



es nouveaux dérivés vitaminiques D dans le traitement de l'hyperparathyroïdie chez l'hémodialysé. Traitement par le UN ALFA INJECTABLE.

L. BONNEAU et M.N. BOULANGER. - Surveillantes.

Polyclinique BOIS-BERNARD.

I - INTRODUCTION

Dans les formes primitives de vie, il y a plusieurs centaines de millions d'années, les micro-organismes réalisaient déjà la photosynthèse d'hydrates de carbone, mais également de pré-vitamine D. Ainsi, Hemiliani-Huxleii, phytoplancton existant depuis 500 millions d'années, produit de grandes quantités de pro-vitamine D2 ou ergostérol. Cette synthèse de vitamine D chez les invertébrés (qui par définition ne possèdent pas de squelette) témoigne d'actions autres de la vitamine D que celle de la minéralisation qui initialement était connue comme la seule fonction de cette vitamine.

II - LA VITAMINE D

1° SES ORIGINES

A) La vitamine D a une origine endogène et exogène.

* Origine exogène

- Peut être d'origine animale : cholécalférol
- Peut être d'origine végétale : ergocalciferol

* Origine endogène

- Elle se réalise au niveau du derme sous l'action des ultraviolets solaires : le 7 déhydrocholestérol se transforme en pré-vitamine D3 puis en vitamine D3.

Cette vitamine D3 passe dans le sang et se fixe à une protéine porteuse, la D.B.P. (D Binding Protein).

Cette synthèse de vitamine D3 est auto-limitée car, en effet, si quelqu'un était exposé en permanence au soleil, il serait inévitablement en hypervitaminose D et donc aurait toutes les complications d'une hypervitaminose D, en particulier rénale.

C'est pourquoi en quelques minutes la synthèse de vitamine D3, après exposition

solaire, est orientée vers des composés inactifs le lumistérol ou tachystérol. Il faut savoir également que cette synthèse de la vitamine D s'altère avec l'âge. On estime que vers l'âge de 80 ans la production de vitamine D3 est diminuée de 2 à 3 fois par rapport au sujet de 20 ans. Ceci peut être un élément important pour comprendre les pathologies à type d'ostéoporose sénile dont une des complications majeures est la fracture du col du fémur et les tassements vertébraux.

2° MÉTABOLISME DE LA VITAMINE D

Cette vitamine D, appelée cholécalférol, passe d'abord dans le foie où elle subit la 25 hydroxylation donnant le 25 hydroxycholécalférol. Puis, dans un deuxième temps, elle passe au niveau du rein : là, elle subit une nouvelle hydroxylation en 1, le 1-25 dihydroxycholécalférol ou calcitriol.

En résumé, la vitamine D a subi deux hydroxylation (= adjonction d'un radical hydroxyl O.H. sur un des carbonés de la vitamine D) :

- une au niveau du foie sur le carbone 25 de la molécule
- une en 1 au niveau du rein.

Il faut savoir également que cette UN ALPHA hydroxylase se retrouve au niveau de la peau, du placenta et du macrophage.

A retenir que la vitamine D active est le calcitriol.

3° ACTION DE LA VITAMINE D SUR L'OS

Rappel du métabolisme de l'os :

L'os est en perpétuel remodelage. Il ne s'agit pas d'un organe mort mais au contraire en permanence il y a de l'os qui se forme, et en permanence de l'os qui se détruit. Ce remodelage osseux se fait dans des petites unités cellulaires appelées

B.M.U. (Basic Multicellular Unit ou Unité Multicellulaire de Base).

L'os est initialement à stade quiescent puis, sous une influence quelconque, le 1-25 ou surtout la parathormone des cellules d'origine sanguine va passer au niveau de l'os.

On les appellera les ostéoclastes. Ces derniers vont détruire pendant une période de 20 jours une certaine quantité d'os puis, ultérieurement, ils vont laisser place aux ostéoblastes qui, dans la cavité détruite, vont reconstruire de l'os dit ostéoïde qui va se minéraliser sous l'action du 1-25.

Ainsi, en 110 jours, l'os ancien aura été renouvelé.

D'autres actions minérales peuvent être décrites.

On sait que la vitamine D au niveau du rein freine la UN ALPHA hydroxylase et donc freine sa synthèse.

Au niveau de l'intestin, sa fonction principale est de stimuler l'absorption intestinale du calcium.

Enfin, plus récemment a été mise en évidence une action propre et directe du calcitriol sur les parathyroïdes. Cette action est une action de freination. Ainsi, le calcitriol freine directement la sécrétion de P.T.H. Cette action de freination de la vitamine D a conduit à la mise au point de dérivés de vitamine D injectable par voie I.V. pouvant donc freiner de façon majeure la sécrétion de P.T.H.

