

Quand devrait-on donner la vitamine D sous sa forme active lors d'insuffisance rénale chronique?

Laura M. Nenciu et Sylvie Delorme

Pharmacologie de la vitamine D et de ses dérivés

Les précurseurs de la vitamine D (VD) proviennent soit, comme l'ergocalciférol, de l'apport alimentaire quotidien, soit, comme le cholécalciférol, de la synthèse cutanée en réponse à l'irradiation aux rayons UVB¹. L'ergocalciférol et le cholécalciférol présentent la même activité biologique². La figure 1 montre la cascade de l'activation métabolique de la VD^{1,4} ainsi que les noms et synonymes des produits per os disponibles au Canada.

Plusieurs facteurs affectent la disponibilité de la VD dans l'organisme. Ainsi, avec l'âge, la synthèse cutanée et l'absorption intestinale de VD diminuent; de plus, on observe une diminution progressive de la fonction rénale^{3,5}. En présence d'insuffisance rénale chronique (IRC), l'activation rénale de la VD décroît progressivement en raison de la réduction de la masse rénale fonctionnelle. De plus, l'activité de la 1 α -hydroxylase rénale est inhibée par l'urémie et l'hyperphosphatémie associées^{5,6}. En effet, on observe que la conversion inadéquate de calcifédiol en calcitriol commence à apparaître de façon progressive lorsque la clairance à la créatinine (Clcr) est inférieure à 30-50 mL/min⁵. De plus, l'altération de la synthèse rénale de calcitriol serait fréquente lorsque la Clcr est inférieure à 40 mL/min, bien que l'organisme ait des réserves en VD⁶. Chez ces patients, une baisse de la production de 1 α ,25-dihydroxyvitamine D jumelée à de l'hyperphosphatémie contribue à diminuer la concentration plasmatique (Cp) de calcium, ce qui déclenche la sécrétion de parathormone (PTH). L'hyperparathyroïdie secondaire est une complication fréquente en IRC qui, lorsqu'elle n'est pas contrôlée, entraîne éventuellement une ostéodystrophie rénale⁶. Lorsqu'on donne des suppléments de VD à ces patients, on devrait faire le suivi du calcium sérique afin de ne pas provoquer ultérieurement d'hypercalcémie.

En pratique, il existe peu de données précises indiquant le stade d'IRC où la forme de VD déjà activée sur le plan rénal devrait être administrée. Certains recommandent l'utilisation de la VD active en prophylaxie de l'hyperparathyroïdie secondaire lorsque la Clcr est inférieure à 40 mL/min et que la PTH est élevée⁷. La VD active a d'ailleurs déjà été utilisée lors de plusieurs études pour cette même indication chez des patients présentant une IRC légère à modérée et une Clcr de 25 à 60 mL/min⁸.

Paramètres de monitoring

Afin de déterminer l'état de la VD chez un individu (carence, niveau adéquat, excès), on devrait mesurer la Cp de 25-hydroxyvitamine D (25-OH-D). Ce métabolite ayant une demi-vie beaucoup plus longue que la 1 α ,25-dihydroxyvitamine D, il s'agit du plus précis reflet des réserves en VD de l'organisme^{1,3,5}. Par contre, les valeurs à viser peuvent varier selon les laboratoires et les références consultées³.

De plus, il est suggéré de surveiller la PTH chez les patients ostéoporotiques ou chez ceux ayant une fonction rénale diminuée⁵. En 2003, la National Kidney Foundation a émis des lignes directrices et recommandé de mesurer la PTH chez les patients ayant une Clcr < à 60 mL/min/1,73 m^{2,5,9}. Avec la progression de l'IR, une résistance squelettique à la PTH se développe. Les cibles visées de PTH augmentent avec la diminution de la fonction rénale^{5,9}. On utilisera donc ces valeurs pour choisir le traitement approprié (voir Tableau I). Ainsi, chez le patient avec IRC de stade 3 ou 4, un supplément d'ergocalciférol devrait être administré si la PTH est supérieure aux valeurs visées et si la 25-OH-D est diminuée. Toutefois, si la 25-OH-D est > 30 ng/mL mais que la PTH demeure élevée, un analogue actif de la VD est alors indiqué⁹. Chez le patient présentant une IRC de stade 5, l'efficacité d'un supplément inactif de VD n'a pas été établie, et un analogue actif de la VD est donc également recommandé⁹.

