

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2013

N° 091

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES DE NEPHROLOGIE

par

Awena Le Fur

Née le 4 octobre 1984 à Nantes

Présentée et soutenue publiquement le *20 septembre 2013*

**ASSOCIATION ENTRE LE TAUX DE VITAMINE D ET LE DEVENIR DES
PATIENTS TRANSPLANTÉS RÉNAUX**

Président : Madame le Professeur Maryvonne HOURMANT

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jacques DANTAL

A Apolline,

ma fille chérie

REMERCIEMENTS

Madame le Professeur Maryvonne HOURMANT,

Merci pour votre enseignement et votre soutien durant ces années d'externat puis d'internat.

Monsieur le Professeur Jacques DANTAL,

Vous m'avez guidée tout au long de ce travail. Merci. J'espère ne pas vous avoir déçu.

Monsieur le Professeur Eric THERVET,

Vous me faites l'honneur de venir juger ce travail. Merci.

Monsieur le Professeur Bertrand CARIOU,

Vous avez guidé et marqué mes premiers pas d'interne. Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse.

Madame le Professeur Magali GIRAL,

Vous m'avez fait aimer faire la visite du service des transplantations. Merci pour votre « présence rassurante » dans le service.

Monsieur le Docteur Damien MASSON,

Ce travail n'aurait pas pu avoir lieu sans votre aide. Merci.

A Katy LAUNAY, Marie-Cécile FOURNIER et Florence GILLAIZEAU,

Merci pour votre travail, vos explications biostatistiques, votre disponibilité et votre gentillesse.

A Messieurs Gérard BIR et Marc BORRO qui ont permis la réalisation des dosages de vitamine D.

A Monsieur le Professeur Fadi FAKHOURI,

Votre culture médicale est un exemple pour moi. Merci d'avoir choisi de venir à Nantes (et d'y rester).

A Monsieur le Professeur Gilles BLANCHO,

Merci pour votre enseignement toujours marquant et multidisciplinaire, tant néphrologique, immunologique que linguistique ou dactylographique.

A Monsieur le Docteur Diego CANTAROVITCH,

Merci pour votre expérience pancréatique et votre verbe acéré, qui a égaillé de nombreuses visites et gardes.

A Madame le Professeur Catherine DELCROIX, Monsieur le Docteur Frédéric LAVAINNE, Mesdames les Docteurs Aurélie MEURETTE et Marie LINO,

Merci pour votre enseignement et votre sympathie.

A mes chefs de cliniques Claire GARANDEAU, Grégoire COUV RAT DESVERGNES, Maxime TOUZOT, Alexandre DUFFAY et Odette CARCELES.

Vous m'avez tous beaucoup appris (et souvent fait rire). Merci.

A l'équipe de Néphrologie du CHU de Nantes, en particulier à Jean-Luc, Marie-Françoise et Magalie et à tous mes co-internes.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
- AVC : Accident Vasculaire Cérébral
- BCC : Carcinome Baso Cellulaire
- CNI : Inhibiteurs de la Calcineurine
- CMV : Cytomegalovirus
- DBP : Vitamin D Binding Protein
- EGF : Endothélial Growth Factor
- FGF 23 : Fibroblast Growth Factor 23
- HDL : High Density Lipoprotein
- HLA : Human Like Antigen
- HTA : Hypertension artérielle
- IL : Interleukine
- IMC : Indice de Masse Corporelle
- NMSC : Non Melanoma Skin Cancer
- NODAT : New Onset Diabetes After Transplantation
- PTH : Parathormone
- PTLN : Post Transplant Lymphoma Disorder
- PRA : Panel Reactive Antibody
- SCC : Carcinome Spino Cellulaire
- TLR : Toll Like Receptor
- mTOR : Mammalian Target Of Rapamycin
- UVB : Radiations Ultra Violettes de type B
- VDRE : Vitamin D Response Element
- VDR KO : Vitamin D Receptor Knock out
- VHC : Virus de l'hépatite C
- VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
- 25(OH)vitD : 25 hydroxycholècalciferol , vitamine D

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	p.10
I- GÉNÉRALITÉS	p.11
1- MÉTABOLISME DE LA VITAMINE D	p.11
1.1 Transformation en métabolite biologiquement actif.....	p.11
1.2 Effets génomiques.....	p.13
1.3 Effets non génomiques.....	p.15
2- LE SIGNAL CALCITRIOL DÉPENDANT	p.16
2.1 Remobilisation calcique et programmation des progéniteurs osseux.....	p.16
2.2 Absorption digestive phospho-calcique.....	p.17
2.3 Ré absorption tubulaire phospho-calcique.....	p.17
2.4 Détoxification colique des xénobiotiques.....	p.18
2.5 Régulation du métabolisme glucidique.....	p.18
2.6 Différentiation kératinocytaire et carcinogénèse cutanée.....	p.18
2.7 Immunomodulation.....	p.21
2.8 Inhibition du système Rénine-Angiotensine.....	p.22
2.9 Dysfonction endothéliale.....	p.22
3- DÉFINITIONS	p.23
3.1 Le statut vitaminiq ue D.....	p.23
3.2 Le dosage de la vitamine D.....	p.23
4- RÔLE DE LA VITAMINE D EN CLINIQUE	p.24
4.1 Le diabète de type 2.....	p.24
4.2 Les cancers.....	p.24
4.3 HTA et les événements cardio-vasculaires.....	p.25
4.4 Protéinurie et néphroprotection.....	p.25
4.5 Pathologies auto-immunes.....	p.25
4.6 Infections.....	p.26
5- Le NODAT et les NMSC	p.26
5.1 Le NODAT.....	p.26
5.2 Les NMSC.....	p.28
II- PATIENTS ET MÉTHODES	p. 30
1- CRITÈRES D'INCLUSION	p.30
2- CRITÈRES D'EXCLUSION	p.30
3- PARAMÈTRES ÉTUDIÉS	p.30
3.1 Définitions des événements.....	p.30
3.2 Facteurs de confusion potentiels.....	p.31
3.3 Dosage de 25(OH)VitD sérique.....	p.31
4- ANALYSE STATISTIQUE	p.32
4.1 Analyse descriptive	p.32
4.2 Analyses de survie univariées.....	p.32
4.3 Modèles de Cox.....	p.32

III-	RÉSULTATS.....	p.34
1-	ANALYSE DESCRIPTIVE GLOBALE.....	p.34
	1.1 Les caractéristiques générales de la population	p.34
	1.2 Les caractéristiques générales de la transplantation.....	p.35
	1.3 Les caractéristiques générales du statut vitaminique D	p.36
	1.4 Les caractéristiques des complications post transplantation	p.37
2-	CARACTÉRISTIQUES SELON LE TAUX DE VITAMINE D.....	p.39
3-	ECHECS DE GREFFE.....	p.41
	3.1 Analyses de Survie	p.41
	3.2 Modèles de Cox	p.42
4-	NODAT	p.44
	4.1 Analyses de survie	p.44
	4.2 Modèles de Cox	p.45
5-	TOUS CANCERS	p.47
	5.1 Analyses de survie	p.47
	5.2 Modèles de Cox.....	p.50
6-	NMSC	p.49
	6.1 Analyses de survie.....	p.49
	6.2 Modèles de Cox.....	p.50
IV-	DISCUSSION.....	p.51
	CONCLUSION	p.61
	ANNEXES	p.62
	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	p.68

INTRODUCTION

Il y a un siècle, deux chercheurs anglais découvraient l'existence de la vitamine D dans l'huile de foie de morue. Depuis, les progrès réalisés en science fondamentale ont permis la synthèse de la vitamine D en 1952, récompensée par un prix Nobel, puis la compréhension de son métabolisme et de son mode d'action avec l'identification de son récepteur nucléaire en 1969, et la publication d'une carte de son activité à l'échelle du génome en 2010. En plus de ses effets osseux, la vitamine D exerce des effets extra osseux multiples en régulant notamment plus de 300 gènes.

En particulier, les modèles cellulaires et animaux ont démontré que la vitamine D intervient dans la régulation du métabolisme glucidique, en agissant à la fois sur l'insulinosécrétion et sur l'insulinorésistance périphérique. Les études observationnelles menées dans la population générale ont d'ailleurs confirmé la relation entre l'insuffisance en vitamine D et l'incidence du diabète de type 2. Le déficit en vitamine D est particulièrement fréquent dans certaines populations comme les sujets insuffisants rénaux chroniques⁽¹⁾. Ceci s'explique par une moindre exposition solaire, un régime alimentaire appauvri en vitamine D mais aussi une production cutanée moins efficace à l'instar des personnes âgées de plus de 70 ans et une diminution de l'activité de la 25-hydroxylase hépatique liée à l'urémie⁽²⁾. Le diabète de novo (NODAT) est l'une des complications les plus fréquentes de la transplantation rénale, qui altère la survie des patients⁽³⁾ et dont la physiopathologie ressemble à celle du diabète de type 2. L'objectif principal de cette étude est donc d'étudier l'association entre le taux de vitamine D sérique, fréquemment dosé chez les sujets insuffisants rénaux chroniques, et le risque de survenue d'un NODAT dans la première année suivant une première transplantation rénale.

Nous nous sommes également intéressés aux cancers cutanés épithéliaux (ou NMSC), qui représentent une autre complication très fréquente de la transplantation⁽⁴⁾ et qui requièrent une surveillance dermatologique rigoureuse. La vitamine D exerce un effet antiprolifératif et pro différenciant sur le kératinocyte, mais sa synthèse dépend en grande partie de l'exposition cutanée aux UVB, qui sont carcinogènes. L'objectif secondaire de notre étude est donc d'étudier l'association entre le taux de vitamine D au moment de la transplantation et le risque de survenue d'un NMSC.

Enfin, nous avons étudié l'association entre le taux de vitamine D au moment de la transplantation et la survie des patients et des greffons.

I- GÉNÉRALITÉS

1- MÉTABOLISME DE LA VITAMINE D

1.1. TRANSFORMATION EN METABOLITE BIOLOGIQUEMENT ACTIF

La vitamine D totale (calciférol) se compose de deux substances liposolubles: la vitamine D2 (ergocalciférol, forme végétale) et la vitamine D3 (cholécalficérol, forme animale).

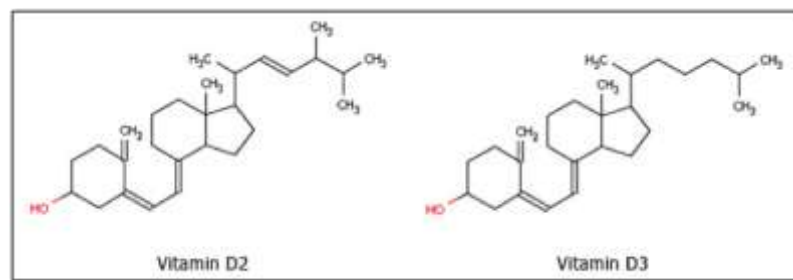


Figure n°1 : Structure biochimique de la vitamine D2 et de la vitamine D3

La forme circulante principale est la vitamine D3, dont la production est essentiellement endogène : 90% du taux de vitamine D3 total résulte de la transformation du 7-déhydrocholestérol cutané sous l'influence des rayons UVB et 10% proviennent des apports exogènes alimentaires.

Du fait de son caractère hydrophobe, la vitamine D est transportée sous forme liée à une protéine de 458 acides aminés, la DBP (vitamin D Binding Protein). En condition physiologique, la concentration plasmatique de DBP est 20 fois plus importante que celle de la vitamine D et ses métabolites.

C'est le calcitriol (1,25(OH)VitD) qui constitue la forme biologiquement active et résulte d'une double hydroxylation de la vitamine D native :

- La première hydroxylation a lieu en position 25 dans le foie par la 25-hydroxylase dont l'activité est peu régulée.
- La seconde hydroxylation a lieu en position 1 dans le rein, grâce à une enzyme appartenant à la famille des cytochromes : la 1 α hydroxylase, codée par le gène CYP27B1. La vitamine D liée aux DBP est endocytée au niveau du tube contourné proximal par l'intermédiaire d'une protéine transmembranaire, la mégaline puis hydroxylée en position 1 pour former la 1,25(OH)₂vitamine D.

Contrairement à l'hydroxylation hépatique, l'activité de 1 α hydroxylase est finement régulée par les hormones du métabolisme phospho calcique : la PTH et le FGF 23.

Tout comme la vitamine D native, le calcitriol est transporté sous forme liée aux DBP jusqu'aux tissus cibles. La biodisponibilité du calcitriol dépend donc en partie des DBP, dont le polymorphisme génétique s'associe à des propriétés fonctionnelles différentes⁽⁵⁾. Lorsque l'effet biologique a été suffisant, l'enzyme 24-hydroxylase, codée par le gène CYP24A1, catalyse le calcitriol en 24,25(OH)₂D, un métabolite hydrosoluble excrété par les reins.

