

 la Presse Médicale & Quarterly Medical Review		ISSN 0953-682X  Volume 42 - N° 10 Octobre 2013
www.em-consulte.com/revue/lpm - www.sciencedirect.com		
Éditoriaux Nouveaux anticoagulants oraux (NACO) : jamais contents ? J.-F. Bergmann1295 Multiplication des alertes sanitaires dans les médias : quelle pertinence ? J.-M. Saporì1298	Articles originaux Mise en place d'une revue de morbi-mortalité en médecine générale : à propos d'une expérimentation conduite en Rhône-Alpes  M. Chanelière, C. Comte, M. Keriel-Gascou, V. Siranyan, C. Coline363 Prise en charge du cancer primitif du vagin chez la femme de plus de 70 ans : intérêt d'une association radiothérapie-chimiothérapie  C. Moncharmont, A. Levy, J.-B. Guy, P. Auberdic, A. Robles, N. Malkoun, C. Charqari, C. Pacaut, J.-P. Jacquin, C. Chadeur, G. de Laroché, N. Magnée371 Qualité de vie des femmes médecins généralistes en Auvergne  M.D. Mathonnat, L. Filloux, G. Tanguy, B. Eschalier, B. Pereira, P. Vorilhone377	Gangrène gazeuse bilatérale des membres inférieurs, consécutive à des injections intramusculaires de quinine G.-Y. de Carsalade, A. De Brettes, S. Bacquaert, M. Abdou, P. Bourée1415 Trois cas cliniques d'atteinte de la coiffe des rotateurs : interaction entre l'activité professionnelle et la taille du patient D. Pirenne, P. Malriaux1418 Images en médecine Nodules cutanés révélant une alternariose systémique G. Mouils, C. Gaudin, S. Cassaing, E. Tournier, L. Balardy1421
Mises au point Détermination de l'incapacité totale de travail au sens du Code pénal : mise en œuvre des recommandations de la Haute Autorité de santé en pratique clinique P. Chanot, N. Bécache, I. François-Pussell, N. Dianchen, P.-A. Delpla, L. Fournier, B. Proust1300 La méphédronne : une nouvelle drogue de synthèse A. Petit, L. Karila, M. Sananes, M. Lejoyeux1310	Recommandations / Recommendations Rituximab: Recommendations of the French Vasculitis Study Group (FVSG) for induction and maintenance treatments of adult, antineutrophil cytoplasm antibody-associated necrotizing vasculitides  P. Charles, B. Bienvenu, B. Bonnotte, P. Gobert, P. Godmet, E. Hachulla, M. Hamidou, J.-R. Harlé, A. Karras, J.-C. Lega, A. Le Quellec, A.D. Mahy, L. Mouthon, T. Papo, X. Puéchal, G. Pugnet, M. Samson, J. Sibilla, B. Terrier, F. Vandergheynst, L. Guillemin for the FVSG1317	Vitamine D Vitamine D, de nombreux effets potentiels sur la santé M. Courbebaïse1332 Insuffisance et déficit en vitamine D : épidémiologie, indications du dosage, prévention et traitement V. Personne, H. Partouche, J.-C. Souberbielle1334 Vitamine D : métabolisme et évaluation des réserves J.-C. Souberbielle, G. Maruani, M. Courbebaïse1343 Effets osseux et musculaires de la vitamine D T. Thomas, K. Briot1351 Vitamine D et auto-immunité Y. Schoindre, O. Benveniste, N. Costedoat-Chalumeau1358 Influence de la vitamine D sur le risque cardiovasculaire C. Cornier, M. Courbebaïse1364 Vitamine D et infections J. Ghosn, J.-P. Viard1371 Vitamine D et grossesse A. Benachi, A.-G. Cordier, M. Courbebaïse, J.-C. Souberbielle1377 La vitamine D en pédiatrie M. Vidailhet, E. Mallet1383 Vitamine D et rein E. Cavalier, E. Thervet, M. Courbebaïse1391 Vitamine D et neurologie E. Thouvenot, W. Cornu1398 Vitamine D et cancers M. Espigé, J. Wossermann, E. de Kermadec, M. Lalloum, F. Courssy1405
Lettres à la rédaction Intoxications induites par de la farine de sarrasin Bio contaminée par <i>Datura Sp.</i> : rôle d'un centre antipoison et de toxicovigilance M. Glaizal, C. Schmitt, L. Tichadou, J.-M. Saporì, M. Hayek-Lanthois, L. de Haro1412		
Indexé dans / Indexed in : MEDLINE/PubMed, Current Contents/Clinical Medicine, Current Contents/Life Sciences, EMBASE/Excerpta Medica, Science Citation Index/SCI, PASCAL (INIST-CNRS), SCOPUS®		

This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/authorsrights>

Vitamine D et rein

Étienne Cavalier¹, Éric Thervet², Marie Courbebaisse³

1. CHU de Liège, service de chimie médicale, Liège, Belgique
2. Hôpital européen Georges-Pompidou, service de néphrologie, Paris, France
3. Université Paris-Descartes, hôpital européen Georges-Pompidou, service de physiologie-explorations fonctionnelles, unité Inserm 845 croissance et signalisation cellulaire « équipe homéostasie du phosphate », Paris, France

