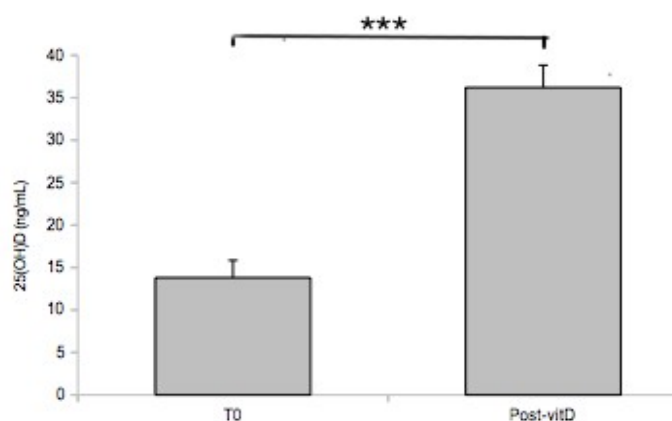


Fig 26 : Impact de la supplémentation en vit D3 sur la 25(OH)D .

*T0 (Avant supplémentation), Post-VitD (Après supplémentation) *** $p < 0,001$ test Student apparié (N=15).*

Nous remarquons que l'étude SUVIDEN a permis d'avoir une augmentation très significative sur les concentrations de 25(OH)D. Elles augmentent d'environ un facteur 2,5 passant d'une moyenne de 13,79 ng/mL avant la supplémentation à une de 36,19 ng/mL (Figure 26).

Parmi les 15 patients supplémentés, 10 patients ont pu obtenir des concentrations en 25(OH)D supérieures au seuil de 30 ng/mL.

Ainsi les 2/3 des patients ont pu obtenir une concentration de 25(OH)D souhaitée. En extrapolant aux 10 patients ayant reçu la totalité de leurs ampoules mais pas de bilan biologique, environ 7 patients supplémentaires auraient eu leur concentration en 25(OH)D remontée au-dessus du seuil de 30 ng/mL souhaité. Cependant en intention de traiter (ITT), 24 patients n'ont pas reçu assez d'ampoules. En considérant dans ces cas, la supplémentation insuffisante pour atteindre le seuil souhaité, le rapport du nombre de patients ayant eu un taux convenable après la supplémentation (17 patients) par les 49 patients non perdus de vue qui

avaient besoin d'une supplémentation, nous obtenons une efficacité de la supplémentation limitée à 34,69%.

Concernant, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ nous n'avons obtenu qu'un seul dosage post supplémentation. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ du patient en question augmentait de 5 pg/mL à 83 pg/mL. Ceci est insuffisant pour en tirer des conclusions statistiques.

VI.3.6.2. Impact sur la calcémie :

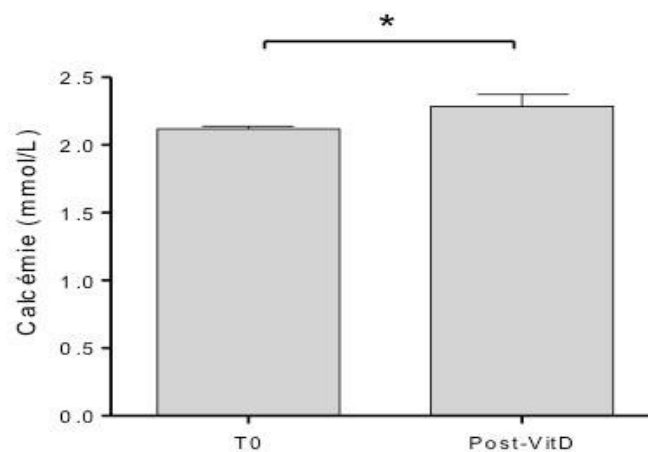


Fig 27 : Impact de la supplémentation en vit D3 sur la calcémie.

*T0 (Avant supplémentation), Post-VitD (Après supplémentation) * $p < 0,05$ test Student apparié (N=15).*

En analysant les résultats, nous avons trouvé une augmentation significative de la calcémie après réalisation du protocole de Souberbielle avec une augmentation de 8,53% (Figure 27).

VI.3.6.3. Impact sur la phosphatémie :

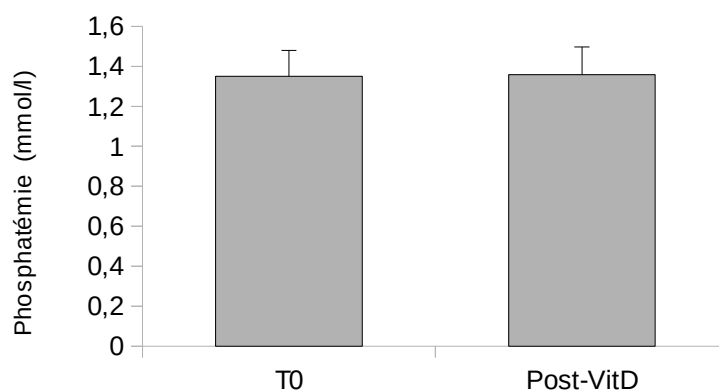


Fig 28 : Impact de la supplémentation en Vit D3 sur la phosphatémie.

T0 (Avant supplémentation), Post-VitD (Après supplémentation) test Student apparié (N=15).

Aucune différence significative n'a été observée concernant la phosphatémie, chez les patients traités par Uvedose (Figure 28). Ceci est cohérent compte tenu du fait que la vitamine D augmente aussi l'expression du FGF 23 et de son corécepteur klotho, favorisant aussi la phosphaturie¹⁴¹. Cet effet limite les effets de la vitamine D sur l'absorption du phosphate au niveau digestif. L'impact final est dépendant des comorbidités, et semblerait se compenser dans notre échantillon de patients.

VI.3.6.4. Impact sur la PTH:

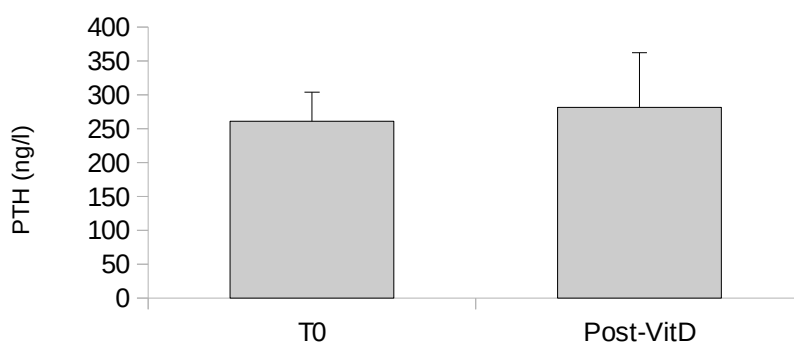


Fig 29 : Impact de la supplémentation en Vit D3 sur la PTH.