De nombreux types cellulaires expriment le gène CYP27B1 et expriment la 1 α -hydroxylase dans leurs mitochondries. Alors que le calcitriol synthétisé par le rein exerce une activité endocrine dont la régulation dépend de signaux phosphocalciques, le calcitriol produit par les sites extra rénaux exerce une activité autocrine, paracrine et intracrine dont la régulation dépend de stimuli cytokiniques (notamment par le TNF α et l'IFN γ).

Le transfert intra cellulaire du calcitriol est assuré par transport actif et passif transmembranaire. Une fois dans la cellule, le calcitriol se lie à nouveau à des DBP intracellulaires. Enfin, le calcitriol agit au niveau génomique par l'intermédiaire de son récepteur nucléaire (VDR), et active des voies de transductions cellulaires et des canaux ioniques.

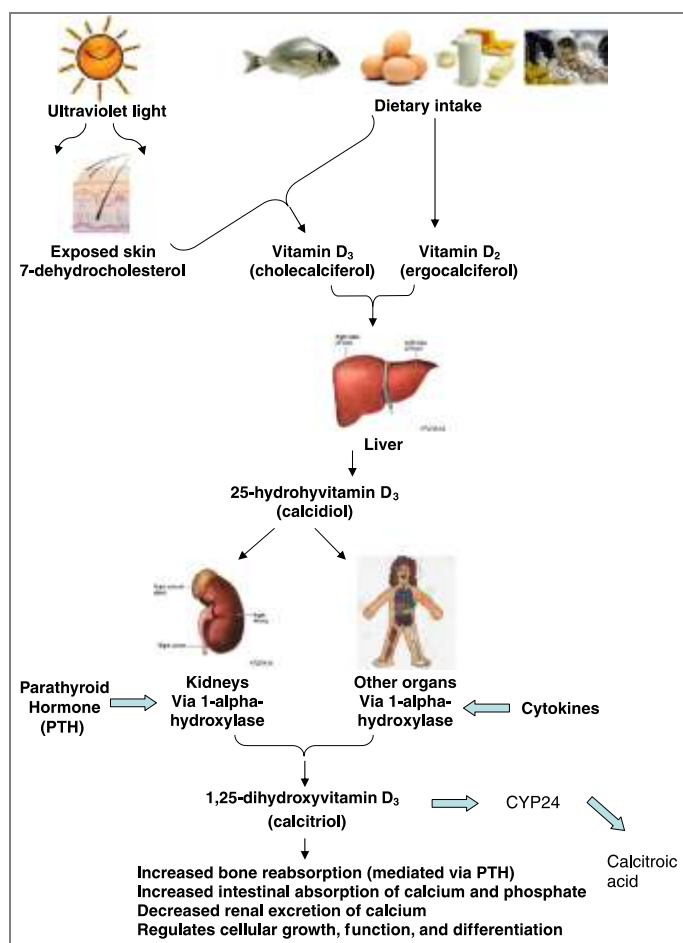


Figure n°2 : Métabolisme de la vitamine D⁽⁶⁾

1-2 EFFETS GÉNOMIQUES

- Structure du VDR

Le VDR (Vitamin D Receptor) appartient à la superfamille des récepteurs nucléaires et possède d'ailleurs des séquences communes avec le récepteur à la TSH. Il s'agit d'une protéine de petite taille (100 KDa) et de topographie ubiquitaire.

Le VDR se compose de deux domaines : le domaine liant l'ADN et le domaine liant le ligand. Le domaine liant le ligand est lui-même composé de trois parties : une interface de dimérisation avec le récepteur X des rétinoïdes, une zone de fonction inconnue et une région d'activation transcriptionnelle ligand dépendante (ou AF-2).

Le polymorphisme du VDR a été décrit pour plusieurs allèles : FokI, ApaI, BsmI, et TapI, qui sont associés aux cancers ovariens et pulmonaires, aux maladies auto-immunes (notamment le lupus), aux infections (notamment la tuberculose) ou encore au syndrome métabolique et aux complications cardio-vasculaires.

Il existe également un syndrome génétique lié à une mutation inactivatrice du VDR (HVDRR ou Hereditary vitamin D resistant rickets) autosomique récessif qui associe un rachitisme, une hypocalcémie et une alopecie.

- Localisations du VDR

Les VDR ont été identifiés pour la première fois dans l'os en 1981, puis plusieurs équipes les ont observés dans de nombreux tissus n'intervenant pas dans l'homéostasie phospho calcique^{(7), (8)}. Au niveau cellulaire, le VDR se situe essentiellement dans le cytoplasme, et en quantité moins importante au niveau membranaire et péri nucléaire⁽⁹⁾.

- Topographies « calciques »

Les VDR ont été identifiés dans le tube digestif (intestin grêle et côlon), dans le rein (tube contourné distal, tube collecteur, macula densa et podocytes^{(10),(11)}), dans l'os (ostéoblastes et ostéocytes) et dans les cellules épithéliales de la glande parathyroïde.

- Topographies « non calciques »

Les VDR ont été identifiés dans les cellules β pancréatiques⁽¹²⁾, dans les kératinocytes, mais aussi sur les cellules immunitaires⁽¹³⁾.

De nombreux VDR ont été mis en évidence dans les cellules épithéliales bronchiques,

mais n'ont pas été identifiés dans les cellules alvéolaires ⁽⁷⁾.

Les glandes prostatique et mammaires sont également riches en VDR, particulièrement dans les cellules sécrétoires prostatiques, où leur nombre augmente avec l'âge⁽¹⁴⁾. Dans les glandes mammaires, le nombre de VDR augmente au cours de la grossesse et de l'allaitement ⁽¹⁵⁾.

Table 1
Distribution of VDR in normal tissues/cells.

Organ/tissue	Expression level	Cell types
<i>Digestive system</i>		
Small intestine	+++++++	Epithelium
Large intestine	+++++	Epithelium
Liver	–	
Pancreas	+++	Epithelium
<i>Kidney</i>		
Distal tubule	+++++	Epithelium
Proximal tubule	++	Epithelium
Glomerular podocytes	+	Podocytes
<i>Respiratory system</i>		
Lung alveolar cells	–	
Bronchus	++++	Epithelium
<i>Bone</i>		
Osteoblasts	++++	Osteoblasts
Chondrocytes	+	Chondrocytes
<i>Muscle system</i>		
	–	
<i>Immune system</i>		
Thymus	++++	Epithelium
Spleen/lymph node	++	Monocyte/macrophage/T-cell
<i>Endocrine system</i>		
Thyroid	–	
Parathyroid	+++++	Epithelium
Pituitary gland	+++	Epithelium
Adrenal gland	–	
<i>Brain</i>		
Cerebrum	– ?	
Cerebellum	– ?	
Spinal cord	– ?	
<i>Reproductive system</i>		
Testis	++	Germ cells
Prostate gland	++++	Epithelium
Mammary gland	++++	Epithelium

? – Not completely defined.

Figure n°3 : Topographie des VDR⁽⁷⁾

- Dimérisation VDR- RXR et enchâssement à l'ADN cible

La liaison du calcitriol au VDR induit un changement conformationnel et une dimérisation avec le récepteur Retinoïc X (récepteur à la vitamine A, RXR). Cette dimérisation avec le RXR permet alors au complexe de former une structure en « doigt de zinc » et de s'enchâsser dans une séquence particulière d'ADN appelée VDRE (Vitamin D Response element). La structure complète de ce complexe a été observée très récemment en trois dimensions en cryomicroscopie électronique par une équipe française⁽¹⁶⁾. Enfin, cette liaison du calcitriol au VDR induit également une modification conformationnelle de la partie AF-2, qui permet alors le recrutement de co régulateurs (activateurs ou répresseurs).

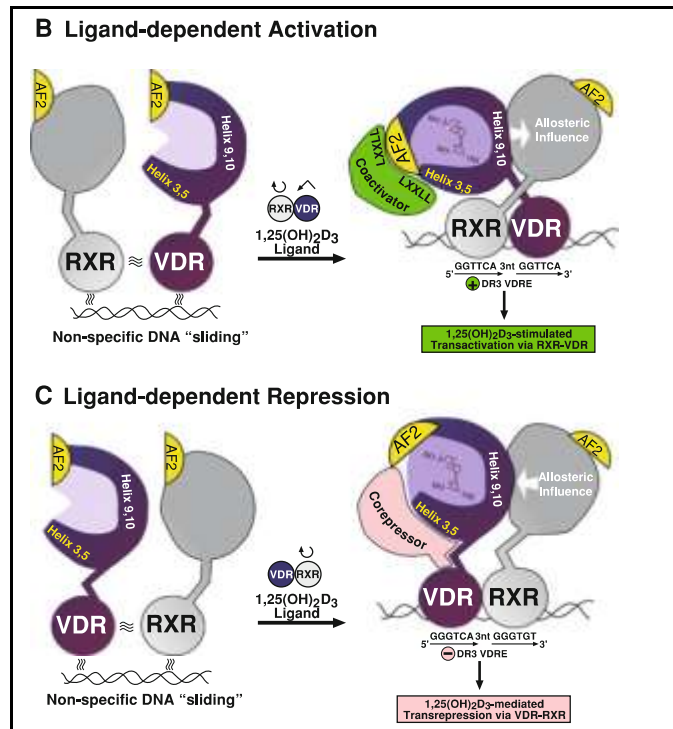


Figure n°4 : Dimérisation VDR-RXR et le recrutement de co régulateurs⁽¹⁷⁾

1-3 EFFETS NON GÉNOMIQUES

Le signal VDR active des voies de signalisations cellulaires comme la voie de la protéine Kinase C⁽¹⁸⁾ ou la voie AMPc⁽¹⁹⁾. Le calcitriol se lie ainsi à des protéines membranaires mal identifiées (incluant probablement des variants du VDR) et induit des réactions enzymatiques avec activation des kinases et modifications des flux calciques dans les tissus concernés.

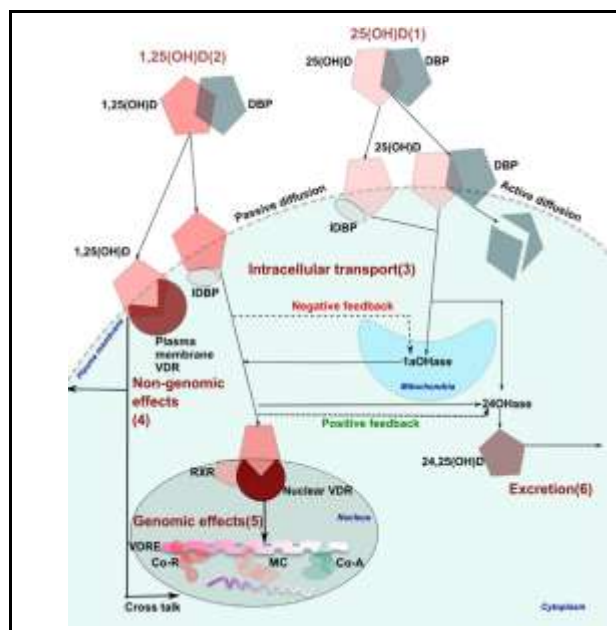


Figure n°5 : Effets génomiques et non génomiques du calcitriol⁽²⁰⁾

2- LE SIGNAL CALCITRIOL DÉPENDANT

2-1 REMOBILISATION CALCIQUE ET PROGRAMMATION DES PROGENITEURS OSSEUX

La carence en vitamine D entraîne un défaut de minéralisation osseuse (le rachitisme chez l'enfant et l'ostéomalacie chez l'adulte). Cette ostéopénie est liée, d'une part, à la diminution de l'absorption digestive et rénale de calcium et de phosphate entraînant une résorption osseuse pour maintenir l'homéostasie phospho calcique. D'autre part, le calcitriol exerce une action auto et paracrine sur les ostéocytes, qui produisent l'enzyme 1- α -hydroxylase et expriment le VDR.

La calcitriol exerce une action anabolisante et catabolisante sur les ostéoblastes, selon leur stade de différenciation et la concentration locale de calcitriol^{(21),(22),(23)}. En effet, le calcitriol régule la transcription de plusieurs protéines impliquées dans la différenciation de l'ostéoblaste, comme l'ostéopontine ou l'ostéocalcine⁽⁵⁰⁾ et module l'activité ostéoclastique en régulant la voie RANK-RANKL⁽²⁴⁾.