Correspondance :

Étienne Cavalier, Centre hospitalier universitaire de Liège, service de chimie médicale, Tour 2, 5^e étage, Domaine du Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique.
 Etienne.cavalier@chu.ulg.ac.be

Disponible sur internet le :
 20 septembre 2013

■ Key points

Vitamin D and kidney diseases

Calcitriol and analogs inhibit renin-angiotensin system, which has a pivotal role in glomerular and tubulo-interstitial damages and proteinuria, and inhibit NF-κB activation which is known to play an important role in renal diseases by promoting inflammation and fibrogenesis.

Vitamin D presents interesting pleiotropic effects for the CKD patient (reduction of mortality, antiproteinuric effect and anti-inflammatory properties). "Native" vitamin D (cholecalciferol or ergocalciferol) administration in these patients also decrease parathyroid hormone levels.

Native vitamin D administration in CKD patients is safe and does not lead to increased risk of vascular calcification, despite the known hypercalcemic and hyperphosphoremic properties of the molecule in its active form.

Native vitamin D administration is not associated with an increased risk of renal stones, at pharmacological doses and without important concomitant administration of calcium salts. In the field of renal transplantation, experimental studies show that vitamin D analogs have a protective role against acute rejection but clinical studies remain mainly observational.

■ Points essentiels

Le calcitriol et ses analogues inhibent le système rénine-angiotensine-aldostérone, qui joue un rôle important dans le développement des lésions glomérulaires et tubulo-interstitielles et dans l'apparition de la protéinurie, mais aussi l'activation de la voie NF-κB qui est connue pour favoriser la maladie rénale chronique en stimulant l'inflammation et la fibrogenèse.

Les effets pléiotropes de la vitamine D sont également très intéressants pour le patient insuffisant rénal (diminution de la mortalité, de la protéinurie et effets anti-inflammatoires). De plus, l'administration de vitamine D native (cholecalciférol ou ergocalciférol) diminue les concentrations sériques de parathormone.

La supplémentation en vitamine D native chez l'insuffisant rénal n'entraîne pas de toxicité ni d'augmentation du risque de calcification vasculaire malgré les effets hypercalcémiques et hyperphosphorémiques de cette molécule sous sa forme active. La vitamine D per se (c'est-à-dire sans apports calciques excessifs), aux doses habituellement utilisées en clinique, n'est pas associée à une augmentation du risque de lithiase urinaire.

Dans le domaine de la transplantation rénale, les études expérimentales montrent un rôle protecteur des analogues de la vitamine D contre le rejet aigu, mais les études cliniques restent à ce jour principalement observationnelles.

Effet néphroprotecteur de la vitamine D : arguments physiopathologiques

De nombreuses données expérimentales sont en faveur d'un rôle néphroprotecteur de la vitamine D, cela indépendamment de ses actions protectrices contre le risque vasculaire (anti-hypertensives et antidiabétiques, notamment). Il faut noter que le terme vitamine D est un terme générique, employé pour désigner soit l'ensemble des dérivés naturels ou synthétiques (calcitriol, 25-OH vitamine D, dérivés alfa-hydroxylés tels que calcitriol ou paricalcitol), soit la vitamine D native (ergocalciférol et cholécalférol). Comme il existe parfois une confusion sémantique, nous parlerons ci-dessous soit de vitamine D native, soit de vitamine D active [1,25(OH)₂-vitamine D ou 1(OH)-vitamine D], soit de la dénomination commune internationale du médicament.

Le calcitriol et ses analogues (tel que le paricalcitol) inhibent le système rénine-angiotensine-aldostérone qui joue un rôle important dans le développement des lésions glomérulaires et tubulo-interstitielles et dans l'apparition de la protéinurie [1]. Il a également été montré que les agonistes du récepteur à la vitamine D inhibaient l'activation de la voie du NF-κB [2] qui est connue pour favoriser la maladie rénale chronique en stimulant l'inflammation et la fibrogenèse [3]. Dans de nombreux modèles animaux d'insuffisance rénale, il a pu être mis en évidence les effets néphroprotecteurs des analogues du calcitriol, tels que l'atténuation de la fibrose tubulo-interstitielle et de la glomérulosclérose, la réduction de la protéinurie, l'inhibition de la formation de matrice extracellulaire, des marqueurs de transition épithéliomésenchymateuse et de la voie du TGF-β [4-6]. Ces effets étaient indépendants de la parathormone [6] et en partie dépendants de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone [7]. À noter que le losartan ou le paricalcitol utilisés en monothérapie permettaient d'améliorer de façon modérée l'atteinte rénale dans un modèle de souris diabétiques alors que l'association de ces deux molécules prévenait de façon beaucoup plus efficace l'apparition de la glomérulosclérose et de la protéinurie [8]. Enfin, dans un modèle de toxicité rénale induite par la ciclosporine chez le rat, le paricalcitol atténuait la néphropathie tubulo-interstitielle induite par la ciclosporine grâce à la suppression de l'inflammation, des voies pro-fibrosantes et des facteurs pro-apoptotiques [9]. À noter que les arguments expérimentaux concernant le rôle néphroprotecteur potentiel de la vitamine D reposent sur des études animales utilisant le calcitriol et ses analogues et non la vitamine D native.