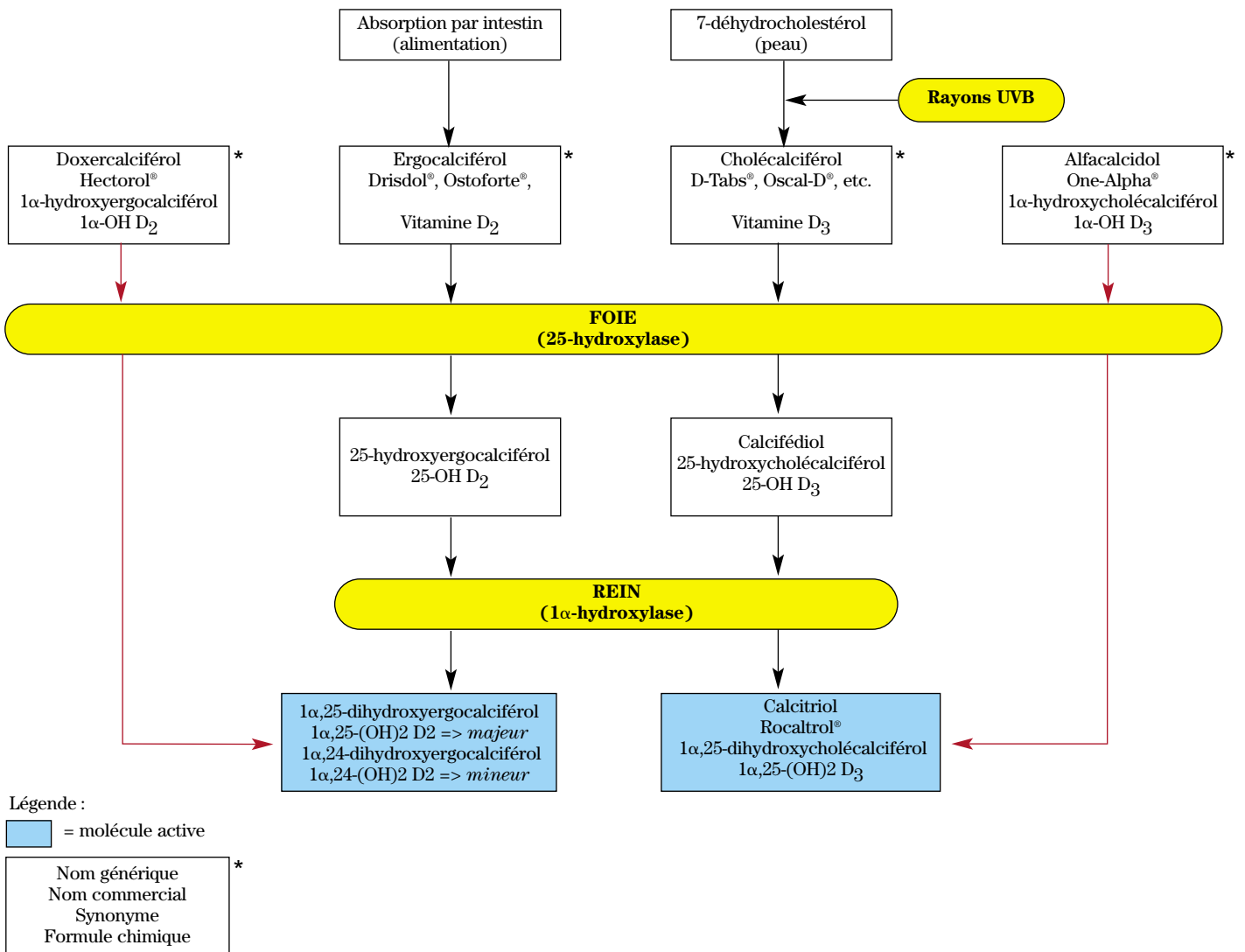
Tableau I : Choix de vitamine D⁹

	Stade d'IRC (mL/min/1,73m ²)	Cp de PTH (pg/mL)	Cp de 25-OH-D (ng/mL)
Ergocalciférol	Stade 3 (30 – 59)	> 35-70	< 30
	Stade 4 (15 – 29)	> 70-110	< 30
Vitamine D active (calcitriol, alfacalcidol, doxercalciférol)			
	Stades 3 ou 4	> valeurs cibles ci-dessus	> 30
	Stade 5 (< 15)		

Laura M. Nenciu, B. Pharm., est candidate à la maîtrise en pratique pharmaceutique à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal.

Sylvie Delorme, B. Pharm., M. Sc., est pharmacienne à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal.

Figure 1 : Activation métabolique de la vitamine D et ses dérivés¹⁻⁴



La *Renal Physicians Association* émet également des lignes directrices pour les patients avec IRC de stade 4. Chez les patients dont la Clcr est ≤ à 30 mL/min/1,73 m² et dont la PTH est élevée, une mesure de la 25-OH-D plasmatique est tout d'abord suggérée. Si la 25-OH-D est diminuée (< 30 ng/mL), le patient devrait recevoir un supplément d'ergocalciférol, et ce n'est que si la PTH demeure élevée après trois mois de traitement qu'un analogue actif de la VD (calcitriol ou alfacalcidol) devrait être amorcé¹⁰.

Conclusion

En conclusion, un équilibre complexe et fragile existe, entre autres, entre le calcium, le phosphore, la PTH et les différents dérivés de la vitamine D. De plus, outre la Clcr, il est désormais évident que les valeurs de PTH et de 25-OH-D devraient être utilisées pour guider le choix de la thérapie et pour adapter le traitement selon la réponse clinique du patient dans sa globalité. Toutefois, selon les

lignes directrices de traitement actuelles, l'utilisation des analogues actifs (ne nécessitant pas d'activation par le rein) semble restreinte aux patients avec IRC grave ou en présence d'hyperparathyroïdie réfractaire aux formes inactives de la VD.