Enfin, le signal VDR exerce un effet indirect sur le métabolisme osseux en stimulant la sécrétion de FGF 23, produite par les ostéocytes⁽²⁵⁾. Le FGF23 circule sous forme active et sous forme inactive puis inhibe la réabsorption tubulaire de phosphate et la synthèse rénale de 1- α -hydroxylase par l'intermédiaire de son corécepteur Klotho. Ainsi, une supplémentation orale par 300 000 UI d'ergocalciférol chez des patients déficitaires ou insuffisants en vitamine D augmente les taux de calcitriol et de FGF23 circulants⁽²⁶⁾

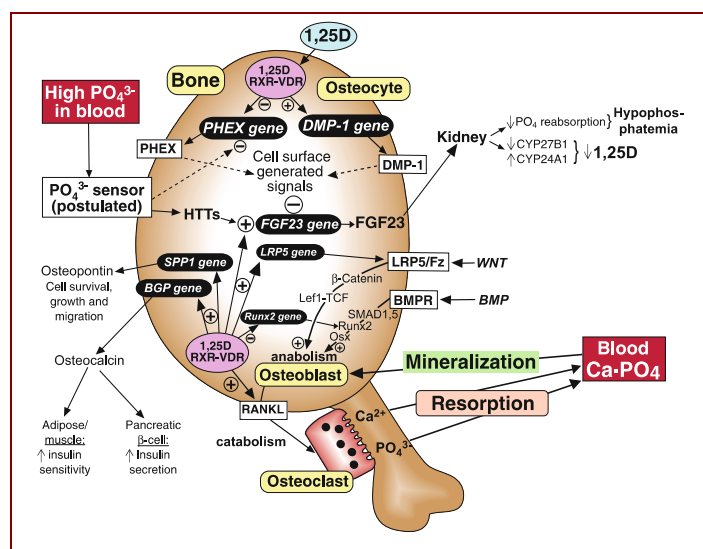


Figure n°6 : Effets osseux du calcitriol⁽²⁷⁾

2-2 ABSORPTION DIGESTIVE PHOSPHO CALCIQUE

En situation normocalcémique, l'absorption digestive du calcium se fait par transport passif paracellulaire non saturable, tandis qu'en situation d'hypocalcémie l'absorption se fait également par transport actif transcellulaire saturable⁽²⁸⁾.

Le signal VDR régule la transcription des gènes codant pour trois protéines essentielles au transport actif calcique: un canal calcique épithélial situé sur la bordure en brosse de l'entérocyte codé par le gène TRPV6, une protéine de transport cytosolique du calcium (calbindin D9k) codée par le gène CaBP9K, et une pompe ATP dépendante basolatérale codée par le gène ATP2B1.

Le calcitriol facilite également l'absorption digestive active du phosphate en régulant le gène NPT2b, mais en situation physiologique les apports alimentaires de phosphate suffisent pour une absorption para cellulaire passive.

2-3 RÉ ABSORPTION TUBULAIRE PHOSPHO CALCIQUE

Au niveau du tube contourné proximal, le signal VDR régule la transcription des gènes codant pour les transporteurs NPT2a et NPT2c, qui assurent la réabsorption du phosphate. Au niveau du tube contourné distal, le signal VDR régule la transcription des gènes codant pour le canal calcique TRPV5 et de Klotho, le corécepteur au FGF23⁽²⁹⁾. Le calcitriol potentialise ainsi l'effet de FGF23 dans le rein et favorise les effets bénéfiques liés à la forme sécrétée de Klotho⁽³⁰⁾. Les données récentes montrent que la forme soluble de Klotho (résultant d'un clivage du domaine extra membranaire du récepteur) augmente la réabsorption du calcium au niveau du tube contourné distal et l'excrétion de phosphate au niveau du tube contourné proximal. Ainsi, l'administration de vitamine D active ou inactive à des doses thérapeutiques usuelles dans un modèle de souris insuffisantes rénales avec d'importantes calcifications vasculaires (régime hyper phosphaté) augmente les taux plasmatiques et urinaires de Klotho et améliore les lésions de médiacalcosse aortique⁽³¹⁾.

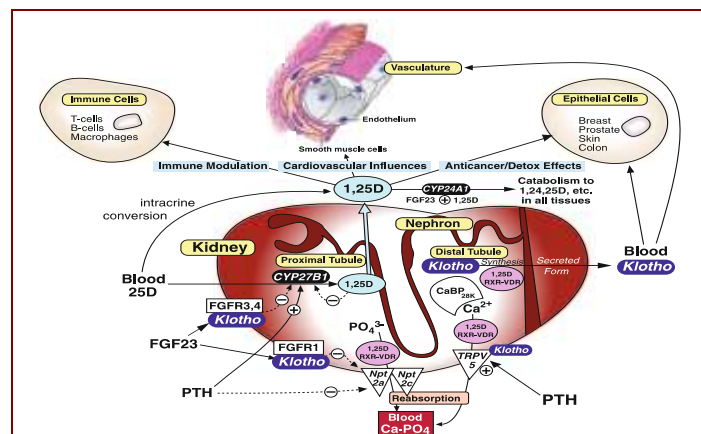


Figure n°7 : effets du calcitriol sur le rein⁽²⁷⁾

2-4 DÉTOXIFICATION COLIQUE DES XÉNOBIOTIQUES

Le calcitriol lié au VDR régule la transcription du gène CYP3A4, qui intervient dans la détoxification de l'acide lithocholique, acide biliaire secondaire carcinogène produit par la flore bactérienne digestive⁽⁵²⁾.

2-5 RÉGULATION DU MÉTABOLISME GLUCIDIQUE

Dès les années 1980, une étude rapportait une altération de l'insulinosécrétion chez les rats carencés en vitamine D par rapport aux rats non carencés⁽⁵⁸⁾. Plusieurs études publiées dans les années 2000 ont permis de préciser le mécanisme d'action du calcitriol, qui agit à la fois sur l'insulinosécrétion et sur la sensibilité périphérique à l'insuline.

- Régulation de l'insulinosécrétion

Le calcitriol exerce un effet direct par action autocrine et paracrine sur l'insulinosécrétion par les mécanismes suivants:

- les cellules β de Langerhans humaines expriment la 1- α -hydroxylase⁽³²⁾
- Les cellules β de Langerhans humaines expriment le VDR⁽³³⁾
- La vitamine D agit sur l'insulinosécrétion via le signal VDR : l'insulinosécrétion diminue chez les souris transgéniques avec un VDR non fonctionnel (VDR KO) recevant une charge glucosée⁽³⁴⁾.
- Le signal VDR active la transcription du gène humain de l'insuline⁽³⁴⁾
- Le promoteur du gène humain à l'insuline exprime VDRE⁽³³⁾

En plus de son action génomique, le calcitriol facilite l'insulinosécrétion en augmentant la concentration de calcium intra cellulaire^{(33),(35)}.

- Régulation de la sensibilité périphérique à l'insuline

- Le nombre de récepteurs à l'insuline et le transport du glucose augmentent sur les cultures de promonocytes humains traités par calcitriol, en rapport avec l'activation du promoteur du gène codant pour le récepteur à l'insuline^{(36),(37)}
- Les VDR ont été identifiés sur le muscle squelettique et les adipocytes humains^{(38),(39)}
- La vitamine D régule le métabolisme des acides gras dans les muscles squelettiques et le tissu adipeux⁽⁴⁰⁾.

2-6 DIFFÉRENTIATION KÉRATINOCYTAIRE ET CARCINOGENÈSE CUTANÉE

Les VDR ont été identifiés sur les kératinocytes et les cellules basales et squameuses des carcinomes épidermoïdes⁽⁴¹⁾. Le calcitriol y exerce une action auto/paracrine, puisque les kératinocytes

produisent la 1- α -hydroxylase sous l'influence de signaux cytokiniques, comme l'IFN γ et le TNF⁽⁴²⁾.

Le calcitriol exerce un effet antiprolifératif et pro différenciant sur les kératinocytes, grâce au recrutement de co-régulateurs qui interviennent selon le stade de maturation du kératinocyte : dans les kératinocytes en phase de prolifération (couche basale), c'est le complexe DRIP (Vitamin D receptor interacting protein complex) qui intervient, tandis que dans les kératinocytes plus différenciés, c'est le complexe SRC (steroid receptor co activator). Les kératinocytes de souris ayant un VDR et des co-activateurs DRIP205 et SRC3 non fonctionnels prolifèrent, diminuent leur capacité d'apoptose ainsi que leurs marqueurs morphologiques et biologiques de différenciation⁽⁴³⁾. L'effet pro différenciant cellulaire résulte de l'activation de la transcription de gènes codant pour l'involucrine, la loricrine et la transglutaminase, qui sont nécessaires à la formation de la couche cornée.

De plus, le calcitriol exerce un effet indirect en activant la transcription des gènes codant pour le récepteur au calcium et la phospholipase C qui active la voie de signalisation IP3 grâce à l'augmentation de la concentration intracellulaire de calcium. La voie IP3 est indispensable à la différenciation du kératinocyte⁽⁴⁴⁾.

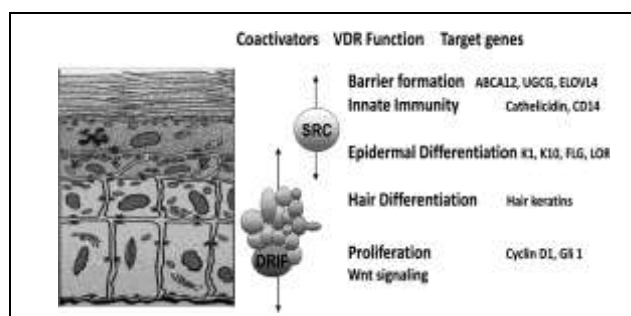


Figure n° 8 : Recrutement des co régulateurs selon le stade de différenciation du kératinocyte⁽⁴⁵⁾

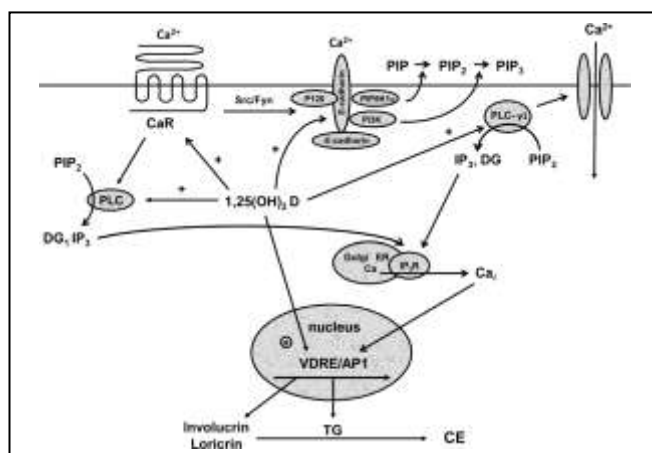


Figure n° 9 : Effets génomiques et non génomiques du calcitriol sur le kératinocyte⁽⁴⁵⁾

Enfin, le calcitriol régule la prolifération et la différenciation cellulaire en perturbant la balance entre c-myc et le répresseur transcriptionnel MAD/MXD1 : l'administration de calcitriol à doses supra physiologiques in vitro inhibe la transcription de c-myc et augmente celle de MXD1⁽⁴⁶⁾. Le calcitriol empêche la cellule de passer de la phase G1 à la phase S du cycle cellulaire en agissant sur les voies inhibitrices Kinases cyclines dépendantes, telles que p21 et p27.

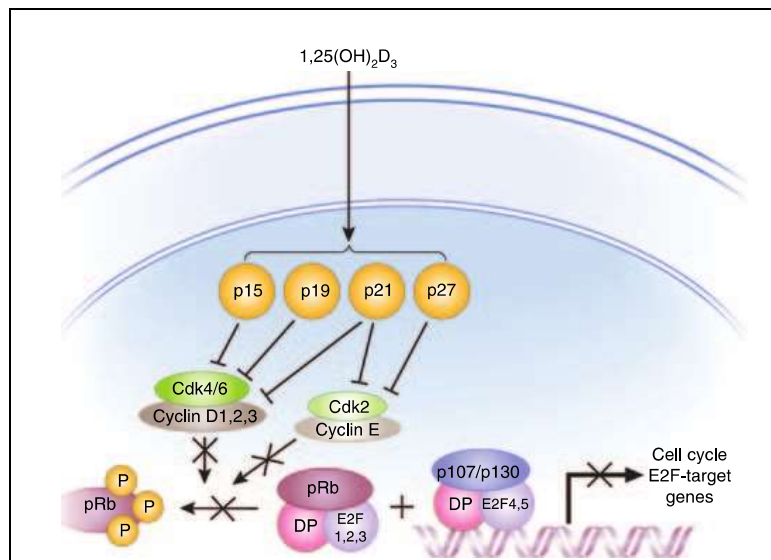


Figure n°10 : Effet du calcitriol sur les voies de signalisation du cycle cellulaire ⁽⁴⁷⁾

Le rôle du calcitriol dans la carcinogénèse cutanée a été étudié sur des modèles de souris transgéniques avec un VDR non fonctionnel (VDR KO) :

- Lorsque les souris VDR KO sont exposées à un agent carcinogène (DMBA), elles développent des tumeurs cutanées multiples, en particulier des SCC⁽⁴⁸⁾.
- Les tumeurs développées par les souris VDR KO présentent une surexpression de la voie de signalisation Hh (Hedgehog)⁽⁴⁹⁾, impliquée dans la survenue des BCC⁽⁵⁰⁾. L'administration de calcitriol sur des explants cutanés inhibe la voie Hh⁽⁵¹⁾.