III - RÔLE DU UN ALPHA INJECTABLE

Bien évidemment, les gens en I.R.C. ont un rein altéré : réduction néphronique qui va entraîner une baisse de la synthèse de la UN ALPHA hydroxylase au niveau rénal. D'autres facteurs peuvent interférer pour cette baisse de la synthèse : la présence de

toxines urémiques en grande quantité et également l'hyperphosphorémie qui agit par une élévation du phosphore au niveau des tubules rénaux.

S'il existe une baisse de la UN ALPHA hydroxylase, il y a une diminution du 1-25, ce qui entraîne une absorption intestinale du calcium diminuée : hypocalcémie.

Si diminution du 1-25 : il n'y a pas de freination directe des parathyroïdes : élévation de la parathormone.

De même, l'hypocalcémie stimule la parathormone. Ainsi, les patients en I.R.C., non traités, présentent une hyperparathyroïdie secondaire.

Par ailleurs, le calcitriol étant diminué, l'os est mal minéralisé : ostéomalacie.

On peut dire que l'ostéodystrophie rénale est l'association d'une ostéomalacie avec une hyperparathyroïdie.

L'ostéodystrophie rénale désigne à la fois l'atteinte du squelette rencontrée chez les insuffisants rénaux (émoussement des houppes phalangiennes, microlacunes des géodes, cavités kystiques de grande taille, fractures pathologiques) et des désordres phosphocalciques sanguins, ainsi que des calcifications des tissus mous fréquemment associées.

L'idée de l'administration par I.V. a été proposée dans l'espoir que l'arrivée de très grande quantité et de façon brutale de UN ALPHA pourrait freiner cette sécrétion de P.T.H.

IV - PROTOCOLE PROPOSÉ DU UN ALPHA

Le protocole qui fut utilisé associait un bain pauvre en calcium (50 mg/litre ou 1,25 mmol/litre) avec administration à chaque fin de séance de dialyse des doses variables de UN ALPHA. Un bain pauvre en calcium entraîne une flambée de l'hyperpara. De ce fait, ne pas hésiter à augmenter les doses de UN ALPHA au départ pour freiner cette hyperpara.

Le contrôle de la phosphorémie était réalisé par l'apport de sels calciques (Ca CO₃).

Cette étude s'est portée sur 30 patients et sur 6 centres en France.

Dans notre service nous avons appliqué l'étude de ce protocole sur 2 de nos patients.

1° LES CRITÈRES DE SÉLECTION ÉTAIENT :

- Patients dialysés depuis au moins un an, âgés entre 18 et 75 ans.
- Présentant un hyperparathyroïdie secondaire avec :

- Un taux de P.T.H. se situant au moins à 2 fois la limite de la normale (n = 10 à 55). Mme B... 780, Mme T... 552
- Des phosphates alcalines élevées (témoins d'un hyperremodelage osseux), (n = < à 126). Mme B... 180, Mme T... 190

- Un test au desferal négatif après injection de 40 mg/kilo, et ce, pour éliminer la présence d'aluminium dans l'os.

- Un dosage de la vitamine D normal (intéressant dans l'absorption et la fixation du calcium).

- Une calcémie inférieure à 108 mg/litre (limite supérieure).

- Une phosphorémie inférieure à 62 mg/litre.

- Patients ayant une stratégie de dialyse stable qui sera maintenue durant l'étude.

- Patients ayant donné leur consentement, après remise d'une fiche d'information expliquant l'intérêt du traitement.

2° DÉROULEMENT DE L'ESSAI

Notre étude a commencé en juin 1990 et a duré 6 mois.

A) Histoire de la maladie

Tous les antécédents du patient ont été consignés dans le cahier d'observation lors de la première consultation.

Tous les critères d'inclusion ont été retenus. La nature de l'affection ayant entraîné l'insuffisance rénale, ainsi que tous les traitements associés reçus par le patient sont notés.

B) Examen clinique

Le poids du patient et la tension artérielle sont mesurés à la première consultation, ainsi que lors de toutes les premières séances hebdomadaires pendant le premier mois, puis une fois par mois.

C) Protocole thérapeutique

Les patients sélectionnés ont été dialysés avec un bain pauvre en calcium, 50 mg/l et un magnésium à 0,5 mmol/l.

Pendant la première semaine, la dose initiale de Ca CO₃ était fixée pour obtenir un contrôle satisfaisant de la phosphorémie.

