

25-26 NOVEMBRE 2011
MARSEILLE

3^{ÈMES}
Rencontres **Nationales**

ODISSEE

OSTÉOPOROSE: DIAGNOSTIC ET SUIVI DE LA SÉVÉRITÉ



Organisé par



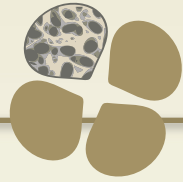
Avec le soutien institutionnel des
laboratoires Lilly France



QUELLE SUPPLÉMENTATION EN VITAMINE D CHEZ L'INSUFFISANT RÉNAL CHRONIQUE ?

Sarah CHERIET, Rouen
Florence TREMOLLIÈRES, Toulouse
Gérald RAJZBAUM, Paris

Sommaire



I] Introduction

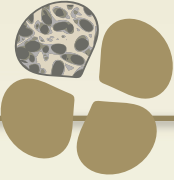
II] État de la littérature et recommandations actuelles
sur la supplémentation en vitamine D chez
l'insuffisant rénal chronique

- 1) Cas du patient non dialysé
- 2) Cas du patient dialysé
- 3) Cas du patient transplanté

III] Quelle vitamine D employer ?

IV] Conclusion : que faire en pratique ?

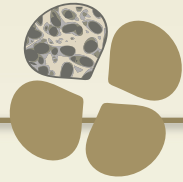
Perturbations du métabolisme de la vitamine D au cours de l'IRC



● Plusieurs mécanismes

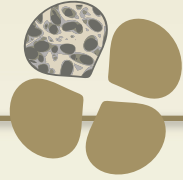
- Diminution d'apports / défaut d'exposition solaire
- Altération de la fonction de la 1-25 hydroxylase rénale
- Diminution de la 25 OH vitamine D disponible
- Augmentation de FGF 23
- Défaut de production du récepteur de la vitamine D («Megaline»)

Problématique



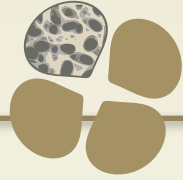
- Carence en vitamine D très fréquente et multifactorielle :
 - 70 à 90% des patients IRC, transplantés rénaux ou pas
- Crainte d'induire / d'entretenir une hypercalcémie / hyperphosphatémie si supplémentation inadaptée
- Crainte d'entraîner une ostéopathie adynamique ou des calcifications vasculaires si supplémentation inadaptée
- Quel schéma de supplémentation a la meilleure balance bénéfices-risques ?
 - Quelle vitamine D ? Quelle dose ? Quel rythme ?

Pourquoi supplémenter en vitamine D en cas d'IRC ?



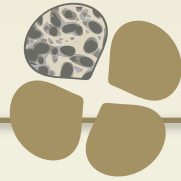
- Prévention/traitement de l'HPT secondaire (objectif de PTH variables selon le stade de l'IRC)
- Pathologies associées à la carence en vitamine D :
 - ostéomalacie/rachitisme
 - fractures/chutes
 - affections cardio-vasculaires
 - cancers
 - infections
 - maladies auto-immunes
- Corrélation avec le taux de mortalité ?

État de la littérature



- Nombreuses études observationnelles
- Peu/pas d'études prospectives (faibles effectifs) ou d'essais contrôlés randomisés
- Certaines données obtenues à partir d'extrapolations de résultats d'analyses de populations normales

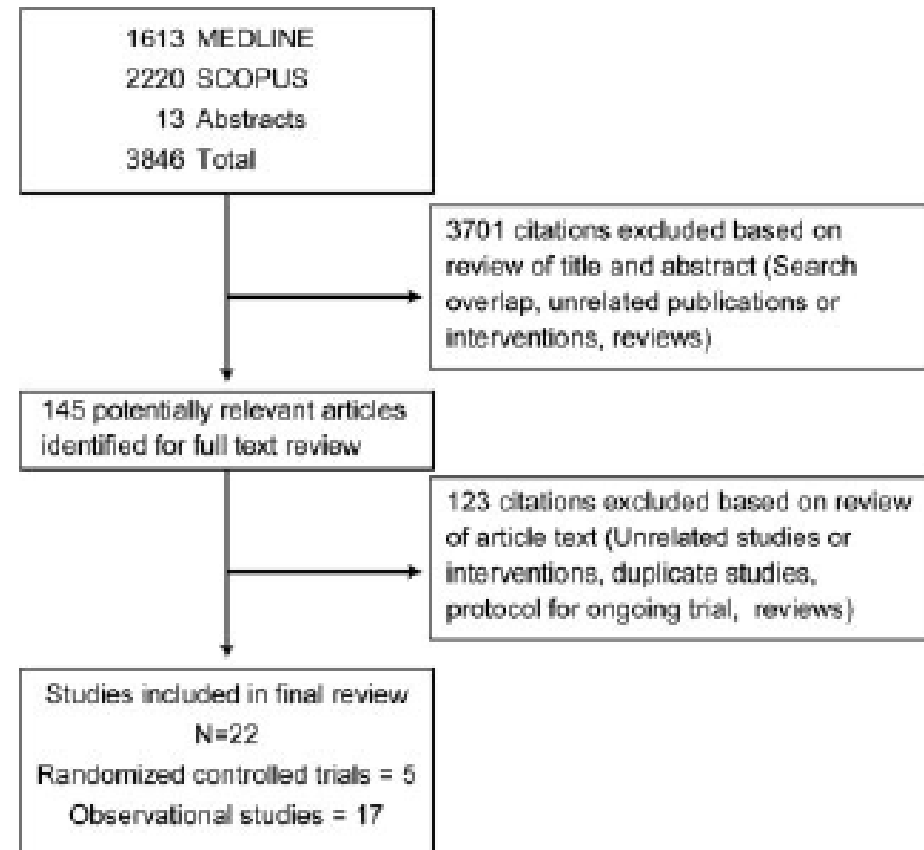
Supplémentation en vitamine D et insuffisance rénale chronique