Le calcitriol intervient également dans la réparation des lésions d'ADN induites par les UV⁽⁵²⁾. Les souris VDR KO exposées aux radiations UV présentent des lésions plus précoces de l'ADN que les souris du groupe contrôle⁽⁵³⁾. Plusieurs équipes ont ainsi montré que l'application topique de calcitriol protège la peau des lésions d'ADN induites par les radiations ionisantes⁽⁵⁴⁾. L'effet photo protecteur du calcitriol pourrait néanmoins disparaître lorsque la dose d'UVB reçue est trop importante⁽⁵⁵⁾.

2-7 IMMUNOMODULATION

Les VDR ont été identifiés sur les cellules immunitaires dès les années 1980^{(56),(57)}.

- Immunité innée

Le VDR et la 1- α -hydroxylase sont constitutionnellement exprimés sur les cellules phagocytaires⁽⁵⁸⁾ et sont induits lors de l'activation de TLR1 et TLR2. En effet, l'activation de macrophages humains par un dérivé lipopeptidique de Mycobacterium Tuberculosis, entraîne une sur expression des VDR et de 1- α -hydroxylase. L'administration de calcitriol sur ces mêmes cultures cellulaires infectées stimule la production de cathelicidine, un peptide antimicrobien naturel jouant un rôle fondamental dans l'immunité innée⁽⁵⁹⁾. Par ailleurs, l'administration de calcitriol sur des cultures cellulaires de monocytes humains entraîne une prolifération monocyttaire et une production d'IL1^{(60),(61)}.

- Immunité adaptative

Le calcitriol inhibe la production de nombreuses cytokines pro inflammatoires : IL2⁽⁶¹⁾, IL 17, IL 22, IL 21, IFN γ ⁽⁶²⁾ et IL 17 et stimule la production de lymphocytes régulateurs (Foxp3+CTLA4+) et d'IL 10^{(63), (64), (65), (66), (67)}.

Ces données issues de modèles in vitro ont été confirmées chez l'Homme, dans une étude randomisée contre placebo qui a mis en évidence une augmentation du taux de lymphocytes T régulateurs circulants chez des adultes traités par vitamine D3 (140 000 UI/mois)⁽⁶⁸⁾.

Certaines études rapportent une inhibition sélective des lymphocytes Th1 et une promotion de la différenciation vers un profil Th2⁽⁶⁹⁾, mais ces résultats restent très discutés.

A l'échelle génomique, le signal VDR inhiberait les facteurs transcriptionnels NF κ B⁽⁷⁰⁾ et NFAT^{(71), (72)}.

Le calcitriol freine également la réponse humorale en inhibant la différenciation des précurseurs B circulants, la prolifération des lymphocytes B et la production d'immunoglobulines⁽⁷³⁾.

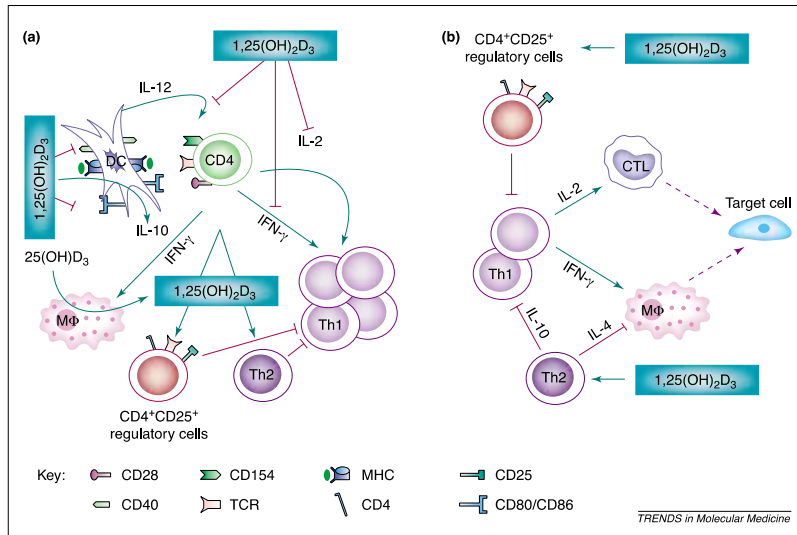


Figure n°11 : Immunomodulation conduite par le calcitriol⁽⁷⁴⁾

Les concentrations utilisées *in vitro* pour obtenir un effet anti inflammatoire sont largement supérieures aux taux de calcitriol circulant *in vivo*. La production paracrine et autocrine de calcitriol joue donc probablement un rôle fondamental dans cette immunomodulation.

2-8 INHIBITION DU SYSTEME RENINE ANGIOTENSINE

Les souris transgéniques VDR KO ont un taux d'aldostérone, de rénine et de plasminogène plasmatique et urinaire augmenté en l'absence d'hypocalcémie et d'hyperparathyroïdie⁽⁷⁵⁾.

Les modèles cellulaires ont montré que le calcitriol inhibe directement la transcription des gènes codant la rénine par un mécanisme VDR dépendant, mais également par d'autres voies de signalisation cellulaire comme la voie cAMP-PKA⁽⁷⁶⁾.

2-9 DYSFONCTION ENDOTHÉLIALE

Chez les sujets insuffisants en vitamine D, la fonction endothéliale estimée par mesure de FMD (flow mediated dilatation) est altérée par rapport aux sujets ayant un taux de vitamine D > 30 ng/mL et se corrige après substitution par 300 000UI/mois pendant 3 mois⁽⁷⁷⁾. Le calcitriol protège les cellules endothéliales humaines du stress oxydatif induit par H₂O₂. Le calcitriol intervient sur la genèse d'anions, la voie des caspases et la voie ERK⁽⁷⁸⁾, qui est l'une des voies de signalisation activée par la liaison de l'EGF (Endothelial Growth Factor) à son récepteur. D'autres part, les modèles *in vitro* ont montré que le calcitriol inhibe la prolifération des fibres musculaires lisses⁽⁷⁹⁾, indépendamment du récepteur à l'EGF.

3-DÉFINITIONS

3-1 STATUT VITAMINIQUE D

Le statut vitaminique D est évalué par la mesure de la concentration de 25(OH)vitD totale sérique (ou vitamine D), dont la demi-vie est de 3 semaines dans la population générale et atteint 2 mois chez les patients transplantés rénaux⁽⁸⁰⁾.

Les seuils plasmatiques définissant l'insuffisance, le déficit et la carence en vitamine D restent très discutés par les experts, du fait de l'absence de technique de dosage de référence.

Les seuils recommandés par la société d'endocrinologie⁽⁸¹⁾ et les KDIGO⁽¹³⁾ sont les mêmes:

- Taux de vitamine D < 10 ng/mL : carence
- Taux compris entre 10 et 20 ng/mL : déficit
- Taux compris entre 20 et 30 ng/mL : insuffisance

Le seuil ≥ 30 ng/mL définissant la normalité du taux de vitamine D correspond à la concentration de vitamine D en dessous de laquelle apparaissent les événements indésirables (notamment osseux) et les mécanismes d'adaptation comme l'augmentation de l'absorption intestinale de calcium et l'hyperparathyroïdie secondaire^{(82),(83)}. La diminution du risque fracturaire et du risque de chute⁽⁸⁴⁾ apparaissent lorsque les taux de vitamine D sont ≥ 30 ng/mL.

3-2 DOSAGE DE LA VITAMINE D

Il existe deux techniques pour doser la vitamine D sérique: les tests immunologiques et les méthodes séparatives associant la chromatographie liquide à la spectrométrie de masse. Les avantages et les limites de ces deux types de techniques sont très discutés dans la littérature. Les tests immunologiques sont adaptés à des activités importantes dans les plates formes techniques hospitalières. Les méthodes séparatives auraient des performances analytiques supérieures mais nécessitent un équipement coûteux et une expertise élevée. Ces différentes techniques sont soumises à un contrôle qualité externe, nommé le DEQAS (*the international Vitamin D external Quality Assesment Scheme*). Selon le dernier rapport du DEQAS, les performances diagnostiques se sont améliorées ces dernières années: le coefficient de variation inter laboratoire est ainsi passé de 32% en 1994 à 15% en 2009, pour des valeurs comprises entre 10 et 40 ng/ml (<http://www.deqas.org/>).

4-RÔLE DE LA VITAMINE D EN CLINIQUE

4-1 LE DIABÈTE DE TYPE 2

La plupart des études observationnelles retrouvent une relation inverse entre l'incidence du diabète de type 2 et le taux de vitamine D. Dans une méta analyse récente de 21 études prospectives, les auteurs retrouvent une augmentation continue du risque de développer un diabète de type 2 de 4% pour une diminution de 10 nmol/L du taux de vitamine D sérique⁽⁸⁵⁾. Certaines équipes se sont également intéressées au rôle du polymorphisme génétique du VDR dans la survenue du diabète de type 2, mais les données sont très hétérogènes. Le polymorphisme FokI serait le seul à être associé à un sur risque de diabète de type 2 et particulièrement chez les asiatiques⁽⁸⁶⁾.

Les résultats des études interventionnelles sont contradictoires, et les paramètres de surveillance glycémiques utilisés diffèrent selon les études. Les résultats des études menées dans la population générale avec la vitamine D native ne sont pas concluants. En revanche, certaines études menées chez les patients pré diabétiques ou diabétiques et utilisant des doses élevées de vitamine D rapportent une amélioration des paramètres glucidiques^{(87),(88),(89)}. Au contraire, l'administration de vitamine D ne modifie pas les paramètres glucidiques chez les sujets obèses^{(90),(91)}. Les études ayant utilisé du calcitriol n'ont pas retrouvé d'amélioration des paramètres glucidiques⁽⁹²⁾.

4-2 LES CANCERS

De nombreuses études rapportent une relation inverse entre le taux de vitamine D sérique et l'incidence des cancers, notamment le cancer du sein⁽⁹³⁾ et le cancer colo rectal⁽⁹⁴⁾. Les résultats sont divergents en ce qui concerne le cancer du pancréas⁽⁹⁵⁾, de la prostate^{(96),(97)} et du poumon⁽⁹⁸⁾. La majorité de ces études ont été menées sur de larges cohortes destinées à l'étude des facteurs environnementaux influençant la survenue de diverses pathologies (comme NHANES ou WHI par exemple). Elles utilisent souvent des scores cliniques (testés sur un échantillon de malades ayant eu un dosage de vitamine D) pour estimer le taux de vitamine D⁽⁹⁹⁾.

Certaines équipes ont étudié l'effet d'une supplémentation préventive en vitamine D, mais il s'agit d'analyses secondaires d'études randomisées menées sur des cohortes de femmes âgées : quelle que soit la dose de vitamine D administrée (100 000 UI/4semaines, 1100 IU par jour + calcium et 400IU + calcium), les résultats n'étaient pas significatifs⁽¹⁰⁰⁾.

En stratégie curative, plusieurs études de phase I s'intéressent à des associations de formes non hypercalcémiantes de calcitriol et de modulateurs du VDR avec des agents chimiothérapeutiques et/ou des corticoïdes.

4-3 HTA ET ÉVÉNEMENTS CARDIO VASCULAIRES

Plusieurs études prospectives américaines ont montré une augmentation de l'incidence de l'hypertension artérielle chez les patients insuffisants en vitamine D par rapport aux patients ayant un taux normal^{(101),(102)}. En revanche, les études interventionnelles utilisant 400 à 800 UI de vitamine D par jour et une supplémentation calcique ne sont pas concluantes^{(103),(104)}. Les taux de vitamine D < 30 ng/mL seraient également associés à une plus forte prévalence du syndrome métabolique⁽¹⁰⁵⁾.

Enfin, les études rapportent un lien significatif entre l'insuffisance en vitamine D et la survenue d'événements cardiovasculaires, notamment concernant le risque d'infarctus du myocarde qui est multiplié par 2 chez les patients carencés⁽¹⁰⁶⁾.

4-4 PROTÉINURIE ET NÉPHROPROTECTION

Le lien entre le déficit en vitamine D et l'incidence de la protéinurie n'a été prouvé que chez les sujets diabétiques : les patients diabétiques de type 2 macro albuminuriques ont un taux de vitamine D plus faible que les patients non protéinuriques⁽¹⁰⁷⁾.

Les études interventionnelles utilisant le paricalcitol (analogue de la vitamine D activée) rapportent une diminution de la protéinurie chez les patients insuffisants rénaux chroniques de stade 3-4⁽¹⁰⁸⁾ et chez les patients diabétiques de type 2⁽¹⁰⁹⁾.

L'effet anti protéinurique de la vitamine D résulte de plusieurs mécanismes : une action directe sur les protéines podocytaires (réduction de l'apoptose des podocytes^{(110),(111)} augmentation de l'expression de la néphrine⁽¹¹²⁾), une réduction de l'inflammation rénale⁽¹¹³⁾ et une inhibition du système rénine angiotensine . La DBP urinaire pourrait même constituer un marqueur de fibrose et d'inflammation rénale⁽¹¹⁴⁾.