T0 (Avant supplémentation), Post-VitD (Après supplémentation) test Student apparié (N=12)

Nous remarquons une légère augmentation de la PTH chez les 12 patients chez lesquels nous avons réussi à avoir les valeurs de PTH après supplémentation par le cholécalciférol, cependant cette hausse est non significative (Figure 29) et pourrait correspondre à l'évolution de l'hyperparathyroïdie chez nos patients.

VI.3.7. Interventions pharmaceutiques:

Au cours des 3 mois de suivi nous avons également analysé les erreurs de prescription et réalisé des interventions pharmaceutiques (IP) aussi bien par transmission orale, que par le biais du logiciel informatique servant aux prescriptions (DXcare). Les IP sont définis comme toutes propositions de modification de la thérapeutique médicamenteuse, initiées par un pharmacien et pouvant être bénéfique pour le patient.

Nature de l'IP	Nombre de patients
Prescription tous les 30 jours à la place des 15 jours	2
Posologie insuffisante	7
<u>Posologie excessive :</u>	
- Durée de prescription trop longue.	19
- Prescription d'une ampoule chez des patients n'en nécessitant aucune.	5
- Prescription journalière pendant 180 Jours.	2

Tableau 9: Interventions pharmaceutiques établies au cours de l'étude.

35 IP ont été réalisées et ont été classées selon leurs natures.

La majorité des erreurs remarquées concerne une durée de traitement trop longue sur le logiciel informatique des prescriptions. Les prescripteurs, majoritairement des internes de médecine avaient tendance à prescrire une ampoule tous les 15 jours durant 180 jours. Cette

durée est excessive, du fait que la plus longue période de supplémentation du protocole Souberbielle n'est que de 45 jours.

Ensuite 5 patients ont reçu une ampoule alors qu'ils avaient un taux de 25(OH)D supérieur à 30 ng/mL. Ces prescriptions sont sans conséquence clinique importante car il est souvent conseillé de donner une ampoule de suivi tous les 3 mois pour permettre un maintien des concentrations de 25(OH)D. Cependant comme la majorité des prescriptions étaient sur le rythme de 1 ampoule tous les 15 jours pendant plusieurs mois, nos IP ont permis là encore d'éviter des surdosages en vitamine D à la prescription initiale.

Les erreurs, les plus à risque furent les deux prescriptions d'Uvedose précédemment décrite, à 1 ampoule par jour pendant 180 jours, suite à une erreur de manipulation informatique.

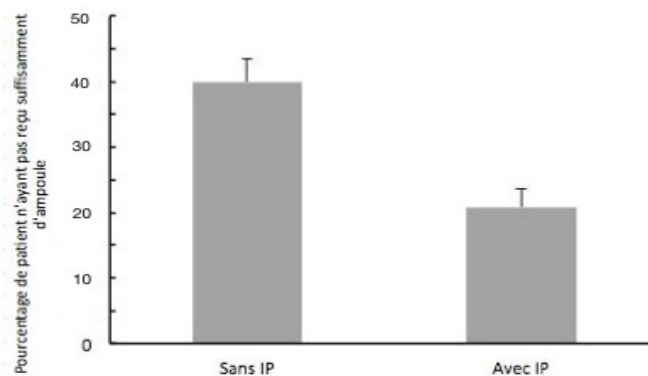


Fig 30 :Impact des interventions pharmaceutiques sur la supplémentation vitaminique D, test Khi2

Nous remarquons que la proportion de patients n'ayant pas reçu suffisamment d'ampoules est plus importante dans le groupe sans IP que dans le groupe des patients ayant eu une IP (Figure 30). La différence était indicative ($p < 0,10$) mais non significative, probablement en lien avec un nombre insuffisant de patients.

VI.4.Discussion :

Malgré les recommandations actuelles, près de 80% des patients en insuffisance rénale chronique du CHU d'Amiens possèdent encore des valeurs sériques de 25(OH)D en dessous du seuil recommandé de 30 ng/mL. Ce pourcentage est proche des 76% retrouvés par une étude antérieure menée par Bareto et al dans la même région ⁵¹. En 6 ans, le nombre de publications sur la vitamine D a continué d'augmenter sans que cela impacte le niveau de carence des patients en IRC.

Les caractéristiques de notre population sont en accord avec la physiopathologie de l'IRC (Chapitre II-4), avec tendance à l'hyperparathyroïdie et à l'hyperphosphatémie, avec une forte prévalence du diabète et de l'HTA.

Notre étude a retrouvé la faculté du cholécalciférol à augmenter la 25(OH)D et la 1,25(OH)₂D, comme l'ont montré de nombreuses études ¹⁴²⁻¹⁴⁴. Pour la 25(OH)D Alvarez et al ont trouvé une concentration multipliée par 1,6 et Chandra et al par 2,8 chez le patient en IRC après supplémentation en cholécalciférol^{143,145}. Cependant la concentration en 25 (OH) D semble diminuer progressivement, d'où la nécessité de recourir à une supplémentation tous les 3 mois par la suite ¹⁴³. Concernant la 1,25 (OH)₂ D, Marckmann et al ont observé une augmentation moyenne de 13,5 pg/mL chez l'insuffisant rénal chronique non dialysé, suite à la prise de cholécalciférol¹⁴⁴.

Nous avons remarqué dans SUVIDEN que le dosage de la 1,25(OH)₂D était très peu réalisé en laboratoire de ville, ce qui peut constituer un obstacle à son suivi. Plus complexe et plus coûteux, le dosage de la 1,25(OH)₂D n'a que peu de place dans la supplémentation en cholécalciférol à ce jour dans les différentes recommandations.

Nous avons retrouvé une augmentation significative de la calcémie. Dans la littérature certains auteurs soulignent cette augmentation significative de la calcémie chez les patients recevant de la vitamine D (toute forme confondue) par rapport à ceux recevant un placebo, avec un risque relatif d'hypercalcémie de 4,76 selon une méta-analyse de Xu et al ¹⁴⁶. Battista et al ont montré que l'utilisation de la vitamine D3 chez des patients présentant une hyperparathyroïdie secondaire, entraîne une élévation modérée et temporaire de la calcémie sans signe clinique de toxicité¹⁴⁷. La toxicité de la vitamine D peut avoir des conséquences potentiellement néfastes, pouvant entraîner des calcifications extra-osseuses dont cardiovasculaires, ainsi que des lithiases urinaires. S'il est compliqué de connaître avec certitude le risque toxique au long court, les données suggèrent que le risque d'intoxication aiguë est limité et ne s'observerait que pour des doses journalières dépassant les 40 000 UI ⁵⁵.

Cependant, d'autres études notamment celles de Bolland et al¹⁴², de Ng et al ¹⁴⁸, et pour finir de Yang et al ¹⁴⁹n'ont montré aucun impact sur la calcémie suite à une supplémentation en vitamine D3. Par conséquent, si la vitamine D3 expose à un risque d'hypercalcémie, ce dernier est relativement faible, et moindre qu'avec les dérivés actifs. La plupart des experts considèrent toutefois que la vitamine D ne doit pas être utilisée chez les patients atteint d'une hypercalcémie.