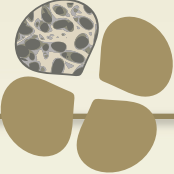


22 études :

- 17 études observationnelles,
- 5 essais contrôlés randomisés

Analyse de la littérature à l'aide de différentes bases de données médicales (1966 à 2009)





Supplémentation en vitamine D et insuffisance rénale chronique

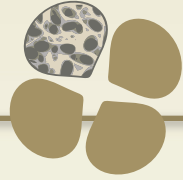


Supplémentation en vitamine D

- Augmentation significative du taux de 25 OH vitamine D
 - quel que soit le stade de l' IRC,
 - proportionnelle à l'importance de la supplémentation, plus important chez le patient transplanté
- Diminution significative du taux de PTH, plus important chez le patient dialysé
- Pas d'augmentation significative des concentrations de Ca et P, ni de la survenue d'hypercalcémie/hyperphosphorémie

Supplémentation en vitamine D et insuffisance rénale chronique

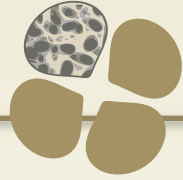
Analyse et limites



- Variations moins importantes dans les essais contrôlés randomisés
- Pas de données sur DMO, risque fracturaire, risque cardio-vasculaire, mortalité globale
- Pas de données sur les bénéfices/risques de traitements combinés

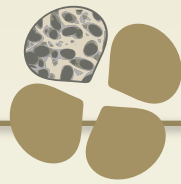
Supplémentation en vitamine D et insuffisance rénale chronique

Analyse et limites



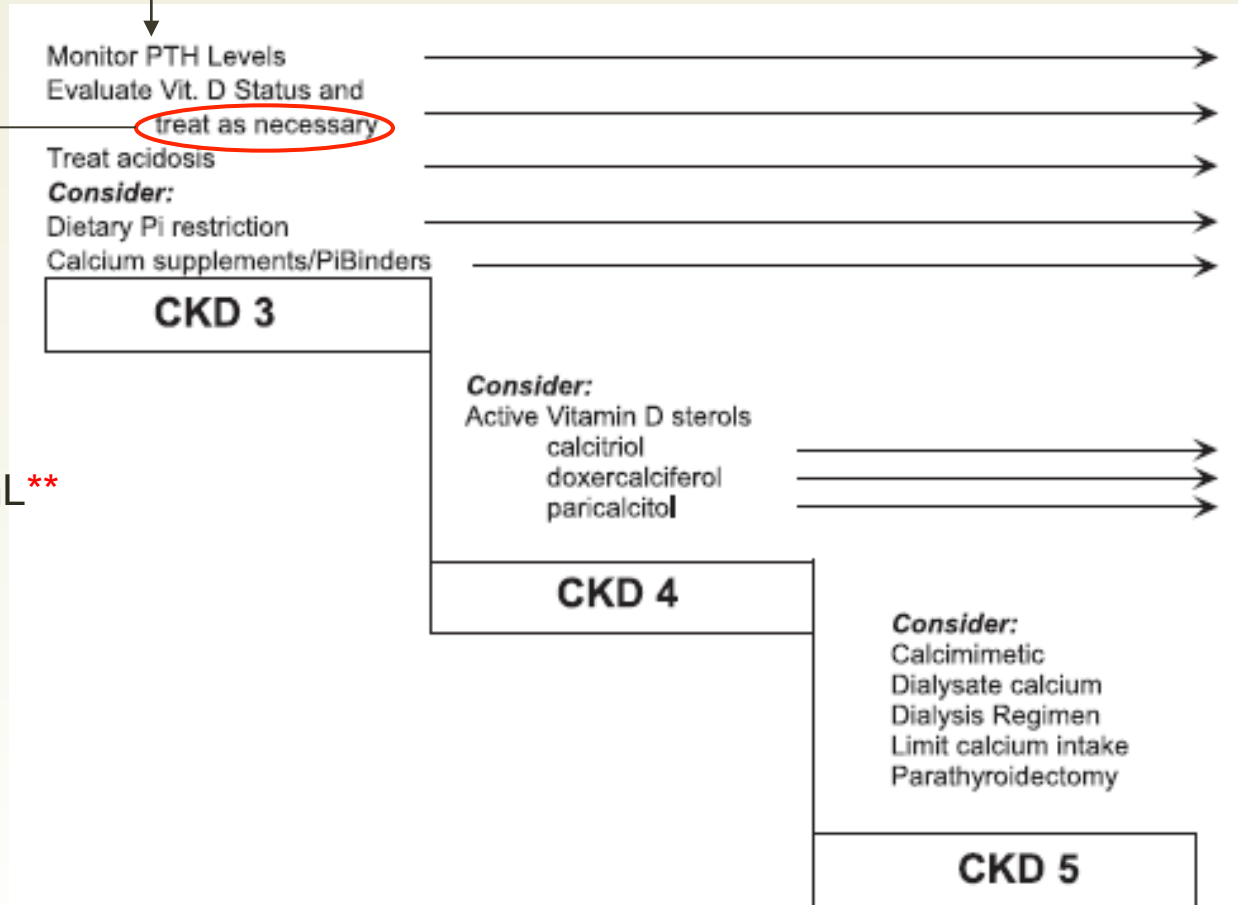
- Qualité faible à modérée des études
- Hétérogénéité des études observationnelles (nombre de patients, concentration initiale de vitamine D, schéma de supplémentation, définitions différentes selon les études...)
- Biais inhérents aux études observationnelles
- Peu/pas d'études en intention de traiter ni en aveugle
- Manque de données sur le devenir à long terme