4-5 PATHOLOGIES AUTO IMMUNES

Dans le lupus systémique, l'activité clinique de la maladie semble modestement corrélée au taux de vitamine D⁽¹¹⁵⁾.

De nombreuses études épidémiologiques rapportent un lien entre la sclérose en plaque et les apports en vitamine D ou le taux sérique de vitamine D⁽²⁰⁾, mais les études interventionnelles ne sont pas concluantes⁽¹¹⁶⁾.

Dans le diabète de type 1, les études ont montré qu'une carence en vitamine D dans le premier mois de vie augmente le risque de développer un diabète de type 1⁽¹¹⁷⁾.

Dans la polyarthrite rhumatoïde, le taux de vitamine D sérique était inversement corrélé au

score d'activité DAS28 (118).

4-6 INFECTIONS

Il existe une relation inverse entre l'incidence de survenue des cas de tuberculose au Royaume-Uni et l'ensoleillement⁽¹¹⁹⁾. Les études interventionnelles suggèrent un bénéfice clinique à associer de la vitamine D au traitement anti tuberculeux⁽¹²⁰⁾.

Les infections des voies respiratoires, notamment le virus de la grippe, semblent inversement corrélées au taux de vitamine D sérique et prévenues par une supplémentation vitaminique D à fortes doses (> 2000 UI/jour)^{(121),(122)}.

Le rôle de la vitamine D a également été étudié dans les infections VIH et VHC. Dans les modèles *in vitro*, la vitamine D exerce ainsi un effet anti VHC et améliore la réponse à l'interféron. Néanmoins, l'effet *in vivo* n'a pas été prouvé^{(123),(124)}. Les études rapportent une augmentation de l'incidence des événements classant SIDA chez les patients carencés en vitamine D⁽¹²⁵⁾ mais les études interventionnelles sont rares et peu concluantes⁽¹²⁶⁾.

5- Le NODAT et les NMSC

5-1 NODAT

- Epidémiologie

Le NODAT est une complication fréquente après une transplantation d'organe solide, dont l'incidence varie de 7 à 45% selon les études et selon les critères diagnostiques utilisés. Le NODAT est une complication précoce de la transplantation rénale, dont le délai médian de survenue est de 1,6 à 3 mois^{(127),(128)}. En plus des conséquences économiques, l'apparition d'un NODAT augmente le risque de perte du greffon de 60% et le risque de mortalité globale de 90%⁽¹²⁹⁾ en augmentant notamment l'incidence des complications cardio vasculaires après la transplantation. De la même manière, l'apparition d'une intolérance au glucose après la transplantation est également associée à une mortalité plus élevée⁽¹³⁰⁾.

- Définitions

Jusqu'en 2003, le diagnostic de NODAT reposait sur la nécessité d'une insulinothérapie et/ou d'un traitement antidiabétique pendant plus de 30 jours⁽³⁾.

Depuis, les recommandations formulées par l'ADA (*American Diabetes Association*)⁽³⁾ préconisent l'utilisation de la glycémie veineuse et du test d'hyperglycémie orale provoquée, et définissent les critères diagnostics suivants :

- Glycémie veineuse à jeun $\geq 1,26$ g/L (7 mM)
- Symptômes de diabète et glycémie veineuse mesurée au hasard ≥ 2 g/L (11,1mM)
- Glycémie veineuse ≥ 2 g/L 2 heures après une hyperglycémie orale provoquée (75g de glucose).

Le diagnostic de NODAT doit être confirmé par une seconde glycémie veineuse en cas d'hyperglycémie modérée ou en l'absence de décompensation métabolique.

Les recommandations précisent également les critères diagnostics de l'intolérance au glucose et de l'hyperglycémie à jeun :

- Glycémie veineuse à jeun comprise entre 1,1 g/L et 1,26g/L: hyperglycémie à jeun
- Glycémie veineuse 2 heures après test d'hyperglycémie orale provoquée comprise entre 1,4 et 2 g/L : intolérance au glucose.

- Physiopathologie

La physiopathologie du NODAT associe une diminution de l'insulinosécrétion et une augmentation de l'insulinorésistance périphérique.

Le risque de diabète augmente avec l'âge, le surpoids, les antécédents familiaux, la séropositivité VHC et l'origine ethnique (africain, latino, sud-asiatiques). De plus, les patients insuffisants rénaux chroniques présentent souvent une insulinorésistance périphérique liée à l'inflammation chronique provoquée par la dialyse et par la maladie initiale.

Au moment de la transplantation s'ajoutent de multiples facteurs diabétogènes. L'intervention chirurgicale induit ainsi un stress oxydatif et une stimulation adrénargique avec décharge cytokinique antagonisant l'insuline⁽¹³¹⁾. L'hyperglycémie va elle même induire un stress oxydatif sur les cellules β de Langerhans et altérer l'insulinosécrétion. De plus, la restauration d'une fonction rénale restaure le catabolisme de l'insuline⁽¹³²⁾ dont le taux plasmatique diminue. D'autres part, certaines classes de traitements immunosuppresseurs jouent un rôle majeur dans le développement du NODAT. Ainsi, la corticothérapie entraîne une insulinorésistance périphérique et une augmentation de la gluconéogenèse hépatique. Les CNI et les inhibiteurs mTOR également l'insulinosécrétion et augmentent l'insulinorésistance périphérique.

Les facteurs de risque de NODAT publiés par ADA en 2003 sont les suivants⁽³⁾ :

- Age > 40 ans
- Ethnie hispanique et/ou afro-américaine
- Antécédents familiaux de diabète

- Obésité
- Intolérance au glucose pré greffe
- Infection VHC
- Traitement par corticoïdes et tacrolimus
- Donneur cadavérique
- Syndrome métabolique (HTA, hypertriglycémie, hypoHDL, hyperuricémie)
- Infection CMV
- Certaines études citent la polykystose hépato rénale et certains types HLA (B 27 et B42).

L'évolution du NODAT est variable d'un individu à l'autre. Le NODAT peut n'être que transitoire et se résoudre en quelques semaines ou quelques mois⁽¹³³⁾, mais l'intolérance au glucose persiste souvent.

5-2 NMSC

Les NMSC regroupent les carcinomes baso cellulaires (BCC) et les carcinomes spino cellulaires (SCC). L'âge, le phototype clair, l'incapacité à bronzer, les cheveux roux ou blonds et les yeux clairs⁽¹³⁴⁾, certaines génodermatoses, l'infection par papillomavirus humains, les dermatoses inflammatoires chroniques sont des facteurs de risque de NMSC dans la population générale. Chez les sujets transplantés, le traitement immunosuppresseur est un facteur de risque supplémentaire.

Le facteur carcinogène essentiel est l'exposition solaire, en particulier aux rayonnements UVB, qui interviennent dans les trois étapes d'initiation, de promotion et de progression tumorale, en induisant des mutations du gène suppresseur de tumeur p53.

- Le carcinome baso cellulaire (BCC)

Le BCC se développe de novo et est favorisé par les expositions solaires courtes et répétées. Histologiquement, le BCC se caractérise par une prolifération de petites cellules régulières polygonales ou fusiformes sans différenciation malpighienne ni maturation kératosique. L'évolution est le plus souvent locale, sans potentiel métastatique.

- Carcinome spino cellulaire (SCC)

Le SCC se développe souvent sur une lésion pré cancéreuse de kératose (actinique, solaire ou sénile) et dépend de la dose cumulée d'UVB reçue au cours de la vie. Histologiquement, le SCC se caractérise par une prolifération de grandes cellules avec une différenciation kératinisante sous forme

de globes cornés, organisées en lobules ou en travées anarchiques, envahissant le derme, voire l'hypoderme. Le SCC est agressif et peut métastaser à distance.

- Particularités du sujet transplanté d'organe solide

Les patients transplantés présentent un risque de NMSC 10 fois plus important que la population générale^{(135),(136)}. Le risque de NMSC dépend de la durée, de la dose et du type d'immunosuppression reçue. Par exemple, l'incidence des NMSC de novo ou des récurrences est moins importante sous Sirolimus (inhibiteur mTOR) que sous CNI^{(137), (138)}.

Les NMSC présentés par les patients transplantés possèdent certaines caractéristiques particulières par rapport à la population générale^{(139),(140),(141)}.

- Le taux de récurrence est élevé puisqu'il atteint 45,6 % et survient dans un délai médian de 1,4 an.
- Le SCC est 3 à 4 fois plus fréquent que le BCC.
- Le potentiel métastatique du SCC est plus élevé que dans la population générale.

II- PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude observationnelle mono centrique menée au CHU de Nantes.

1- CRITÈRES D'INCLUSION

- Première transplantation rénale
- Transplantation ayant eu lieu entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2011
- Age \geq 18 ans
- Dosage de vitamine D réalisé au CHU de Nantes au moment de la transplantation rénale

2- CRITÈRES D'EXCLUSION

- Antécédent de diabète et/ou néphropathie diabétique
- Antécédent de néoplasie
- Transplantation simultanée d'un autre organe

3- PARAMÈTRES ETUDIÉS

Le -recueil de données a été effectué en respectant la méthodologie de cohorte DIVAT (*Données Informatisées et Validées en Transplantation*) (www.divat.fr). Les données ont été collectées prospectivement et enregistrées dans la base de données en temps réel au cours des visites de suivi des patients transplantés. Des audits annuels ont montré un pourcentage d'erreur <1%. L'extraction informatique des données a été effectuée le 20 septembre 2012 et autorisée par la CNIL selon les récentes dispositions en vigueur. Les données manquantes ont été renseignées à posteriori à partir du dossier informatique du CHU de Nantes (*Clinicom*).

Nous avons colligé les événements d'intérêt (date de décès, date de retour en dialyse, NODAT, tous cancers et NMSC), les principales complications (rejets, infections et complications cardio vasculaires) ainsi que les facteurs de confusion potentiels connus au moment de la transplantation.

3-1 DÉFINITIONS DES ÉVÉNEMENTS

- L'échec de greffe a été défini par le décès et/ou le retour en dialyse. Lorsque les deux événements ont eu lieu, la date retenue était celle du retour en dialyse.
- Le NODAT a été défini par la prescription d'un traitement anti diabétique (oral ou insuline) après la transplantation.

- Le cancer a été défini par la survenue du premier cancer solide (y compris les NMSC) et ne prenait pas en compte les PTLD (Post Transplant Lymphoproliferative Disorder).
- Le NMSC a été défini par le premier SCC ou BCC.

Les sujets n'ayant pas présenté d'événement ont été censurés à la date de décès ou à la date de dernière nouvelle.

3-2 FACTEURS DE CONFUSION POTENTIELS

Nous avons colligé des paramètres pré-greffe et des paramètres relatifs à la transplantation :

- L'âge et le sexe du receveur
- L'origine géographique du receveur (caucasien ou non)
- L'indice de masse corporelle (IMC) du receveur
- La néphropathie initiale, notamment les maladies polykystiques rénales et les néphropathies à potentiel récidivant
- Le statut VHC du receveur
- La technique et la durée de dialyse pré-greffe
- Les antécédents cardio-vasculaires du receveur
- Le nombre d'incompatibilités HLA
- La positivité des PRA classe I, classe II et classe I+ classe II
- Donneur vivant ou cadavérique
- Le traitement immunosuppresseur reçu (induction déplétante ou non, corticoïdes, tacrolimus, MMF)

3-3 CONCENTRATION DE 25(OH)VITD SÉRIQUE

Nous avons étudié le dosage de 25(OH)vitD (vitamine D) réalisé au CHU de Nantes au moment de la transplantation rénale ou réalisé a posteriori sur le sérum prélevé le jour de la transplantation et stocké dans la biocollection à -80°C.

Tous les dosages ont été effectués par tests immunologiques. Avant 2010, les dosages ont été effectués par la technique RIA DiaSorin[®], puis par technique de chimioluminescence (LIAISON Total DiaSorin[®]) à partir de 2011. Ces deux techniques mesurent la concentration de 25OHvitD totale (25OHvitD2 et 25OHvitD3) et permettent d'effectuer des dosages compris entre 4 et 150 ng/mL avec une précision inter dosage de 20%.

Le taux de vitamine D nous a permis de définir trois groupes de patients : un groupe avec un taux < 10 ng/mL, un groupe avec un taux compris entre 10 et 30 ng/mL et un groupe avec des taux

≥ 30 ng/mL. De plus, nous avons considéré la saison comme un facteur d'ajustement pour le taux de vitamine D. L'hiver (début octobre à fin mars) correspond ainsi à une période où les rayons UVB sont absents sous nos latitudes, et l'été (début avril à fin septembre) à une période où les rayons UVB sont présents.