Le UN ALPHA est injecté dans la fistule artério-veineuse, à la fin de chaque séance. La dose initiale est de 1 micro.g/séance.

Les semaines suivantes, selon les résultats de la calcémie et de la phosphorémie, les doses de Ca CO₃ seront diminuées ou augmentées par palier de 1,5 g de calcium élément par jour, la même posologie étant prescrite tous les jours de la semaine.

De même, les doses de UN ALPHA OH D3 I.V. seront diminuées ou augmentées par palier de 3 micro.g par semaine (c'est-à-dire de 1 micro.g par séance). La même posologie étant prescrite pour les 3 séances de la semaine.

D) La surveillance du protocole

Elle se basa essentiellement sur le contrôle biologique

- Hebdomadaire du calcium, phosphore, protides, C/C

- Mensuel par le dosage de P.T.H., phosphatases alcalines, par le dosage du iono du bain de dialyse.

- Avant le début du traitement et chaque mois étaient prélevés 2 tubes secs. Le sérum était centrifugé et gardé au congélateur avant acheminement vers le laboratoire central (laboratoire LEO) pour dosage du 25 O.H. D3 de la P.T.H., de la G.L.A. protéine...

3° RÉSULTATS DE CETTE ÉTUDE DU UN ALPHA I.V.

- La calcémie est restée stable.

- Les doses utilisées de UN ALPHA par semaine étaient comprises entre 3 et 9 mcg par semaine.

- Les résultats furent très bon. La P.T.H. a rapidement baissé, de valeur très haute pour revenir à une valeur quasi normale au bout de 24 semaines, sans que nous ayons eu d'hypercalcémie significative.

Témoin de cette amélioration de l'hyperparathyroïdie, la P.T.H. diminuée, mais les phosphatases alcalines diminuées également.

Ainsi donc, la vitamine D par voie I.V. est un excellent traitement de l'hyperpa-

rathyroïdie secondaire sévère de l'insuffisance rénale chronique, évitant le recours éventuel à la chirurgie.

Enfin, à noter qu'aucun effet secondaire n'a été décrit par le patient avec une excellente tolérance locale.

V - EXPÉRIENCE ACTUELLE DU UN ALPHA I.V. DANS NOTRE CENTRE

Depuis que le UN ALPHA injectable I.V. est commercialisé (Novembre 1991), nous avons prescrit ce traitement pour 5 de nos patients.

L'indication était bien entendu l'hyperparathyroïdie.

Citons le cas particulier de 3 d'entre eux

- Melle M., 32 ans, dialysée depuis 1974 pour néphropathie par reflux, avec un court intermède en 1981 de transplantation rénale accompagnée de troubles psychiatriques favorisés par la corticothérapie.

Après la reprise de ses dialyses, survenue d'une hyperparathyroïdie, non contrôlable médicalement, conduisant en décembre 1988 à une parathyroïdectomie sub totale (confirmée histologiquement par la biopsie osseuse, la P.T.H. étant retrouvée à 670).

Malheureusement, ce geste opératoire ne fut pas suffisant; rapidement, après une courte période de normalisation, de nouveau l'hyperpara s'installe. Le dosage de P.T.H., à cette époque, est de 1.125 avec des phosphatases alcalines à 1.188.

Au vu d'une publication témoignant de l'efficacité du UN ALPHA injectable dans le traitement de l'ostéodystrophie rénale, nous contactons le laboratoire LEO qui accepta gracieusement de nous procurer ce traitement (et ce, avant la mise en place du protocole).

Pour cette patiente, les phosphatases alcalines sont revenues quasiment dans les limites de la normale, à savoir : de 1.100, elles sont lors de notre dernier contrôle, à 175.

- Mr A., autre patient qui présentait une hyperparathyroïdie sévère. Comme cela avait été proposé un temps, la parathyroïdectomie totale

fut suivie d'une réimplantation de fragments de parathyroïdes au niveau de l'avant-bras. Ultérieurement, l'hyperparathyroïdie réapparaissait. Une intervention fut réalisée au niveau de l'avant-bras. Malgré cette reprise chirurgicale, les signes de l'hyperparathyroïdie persistaient : bonne indication du traitement par le UN ALPHA I.V.

- Enfin, Mr W., jeune homme de 18 ans, actuellement scolarisé, qui est dialysé 3 fois par semaine de nuit pour lui permettre de poursuivre ses études.

Le bilan régulier nous montre une hyperparathyroïdie confirmée par la biopsie osseuse. Pour éviter toute perturbation dans ses activités scolaires, et/ou le refus du patient pour l'intervention sur les parathyroïdes, ce traitement par UN ALPHA est une méthode que l'on peut considérer comme idéale.