Nous avons également remarqué une légère élévation de la PTH, résultat discordant avec d'autres études sur le sujet ^{144,149}. La majorité des études versus placebo montrent que le cholécalférol diminue de manière significative la PTH chez le dialysé ou non¹⁴³⁻¹⁴⁵. Cette légère augmentation peut être hypothétiquement liée à la dégradation de l'HPTS chez nos patients dont la moitié avait une IRC terminale. De plus nos résultats sont limités de par le faible nombre de bilans en ville, et donc, plus sujets à la variabilité individuelle.

Le faible nombre de bilans en ville est aussi associé à un nombre insuffisant d'ampoules délivrées. Notre étude a mis en avant le fait que près d'un tiers des patients en insuffisance rénale chronique du service de néphrologie étaient insuffisamment supplémentés en vitamine D. Ce facteur peut potentiellement expliquer pourquoi, en dépit des recommandations actuelles, près de 80 % de nos patients sont encore en déficit vitaminique D. De plus, 1/3 des patients chez qui nous avons obtenu des résultats biologiques post-supplémentation, n'ont pu obtenir une concentration de 25(OH)D optimale. Dans les RCT, le succès de la supplémentation est obtenu dans 70-80% des cas. Cela peut sous-entendre qu'une ampoule supplémentaire pourrait être ajoutée au protocole de Souberbielle pour les patients en IRC.

Plusieurs facteurs ont été corrélés au risque de ne pas respecter le protocole. La concentration en 25(OH)D était significativement corrélée dans l'analyse univariée, mais pas dans l'analyse multivariée. Les patients avec une concentration basse de 25(OH)D nécessitent un nombre d'ampoules plus important, les obligeant le plus souvent à suivre un relais de la prise en ville. La nécessité du relai en ville était en effet corrélé de façon indépendante avec le risque de ne pas respecter la supplémentation en cholécalciférol. Ce relais hôpital/ville est une réelle problématique, qui nécessite d'envisager des optimisations du circuit patients. Comme le plus souvent, il s'agit d'oubli de prescription, une activité de conciliation médicamenteuse pharmaceutique permettrait de les repérer et d'augmenter la qualité du suivi.

De plus, les patients avec une phosphatémie élevée sont aussi indépendamment plus à risque de ne pas suivre correctement leur supplémentation. Il s'agit théoriquement de patients avec une atteinte rénale plus importante ou du moins avec une répercussion urémique plus marquée. Une potentielle explication serait que les prescripteurs pourraient plus facilement oublier la prescription vitaminique lorsque les patients présentent des complications

nécessitant une prise en charge thérapeutique plus importante. Cependant, notre étude ne possède pas d'indicateur spécifique de la lourdeur de la prise en charge.

Les patients avec une concentration sérique de 25(OH)D faible, et une phosphatémie élevée sont plus à risque d'une mauvaise prise en charge vitaminique D alors que ce sont ceux qui en ont théoriquement le plus besoin. Ces résultats confortent la nécessité de trouver des moyens d'amélioration de la prise en charge vitaminique D chez les patients en IRC, afin de bénéficier de ses effets.

Nous remarquons également que les patients sous anxiolytiques ont un risque plus marqué d'avoir une supplémentation insuffisante en Vitamine D3. Ceci pourrait s'expliquer par une mauvaise observance chez ce type de patient après la remise de l'ordonnance de sortie. Une action spécifique plus poussée serait à prévoir pour les patients sous anxiolytiques.

Une des options thérapeutiques pour optimiser le succès de la prise en charge vitaminique D serait d'envisager des supplémentations systématiques journalière ou mensuelle. En Janvier 2001, Bosomworth conseille chez les patients à risque, dont font partie les patients en IRC, un apport minimum de 2 000 UI par jour ¹⁵⁰. Jean et al¹⁵¹, ont rapporté qu'une dose mensuelle de 100 000 UI de cholécalciférol permettait de supplémenter correctement plus de 85 % des patients dialysés. D'autres adaptations sont possibles, en Belgique Delanaye et al¹⁵², ont montré qu'une dose de 25 000 UI tous les 14 jours permettait à 75 % des dialysés d'avoir une concentration de 25(OH)D supérieure à 30 ng/mL au bout d'une année. Ces schémas thérapeutiques seraient potentiellement plus sujets à un problème d'observance, mais moins exposés au risque d'oubli de retranscription. De plus, ces schémas ont l'avantage d'être en accord avec les nouvelles recommandations de la sécurité sociale sur la prescription de vitamine D sans dosage préalable. Cependant, en France les spécialités permettant une prise journalière ou toutes les deux semaines sont très restreintes.

Parmi les axes d'amélioration de la prise en charge vitaminique D, nous avons aussi observé que l'analyse pharmaceutique avait eu un impact bénéfique.

Comme nous l'avons vu, les interventions pharmaceutiques ont permis d'améliorer la bonne prescription de vitamine D3 dans le service de Néphrologie chez 25 patients. Cependant même si la proportion de non-respect du protocole était près de deux fois plus basse chez les patients ayant bénéficié d'une IP, cette différence restait à la limite de la significativité. Un échantillon de plus grande taille, et une étude à deux bras seraient nécessaires pour évaluer avec précision l'impact de l'analyse pharmaceutique. L'intervention du pharmacien hospitalier peut avoir des conséquences intéressantes en terme de qualité des soins. En effet Guignon et al. ont montré que 79% des interventions pharmaceutiques hospitalières améliorent la prise en charge du patient ¹⁵³. Il serait donc judicieux que l'analyse pharmaceutique s'intéresse particulièrement aux problèmes du relais hôpital/ville et cibler plus particulièrement les patients les plus à risque d'absence ou de mauvaise observance du traitement. Des techniques comme la conciliation médicamenteuse permettraient d'améliorer les transmissions entre la ville et l'hôpital. Un pharmacien, un interne en pharmacie ou un externe en pharmacie du service de néphrologie pourraient assurer au mieux le suivi de ces patients. Le personnel infirmier doit également être tenu au courant des posologies courantes de cette vitamine afin d'éviter les erreurs d'administration, notamment la prise journalière d'ampoules de vitamine D3.