Pour toute correspondance :

Laura M. Nenciu
Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
5400, boul. Gouin Ouest
Montréal (Québec) H4J 1C5
Tél. : (514) 338-2222, poste 2666
Téléc. : (514) 338-3200

Mots clés : Vitamine D, calcitriol, alfacalcidol, doxercalciférol, calcifédiol, calciférol, ergocalciférol, cholécalciférol, 25-hydroxyvitamine D, insuffisance rénale chronique.

Références

1. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6 Suppl):1678-88S.
2. Johnson CA, Bailie GR. Comparative review of the pharmacokinetics of vitamin D analogues. *Semin Dial* 2002;15:352-7.
3. Thomas MK, Demay MB. Vitamin D deficiency and disorders of vitamin D metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:611-27.
4. Ringe JD, Schacht ES. Prevention and therapy of osteoporosis : the role of plain vitamin D and alfacalcidol. *Rheumatol Int* 2004;24:189-97.
5. Drinka PJ. The importance of parathyroid hormone and vitamin D status in the treatment of osteoporosis and renal insufficiency. *J Am Med Dir Assoc* 2004;5:382-6.
6. Fournier A, Morinière PH, Yverneau-Hardy P, Westeel PF, Mazouz H, El Esper N et coll. Traitement vitaminique D et ostéodystrophies rénales : indications et modalités. *Néphrologie* 1995;16:165-90.
7. Froment DH. Comment ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique. *Le clinicien* 1997;Août:91-101.
8. Coburn JW, Elangovan L. Prevention of metabolic bone disease in the pre-end-stage renal disease setting. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(12 Suppl):S71-7.
9. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (Suppl 3):S1-201.
10. Bolton WK; Renal Physicians Association. Renal Physicians Association Clinical Practice Guideline : appropriate patient preparation for renal replacement therapy : guideline number 3. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:1406-10.