Insuffisance rénale et déficience en vitamine D

Que l'on considère une valeur seuil de 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D] à 20 ng/mL [10] ou à 30 ng/mL [11], la prévalence de la déficience en vitamine D (VTD) dans nos populations est

particulièrement élevée. Les patients souffrant d'une insuffisance rénale chronique (IRC) n'échappent bien entendu pas à cette règle. En effet, sur 932 sujets de la cohorte NephroTest, une cohorte hospitalière prospective française composée de patients souffrant d'insuffisance rénale aux stades 1 à 5, la concentration médiane en 25(OH)D était de 17,6 ng/mL, avec des valeurs extrêmes allant de 2 à 82 ng/mL [12]. En outre, le pourcentage de patients ayant des concentrations sériques inférieures à 15 ng/mL était deux fois plus important dans le stade le plus avancé de la maladie rénale (stade 5) comparé aux stades 1 et 2 (51 % vs 28 %). Dans une autre cohorte prospective, américaine cette fois, de 1000 patients incidents en dialyse, 22 % d'entre eux avaient des concentrations sériques de 25(OH)D supérieures à 30 ng/mL alors que 18 % étaient en-dessous de 10 ng/mL et 60 % entre 10 et 30 ng/mL. De façon remarquable, cette étude a mis en évidence une augmentation de la mortalité précoce à 90 jours chez les patients qui avaient des concentrations sériques inférieures à 10 ng/mL ou entre 10 et 30 ng/mL par rapport aux patients ayant des concentrations sériques supérieures à 30 ng/mL (Odd ratios de 1,9 [1,3-2,9] et de 1,4 [1,0-2,0], respectivement). Ces résultats sont bien évidemment intéressants, mais plusieurs facteurs confondants (prise en charge plus tardive, patients plus défavorisés, en moins bon état général...) peuvent bien entendu interférer avec ces conclusions [13].

Les référentiels de prise en charge des patients souffrant d'insuffisance rénale, qu'ils soient américains (KDOQI) ou internationaux (KDIGO) demandent maintenant de dépister et de corriger une insuffisance en vitamine D :

- pour les KDOQI [14], chez les IRC aux stades 2 à 4, si la PTH est au-dessus des valeurs cibles, il faut mesurer les concentrations sériques de 25(OH)D. Il s'agit là d'une recommandation forte (niveau « Evidence »). En revanche, si les concentrations sériques de 25(OH)D sont inférieures à 30 ng/mL, les auteurs demandent (avec un niveau d'évidence moins fort) de supplémenter les patients avec de l'ergocalciférol (vitamine D₂), la seule forme « pharmacopée » aux États-Unis. Les doses à apporter dépendent de la concentration initiale en 25(OH)D et le traitement dure trois mois : 400 000 UI au total si les concentrations sériques sont inférieures à 5 ng/mL, 300 000 UI si elles sont comprises entre 5 et 15 ng/mL et 150 000 si elles sont entre 16 à 30 ng/mL. Après trois mois, il faut réévaluer la concentration sérique de 25(OH)D. Chez les patients dialysés (stade 5D), les auteurs s'interrogent sur l'opportunité de supplémenter avec de la vitamine D native (vu la faible production rénale de 1,25(OH)₂-vitamine D), bien qu'ils notent que des concentrations sériques de 25(OH)D inférieures à 15 ng/mL sont associées à une hyperparathyroïdie secondaire plus sévère et que, même chez des patients dialysés (y compris chez les anéphriques), une supplémentation en vitamine D augmente les concentrations sériques circulantes de 1,25(OH)₂-vitamine D, bien que celles-ci

- restent le plus souvent très inférieures aux valeurs normales, surtout en situation d'hyperparathyroïdie ;
- en ce qui concerne les KDIGO [15], les auteurs suggèrent (donc niveau de preuve assez bas) de mesurer les concentrations sériques de 25(OH)D du stade 3 au stade 5D et de corriger la déficience et l'insuffisance en vitamine D. La stratégie thérapeutique est identique à celle de la population générale et tend à privilégier la vitamine D3.

Rôle de la vitamine D chez le patient insuffisant rénal et dialysé

La littérature foisonne actuellement d'études montrant le rôle important de la VTD dans toute une série de domaines grâce à ses effets pléiotropes [16]. En effet, on considère maintenant qu'environ 3 % du génome humain est directement ou indirectement contrôlé par la VTD. Chez le patient dialysé, l'administration de vitamine D active semble améliorer la survie par rapport aux patients qui ne reçoivent aucune forme de vitamine D, indépendamment de toute variation de calcium, de phosphore ou de PTH, ce qui pourrait laisser penser que cet effet de la vitamine D est indépendant de ses effets osseux classiques. Une méta-analyse de 14 études observationnelles, publiée en 2013 par une équipe française, a montré qu'un traitement par vitamine D (qu'elle soit active ou native) réduisait la mortalité de 28 % après trois ans de traitement et de 33 % après cinq ans chez des patients dialysés. Cet effet était plus important chez ceux qui avaient les concentrations sériques plus élevées de PTH.