4- ANALYSE STATISTIQUE

4-1 ANALYSE DESCRIPTIVE

Les variables quantitatives ont été exprimées sous la forme de moyenne \pm écart type ou médiane [Min-Max] et les variables qualitatives ont été exprimées sous la forme d'effectif (pourcentage).

Nous avons comparé les variables quantitatives selon les trois groupes de vitamine D en utilisant les tests de Kruskal et Wallis (la normalité avait été précédemment testée avec un test de Shapiro Wilk et aucune variable ne respectait cette hypothèse). Nous avons comparé les variables catégorielles en utilisant le test du Chi 2 ou le test de Fisher exact. Un seuil de 5% a été considéré comme significatif.

4-2 ANALYSES DE SURVIE UNI VARIÉES

Le taux de vitamine D au moment de la transplantation était la variable explicative d'intérêt. Les variables à expliquer étaient les temps entre la greffe et 1) le diabète de novo, 2) le premier carcinome baso et/ou spino cellulaire et 3) le premier échec de greffe (décès du patient ou retour en dialyse).

Les courbes d'incidences cumulées dérivées des courbes de Kaplan Meier ont été tracées pour chaque variable. La survie a été comparée entre les groupes de vitamine D par le test du Log Rank.

4-3 MODÈLES DE COX

Les différents temps d'événements étaient censurés à droite, un modèle de Cox a donc été utilisé pour chaque analyse.

Pour chaque événement, les facteurs de risques reconnus dans la littérature ont été systématiquement inclus dans le modèle multivarié, tandis que les autres facteurs d'ajustement étaient inclus dans le modèle lorsque la p-value était $< 20\%$ en analyse univariée.

Les facteurs reconnus comme influençant le succès de la greffe que nous avons inclus dans notre modèle de Cox étaient l'âge, le sexe, le nombre d'incompatibilités HLA, l'IMC, les antécédents d'HTA et de dyslipidémie, les complications cardio-vasculaires et la durée de dialyse.

Les facteurs reconnus comme influençant la survenue de NODAT que nous avons inclus dans notre modèle de Cox étaient l'âge, le traitement par corticostéroïdes, le traitement par Tacrolimus, l'IMC, le sexe masculin et l'origine ethnique.

Les facteurs reconnus comme influençant la survenue des cancers solides que nous avons inclus dans modèle de Cox étaient l'âge et le sexe.

Les facteurs reconnus comme influençant la survenue des NMSC que nous avons inclus dans notre modèle de Cox étaient l'âge, le sexe et l'origine ethnique.

Les données ont été analysées avec le logiciel R2.14.2.

III- RÉSULTATS

1- ANALYSE DESCRIPTIVE GLOBALE

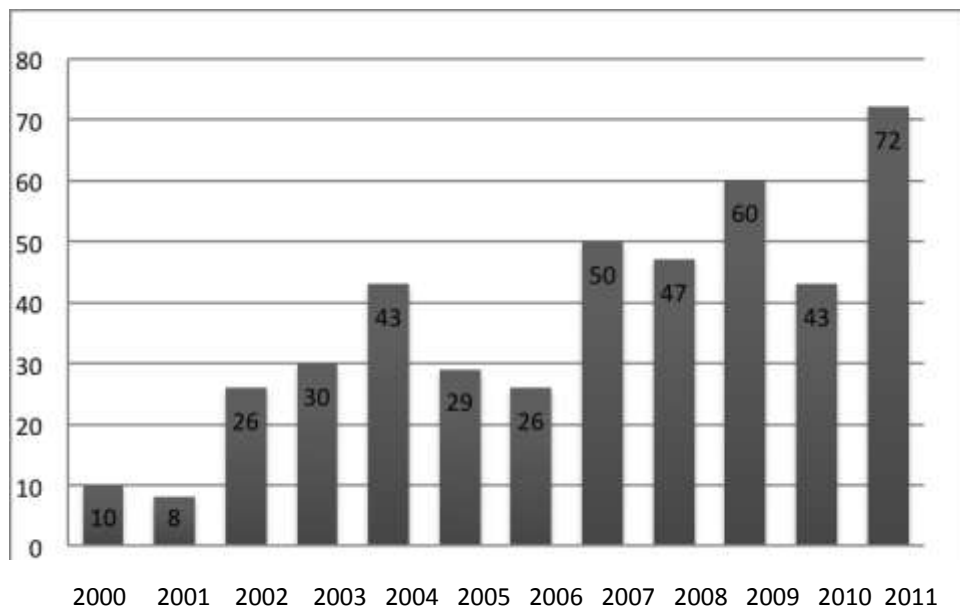
1-1 CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES DE LA POPULATION

1083 patients répondaient à nos critères d'inclusion. Parmi eux, 189 avaient bénéficié d'un dosage de vitamine D au moment de la transplantation. Nous avons réalisé un dosage de vitamine D a posteriori chez 255 patients supplémentaires.

La cohorte finale était constituée de 444 sujets, dont la durée moyenne de suivi était de 4,08 ans [0 -11 ans] (*Figure 12*). Sept sujets ont été considérés comme perdus de vue durant le suivi (absence de nouvelles pendant >2 ans).

Nombre de sujets

Figure 12 : Année de greffe des 444 patients de la cohorte



Année de transplantation (2000-2011)

Les caractéristiques cliniques et démographiques des patients figurent *Table 1*.

Table 1 : Caractéristiques générales des patients

Variables	Patients (n=444)
Age du receveur (ans)	50.9±13.7
Sexe masculin	269 (60.6)
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	24.3±4.4
Origine caucasienne	396 (89.4)
Séropositivité VHC	11 (2.5)
Antécédent cardio-vasculaire	159 (35.8)
Néphropathie initiale à potentiel récidivant	146 (32.9)
Maladie polykystique	81 (18.2)
Transplantation préemptive	90 (20.3)
Durée de dialyse pré-greffe (ans)	1.8 [0.0-32.8]
Hémodialyse	318 (89.8)
Dialyse péritonéale	36 (10.2)

Les variables quantitatives sont représentées sous forme de médiane [min-max] et de moyenne±écart-type, les variables qualitatives sont représentées sous forme d'effectifs (pourcentage).

L'âge moyen au moment de la transplantation était de 50,9 ans [18 ans-83ans]. 60,6 % des patients étaient des hommes de corpulence normale (IMC moyen de 24,3 [5,06-38,87]).

35,8% de nos sujets avaient présenté au moins un antécédent cardio vasculaire.

20,3% des transplantations étaient pré emptives. Pour les autres, la durée médiane de dialyse avant la transplantation était de 1,79 ans [11 jours-32,8 ans]. 81,1% des patients étaient en hémodialyse, 10,1% en dialyse péritonéale et 8,8% avaient été dialysés par les deux techniques. 18% des sujets de notre échantillon étaient porteurs d'une maladie polykystique, 32% présentaient une glomérulonéphrite primitive (dont 44% de néphropathies à IgA), et 10% présentaient une néphroangiosclérose.

1-2 CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES DE LA TRANSPLANTATION

88,7% des transplantations ont été réalisées à partir de donneurs cadavériques. Les patients avaient 4 incompatibilités HLA en moyenne. 19,6% d'entre eux avaient des PRA historiques positifs en classe I, 14% en classe II et 8% avaient des PRA positifs en classe I et en classe II.

D'un point de vue thérapeutique, 96,4% des patients ont reçu un traitement immunosuppresseur d'induction. 28% de nos sujets ont reçu une induction par anticorps polyclonaux. Parmi eux, 41 sujets étaient à haut risque immunologique et 79 avaient un risque accru de démarrage retardé du greffon. Tous nos sujets ont reçu un bolus de corticoïdes au moment de la transplantation et 62,6% d'entre eux ont reçu une corticothérapie orale durant les premiers mois de la transplantation. 97,3 % des patients ont reçu des inhibiteurs de calcineurine (CNI) (74,3% par tacrolimus et 23,2% par

cyclosporine), 1,6% des patients ont reçu des inhibiteurs mTOR. 95,7% des patients ont été traités par Acide Mycophénolique (MMF). Par ailleurs, 7 patients ont participé à des protocoles expérimentaux portant sur de nouveaux traitements immunosuppresseurs (4 d'entre eux étaient inclus dans le bras Belatacept du protocole BMS, un patient était inclus dans le bras Sautrastaurine du protocole AEB, un patient a reçu de l'Alefacept et un patient a reçu un inhibiteur de JAK3). Les données relatives à la transplantation sont résumées *Table 2*.

Table 2 : Caractéristiques de la transplantation

Variables	Nombre (%)
Donneur cadavérique	394 (88.7)
PRA Classe I positif	87 (19.6)
PRA Classe II positif	62 (14)
> 4 incompatibilités HLA A-B-DR	91 (20.5)
HLA B27 et/ou B42	41 (9.2)
Traitement d'induction	428 (96.4)
Anticorps bloquants	120 (27)
CNI	432 (97.3)
Cyclosporine	103 (23.2)
Tacrolimus	331 (74.5)
Inhibiteur mTOR	7 (1.6)
MMF	425 (95.7)
Azathioprine	4 (0.9)
Corticostéroïdes	278 (62.6)

1-3 CARACTÉRISTIQUES DU STATUT VITAMINIQUE D

Le taux moyen de vitamine D au moment de la transplantation était de 22ng/mL [3,4-160 ng/mL]. 19,8% des patients étaient carencés en vitamine D (< 10 ng/mL), 59,5% d'entre eux étaient insuffisants ou déficitaires (entre 10 et 30 ng/mL) et 20,7% avaient un taux de vitamine D normal (≥ 30 ng/mL).

19,1% des malades ont reçu un substitut vitaminique D après la transplantation, dans un délai médian de 2,1 ans [0 jours-10,1 ans].

Les caractéristiques du statut vitaminique D figurent *Table 3*.

Table 3 : Caractéristiques du statut vitaminique D

Variabiles	Patients (n=444)
Taux de vitamine D < 10 ng/mL	88 (19.8)
Taux de vitamine D [10-30[ng/mL	264 (59.5)
Taux de vitamine D ≥30 ng/mL	92 (20.7)
Taux moyen de vitamine D	19.4 [3.4-160]
Délai entre transplantation et dosage (jours)	0 [-10-30]
Transplantation en hiver	195 (43.9)
Substitut vitaminique D après la transplantation	85 (19.1)
Délai entre la greffe et le premier substitut vitaminique	2.1 [0-10]

Les variables quantitatives sont représentées sous forme de médiane [min-max], les variables qualitatives sont représentées sous forme d'effectif (pourcentage).

1-4 CARACTÉRISTIQUES DES COMPLICATIONS POST GREFFE

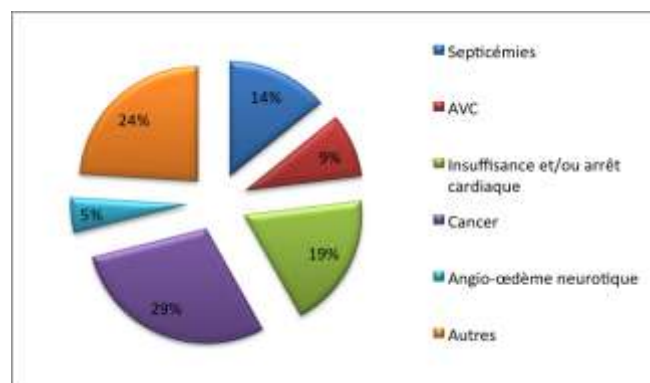
- Échecs de greffe

4,7% des patients sont décédés avec un greffon fonctionnel au cours du suivi, dans un délai moyen de 3,8 ans (\pm 2,9) avec une durée moyenne de suivi de 4,08 ans. 10,6% des patients sont retournés en dialyse dans un délai moyen de 3,3 ans (\pm 3). Les causes de perte du greffon figurent *Table 4* et les causes de décès *Figure 13*.

Table 4 : Causes de perte du greffon

	Nombre	%
Néphropathie chronique d'allogreffe	21	45
Infection par BK virus	2	4
Complication urologique	1	2
Complication vasculaire	8	17
Récidive de néphropathie initiale	3	6
Non fonction primaire du greffon	2	4
Rejet aigu humoral	2	4
Autres	8	17

Figure 13 : Causes de décès



En ce qui concerne les décès précoces, 4 patients sont décédés au cours des six premiers mois. Le premier patient est décédé 48 heures après la transplantation d'un état de choc d'étiologie indéterminée en contexte de collapsus au sérum anti lymphocytaire, le second décès est survenu 3 mois après la transplantation d'une étiologie indéterminée en contexte d'altération de l'état général, le troisième décès a fait suite à un état de choc cardiogénique 72 heures après la greffe sur un terrain de cytopathie mitochondriale et de cardiopathie ischémique. Enfin, et le dernier décès était lié à un arrêt cardiaque en contexte de sepsis urinaire 3 mois après la transplantation.