Recommandations KDOQI 2003

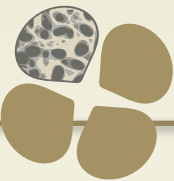


Clairance <60 ml/min

Vit D < 30ng/mL**



** Survenue de l' HPT secondaire pour seuil de 25 OH vitamine D3 < 30ng/mL



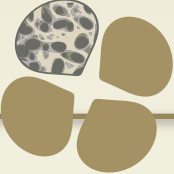
Recommandations KDOQI 2003

25 OH sérique (ng/mL)	Type de carence	Posologie d' ergocalciférol	Durée (mois)	Surveillance
< 5	Sévère	50000 UI/sem pdt 12 sem puis 1/mois	6 mois	Ca-P /3mois 25 OH vit D à 6 mois
5-15	Légère	50000 UI/sem pdt 12 sem puis 1/mois	6 mois	Ca-P /3mois 25 OH vit D à 6 mois
16-30	Insuffisance vitaminique	50000 UI/mois	6 mois	Ca-P / 3 mois

Cibles biologiques : KDIGO 2009

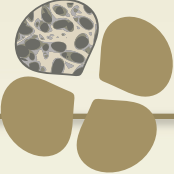
	IRC	Dialyse
Calcémie totale	Normes du laboratoire (2,1–2,55 mmol/l)	Normes du laboratoire (2,1–2,55 mmol/l)
Phosphatémie	Normes du laboratoire (0,8–1,45 mmol/l)	« Vers » la norme
PTH	Normes du laboratoire	2 à 9 fois la limite supérieure
PAL totales	Normes du laboratoire	Normes du laboratoire
PAL osseuses	9–20 µg/l	9–20 µg/l
25-Hydroxyvitamine-D ₂ ou D ₃	30–50 µg/l	30–50 µg/l

Cibles de 25 OH vitamine D identiques pour les patients IRC transplantés ou non, dialysés ou non.



Recommandations KDIGO 2009

- Supplémentation en vitamine D si insuffisance / carence et PTH > limite supérieure de la normale (grade 2C)
- Traitement d'une carence / insuffisance vitaminique identique à la population générale (grade 2C)
- Pas de traitement ou arrêt en cas d'hypercalcémie / hyperphosphorémie ou de diminution de moitié de la PTH (valeur supérieure) (grade 1B);
 - objectif de PTH : 2-9X valeur normale supérieure (grade 2C)



Recommandations KDIGO 2009

Données obtenues à partir d'extrapolations de résultats de populations normales et d'études observationnelles de populations de patients IRC.

Supplémentation en vitamine D chez le patient IRC non dialysé

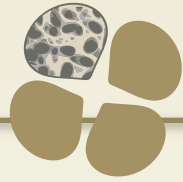
Données actuelles : recommandations KDOQI 2003

- Supplémentation en cas de PTH > cible, calcémie < 2,37 mM et phosphorémie < 1,49 mM
- Adaptation du traitement en fonction des concentrations sériques de PTH, calcium, phosphore
- Surveillance régulière.