Différentes petites études observationnelles ou des *case-reports* ont permis de suggérer que le paricalcitol possédait un effet antiprotéinurique. Cet effet, observé également chez les patients traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), a été extensivement discuté dans un article de revue [17]. Les résultats d'une étude randomisée (VITAL) incluant 281 patients diabétiques de type 2 sous IEC, traités par différentes doses de paricalcitol, ont récemment montré une réduction de l'albuminurie allant jusqu'à 20 % [18]. Ce phénomène antiprotéinurique pourrait s'expliquer par un ralentissement de la progression de la glomérulosclérose [5] et par la modulation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SAAR). Cette modulation du SAAR a également un effet sur un facteur bien connu de la détérioration de la fonction rénale et sur l'hypertension. Des études observationnelles ont montré que des concentrations sériques basses de 25(OH)D étaient indépendamment associées à un risque accru d'hypertension. Dans l'étude VITAL, une diminution moyenne de 8 mmHg a été observée. De même, deux méta-analyses d'études randomisées (sur trois) ont mis en évidence qu'un apport en vitamine D native diminuait la pression artérielle systolique de 2 à 6 mmHg. Très récemment, le traitement *post-hoc* d'une étude randomisée contre placebo a montré que des sujets non IRC ayant une concentration sérique de 25(OH)D inférieure

à 32 ng/mL au début de l'étude avaient une diminution significative de leur pression artérielle systolique et diastolique après un traitement par 3000 UI/j pendant 20 semaines de cholécalciférol [19].

L'IRC s'accompagne le plus souvent d'un état inflammatoire chronique très important. Différentes études, interventionnelles ou plus fondamentales, ont montré que l'expression du TGF- β [20], de MCP-1 [21] et le recrutement de cellules macrophage-like et de lymphocytes T effecteurs [22] peuvent être modifiés par un traitement par vitamine D active et des études interventionnelles, randomisées ou non, tendent à montrer le bénéfice d'un apport en vitamine D native chez le patient diabétique de type 2 [23]. Enfin, à l'échelle d'une sous-population de 1705 personnes participant à la Cardiovascular Health Study, des concentrations sériques faibles de 25(OH)D ont été associées à une perte plus rapide du débit de filtration glomérulaire (DFG) : chaque 10 ng/mL de moins était associé à une majoration de 25 % du risque de diminution rapide du DFG [24].

Supplémentation des patients insuffisants rénaux et dialysés : que disent les études interventionnelles ?

Nous n'aborderons pas ici le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire par dérivés hydroxylés actifs de la vitamine D car ce sujet mériterait un article à lui seul. En revanche, fait peut-être plus étonnant, la vitamine D native (non hydroxylée) permet également de réduire significativement les concentrations sériques de PTH, que ce soit chez le patient IR, le patient greffé ou même dialysé [25]. Le problème de la sécurité d'un tel traitement chez ces patients peut se poser car la vitamine D est considérée comme étant hypercalcémiant et hyperphosphorémiant. Néanmoins, dans une étude interventionnelle française où une dose mensuelle de 100 000 UI de vitamine D avait été administrée pendant 15 mois à 107 patients dialysés, aucune variation significative des concentrations sériques plasmatiques de calcium et de phosphore n'avait été observée [26]. Mieux que cela, cette étude, où la concentration sérique moyenne de 25(OH)D était passée de 12 à 38 ng/mL, avait aussi montré une réduction significative des concentrations sériques de PTH, de phosphatase alcaline osseuse et des β -crosslaps sériques alors qu'une augmentation des concentrations sériques de 1,25(OH) $_2$ -vitamine D circulante était observée. Par la suite, une autre étude interventionnelle portugaise où des doses similaires, mais dans un schéma posologique différent, avaient été administrées à 158 patients dialysés a également montré une diminution significative de la PTH, mais aussi de la CRP, du BNP et de la masse ventriculaire gauche. Les concentrations sériques de calcium et de phosphore avaient, quant à elles, diminué alors que l'albumine et l'hémoglobine étaient en moyenne plus élevées après traitement [27]. Il faut cependant noter que l'étude PRIMO n'est pas parvenue à démontrer un effet du paricalcitol, un dérivé actif de la vitamine D, sur l'index de

masse ventriculaire gauche chez les patients aux stades 3 et 4 traités pendant 48 mois [28].