Concernant les décès plus tardifs (> 1 an), 6 sont survenus en contexte néoplasique (3 cancers de la vessie, un cancer de la parotide, un hépatocarcinome et un cancer du cavum) et 3 sont survenus en contexte septique (2 urosepsis et une gangrène de Fournier).

- NODAT

Nous avons observé 75 cas de NODAT au cours de la période de suivi avec un délai médian de survenue de 22 jours [0- Maxi 9,48 ans]. 58 cas sont survenus dans la première année suivant la transplantation.

- Tous cancers

Nous avons observé 46 cas de cancers solides (dont 55,6% de NMSC). 2 patients ont présenté un PTLD au cours du suivi. Le délai moyen de survenue des cancers solides était de 4,53 ans (\pm 2,28). Parmi les cancers solides, 4 étaient des carcinomes urothéliaux, 6 adénocarcinomes prostatiques, 3 cancers du sein, 1 cancer du pancréas, 1 cancer sur rein natif, 1 cancer papillaire de la thyroïde, 1 cancer ovarien, 1 carcinome hépatocellulaire et 2 n'étaient pas renseignées.

- NMSC

Nous avons observé 15 cas de BCC et 14 cas de SCC, soit un ratio BCC /SCC de 1:0,8.

- Autres complications

- Rejets : Nous avons observé 52 cas de rejets aigus prouvés par biopsie, dans un délai médian de 2,3 mois [3,6 jours- Max 7,8 ans]. 57,7% des rejets sont survenus dans les 6 premiers mois. Il s'agissait de rejet à médiation humorale dans 1/3 des cas.
- Complications cardio vasculaires : Nous avons observé 21 cas de complications cardiovasculaires après la transplantation (9 cas d'insuffisances coronaires, 8 cas d'AVC et 4 cas d'AOMI).

- Sepsis : Nous avons observé 40 cas de sepsis documenté et hospitalisé, dans un délai médian de 51 jours [3,64 jours-7,8 ans]. Les caractéristiques des événements post greffe figurent *Table 5*.

Table 5 : Caractéristiques des complications

Variables	Patients (n=444)
Décès	21 (4.7)
Délai de survenue du décès (années)	3.3 [0.0-9.4]
Durée de suivi (années)	3.9 [0.0-11]
Rejet aigu	52 (11.7)
Traitement du rejet aigu par bolus de corticostéroïdes	49 (94.2)
Traitement du rejet aigu par échanges plasmatiques	17 (32.7)
Traitement du rejet aigu par IgIV	9 (17.3)
Septicémie	40 (9)
Délai de survenue de la septicémie	0.1 [0.0-8.8]
Infarctus du myocarde	0 (0)
Insuffisance coronaire	9 (2)
Délai de survenue de l'insuffisance coronaire	1.5 [0.3-7.7]
AOMI	4 (0.9)
Délai de survenue de l'AOMI	3.5 [1.5-6.1]
AVC	8 (1.8)
Délai de survenue de l'AVC	1 [0.0-8.7]
Retour en dialyse	47 (10.6)
Délai de survenue du retour en dialyse	3.6 [0.0-11.0]
NODAT	76 (17.1)
Délai de survenue du NODAT	0.1 [0.0-9.5]
Tous cancers	46 (10.4)
Délai de survenue des cancers	4.5 [0.9-9.5]
NMSC	25 (5.6)
Délai de survenue NMSC	4.6 [0.9-9.5]

Les variables quantitatives sont exprimées en médiane [Min-Max] et les variables qualitatives sont exprimées en effectif (pourcentage).

2- CARACTÉRISTIQUES SELON LE TAUX DE VITAMINE D

L'âge, l'IMC, le terrain cardiovasculaire et le statut immunitaire n'étaient pas significativement différents entre les trois groupes. Le groupe des sujets carencés en vitamine D se distingue par une durée plus prolongée de dialyse (p=0,0014), une plus forte proportion de donneurs cadavériques (p=0,0096), une plus forte proportion de sujets traités par Cyclosporine (p=0,0036) et une moindre proportion de sujets traités par Tacrolimus (p=0,0007), une plus forte proportion de sujets

avec antécédents cardio vasculaires (p=0,0078) et une plus forte proportion de sujets transplantés en hiver (p=0,0003). Le groupe des sujets insuffisants et/ou déficitaires en vitamine D se distingue par une plus forte proportion de sujets ayant reçu une induction déplétante (p=0,0249). Le groupe des sujets avec un taux de vitamine D normal se distingue par une plus forte proportion de maladies polykystiques (p=0,0126). Les caractéristiques des différents groupes figurent *Table 6*.

Table 6 : Caractéristiques selon le taux de vitamine D

	Vit D < 10 (n=88)	Vit D [10-30[(n=264)	Vit D ≥30 (n=92)	p-value
Caractéristiques des patients				
Age (années)	50.8 ±13.0	51.3 ±13.8	50.0 ±14.1	0.7326
Sexe masculin	46 (52.3)	162 (61.4)	61 (66.3)	0.1442
Indice de Masse Corporelle (Kg/m2)	24.0 ±5.0	24.4 ± 4.2	24.0 ± 4.1	0.6996
Origine caucasienne	76 (86.4)	235 (89.0)	85 (92.4)	0.6197
Antécédent de VHC	3 (3.4)	8 (3.0)	0 (0.0)	0.2030
Antécédent Cardio-vasculaire	42 (47.7)	80 (30.3)	37 (40.2)	0.0078
Durée de dialyse avant la transplantation	3.1 ± 4.0	2.2 ±2.9	1.4 ± 1.9	0.0014
Hémodialyse	75 (85.2)	209 (79.2)	70 (76.1)	0.2933
Maladie polykystique rénale	8 (9.1)	49 (18.6)	24 (38.0)	0.4954
Néphropathie potentiellement récidivante	28 (31.8)	83 (31.4)	35 (38.0)	0.4954
Caractéristiques de la transplantation				
Transplantation préemptive	13 (14.8)	55 (20.8)	22 (23.9)	0.2933
Donneur cadavérique	85 (96.6)	225 (85.2)	84 (91.3)	0.0096
PRA Classe I historique positif	19 (21.6)	44 (16.7)	24 (26.1)	0.1274
PRA Classe II historique positif	19 (21.6)	30 (11.4)	13 (14.1)	0.0565
Incompatibilités HLA A-B-DR > 4	21 (23.9)	47 (17.8)	23 (25.0)	0.2308
HLA B27 et ou B42	12 (13.6)	24 (9.1)	5 (5.4)	0.1632
Traitement d'induction (oui vs non)	84 (95.5)	252 (95.5)	92 (100.0)	0.1143
Induction par anticorps bloquant	31 (35.2)	59 (22.4)	30 (32.6)	0.0249
Inhibiteurs de la calcineurine (oui vs non)	84 (95.5)	258 (97.7)	90 (97.8)	0.4636
Cyclosporine	32 (36.4)	50 (18.9)	21 (22.8)	0.0036
Tacrolimus	52 (59.1)	210 (79.6)	69 (75.0)	0.0007
Inhibiteur mTOR	2 (2.3)	3 (1.1)	2 (2.2)	0.6491
Acide Mycophénolique	84 (95.5)	254 (96.2)	87 (94.6)	0.7903
Azathioprine	0 (0)	1 (0.4)	3 (3.3)	0.0654
Corticoïdes	63 (71.6)	164 (62.1)	51 (55.4)	0.0788
Délai entre la transplantation et le dosage (jours)	2.2 ± 5.4	1.6 ± 4.6	1.4 ± 5.1	0.3717
Transplantation en hiver	55 (62.5)	108 (40.9)	32 (34.8)	0.0003

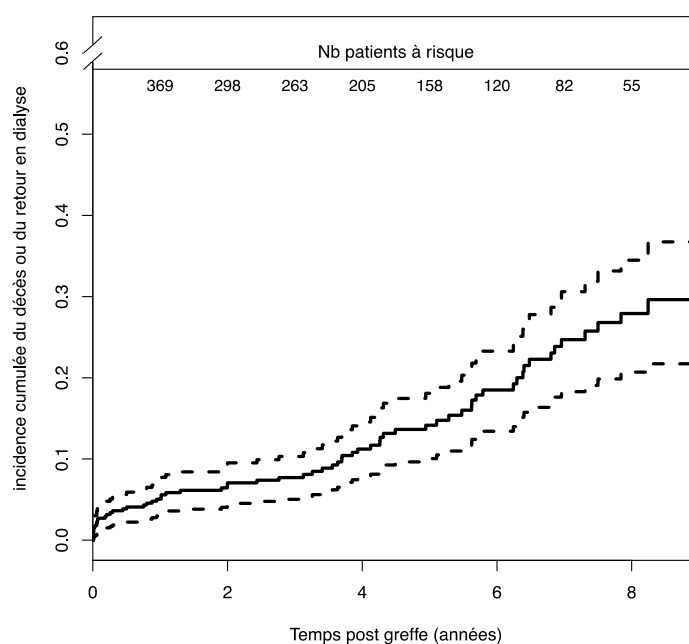
3- ÉCHECS DE GREFFE

3-1 ANALYSES DE SURVIE

La probabilité du succès de greffe estimée par Kaplan Meier à 1 an était de 95% dans notre série.

14% ; IC95% [0,10-0,18] des patients ont eu un échec de greffe à 5 ans (décès ou retour en dialyse) et 36% ; IC95% [0,24-0,46] des patients avaient un échec de greffe à 10 ans (décès ou retour en dialyse) (*Figure 14*).

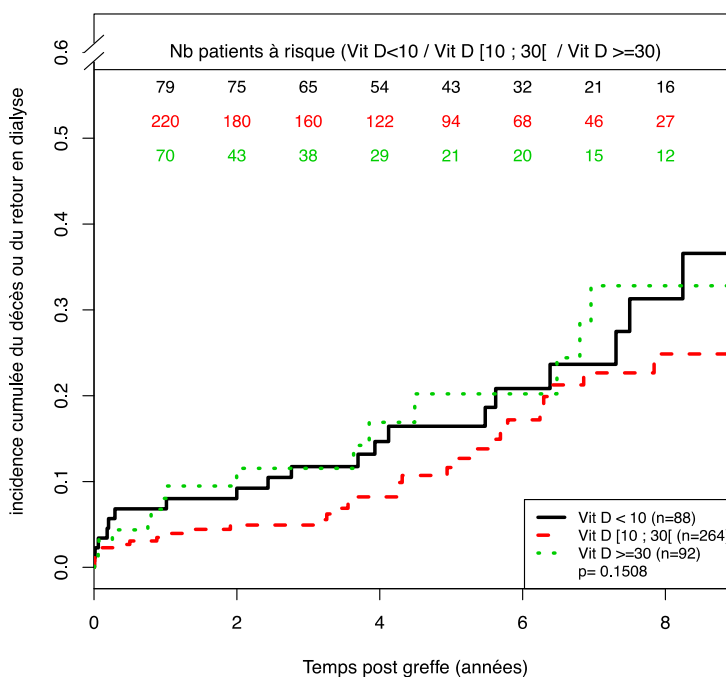
Figure 14 : Incidence cumulée des échecs de greffe (décès ou retour en dialyse) dérivée des courbes de Kaplan Meier



En considérant les groupes de vitamine D, l'incidence cumulée de l'échec de greffe était de 7% ; IC95% [0,01-0,12] à 1 an chez les patients carencés en vitamine D, de 3% ; IC95% 0,01-0,06] chez les patients insuffisants et/ou déficitaires et de 8% ; IC95% [0,02-0,14] chez les patients ayant un taux normal.

L'incidence cumulée de l'échec de greffe était de 16% ; IC95% [0,08-0,24] à 5 ans chez les patients carencés en vitamine D, de 12% ; IC95% [0,07-0,16] chez les patients insuffisants et/ou déficitaires et de 20% ; IC95% [0,08-0,31] chez les patients ayant un taux de vitamine D normal (*Figure 15*).

Figure 15 : Incidence cumulée des échecs de greffe selon le taux de vitamine D dérivée des courbes de Kaplan Meier



3-3 MODÈLE DE COX

L'association entre le taux de vitamine D et les échecs de greffe n'était pas significative dans notre modèle multivarié ($p=0,3034$). Le traitement par Tacrolimus était le seul facteur significativement associé au succès de la greffe ($HR=0,54$; $IC95\%$ [0,32-0,92]) (Table 7).