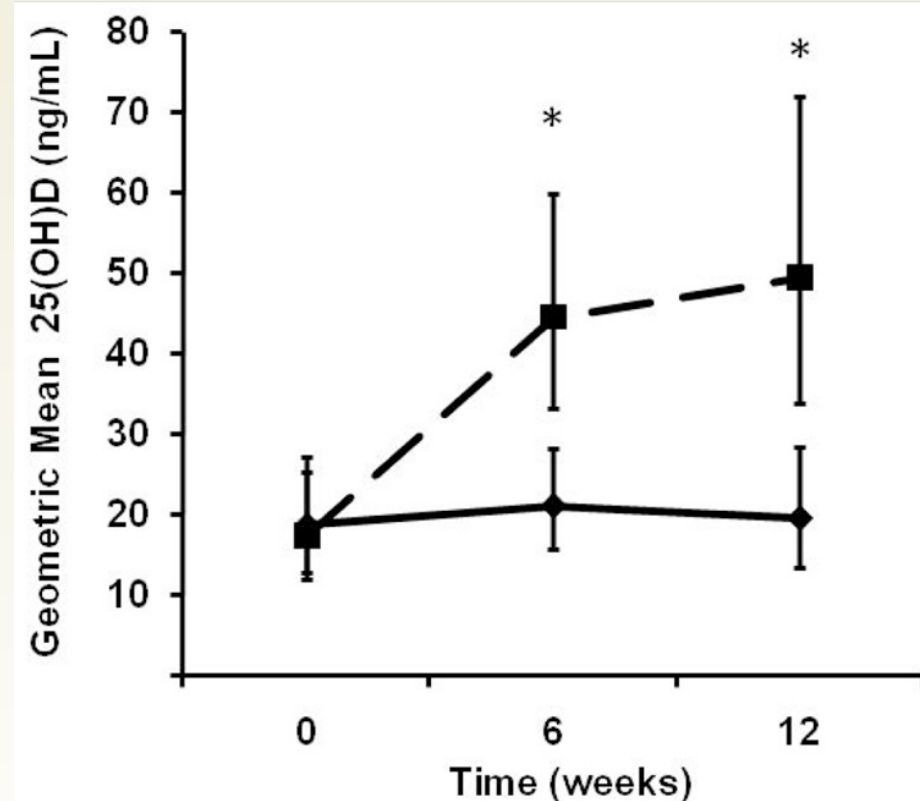
Table 15. Target Range of Intact Plasma PTH by Stage of CKD

CKD Stage	GFR Range (mL/min/1.73 m ²)	Target "intact" PTH (pg/mL [pmol/L])
3	30-59	35-70 [3.85-7.7 pmol/L] (OPINION)
4	15-29	70-110 [7.7-12.1 pmol/L] (OPINION)
5	<15 or dialysis	150-300 [16.5-33.0 pmol/L] (EVIDENCE)

Supplémentation en vitamine D et insuffisance rénale chronique

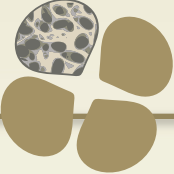


- Etude contrôlée, randomisée, double aveugle
- 20 patients IRC stade 3-4;
 - 25 OH vitamine D < 30 ng/mL et PTH > 70 pg / mL
- 50000 UI de cholécalférol par semaine pendant 3 mois / placebo



Cholecalciferol (vitamin D3) therapy and vitamin D insufficiency in patients with chronic kidney disease: a randomized controlled pilot study.

Chandra P, Binongo JN, Ziegler TR, al. Endocr Pract 2008; 14:10-17.



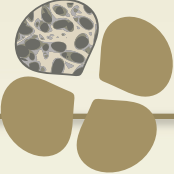
Supplémentation en vitamine D et insuffisance rénale chronique

- Augmentation moyenne de 17.3 ng/mL à 49.4 ng/mL dès la 6^{ème} semaine; maintien à 12 semaines
- Diminution de la concentration de PTH de 31% dans le groupe traité / 7% dans le groupe non traité (NS)
- Pas de variation significative de 1-25OH vitamine D, pas de cas d'hypercalcémie induite

Cholecalciferol (vitamin D3) therapy and vitamin D insufficiency in patients with chronic kidney disease: a randomized controlled pilot study.

Chandra P, Binongo JN, Ziegler TR, al. Endocr Pract 2008; 14:10-17.

Supplémentation en vitamine D chez le patient dialysé



Données actuelles : recommandations KDOQI 2003

- Traitement par dérivé actif de vitamine D (calcitriol/alphacalcidol) si $PTH > 300 \text{ pg/mL}$
- Administration IV intermittente + efficace pour diminuer la PTH
- Surveillance régulière

Table 15. Target Range of Intact Plasma PTH by Stage of CKD

CKD Stage	GFR Range (mL/min/1.73 m ²)	Target "intact" PTH (pg/mL [pmol/L])
3	30-59	35-70 [3.85-7.7 pmol/L] (OPINION)
4	15-29	70-110 [7.7-12.1 pmol/L] (OPINION)
5	<15 or dialysis	150-300 [16.5-33.0 pmol/L] (EVIDENCE)