VII. Conclusion :

La MRC est une pathologie fréquente associée à une morbidité élevée. Elle se caractérise notamment par une diminution progressive de l'activité de la 1-alpha hydroxylase, par une perte globale de la masse néphrotique ainsi que par l'accumulation de toxines urémiques. Tous sont à l'origine d'une diminution de la synthèse de la 1,25(OH)₂D, forme active de la vitamine D et favorise un déficit global en vitamine D. La vitamine D possède de nombreux effets pléiotropiques bénéfiques notamment dans la protection osseuse, cardiovasculaire et rénale. Une supplémentation en vitamine D aurait donc un rôle à jouer dans la prise en charge de la morbidité du patient de néphrologie. Dans le cadre de cette thèse nous avons étudié la qualité et l'impact biologique de la prescription de vitamine D dans le service de néphrologie du CHU d'Amiens à travers l'étude SUVIDEN. Nos résultats ont mis en avant le fait que près d'un tiers des patients n'était pas correctement supplémenté, pouvant expliquer en partie pourquoi, malgré les recommandations actuelles de supplémentation, 80 % des patients en insuffisance rénale chronique ne possèdent pas une concentration optimale. Le pharmacien hospitalier pourrait donc avoir un rôle important dans l'optimisation de cette supplémentation. Les actions ciblées pourraient aller de la conciliation de sortie pour encadrer le relais hôpital/ville, à l'analyse pharmaceutique pour optimiser la prescription initiale.

Bibliographie

1. HAS. *Évaluation médico - économique des stratégies de prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale en France.* (2014).
2. Jungers, P., Man, N. K., Joly, D. & Legendre, C. *L'insuffisance rénale chronique prévention et traitement.* (Médecine sciences publications-[Lavoisier], 2011).
3. Université de médecine de Renne. LA FONCTION RENALE. (2006).
4. HAS. *Évaluation du débit de filtration glomérulaire, et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte.* (2011).
5. Cockcroft, D. W. & Gault, M. H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* **16**, 31–41 (1976).
6. CUEN. *Élévation de la créatininémie - Manuel universitaire de Néphrologie.* (2013).
7. Levey, A. S. *et al.* A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann. Intern. Med.* **130**, 461–470 (1999).
8. Levey, A. S. *et al.* A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann. Intern. Med.* **150**, 604–612 (2009).
9. Société Française de Néphrologie. *Évaluation de la fonction rénale et de la protéinurie pour le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique.* *Néphrologie Thérapeutique* **5**, 302–305 (2009).
10. HAS. *Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique.* (2012).
11. KDIGO 2012. *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.* (2013).
12. HAS. *Maladie Rénale Chronique de l'adulte.* (2012).
13. KDOQI. *Clinical Practice Guidelines For Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification.* (2002).
14. Stengel, B., Couchoud, C. & Helmer, C. *Epidemiology of chronic kidney disease in France.* (2007).

15. Coresh, J., Astor, B. C., Greene, T., Eknoyan, G. & Levey, A. S. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Kidney Dis.* **41**, 1–12 (2003).
16. Coresh, J. *et al.* Chronic Kidney Disease Awareness, Prevalence, and Trends among U.S. Adults, 1999 to 2000. *J. Am. Soc. Nephrol.* **16**, 180–188 (2005).
17. Hallan, S. I. *et al.* International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* **17**, 2275–2284 (2006).
18. Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie REIN. Rapport annuel REIN 2013. (2013).
19. Martin, C., Riou, B. & Vallet, B. *Physiologie humaine appliquée.* (Arnette, 2006).
20. Dequiedt, P. *Équilibre hydro-électrolytique physiologie, physiopathologie et pratique clinique.* (Médecine sciences publications, 2011).
21. Somrani, R. Diététique et traitement conservateur de l'insuffisance rénale chronique de l'enfant. CHU Grenoble. (2010).
22. Berwert, L., Teta, D. & Zanchi, A. Insuffisance rénale chronique et médicaments antidiabétiques. (2007).
23. Godin, D. Réabsorption et sécrétion tubulaires. (2011).
24. Liaison information en néphrologie L.I.E.N. Vivre avec une maladie des reins. (2007).
25. Kestenbaum, B. *et al.* Serum Phosphate Levels and Mortality Risk among People with Chronic Kidney Disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* **16**, 520–528 (2005).
26. Vanholder, R. Les toxines urémiques. **24**, (2003).
27. Duranton, F. *et al.* Normal and Pathologic Concentrations of Uremic Toxins. *J. Am. Soc. Nephrol.* **23**, 1258–1270 (2012).
28. KESSLER, M. Traitement martial du patient en insuffisance rénale chronique terminale. *Actual. Néphrologiques Jean Hambg.* 215–226 (2004).
29. Sim, J. J. *et al.* Association of plasma renin activity and aldosterone-renin ratio with prevalence of chronic kidney disease: the Kaiser Permanente Southern California cohort. *J. Hypertens.* **29**, 2226–2235 (2011).

30. Remuzzi, G., Perico, N., Macia, M. & Ruggenenti, P. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney Int.* **68**, S57–S65 (2005).
31. Lafage-Proust, M. Physiopathologie de l'atteinte osseuse au cours de l'insuffisance rénale chronique. (2012). at <http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/2012/11/RR48_DO-Lafage-Proust.pdf>
32. Lafage-Proust, M.-H. Insuffisance rénale et métabolisme du calcium et du phosphate. *Rev. Rhum. Monogr.* **79**, 258–261 (2012).
33. Bacchetta, J. *et al.* Parathormone et maladie rénale chronique. *Néphrologie Thérapeutique* **3**, 133–138 (2007).
34. Oprisiu, R. *et al.* Ostéodystrophie rénale (1); diagnostic invasif et non invasif des variétés histopathologiques. *Nephrologie* **21**, 229–237 (2000).
35. Guillard, J.-C. *La vitamine D.* (Lavoisier, 2015).
36. Hossein-nezhad, A. & Holick, M. F. Vitamin D for Health: A Global Perspective. *Mayo Clin. Proc. Mayo Clin.* **88**, 720–755 (2013).
37. Landrier, J.-F. Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action. *OCL* **21**, D302 (2014).
38. Holick, M. F. Vitamin D deficiency in 2010: Health benefits of vitamin D and sunlight: a D-bate. *Nat. Rev. Endocrinol.* **7**, 73–75 (2011).
39. Murry, E. Actualités sur la vitamine D et nouvelles perspectives thérapeutiques. (2011).
40. Barbour, G. L., Coburn, J. W., Slatopolsky, E., Norman, A. W. & Horst, R. L. Hypercalcemia in an Anephric Patient with Sarcoidosis: Evidence for Extrarenal Generation of 1,25-Dihydroxyvitamin D. *N. Engl. J. Med.* **305**, 440–443 (1981).
41. Pavlovic, D., Katicic, D., Guljin, T. & Josipovic, J. Vitamin D in the Patients with Chronic Kidney Disease: When, to Whom and in Which Form. *Mater. Socio-Medica* **27**, 122–124 (2015).
42. Christakos, S., Ajibade, D. V., Dhawan, P., Fechner, A. J. & Mady, L. J. Vitamin D: Metabolism. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* **39**, 243–253 (2010).
43. Heaney, R. P., Horst, R. L., Cullen, D. M. & Armas, L. A. G. Vitamin D₃ Distribution and Status in the Body. *J. Am. Coll. Nutr.* **28**, 252–256 (2009).