D'autres études interventionnelles, mais non randomisées, ont également montré la sécurité d'un traitement par vitamine D native [29]. Il aura cependant fallu attendre 2012 pour qu'une série d'études randomisées, en double aveugle contre placebo, soient publiées, particulièrement chez le patient dialysé. Dans une population de patients dialysés, Wasse et al. ont donné, pendant trois semaines, une dose hebdomadaire de 200 000 UI de cholécalférol ($n = 25$) ou un placebo ($n = 27$). Après six semaines, la concentration sérique de 25(OH) monte de façon significative de 14 à 52 ng/mL dans le groupe VTD, alors qu'elle reste inchangée dans le groupe placebo. Les concentrations sériques de 1,25(OH)₂ augmentent aussi de façon significative dans le groupe traité, de 15 à 29 pg/mL, alors qu'elles ne changent pas dans le groupe placebo [30]. Les auteurs ne notent pas de variation des concentrations sériques de PTH, phosphatases alcalines, calcium et phosphore. Nous pouvons cependant nous interroger sur l'opportunité d'un traitement aussi agressif. Armas et al. ont donné 10 333 UI de cholécalférol à 20 patients dialysés et un placebo à 22 autres pendant 15 semaines. Ils ont noté une augmentation significative des concentrations sériques de 25(OH)D et de 1,25(OH)₂-vitamine D, qui sont passées de 13 à 34 ng/mL et de 9 à 15 pg/mL, respectivement, dans le groupe traité. Après trois mois de traitement, les concentrations de 25(OH)D se sont stabilisées, traduisant un effet plateau. Ils n'ont cependant pas noté d'effet du traitement sur la PTH [31]. Dans une autre étude pilote comparative française, Daroux et al. ont mis en évidence la supériorité d'une supplémentation par vitamine D3 (200 000 UI par semaine), par rapport à des prises fractionnées ou en une fois de 200 000 UI de vitamine D2. Enfin, dans une étude liégeoise, randomisée, en double aveugle et multicentrique, ayant duré une année complète, Delanaye et al. ont administré, tous les 15 jours, 25 000 UI de cholécalférol à 16 patients dialysés ou un placebo à 14 autres. Les concentrations sériques de 25(OH)D ont également atteint un plateau après trois mois et se sont maintenues en moyenne au-dessus de 30 ng/mL dans le groupe traité alors qu'une variation saisonnière était observée dans le groupe placebo, avec un pic en septembre (22 ng/mL en moyenne) et un nadir en janvier, autour de 12 ng/mL. Aucun des patients traités n'a eu d'hypercalcémie ou d'hyperphosphorémie. S'il n'a pu être montré de différence entre les concentrations sériques de PTH observées dans le groupe traité par vitamine D par rapport au placebo, l'effet-temps sur la PTH était positif : tous les patients traités ont vu leur concentration sérique de PTH diminuer alors que l'inverse était observé dans le groupe placebo. De façon très intéressante, le traitement par vitamine D n'a pas eu d'impact sur le score de calcification vasculaire, tel que déterminé par le score de Kauppila : en effet, après une année de traitement, il était augmenté de façon similaire dans les deux groupes [32].

Il faut cependant bien reconnaître que toutes ces études de supplémentation par vitamine D native, pour aussi intéressantes qu'elles soient, ne permettent pas encore de définir une stratégie de supplémentation à l'échelle de tous les patients et encore moins à l'échelle individuelle.

Vitamine D et lithiases rénales

Beaucoup de médecins prescripteurs ont peur de favoriser l'apparition de lithiases rénales lors de l'introduction d'une supplémentation par vitamine D native. En effet, celle-ci pourrait entraîner une cristallisation très rapide de sels calciques (oxalates ou phosphates) au niveau rénal avec un risque lithogène [33].

Durant les deux dernières décennies, une augmentation du nombre de lithiases dans la population, leur apparition de plus en plus tôt dans la vie et la tendance à inverser le ratio homme/femme dans la prévalence de cette affection au détriment des femmes sont autant de pistes pouvant incriminer la prise de vitamine D (et de calcium). En effet, il pourrait être logique de considérer que l'alimentation n'ayant pas changé en 20 ans et que vu la découverte de l'épidémie de déficience en vitamine D dans nos populations, la supplémentation soit devenue une pratique courante, particulièrement pour les patientes ostéoporotiques. Ce sentiment s'est trouvé renforcé par l'étude Women's Health Initiative (WHI), un essai randomisé où 36 282 femmes avaient reçu de la vitamine D (et du calcium) ou un placebo : une augmentation de 17 % du risque lithiasique a été observée dans le groupe traité [34]. En fait, quand on regarde bien ces résultats, on se rend compte qu'il est difficile de différencier le risque lithogène de la vitamine D *per se* de celui de la prise concomitante de sels calciques. Dans l'étude WHI, par exemple, 400 UI de vitamine D avaient été fournies aux patientes. Leurs apports exogènes étant estimés à 365 UI/j, elles se retrouvaient avec un apport quotidien compris en moyenne entre 600 et 800 UI, doses journalières recommandées par le conservateur Institut de médecine américain (IOM). En revanche, l'apport quotidien de calcium des participantes était de 1150 mg, auquel les investigateurs ont ajouté une prise de 1000 mg. L'IOM recommande 1200 mg de calcium par jour et définit 2000 mg comme étant la limite supérieure de prise quotidienne. Il n'est donc pas anormal que ces femmes aient eu plus de lithiases que le groupe placebo, mais la cause serait probablement plutôt à chercher dans l'excès de calcium.