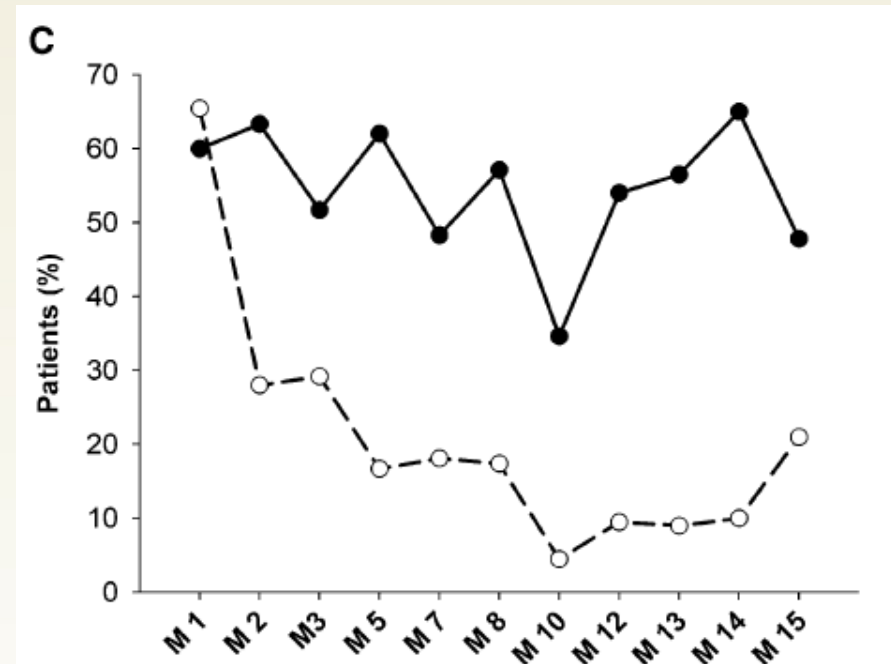
Supplémentation en vitamine D et insuffisance rénale chronique

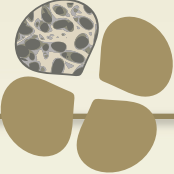
- Etude prospective, contrôlée, randomisée; 64 patients,
- Phase de supplémentation « intensive »: 20000 UI de cholecalciferol/semaine pendant 9 mois
- Augmentation significative de la 25 OH vitamine D chez 95% des patients ; 57% avaient un dosage de 25 OH vitamine D >30 ng/mL.

Replenishment phase	Start June 2004	End February 2005	P-value
25(OH)D (nmol/l)	16.65 ± 9.6	79.48 ± 27.15	<0.001 ^c
Calcium (mmol/l)	2.28 ± 0.17	2.37 ± 0.19	<0.05 ^c
Phosphorus (mmol/l)	5.29 ± 1.64	5.19 ± 1.36	NS ^c
Ca × P ^a (mmol ² /l ²)	3.8 ± 1.22	4.0 ± 1.14	NS ^c
iPTH ^b (pmol/l)	22.37 ± 21.74	21.84 ± 23	NS ^c

Supplémentation en vitamine D et insuffisance rénale chronique

- Phase de maintenance :
59 patients (30 traités, 29 non traités)
- 20000 UI/mois; 15 mois
- Diminution significative des réserves de vitamine D dans les 2 groupes; 48% vs 21% ont un taux de 25 OH vitamine D > 30 ng/mL à M15



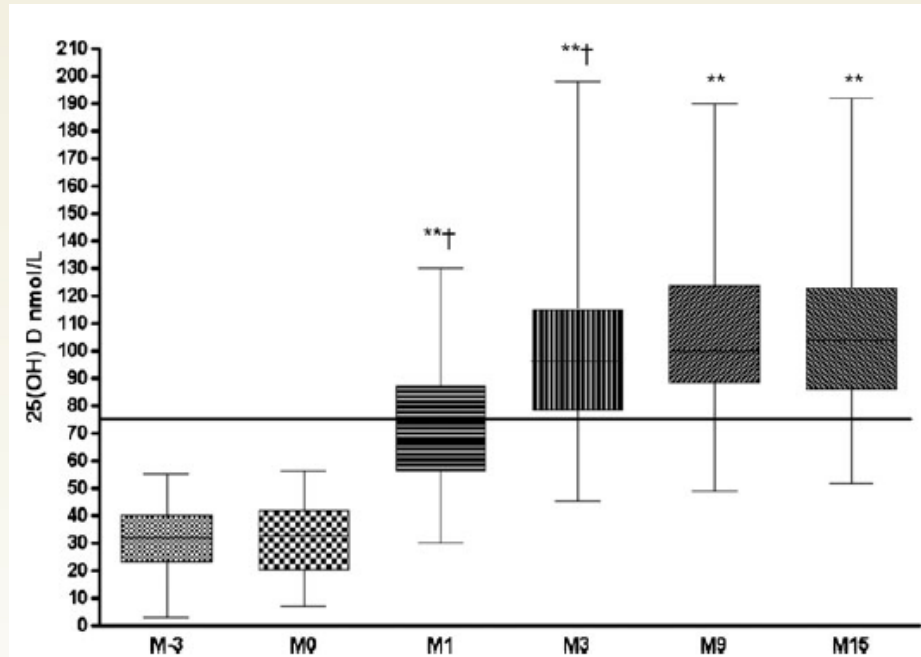


Supplémentation en vitamine D et insuffisance rénale chronique

- Supplémentation avec cholecalciférol simple, bien tolérée, peu coûteuse
- Schéma d'entretien avec 20000UI/mois insuffisant pour obtenir/maintenir des taux satisfaisants de calcidiol : nécessité de doses plus importantes
- Chute rapide de 25 OH vitamine D en l'absence de supplémentation