44. Catherinot, E. Les multiples facettes de la vitamine D. *Rev. Mal. Respir. Actual.* **2**, 436–441 (2010).
45. Boyan, B. D., Chen, J. & Schwartz, Z. Mechanism of Pdia3-dependent 1 α ,25-dihydroxy vitamin D3 signaling in musculoskeletal cells. *Steroids* **77**, 892–896 (2012).
46. Martin, A. *Apport nutritionnels conseillés pour la population Française*. (Broché, 2001).
47. ANSES. Vitamine D. at <<https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-d>>
48. *Dietary reference intakes: calcium, vitamin D*. (National Academies Press, 2011).
49. LaClair, R. E. *et al.* Prevalence of Calcidiol Deficiency in CKD: A Cross-Sectional Study Across Latitudes in the United States. *Am. J. Kidney Dis.* **45**, 1026–1033 (2005).
50. Mehrotra, R. *et al.* Chronic kidney disease, hypovitaminosis D, and mortality in the United States. *Kidney Int.* **76**, 977–983 (2009).
51. Barreto, D. V. *et al.* Vitamin D Affects Survival Independently of Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN* **4**, 1128–1135 (2009).
52. Guessous, I. *et al.* Comparisons of serum vitamin D levels, status, and determinants in populations with and without chronic kidney disease not requiring renal dialysis: a 24-hour urine collection population-based study. *J. Ren. Nutr.* **24**, 303–312 (2014).
53. Guessous, I. *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D level and kidney function decline in a Swiss general adult population. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN* **10**, 1162–1169 (2015).
54. Cunningham, J. & Zehnder, D. New Vitamin D analogs and changing therapeutic paradigms. *Kidney Int.* **79**, 702–707 (2011).
55. Jean, G. & Chazot, C. La vitamine D et l'insuffisance rénale chronique : les douze points essentiels. *Médecine Nucl.* (2015). doi:10.1016/j.mednuc.2015.05.002
56. Michaud, J. *et al.* Reduced Hepatic Synthesis of Calcidiol in Uremia. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* **21**, 1488–1497 (2010).
57. Cupisti, A. *et al.* Vitamin D status and cholecalciferol supplementation in chronic kidney disease patients: an Italian cohort report. *Int. J. Nephrol. Renov. Dis.* (2015). doi:10.2147/IJNRD.S90968
58. Ureña-Torres, P. *et al.* Association of Kidney Function, Vitamin D Deficiency, and Circulating Markers of Mineral and Bone Disorders in CKD. *Am. J. Kidney Dis.* **58**, 544–553 (2011).

59. Jonsson, K. B. The role of fibroblast growth factor 23 in renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* **20**, 479–482 (2005).
60. Razzaque, M. S. & Lanske, B. The emerging role of the fibroblast growth factor-23–klotho axis in renal regulation of phosphate homeostasis. *J. Endocrinol.* **194**, 1–10 (2007).
61. Usatii, M. *et al.* Parathyroid hormone fragments inhibit active hormone and hypocalcemia-induced 1,25(OH)₂D synthesis. *Kidney Int.* **72**, 1330–1335 (2007).
62. Glorieux, G. & Vanholder, R. Blunted response to vitamin D in uremia. *Kidney Int. Suppl.* **78**, S182–185 (2001).
63. Patel, S. R., Ke, H. Q., Vanholder, R., Koenig, R. J. & Hsu, C. H. Inhibition of calcitriol receptor binding to vitamin D response elements by uremic toxins. *J. Clin. Invest.* **96**, 50–59 (1995).
64. Melamed ML, Michos ED, Post W & Astor B. 25-hydroxyvitamin d levels and the risk of mortality in the general population. *Arch. Intern. Med.* **168**, 1629–1637 (2008).
65. Pilz, S., Iodice, S., Zittermann, A., Grant, W. B. & Gandini, S. Vitamin D Status and Mortality Risk in CKD: A Meta-analysis of Prospective Studies. *Am. J. Kidney Dis.* **58**, 374–382 (2011).
66. Yoshizawa, T. *et al.* Mice lacking the vitamin D receptor exhibit impaired bone formation, uterine hypoplasia and growth retardation after weaning. *Nat. Genet.* **16**, 391–396 (1997).
67. Coxam, V., Davicco, M.-J. & Wittrant, Y. Vitamine D et santé osseuse. *OCL* **21**, D303 (2014).
68. Marie, P. Différenciation, fonction et contrôle de l'ostéoblaste. (2001).
69. Picault-Thebault, L. Etat des lieux de l'hypovitaminose D en Indre et Loire en 2011 à partir des données de trois laboratoires : Analyse des prescriptions et des résultats. (2012).
70. Anderson, P. H. *et al.* Vitamin D depletion induces RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone loss in a rodent model. *J. Bone Miner. Res.* **23**, 1789–1797 (2008).
71. Takahashi, N., Udagawa, N. & Suda, T. Vitamin D endocrine system and osteoclasts. *BoneKEy Rep.* **3**, 495 (2014).
72. Bischoff-Ferrari, H. A., Dietrich, T., Orav, E. J. & Dawson-Hughes, B. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am. J. Med.* **116**, 634–639 (2004).

73. Tang, B., Eslick, G., Nawson, C., Smith, C. & Bensoussan, A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older : a meta-analysis.
74. Chapuy, M. C., Arlot, M. E., Delmas, P. D. & Meunier, P. J. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ* **308**, 1081–1082 (1994).
75. Bischoff-Ferrari, H. A. *et al.* A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N. Engl. J. Med.* **367**, 40–49 (2012).
76. Bischoff-Ferrari, H. A. *et al.* Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* **339**, b3692 (2009).
77. Kalyani, R. R. *et al.* Vitamin D Treatment for the Prevention of Falls in Older Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Am. Geriatr. Soc.* **58**, 1299–1310 (2010).
78. Freundlich, M. *et al.* Suppression of renin-angiotensin gene expression in the kidney by paricalcitol. *Kidney Int.* **74**, 1394–1402 (2008).
79. Cavalier, É., Thervet, É. & Courbebaisse, M. Vitamine D et rein. *Presse Médicale* **42**, 1391–1397 (2013).
80. Melamed, M. L. *et al.* 25-Hydroxyvitamin D Levels, Race, and the Progression of Kidney Disease. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* **20**, 2631–2639 (2009).
81. de Boer, I. H. *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D and change in estimated glomerular filtration rate. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN* **6**, 2141–2149 (2011).
82. Ravani, P. *et al.* Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int.* **75**, 88–95 (2009).
83. Tanaci, N. *et al.* Influence of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ as an immunomodulator in renal transplant recipients: a retrospective cohort study. *Transplant. Proc.* **35**, 2885–2887 (2003).
84. Sezer, S., Uyar, M., Arat, Z., Ozdemir, F. N. & Haberal, M. Potential effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in renal transplant recipients. *Transplant. Proc.* **37**, 3109–3111 (2005).
85. Courbebaisse, M., Souberbielle, J.-C. & Thervet, E. Potential nonclassical effects of vitamin D in transplant recipients. *Transplantation* **89**, 131–137 (2010).