Très récemment, David Leaf et son équipe ont osé, dans une étude prospective, supplémenter avec 50 000 UI de VTD des patients ayant précédemment développé une lithiase rénale et dont la calciurie était comprise entre 150 et 400 mg/j (moyenne : 254 ± 54 mg/j). Au bout de huit semaines, la calciurie moyenne n'avait pas varié (255 ± 88 mg/j) alors que les concentrations sériques de 25(OH)D étaient passées de 17 à 35 ng/mL [35]. Les analyses rétrospectives de la grande étude épidémiologique NHANES III ont également

montré que des concentrations sériques élevées de 25(OH)D n'étaient pas associées, en analyse logistique multivariée, à une plus grande fréquence de lithiases rénales [36]. Enfin, dans une autre étude rétrospective effectuée chez 169 patients lithiasiques, on comptait autant d'hypercalciuriques parmi les patients ayant des concentrations sériques de 25(OH)D inférieures à 30 ng/mL que parmi ceux dont les concentrations étaient supérieures à 30 ng/mL.

On ne peut donc raisonnablement pas incriminer la vitamine D comme étant la source de l'augmentation de la prévalence des lithiases. Il faut cependant être prudent quant à la forme de la vitamine D prescrite (on parle bien ici de vitamine D native, pas de dérivés hydroxylés), aux apports excessifs de calcium (notamment la prescription systématique de calcium chez les patientes ostéoporotiques sans avoir évalué au préalable les apports alimentaires) et aux doses de vitamine D native prescrites (les fortes doses en une prise sont plus lithogènes que des doses fragmentées et peuvent plus facilement initier l'apparition de plaques de Randall [33]).

Vitamine D et néphroprotection après transplantation rénale

Après la greffe, le greffon rénal est soumis à de nombreuses agressions potentielles (toxicité des anticalcineurines et autres néphrotoxiques, rejet aigu et chronique, infections). Nous savons par ailleurs que les patients transplantés rénaux ont un risque accru d'avoir une insuffisance, voire une carence en vitamine D, du fait notamment de la réduction de l'exposition solaire qui leur est imposée afin de limiter le risque de cancers cutanés induits par les traitements immunosuppresseurs, mais aussi du fait du catabolisme accru de la 25(OH)D sous l'action des corticoïdes et du FGF23 dont la sécrétion peut persister de façon autonomisée après la greffe malgré la restauration d'une fonction rénale correcte [37].

Peu d'études se sont intéressées au rôle néphroprotecteur de la vitamine D après transplantation rénale. Une étude cas-contrôle, réalisée chez des patients transplantés rénaux ayant un taux de 25(OH)D inférieur à 30 ng/mL, a montré qu'un traitement par cholécalférol (administré entre le 3^e et le 12^e mois post-greffe à la posologie de 100 000 UI tous les 15 jours pendant deux mois puis tous les deux mois en traitement de maintenance *versus* pas de traitement par vitamine D dans le groupe contrôle) ne permettait pas d'améliorer la fonction rénale ni de prévenir, dans le groupe traité, la transition épithéliomésenchymateuse, la fibrose interstitielle ou l'atrophie tubulaire. Ces résultats sont en apparente contradiction avec les résultats expérimentaux montrant des effets néphroprotecteurs remarquables des agonistes du VDR. Cependant, dans cette étude, ces résultats négatifs pourraient être consécutifs à un suivi limité dans le temps et à un traitement de maintenance insuffisant puisque la moitié des patients du groupe traité avaient une concentration sérique de 25(OH)D

inférieure à 30 ng/mL à la fin de l'étude [38]. Récemment, une étude rétrospective portant sur 634 transplantés rénaux a montré que des concentrations sériques basses de 25(OH)D, trois mois après la transplantation, étaient un facteur de risque indépendant de progression de la fibrose interstitielle et étaient associées à un débit de filtration glomérulaire mesuré plus bas un an après la greffe [39]. En ce qui concerne plus spécifiquement le risque de rejet, il existe de nombreux arguments expérimentaux en faveur d'un rôle immunomodulateur des analogues du calcitriol [37], développés dans un autre chapitre de ce dossier. Deux études rétrospectives ont montré que les patients transplantés rénaux traités par calcitriol avaient soit moins d'épisodes de rejet aigu [40], soit des épisodes de rejet aigu moins sévères [41]. Deux petites études prospectives interventionnelles réalisées chez des patients transplantés rénaux retrouvent un effet immunomodulateur du calcitriol à la posologie de 0,5 µg/j mais son rôle sur la prévention du rejet aigu n'a pas pu être mis en évidence [42,43].