Supplémentation en vitamine D et insuffisance rénale chronique

- Etude prospective sur 15 mois
- 107 patients HD, 25 OH vitamine D inférieure à 30ng/mL
- Administration d'une ampoule de cholécalférol 100000UI par mois



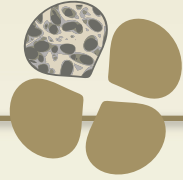
=> Efficace, coût faible, meilleure compliance

Monthly cholecalciferol administration in haemodialysis patients: a simple and efficient strategy for vitamin D supplementation.

Jean G, Souberbielle JC, Chazot C. Nephrol Dial Transplant. 2009;24:3799-805.

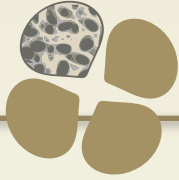
Supplémentation en vitamine D chez l'IRC : cas du patient transplanté

Généralités



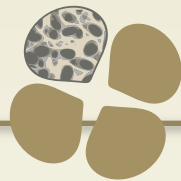
- Carence > 80% des patients avant ou après transplantation rénale (persistante à 1 an)
- Diminution du FGF 23 importante en post-transplantation
- Interactions des différents traitements avec le métabolisme de la vitamine D

Recommandations actuelles : KDIGO 2009



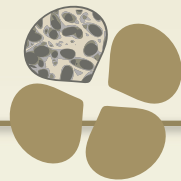
- Il faut traiter une insuffisance/carence en vitamine D
- On peut utiliser ergocalciférol ou cholecalciférol
- Dose, rythme non précisés

Supplémentation en vitamine D et insuffisance rénale chronique



- Comparaison de 2 groupes de patients transplantés rénaux :
 - supplémentés vs non supplémentés
- Schéma de supplémentation :
 - 1 ampoule d'UVEDOSE 100000 UI/15 J pendant 2 mois
 - puis 1 ampoule/2 mois

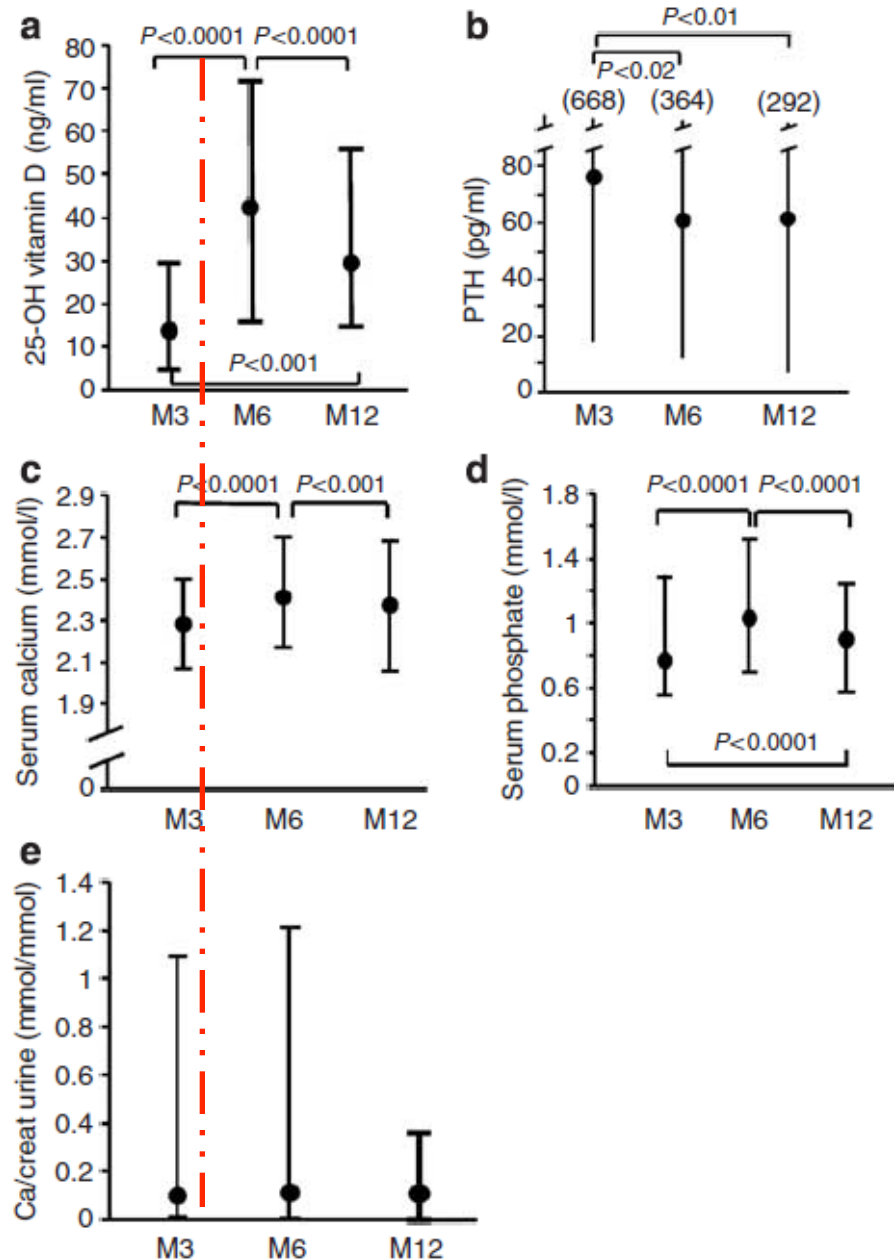
	Treated patients	Untreated patients	P
Recipient age	46.82 ± 2.18	45.30 ± 2.18	NS
Recipient gender (M/F)	29/18	28/19	NS
<i>Immunosuppressive regimen</i>			NS
Biological induction (D0)	98%	100%	NS
Cyclosporine (M3/M12) (n, %)	13 (28)/16 (35)	22 (47)/15 (32)	NS
Tacrolimus (M3/M12) (n, %)	30 (65)/30 (65)	24 (51)/29 (62)	NS
Steroid dose (M3/M12) (mg)	9.8 ± 7.5/5.9 ± 4.0	10.7 ± 7.9/7.8 ± 3.7	NS
Acute rejection incidence	20%	25.5%	NS
<i>Initial nephropathy</i>			NS
Chronic glomerulonephritis	22	12	NS
Polycystic disease	5	8	
Chronic interstitial nephritis	3	5	
Uropathy	6	4	
Diabetic nephropathy	2	5	
Vascular nephropathy	2	6	
NA	7	7	