86. Bienaimé, F. *et al.* Vitamin D Status and Outcomes After Renal Transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* **24**, 831–841 (2013).
87. Courbebaisse, M. & Cormier, C. Vitamine D et santé cardiovasculaire. *Cah. Nutr. Diététique* **49**, 267–272 (2014).
88. Chitalia, N. *et al.* Impact of Vitamin D Supplementation on Arterial Vasomotion, Stiffness and Endothelial Biomarkers in Chronic Kidney Disease Patients. *PLoS ONE* **9**, (2014).
89. Kunutsor, S. K., Apekey, T. A. & Steur, M. Vitamin D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283,537 participants. *Eur. J. Epidemiol.* **28**, 205–221 (2013).
90. Pfeifer, M., Begerow, B., Minne, H. W., Nachtigall, D. & Hansen, C. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **86**, 1633–1637 (2001).
91. Witham, M. D., Nadir, M. A. & Struthers, A. D. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J. Hypertens.* **27**, 1948–1954 (2009).
92. Pittas, A. G. *et al.* Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann. Intern. Med.* **152**, 307–314 (2010).
93. Gaertner, R., Logeart, D., Michel, J.-B. & Mercadier, J.-J. Remodelage précoce du ventricule gauche après un accident coronarien aigu. *MS Médecine Sci.* **20**, 643–650 (2004).
94. Cormier, C., Courbebaisse, M., Maury, E., Thervet, E. & Souberbielle, J.-C. [Effect of vitamin D deficiency on cardiovascular risk]. *J. Mal. Vasc.* **35**, 235–241 (2010).
95. Pilz, S., Tomaschitz, A., Drechsler, C., Dekker, J. M. & März, W. Vitamin D deficiency and myocardial diseases. *Mol. Nutr. Food Res.* **54**, 1103–1113 (2010).
96. Kestenbaum, B. *et al.* Vitamin D, Parathyroid Hormone, and Cardiovascular Events Among Older Adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* **58**, 1433–1441 (2011).
97. Thadhani, R. *et al.* Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial. *JAMA* **307**, 674–684 (2012).
98. Boxer, R. S. *et al.* A randomized controlled trial of high dose vitamin D3 in patients with heart failure. *JACC Heart Fail.* **1**, 84–90 (2013).

99. Wang, L. *et al.* Circulating Levels of 25Hydroxy-Vitamin D and Risk of Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* **5**, 819–829 (2012).
100. Pilz, S. *et al.* Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* **75**, 575–584 (2011).
101. Giovannucci, E., Liu, Y., Hollis, B. W. & Rimm, E. B. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch. Intern. Med.* **168**, 1174–1180 (2008).
102. Elamin, M. B. *et al.* Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **96**, 1931–1942 (2011).
103. Fédération international du diabète. Diabète et maladies rénales. *International Diabetes Federation* at <<http://www.idf.org/diabete-et-maladies-renales>>
104. Bland, R. *et al.* Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in pancreatic islets. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **89-90**, 121–125 (2004).
105. Johnson, J. A., Grande, J. P., Roche, P. C. & Kumar, R. Immunohistochemical localization of the 1,25(OH)₂D₃ receptor and calbindin D28k in human and rat pancreas. *Am. J. Physiol.* **267**, E356–360 (1994).
106. Maestro, B., Dávila, N., Carranza, M. C. & Calle, C. Identification of a Vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **84**, 223–230 (2003).
107. Zeitz, U. *et al.* Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB J.* **17**, 509–511 (2003).
108. Schlienger, J.-L., Luca, F. & Griffon, C. Déficit en vitamine D et risque de diabète. *Médecine Mal. Métaboliques* **4**, 558–562 (2010).
109. Pittas, A. G., Lau, J., Hu, F. B. & Dawson-Hughes, B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **92**, 2017–2029 (2007).
110. Pittas, A. G. *et al.* Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* **29**, 650–656 (2006).

111. Hyppönen, E. & Power, C. Vitamin D status and glucose homeostasis in the 1958 British birth cohort: the role of obesity. *Diabetes Care* **29**, 2244–2246 (2006).
112. Yu, J. *et al.* Vitamin D3-enriched diet correlates with a decrease of amyloid plaques in the brain of A β PP transgenic mice. *J. Alzheimers Dis. JAD* **25**, 295–307 (2011).
113. Mizwicki, M. T. *et al.* 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 and Resolvin D1 Retune the Balance between Amyloid- β Phagocytosis and Inflammation in Alzheimer's Disease Patients. *J. Alzheimers Dis. JAD* **34**, 155–170 (2013).
114. Grimm, M. O. W. *et al.* Impact of Vitamin D on amyloid precursor protein processing and amyloid- β peptide degradation in Alzheimer's disease. *Neurodegener. Dis.* **13**, 75–81 (2014).
115. Rossom, R. C. *et al.* Calcium and vitamin D supplementation and cognitive impairment in the women's health initiative. *J. Am. Geriatr. Soc.* **60**, 2197–2205 (2012).
116. Smith, M. P., Fletcher-Turner, A., Yurek, D. M. & Cass, W. A. Calcitriol protection against dopamine loss induced by intracerebroventricular administration of 6-hydroxydopamine. *Neurochem. Res.* **31**, 533–539 (2006).
117. Puchacz, E., Stumpf, W. E., Stachowiak, E. K. & Stachowiak, M. K. Vitamin D increases expression of the tyrosine hydroxylase gene in adrenal medullary cells. *Brain Res. Mol. Brain Res.* **36**, 193–196 (1996).
118. Eyles, D. *et al.* Developmental vitamin D deficiency alters the expression of genes encoding mitochondrial, cytoskeletal and synaptic proteins in the adult rat brain. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **103**, 538–545 (2007).
119. Millet, P., Landel, V., Virard, I., Morello, M. & Féron, F. Rôles bénéfiques de la vitamine D sur la neurodégénérescence et les troubles mentaux. *Cah. Nutr. Diététique* **49**, 279–293 (2014).
120. Munger, K. L., Levin, L. I., Hollis, B. W., Howard, N. S. & Ascherio, A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* **296**, 2832–2838 (2006).
121. Brent, R. *et al.* Vitamin D and Risk of Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study. *PLoS Med* **12**, e1001866 (2015).
122. Mowry, E. M. *et al.* Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* **67**, 618–624 (2010).