La plupart des effets bénéfiques ont été observés avec des dérivés du calcitriol, or il n'existe de recommandation que pour doser le 25(OH)D et supplémenter en vitamine D native après transplantation rénale.

Dans le domaine de la transplantation rénale, deux études prospectives interventionnelles randomisées sont en cours et devraient permettre de préciser le rôle de la vitamine D native chez les transplantés rénaux : VITA-D study (*Vitamin D₃ - NCT00752401*) et VITALE (*VITamine D Supplementation in RenAL Transplant Recipients; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01431430*). Parmi les objectifs de ces études, figure l'analyse de l'effet potentiel du cholécalférol, donc de la vitamine D native, sur la fonction du greffon et sur le risque de rejet aigu.

Conclusion

La vitamine D joue très certainement un rôle néphroprotecteur, bien que de nouvelles études soient nécessaires. Un traitement par vitamine D native est particulièrement à faible risque, que ce soit chez le patient dialysé, transplanté ou lithiasique. Cet apport exogène permettrait à ces patients de profiter des effets extrasquelettiques de la vitamine D, tout en réduisant la PTH et, peut-être, la mortalité. Il convient cependant de souligner que les effets bénéfiques de la vitamine D sur les reins ont surtout été montrés avec le calcitriol et ses dérivés, mais que l'on ne dose en routine, et selon les recommandations de KDIGO, que la 25(OH)D. À l'heure actuelle, l'apport de vitamine D native est recommandé chez les patients ayant une maladie rénale chronique, y compris les patients dialysés, alors que l'utilisation des formes actives de la vitamine D est réservée au traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire réfractaire ou de l'hypocalcémie. En effet, les formes actives sont susceptibles d'induire hypercalcémie et hyperphosphatémie de façon beaucoup plus fréquente que la vitamine D native dont le seuil

toxique est rarement atteint et leur utilisation est de ce fait beaucoup plus délicate.

Compte tenu de l'incidence croissante de la maladie rénale chronique dont les principaux pourvoyeurs restent à ce jour le diabète de type 2 et l'hypertension artérielle dans les pays développés, tout traitement peu onéreux visant à réduire

l'incidence et/ou les complications de cette pathologie mérite d'être considéré. Nous avons montré dans cette revue que cela devait être le cas pour la vitamine D native dans les années à venir.

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Brewster UC, Perazella MA. The renin-angiotensin-aldosterone system and the kidney: effects on kidney disease. *Am J Med* 2004;116:263.
- [2] Sun J, Kong J, Duan Y, Szeto FL, Liao A, Madara JL *et al.* Increased NF-kappaB activity in fibroblasts lacking the vitamin D receptor. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;291:E315.
- [3] Guijarro C, Egido J. Transcription factor-kappa B (NF-kappa B) and renal disease. *Kidney Int* 2001;59:415.
- [4] Tan X, Li Y, Liu Y. Paricalcitol attenuates renal interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3382.
- [5] Schwarz U, Amann K, Orth SR, Simonaviciene A, Wessels S, Ritz E. Effect of 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ on glomerulosclerosis in subtotaly nephrectomized rats. *Kidney Int* 1998;53:1696.
- [6] Kuhlmann A, Haas CS, Gross ML, Reulbach U, Holzinger M, Schwarz U *et al.* 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ decreases podocyte loss and podocyte hypertrophy in the subtotaly nephrectomized rat. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286:F526.
- [7] Freundlich M, Quiroz Y, Zhang Z, Zhang Y, Bravo Y, Weisinger JR *et al.* Suppression of renin-angiotensin gene expression in the kidney by paricalcitol. *Kidney Int* 2008;74:1394-402.
- [8] Zhang Z, Sun L, Wang Y, Ning G, Minto AW, Kong J *et al.* Renoprotective role of the vitamin D receptor in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2008;73:163.
- [9] Park JW, Bae EH, Kim JJ, Ma SK, Choi C, Lee J *et al.* Paricalcitol attenuates cyclosporine-induced kidney injury in rats. *Kidney Int* 2010;77:1076-85.
- [10] Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK *et al.* The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:53-8.
- [11] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP *et al.* Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.
- [12] Urena-Torres P, Metzger M, Haymann JP, Karras A, Boffa JJ, Flamant M *et al.* Association of kidney function, vitamin D deficiency, and circulating markers of mineral and bone disorders in CKD. *Am J Kidney Dis* 2011;58:544-53.
- [13] Wolf M, Shah A, Gutierrez O, Ankers E, Monroy M, Tamez H *et al.* Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;72:1004-13.
- [14] K/DOQI clinical practice guidelines. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42(4 Suppl. 3):S1-201.
- [15] Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD work group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009;6:51-130.
- [16] Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
- [17] Agarwal R. Vitamin D, proteinuria, diabetic nephropathy, and progression of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1523-8.
- [18] de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, Audhya P, Coyne D, Garimella T *et al.* Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1543-51.
- [19] Larsen T, Mose FH, Bech JN, Hansen AB, Pedersen EB. Effect of cholecalciferol supplementation during winter months in patients with hypertension: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Hypertens* 2012;25:1215-22.
- [20] Subramaniam N, Leong GM, Cock TA, Flanagan JL, Fong C, Eisman JA *et al.* Crosstalk between 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and transforming growth factor-beta signaling requires binding of VDR and Smad3 proteins to their cognate DNA recognition elements. *J Biol Chem* 2001;276:15741-6.
- [21] Zehnder D, Quinkler M, Eardley KS, Bland R, Lепенies J, Hughes SV *et al.* Reduction of the vitamin D hormonal system in kidney disease is associated with increased renal inflammation. *Kidney Int* 2008;74:1343-53.
- [22] Tan X, Li Y, Liu Y. Paricalcitol attenuates renal interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3382-93.
- [23] Cavalier E, Delanaye P, Souberbielle JC, Radermecker RP. Vitamin D and type 2 diabetes mellitus: where do we stand? *Diabetes Metab* 2011;37:265-72.
- [24] de Boer I, Katz R, Chonchol M, Ix JH, Sarnak MJ, Shlipak MG *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D and change in estimated glomerular filtration rate. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2141-9.
- [25] Kandula P, Dobre M, Schold JD, Schreiber MJ, Mehrotra R, Navaneethan SD. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:50-62.
- [26] Jean G, Souberbielle JC, Chazot C. Monthly cholecalciferol administration in haemodialysis patients: a simple and efficient strategy for vitamin D supplementation. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3799-805.
- [27] Matias PJ, Jorge C, Ferreira C, Borges M, Aires I, Amaral T *et al.* Cholecalciferol supplementation in hemodialysis patients: effects on mineral metabolism, inflammation, and cardiac dimension parameters. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:905-11.
- [28] Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y, Chang Y, Wenger J, Tamez H *et al.* Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:674-84.
- [29] Saab G, Young DO, Gincherman Y, Giles K, Norwood K, Coyne DW. Prevalence of vitamin D deficiency and the safety and effectiveness of monthly ergocalciferol in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2007;105(3):c132-8.
- [30] Wasse H, Huang R, Long Q, Singapuri S, Raggi P, Tangpricha V. Efficacy and safety of a short course of very-high-dose cholecalciferol in hemodialysis. *Am J Clin Nutr* 2012;95:522-8.
- [31] Armas LA, Andukuri R, Barger-Lux J, Heaney RP, Lund R. 25-Hydroxyvitamin D response to cholecalciferol supplementation in hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1428-34.
- [32] Delanaye P, Weekers L, Warling X, Moonen M, Smelten N, Medart L *et al.* Cholecalciferol in haemodialysis patients: a randomized, double-blind, proof-of-concept and safety