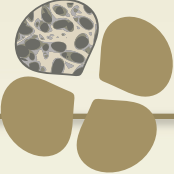


Groupe supplé­menté en vitamine D

— . — Administration de vitamine D

	Treated group (n=47)	Untreated group (n=47)	P
Month 3			
Serum Ca (mmol/l)	2.29 (2.08–2.51)	2.30 (2.05–2.52)	NS
Serum phosphate (mmol/l)	0.78 (0.56–1.30)	0.76 (0.37–1.13)	NS
PTH (pg/ml)	68 (19–668)	78 (24–346)	NS
25-OH vitamin D (ng/ml)	14 (5–30)	12 (4–28)	NS
Urinary Ca/Creat (mmol/mmol)	0.09 (0.003–1.09)	0.08 (0.006–0.52)	NS
GFR (ml/min)	58 (24–106)	59 (25–92)	NS





Supplémentation en vitamine D et insuffisance rénale chronique

- Importants besoins en vitamine D, persistant à 1 an de la transplantation
- La supplémentation «intensive» permet d'obtenir une diminution de la PTH sans effets secondaires
- La supplémentation par une ampoule d'UVEDOSE/ 2 mois est insuffisante pour maintenir des taux «efficaces» de vitamine D
- Administration d'une ampoule d' UVEDOSE par mois en traitement d'entretien recommandée

Quelle vitamine D employer ?

Tableau 1 Les vitamines D natives et le calcifédiol.

Vitamine D	Spécialité	Dosage	Demi-vie	Posologie
Ergocalciférol (vitamine D ₂)	Sterogyl [®]	1 goutte = 400 UI = 10 µg	15–45 j	800–2000 UI/j
	Sterogyl [®] 15	1 amp = 600 000 UI	15–45 j	1 amp 1–2 × /an
	Uvesterol [®] D	1 ml = 1500 UI	15–45 j	800–2000 UI/j
Colécalciférol (vitamine D ₃)	Zyma D [®]	1 goutte = 300 UI		600–1800 UI/j
		1 amp = 80 000 et 200 000 UI		80 000 UI/1–2 mois 200 000 UI/3 à 6 mois
	Uvedose [®]	1 amp 100 000 UI	15–45 j	1 amp/1–2 mois
	Vitamine D3 Bon [®]	1 amp 200 000 UI	15–45 j	1 amp/2–3 mois
Calcifédiol (25(OH)D ₃)	Dedrogyl [®]	1 goutte = 5 µg	18–21 j	10–5 µg/j

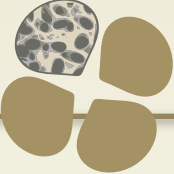
amp : ampoule.

Tableau 2 Les vitamines D actives 1-alpha-hydroxylées.