D'un point de vue infirmier, on peut remarquer :

- L'intérêt majeur d'éviter des hospitalisations pour intervention chirurgicale chez des patients déjà hypermédicalisés.
- La parfaite tolérance de ce traitement qui se fait toutefois au prix d'une nécessaire adhésion à la prise régulière du Ca CO₃. En effet, nous arrivons parfois à des doses de Ca CO₃ très fortes; ainsi, une de nos patientes doit, pour être bien équilibrée, absorber 6 sachets de calcidia par jour.
- Il paraît souhaitable que le personnel infirmier connaisse les grands mécanismes physiopathologiques de l'ostéodystrophie rénale. En effet, ceci permet :

- Une meilleure compréhension du traitement nous amenant à bien motiver les patients dans le suivi du traitement oral. Nous rappelons que le Ca CO₃ doit être pris en fin de repas pour chélater le phosphore alimentaire.
- De même cette bonne compréhension nous sensibilise au risque possible d'hypercalcémie que peut entraîner l'association du UN ALPHA injectable et du Ca CO₃ per os. L'attention du personnel infirmier est donc rendue

encore plus aiguë sur la nécessité d'une surveillance biologique hebdomadaire (calcium, phosphore, protides). Ce bilan permet de détecter rapidement les variations pathologiques de la calcémie et de la phosphorémie, le médecin modifiant la posologie du UN ALPHA injectable et du Ca CO₃ chaque semaine, en fonction des résultats.

- Le réflexe du contrôle du bain de dialyse avant le branchement est important : à savoir, bien connaître les formules de concentré pauvre en calcium.

VI - CONCLUSION

Pour conclure, le UN ALPHA injectable paraît un très bon traitement de l'ostéodystrophie.

Il faut savoir également que prochainement seront commercialisés de nouveaux dérivés de la vitamine D. Vous vous rappelez que la vitamine D avait des actions minérales mais également extraminérales. Au niveau de la peau, il existe des récepteurs au 1-25.

La vitamine D a également une action anti-proliférative. Elle freine la prolifération des cellules. Le psoriasis (500.000 personnes en France sont atteintes de cette affection) se caractérise par une prolifération des kératinocytes et surtout par une absence de maturation des cellules vers des cellules squameuses. Il est montré maintenant que des pommades avec ce nouveau dérivé vitaminique D, le calcipotriol, s'avèrent aussi efficaces que les pommades aux corticoïdes. On voit qu'effectivement, après 6 semaines de traitement, l'amélioration est quasiment identique chez les patients qui présentaient un psoriasis traité par corticoïdes (bétamétasol en pommade) ou par le calcipotriol (dérivé de la vitamine D).

On pourrait aller encore plus loin pour conclure et dire qu'actuellement de nouveaux dérivés vitaminiques D sont étudiés comme traitement anti-rejet dans la greffe du rein.

Ainsi, tout récemment lors d'un congrès, on a montré qu'un nouveau dérivé, le KH 1060, s'avérait aussi puissant que la ciclosporine pour éviter le rejet de greffe de peau chez la souris.

FICHE TYPE DE SURVEILLANCE BIOLOGIQUE ET THÉRAPEUTIQUE D'UN PATIENT SOUS UN ALFA IV

BAIN PAUVRE EN CA (A356)		Mme D.....
BIOLOGIE	DATE	TRAITEMENT
Calcium : 80 Phosphore : 58 Protides : 70 Phos. Alcal. : 291 PTH : 867	12 - 08 - 91 1 ^{ère} semaine	1 α : 1 Amp Ca CO ₃ : 4 sachets
Calcium : 87 Phosphore : 60 Protides : 68	19 - 08 - 91 2 ^{ème} semaine	1 α : 2 Amp Ca CO ₃ : 5 sachets
Calcium : 85 Phosphore : 47 Protides : 70	26 - 08 - 91 3 ^{ème} semaine	1 α : 3 Amp Ca CO ₃ : 6 sachets
Calcium : 114 Phosphore : 31 Protides : 72	02 - 09 - 91 4 ^{ème} semaine	1 α : 3 Amp Ca CO ₃ : 5 sachets
Calcium : 88 Phosphore : 69 Protides : 70 Phos. Alcal. : 170 PTH : 700	09 - 09 - 91 5 ^{ème} semaine	1 α : 3 Amp Ca CO ₃ : 6 sachets

AJUSTEMENT DE LA POSOLOGIE 1 α IV ET DE SELS ALCALINS DE CALCIUM EN FONCTION DE LA PHOSPHORÉMIE ET DE LA CALCÉMIE PRÉDIALYTIQUES.