123. Pierrot-Deseilligny, C., Rivaud-Péchoux, S., Clerson, P., de Paz, R. & Souberbielle, J.-C. Relationship between 25-OH-D serum level and relapse rate in multiple sclerosis patients before and after vitamin D supplementation. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* **5**, 187–198 (2012).
124. Liu, P. T. *et al.* Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* **311**, 1770–1773 (2006).
125. Gombart, A. F. *et al.* Low plasma level of cathelicidin antimicrobial peptide (hCAP18) predicts increased infectious disease mortality in patients undergoing hemodialysis. *Clin. Infect. Dis.* **48**, 418–424 (2009).
126. Giovannucci, E. *et al.* Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J. Natl. Cancer Inst.* **98**, 451–459 (2006).
127. Souberbielle, J.-C. Actualités sur la vitamine D. *Cah. Nutr. Diététique* **48**, 63–74 (2013).
128. Garland, C. F. *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight-year prospective study. *Lancet Lond. Engl.* **2**, 1176–1178 (1989).
129. Engel, P. *et al.* Serum 25(OH) vitamin D and risk of breast cancer: a nested case-control study from the French E3N cohort. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* **19**, 2341–2350 (2010).
130. Bolland, M. J., Grey, A., Gamble, G. D. & Reid, I. R. Calcium and vitamin D supplements and health outcomes: a reanalysis of the Women’s Health Initiative (WHI) limited-access data set. *Am. J. Clin. Nutr.* **94**, 1144–1149 (2011).
131. Bischoff-Ferrari, H. A., Giovannucci, E., Willett, W. C., Dietrich, T. & Dawson-Hughes, B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am. J. Clin. Nutr.* **84**, 18–28 (2006).
132. Tripkovic, L. *et al.* Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis¹²³. *Am. J. Clin. Nutr.* **95**, 1357–1364 (2012).
133. Firmin, N., Lamy, P.-J., Romieu, G. & Jacot, W. Vitamine D et cancer du sein: physiopathologie, implications biologiques et cliniques. *Bull. Cancer (Paris)* **101**, 266–282 (2014).

134. Steingrimsdottir, L., Gunnarsson, O., Indridason, O. S., Franzson, L. & Sigurdsson, G. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA* **294**, 2336–2341 (2005).
135. Souberbielle, J.-C. *et al.* Rapport de la HAS sur les dosages de vitamine D : ne passons pas d'une situation extrême à une autre situation tout aussi extrême. *Presse Médicale* **43**, 5–8 (2014).
136. JEAN, G., FOUQUE, D. & SOUBERBIELLE, J.-C. Pourquoi faut-il doser la vitamine D chez les patients insuffisants rénaux chroniques? at http://www.sfdial.org/html/pdf/textes/Dosage_de_la_vitamine_D_en_Fr-Doc_3.pdf
137. Holick, M. F. Vitamin D Deficiency. *N. Engl. J. Med.* **357**, 266–281 (2007).
138. Hernandez, T. & Stroerlann-Chopard, C. Vitamine D et insuffisance rénale chronique : regain d'intérêt pour une vitamine oubliée. *Rev. Méd. Suisse* 2140–2145 (2012).
139. Tokmak, F. *et al.* High-dose cholecalciferol to correct vitamin D deficiency in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* . **23**, 4016–4020 (2008).
140. Holick, M. F. *et al.* Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **96**, 1911–1930 (2011).
141. Prié, D. & Urena, P. Le rôle joué par l'axe FGF23-Klotho dans la régulation rénale de l'homéostasie du phosphate. (2008).
142. Bolland, M. J. *et al.* Randomised controlled trial of vitamin D supplementation in sarcoidosis. *BMJ Open* **3**, e003562 (2013).
143. Alvarez, J. A. *et al.* High-dose cholecalciferol reduces parathyroid hormone in patients with early chronic kidney disease: a pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* **96**, 672–679 (2012).
144. Marckmann, P. *et al.* Randomized controlled trial of cholecalciferol supplementation in chronic kidney disease patients with hypovitaminosis D. *Nephrol. Dial. Transplant.* . **27**, 3523–3531 (2012).

145. Chandra, P. *et al.* Cholecalciferol (vitamin D3) therapy and vitamin D insufficiency in patients with chronic kidney disease: a randomized controlled pilot study. *Endocr. Pract.* **14**, 10–17 (2008).
146. Xu, L. *et al.* Impact of vitamin D on chronic kidney diseases in non-dialysis patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS One* **8**, e61387 (2013).
147. Battista, C. *et al.* Over-supplementation of vitamin D in two patients with primary hyperparathyroidism. *Horm. Athens Greece* **12**, 598–601 (2013).
148. Ng, K. *et al.* Dose response to vitamin D supplementation in African Americans: results of a 4-arm, randomized, placebo-controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* **99**, 587–598 (2014).
149. Yang, L. *et al.* Therapeutic Effect of Vitamin D Supplementation in a Pilot Study of Crohn's Patients. *Clin. Transl. Gastroenterol.* **4**, e33 (2013).
150. Bosomworth, N. J. Atténuer la carence épidémique en vitamine D. *Can. Fam. Physician* **57**, e1–e6 (2011).
151. Jean, G., Souberbielle, J.-C., Lechevallier, S. & Chazot, C. Kinetics of serum 25-hydroxyvitamin D in haemodialysis patients treated with monthly oral cholecalciferol. *Clin. Kidney J.* **8**, 388–392 (2015).
152. Delanaye, P. *et al.* Cholecalciferol in haemodialysis patients: a randomized, double-blind, proof-of-concept and safety study. *Nephrol. Dial. Transplant.* **28**, 1779–1786 (2013).
153. Guignon, A. M., Grain, F. & Allenet, B. Evaluation de l'impact clinique des opinions pharmaceutiques dans un service de médecine spécialisée. 118–123 (2001).

Annexes

cerfa

Identification du prescripteur
Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

N°60-3937

Étiquette du patient

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONERANTE)

S'il vous plaît, transmettez cette ordonnance par fax, lors de chaque dispensation, au CHU Amiens (Fax: 03 22 08 71 41, Tél: 03 22 08 71 40) dans le cadre du suivi des patients. En indiquant bien le nombre d'ampoules délivré ci-contre. Merci

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)

Nombre d'ampoules d'Uvedose ® à délivrer :

- 1 Ampoule d'Uvedose ® à prendre le / /
- 1 Ampoule d'Uvedose ® à prendre le / /
- 1 Ampoule d'Uvedose ® à prendre le / /
- 1 Ampoule d'Uvedose ® à prendre le / /

Fait à Amiens le

Annexe 1

cerfa

Identification du prescripteur
Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

N°60-3937

Étiquette du patient

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONERANTE)

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)

Devra se présenter **30 jours après la dernière prise d'Uvedose**, muni de cette ordonnance dans un laboratoire pour faire pratiquer les examens suivants :

Sang :

- Calcémie
- Phosphatémie
- PTH
- 25 OH vitamine D (D2 +D3)
- 1,25 OH vitamine D

Veillez s'il vous plaît, transférer les résultats au service de Néphrologie et à la pharmacie du CHU Amiens (Fax: 03 22 08 71 41). Merci.