Vitamine D	Spécialité	Dosage	Demi-vie	Posologie
Alfacalcidol 1α(OH)D ₃	Un Alfa [®] cp	0,25 ; 0,5 ; 1 µg/capsule	Transformation en 1,25(OH) ₂ D en 12 h	0,75 à 6 µg/semaine Administration quotidienne ou aux séances de dialyse
	Un Alfa [®] gouttes	0,1 µg par goutte	Transformation en 1,25(OH) ₂ D en 12 h	0,05 µg/kg/j chez l'enfant
	Un Alfa [®] injectable	1 et 2 µg/ampoule	Transformation en 1,25(OH) ₂ D en 12 h	3 à 6 µg/semaine, aux séances de dialyse
Calcitriol 1,25(OH) ₂ D ₃	Rocaltrol [®] cp	0,25 µg/capsule	< 24 h	0,75 à 3 µg/semaine

Quelle vitamine D employer ?

- La vitamine D2 semble moins efficace que la vitamine D3 pour corriger une carence chez le sujet normal;
- Effet rémanent de la supplémentation en vitamine D2 moins important.
- Peu/pas de correction de l' HPT secondaire malgré la correction modérée du taux de vitamine D lors de l' apport en vitamine D2;
- Corrélation avec la sévérité de l' IRC.



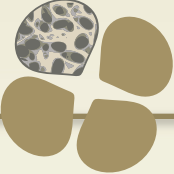
Quelle vitamine D employer ?

- Le calcitriol serait pourvoyeur d'hypercalcémie, d'hyperphosphatémie, de calcifications vasculaires et parfois d'ostéopathie adynamique

Slatopolsky E, et al. A new analog of calcitriol, 19-nor-1,25-(OH)₂D₂, suppresses parathyroid hormone secretion in uremic rats in the absence of hypercalcemia. Am J Kidney Dis. 1995.

Sprague SM, et al. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. Kidney Int. 2003.

Sekkarie M. The impact of over-the-counter vitamin D supplements on vitamin D and parathyroid hormone levels in chronic kidney disease. Clin Nephrol. 2006.



Quelle vitamine D employer ?

- Action du calcitriol sur la protéinurie, la sclérose glomérulaire, l'hypertension artérielle, l'hypertrophie du VG, *via* le SRAA et TACE; non démontré pour 25 OH vitamine D

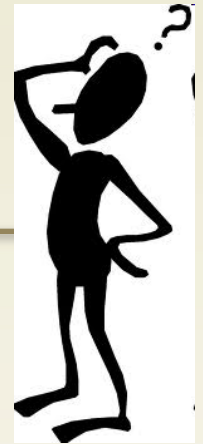
Alborzi P, Patel NA, Peterson C et al. Hypertension. 2008;52:249-55.

- Action synergique de la 25 OH D3 et de la 1-25 OH D3 sur la protéinurie et les calcifications vasculaires

Dusso A, Arcidiacono MV, Yang J et al. J Steroid Biochem Mol Biol. 2010;121:193-8.

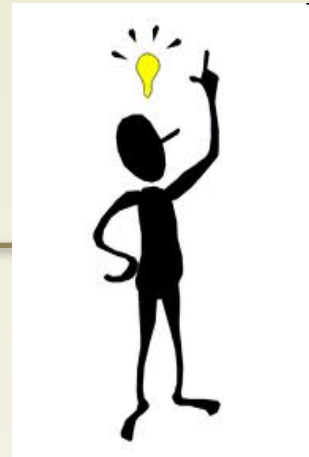
Saab G, Young DO, Gincher Y, et al. Nephron Clin Pract. 2007;105:c132-8.

En pratique...



- Qui supplémenter ?
- Quand supplémenter ?
- Avec quoi supplémenter ?
- Comment supplémenter ?

En pratique...

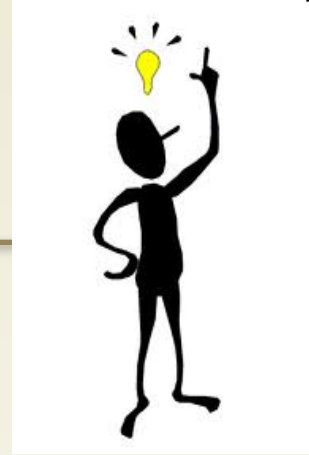


- Qui supplémenter ?
- Quand supplémenter ?

=> Tout patient insuffisant rénal carencé en vitamine D, quel que soit le stade d'IRC, sans attendre un DFG seuil

=> Cible : 30 – 50 $\mu\text{g/L}$

En pratique...



● Avec quoi et comment supplémenter ?

=> Débuter avec 25 OH-vitamine D selon le schéma suivant :

- Recharge par 1 ampoule de cholecalciférol 100 000 UI /15j pendant 2 mois
- Entretien par une ampoule mensuelle de cholecalciférol 100 000 UI

=> Réserver les formes actives en cas de persistance de PTH élevée :

- Posologie : 1 à 3 μg /semaine,
- Administration quotidienne ou non, en fonction du stade d'IRC.

25-26 NOVEMBRE 2011
MARSEILLE

3^{ÈMES}
Rencontres **Nationales**
ODISSEE

OSTÉOPOROSE: DIAGNOSTIC ET SUIVI DE LA SÉVÉRITÉ



Organisé par



Avec le soutien institutionnel des
laboratoires Lilly France