- study. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(7):1779-86.
- [33] Daudon M. [Vitamin D, Randall plaques and nephrolithiasis: are they related?] *Arch Pediatr* 2013;20:336-40.
- [34] Wallace RB, Wactawski-Wende J, O'Sullivan MJ, Larson JC, Cochrane B, Gass M *et al.* Urinary tract stone occurrence in the Women's Health Initiative (WHI) randomized clinical trial of calcium and vitamin D supplements. *Am J Clin Nutr* 2011;94:270-7.
- [35] Leaf DE, Korets R, Taylor EN, Tang J, Asplin JR, Goldfarb DS *et al.* Effect of vitamin D repletion on urinary calcium excretion among kidney stone formers. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:829-34.
- [36] Tang J, McFann KK, Chonchol MB. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and nephrolithiasis: the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988-94. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:4385-9.
- [37] Courbebaisse M, Souberbielle JC, Thervet E. Potential nonclassical effects of vitamin D in transplant recipients. *Transplantation* 2010;89:131-7.
- [38] Courbebaisse M, Xu-Dubois YC, Thervet E, Prié D, Zuber J, Kreis H *et al.* Cholecalciferol supplementation does not protect against renal allograft structural and functional deterioration: a retrospective study. *Transplantation* 2011;91:207-12.
- [39] Bienaimé F, Girard D, Anglicheau D, Canaud G, Souberbielle JC, Kreis H *et al.* Vitamin D status and outcomes after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:831-41.
- [40] Tanaci N, Karakose H, Guvener N, Tutuncu NB, Colak T, Haberal M. Influence of 1,25-dihydroxyvitamin D3 as an immunomodulator in renal transplant recipients: a retrospective cohort study. *Transplant Proc* 2003; 35:2885-7.
- [41] Sezer S, Uyar M, Arat Z, Ozdemir FN, Haberal M. Potential effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2005;37:3109.
- [42] Ardalan MR, Maljaei H, Shoja MM, Piri AR, Khosroshahi HT, Noshad H *et al.* Calcitriol started in the donor, expands the population of CD4+CD25+ T cells in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2007;39: 951-3.
- [43] Ahmadpoor P, Ilkhanizadeh B, Ghasem-mahdi L, Makhdoomi K, Ghafari A. Effect of active vitamin D on expression of co-stimulatory molecules and HLA-DR in renal transplant recipients. *Exp Clin Transplant* 2009;7:99-103.