Fait à Amiens le

Annexe 2

Importance de la supplémentation vitaminique D dans la maladie rénale chronique. Exemple de l'étude SUVIDEN.

Contexte:

La MRC touche environ 10% des adultes en France. Elle est associée à une diminution progressive de l'activité de la 1-alpha hydroxylase rénale, par une perte de masse néphrotique et l'effet des toxines urémiques comme le FGF23. De par ses propriétés pléiotropes, dont la protection osseuse, cardiovasculaire et rénale, la prescription de vitamine D est recommandée dans la MRC.

Objectifs:

Notre étude a pour objectif d'évaluer, dans un service de néphrologie, la qualité des prescriptions de vitamine D et l'impact de la supplémentation en cholécalciférol sur les paramètres sériques suivant : bilan phosphocalcique, PTH, 25(OH)D, 1,25(OH)₂D. Nous avons aussi cherché à savoir si l'analyse pharmaceutique des prescriptions avait un impact positif sur l'application des recommandations.

Matériel et méthodes:

Une étude prospective, monocentrique, non interventionnelle de 6 mois a été réalisée, après accord du CPP régional, chez les patients hospitalisés en néphrologie. Un bilan biologique initial a été réalisé, suivi d'une supplémentation par ampoules de cholécalciférol selon le protocole de Souberbielle. Un mois après celle-ci, un second bilan biologique est programmé en ville. Le nombre d'ampoules délivré à l'hôpital et à la ville a été systématiquement suivi, et comparé aux besoins théoriques dépendants de la 25 (OH) D initiale.

Résultats:

L'étude a inclus 98 patients, représentant tous les stades de la MRC, avec un âge moyen de 67 ans et un sexe ratio, de 1. La 25(OH)D sérique moyenne +/- écart type était de 19,8 ng/mL +/- 15,76. Sur les 98 patients, 15 ont pu être étudiés en per-protocole. La supplémentation élève significativement la 25(OH)D à 36,2 ng/mL +/- 10,2 (p<0,05). Une augmentation significative de la calcémie a été observée alors que la PTH et la phosphatémie restaient stables. La 1,25(OH)₂D n'a été dosée en ville que chez 1 patient augmentant de 5 à 83 pg/mL. Une corrélation significative est observée, en analyse univariée, entre le respect du nombre d'ampoules prises et plusieurs paramètres dont une phosphatémie basse (p<0,001), une calcémie haute (p<0,05), l'absence d'un relai en ville (p<0,01), l'absence de prise d'anxiolytique (p<0,05) et de chélateurs du phosphate (p<0,05). En multivariée, trois facteurs restent indépendamment corrélés au respect du protocole: la phosphatémie (p<0,01), le besoin d'un relai en ville (p<0,05) et la prise d'anxiolytique (p<0,05).

Discussion/Conclusion:

Malgré les recommandations, plus de 80 % des patients hospitalisés ont des concentrations en 25(OH)D insuffisantes. Notre étude retrouve la capacité du cholécalciférol à augmenter la 25 (OH)D ainsi que la 1,25(OH)₂D dans la MRC. Nos résultats sur la calcémie et la PTH sont discordants avec d'autres études sur le sujet. Notre étude a mis en avant le fait que près d'un tiers des patients en insuffisance rénale chronique du service de néphrologie ne recevaient pas un nombre correct d'ampoules de vitamine D par rapport à leur déficit. Parmi les facteurs de cause, un mauvais relais hôpital/ville a été mis en avant ce qui renforce l'importance de la conciliation pharmaceutique de sortie ainsi que l'analyse pharmaceutique d'optimisation de la prescription initiale.

Mot-clés : Maladie rénale chronique - Déficit en vitamine D – SUVIDEN- Supplémentation – Bilan biologique – Interventions pharmaceutiques

Importance of vitamin D supplementation in chronic kidney disease. **Example of SUVIDEN study.**

Context:

CKD affects about 10% of adults in France. It is associated with a progressive decrease in the activity of the renal 1 alpha hydroxylase, by a loss of the nephrotic mass and the effect of uremic toxins such as FGF23. Through its pleiotropic properties, including bone protection, cardiovascular and renal preservation, the prescription of vitamin D is recommended in the CKD.

Objectives:

Our study has for objective to evaluate, in a nephrology department, the quality of prescription in vitamin D and the impact of supplementation of cholecalciferol on the following serum parameters: check-up phosphocalcic, PTH, 25 (OH) D, 1, 25 (OH)2D. We also investigated whether the analysis of pharmaceutical prescriptions had a positive impact on using the recommendations.

Material and methods:

A prospective study, monocentric, and no-interventional about 6 months longer was conducted after approval of the regional CPP, in patients hospitalized in nephrology unit. An initial biological check-up was conducted, followed by giving cholecalciferol's phials , according to the protocol of Souberbielle. A month after this, a second biological check-up is scheduled in the city. The number of phials delivered to the hospital and the city has been systematically followed and confronted to dependent theoretical needs of the initial 25(OH)D.

Results:

The study included 98 patients, representing all stages of the CKD, with an average of 67 years old and a sex ratio of 1. The 25 (OH) D serum average +/- standard deviation was 19.8 ng / mL +/- 15.76. Of the 98 patients, 15 have been studied in per protocol. The supplementation significantly increases the 25 (OH) D levels to 36.2 ng / mL +/- 10.2 (p <0.05). A significant increase of the calcemia was observed while PTH and phosphatemia stay stable. The 1,25 (OH) 2D was dosed in the city only than 1 patient increasing from 5-83 pg / mL. A significant correlation was observed, in an univariate analysis, between the respect of the number of phials taken and several parameters including low phosphatemia level (p <0.001), high calcemia levels (p <0.05), the absence of a relay in the city (p <0.01), the absence of anxiolytic outlet (p <0.05) and phosphate binders (p <0.05). In multivariate three factors remained independently correlated about the respect of the Protocol: The phosphatemia level (p <0.01), the need for a city in Relay (p <0.05) and the anxiolytic outlet (p <0.05).

Discussion / Conclusion:

Despite the recommendations, more than 80% of hospitalized patients have insufficient concentrations of 25 (OH) D. Our study found the ability of cholecalciferol to increase the 25 (OH) D and the 1,25 (OH) 2D in the CKD. Our results on the calcemia and PTH are conflicting with other studies on the subject. Our study highlighted the fact that nearly one third of patients with chronic renal disease and hospitalized in the nephrology unit did not receive the correct number of vitamin D phials compared to their deficit. Among the factors, a bad transmission between the hospital/city has been put forward which reinforces the importance of the conciliation pharmaceutical output as well as a pharmaceutical analysis optimization of the initial prescription.

***Keywords: Chronic kidney disease - deficiency of vitamin D - SUVIDEN- Supplementation
– biological check-up - Pharmaceutical Interventions***