Table 7: Analyse de l'association entre le taux de vitamine D et le succès de la greffe. Modèle de Cox multivarié

Variables	Hazard Ratio	95 % CI	p-value
Vitamine D [10-30[ng/mL vs ≥ 30 ng/mL	0.62	[0.34-1.16]	0.1344
Vitamine D < 10 ng/mL vs ≥ 30 ng/mL	0.84	[0.42-1.71]	0.6347
Age du receveur (≥ 55 ans vs < 55 ans)	1.10	[0.65-1.84]	0.7297
Sexe du receveur (Masculin vs Féminin)	0.81	[0.47-1.37]	0.4282
Indice de Masse Corporelle (pour une augmentation de 5 kg/m ²)	0.99	[0.73-1.34]	0.9534
> 4 incompatibilités HLA A-B-DR	1.18	[0.68-2.05]	0.5554
Antécédents cardio-vasculaires (oui vs non)	1.29	[0.77-2.16]	0.3282
Durée de dialyse avant la transplantation (par an)	1.05	[0.98-1.13]	0.1459
Traitement par Tacrolimus (oui vs non)	0.54	[0.32-0.92]	0.0239
Néphropathie potentiellement récidivante (oui vs non)	1.53	[0.93-2.54]	0.0973
Transplantation en hiver	0.66	[0.39-1.12]	0.1214

Table 8: Analyse de l'association entre le taux de vitamine D et le succès de la greffe. Modèle de Cox univarié

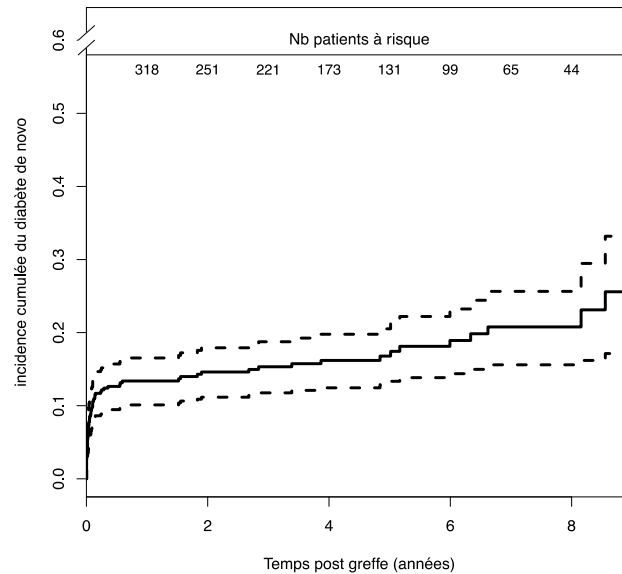
Variables	Hazard Ratio	95% CI	p-value
Vitamine D [10-30[ng/mL vs ≥30 ng/mL	0.58	[0.32-1.04]	0.0667
Vitamine D > 10 ng/mL vs ≥30 ng/mL	0.82	[0.42-1.58]	0.5475
Age du receveur (≥ 55 ans vs < 55 ans)	1.10	[0.68-1.77]	0.6951
Sexe du receveur (Masculin vs Féminin)	0.96	[0.59-1.56]	0.8661
Indice de Masse Corporelle (pour une augmentation de 5 kg/m ²)	0.98	[0.74-1.30]	0.8893
> 4 incompatibilités HLA A-B-DR	1.43	[0.84-2.43]	0.1886
Antécédent cardio-vasculaire (oui vs non)	1.46	[0.90-2.35]	0.1238
Durée de dialyse pré-greffe (par an)	1.05	[0.99-1.12]	0.1275
Tacrolimus (oui vs non)	0.51	[0.31-0.85]	0.0088
Néphropathie initiale potentiellement récidivante (oui vs non)	1.66	[1.03-2.68]	0.0368
Maladie polykystique rénale (oui vs non)	0.34	[0.12-0.92]	0.0344
Traitement d'induction (oui vs non)	1.23	[0.38-3.98]	0.7313
Traitement par anticorps bloquant (oui vs non)	1.21	[0.73-2.01]	0.4509
Corticoïdes (oui vs non)	1.37	[0.80-2.36]	0.2540
Donneur cadavérique (oui vs non)	3.38	[0.83-13.83]	0.0902
Transplantation en hiver (vs été)	0.66	[0.40-1.09]	0.1018

4- NODAT

4-1 ANALYSES DE SURVIE

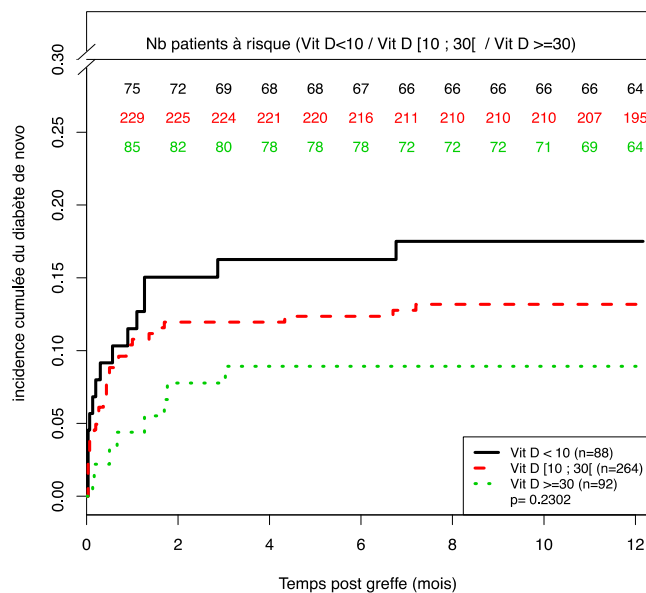
L'incidence cumulée du NODAT était de 12% ; IC95% [0,09-0,15] à 3 mois et de 13% ; IC95% [0,10-0,16] à 1 an. Après la première année, l'incidence du NODAT augmentait de 1% par an, et atteignait 17% ; IC95% [0,13-0,20] à 5 ans.

Figure 16 : Incidence cumulée du NODAT dérivée des courbes de Kaplan Meier



Le rapport de risque de NODAT n'était pas constant au cours du temps, et l'hypothèse de proportionnalité des risques n'était pas respectée. Nous avons donc décidé d'étudier la survenue du NODAT sur la première année post greffe (Figure 17).

Figure 17 : Incidence cumulée du NODAT dans la première année dérivée des courbes de Kaplan-Meier



L'incidence cumulée du NODAT augmentait dans les 2 premiers mois suivant la transplantation et de façon plus importante chez les sujets carencés en vitamine D.

A 3 mois, l'incidence cumulée était de 16% ; IC95% [0,08-0,24] chez les patients carencés, de 12% ; IC95% [0,08-0,16] chez les patients ayant un taux compris entre 10 et 30 ng/mL et de 8% ; IC95% [0,02-0,13] chez les patients ayant un taux de vitamine D normal.

A 1 an, l'incidence cumulée était de 18% ; IC95% [0,09-0,25] chez les patients carencés, de 13% ; IC95% [0,09-0,17] chez les patients ayant un taux compris entre 10 et 30 ng/mL et de 9% ; IC95% [0,03-0,15] chez les patients ayant un taux normal.

4-2 MODÈLE DE COX

Les patients carencés en vitamine D présentaient un risque 2,62 fois plus élevé (IC95% [1,09-6,34]) de développer un NODAT dans la première année que les patients ayant un taux normal de vitamine D au moment de la transplantation. Les autres facteurs associés à un surrisque de NODAT étaient l'âge ≥ 55 ans (HR=2,40 ; IC95% [1,38-4,17]), le traitement par tacrolimus (HR=4,59 ; IC95% [1,80-11,7]), le traitement par corticostéroïdes (HR=2,36 ; IC95% [1,27-4,40]) et l'IMC (HR=1,76 ; IC95% [1,32-2,35]).

Table 8 : Analyse de l'association entre le taux de vitamine D et le NODAT dans la première année.
Modèle de Cox multivarié

Variables	Hazard Ratio	95 % CI	p-value
Vitamine D [10-30[ng/mL vs ≥ 30 ng/mL	1.27	[0.58-2.76]	0.5496
Vitamine D < 10 ng/mL vs ≥ 30 ng/mL	2.62	[1.09-6.34]	0.0320
Age du receveur (≥ 55 ans vs < 55 ans)	2.40	[1.38-4.17]	0.0019
Sexe du receveur (Masculin vs Féminin)	1.05	[0.61-1.81]	0.8567
Indice de Masse Corporelle (pour une augmentation de 5 kg/m ²)	1.76	[1.32-2.35]	0.0001
Origine caucasienne (oui vs non)	0.54	[0.25-1.17]	0.1169
Traitement par Tacrolimus (oui vs non)	4.59	[1.80-11.7]	0.0014
Traitement par corticoïdes (oui vs non)	2.36	[1.27-4.40]	0.0068

Table 9 : Analyse de l'association entre le taux de vitamine D et le NODAT dans la première année. *Modèle de Cox univarié*

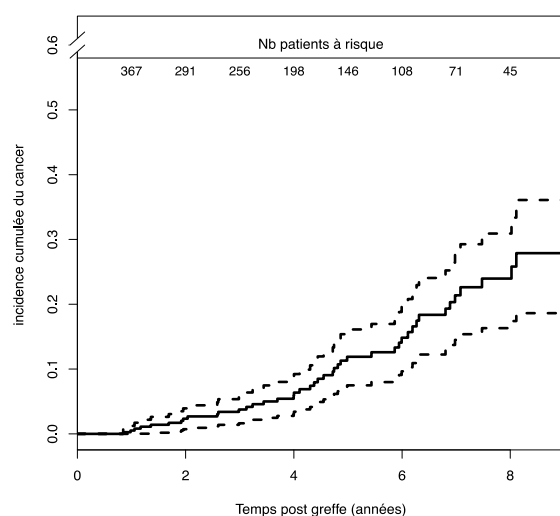
Variables	Hazard Ratio	95% CI	p-value
Vitamine D [10-30[ng/mL vs ≥30 ng/mL	1.54	[0.71-3.34]	0.2690
Vitamine D < 10 ng/mL vs ≥30 ng/mL	2.23	[0.96-5.22]	0.0634
Age du receveur (≥ 55 ans vs < 55 ans)	2.17	[1.27-3.71]	0.0045
Corticoïdes (oui vs non)	1.73	[0.96-3.12]	0.0668
Tacrolimus (oui vs non)	3.76	[1.50-9.41]	0.00046
Indice de Masse corporelle (pour une augmentation de 5kg/m ²)	1.66	[1.26-2.18]	0.0003
Sexe du receveur (Masculin vs Féminin)	0.96	[0.57-1.63]	0.8927
Origine Caucasienne	0.70	[0.33-1.48]	0.3513
HLA B27 et/ou B42	1.16	[0.50-2.69]	0.7345
Antécédent de VHC (oui vs non)	0.63	[0.09-4.55]	0.6474
Maladie polykystique rénale (oui vs non)	0.90	[0.46-1.78]	0.7633
Néphropathie initiale potentiellement récidivante (oui vs non)	0.76	[0.43-1.36]	0.3603
Donneur cadavérique (oui vs non)	1.41	[0.56-3.52]	0.4637
Durée de dialyse pré-greffe (par an)	1.00	[0.92-1.09]	0.9332
Antécédent cardio-vasculaire (oui vs non)	1.63	[0.98-2.74]	0.0619
Traitement par anticorps bloquant (oui vs non)	0.56	[0.28-1.10]	0.0935
Transplantation en hiver (vs été)	0.85	[0.50-1.44]	0.5454

5- TOUS CANCERS

5-1 ANALYSES DE SURVIE

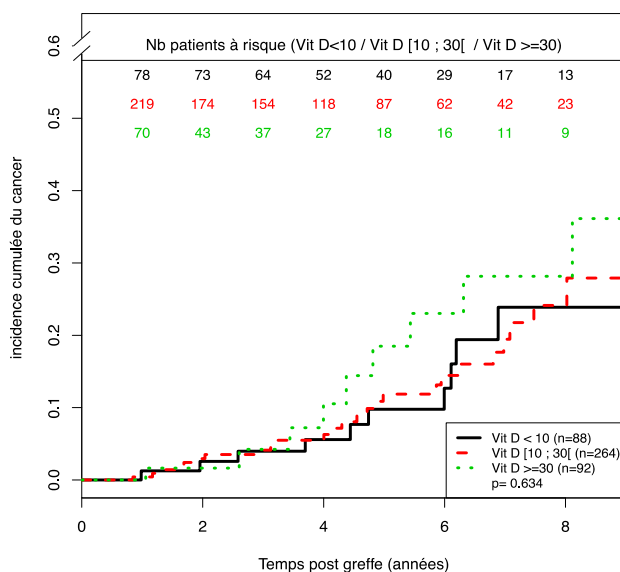
L'incidence cumulée de tous les cancers (solides et NMSC) était de 12% ; IC95% [0,07-0,16] à 5 ans et de 35% ; IC95% [0,22-0,46] à 10 ans. L'incidence annuelle était de 2% de la 2^{ème} à la 4^{ème} année puis augmentait de 6% par an après la 5^{ème} année (Figure 19).

Figure 19 : Incidence cumulée des cancers solides dérivée des courbes de Kaplan-Meier



L'analyse selon le taux de vitamine D retrouvait une incidence cumulée des cancers de 10% ; IC95% [0,02-0,17] à 5 ans chez les patients carencés, de 11% ; IC95% [0,06-0,17] chez les patients insuffisants et/ou déficitaires et de 18% ; IC95% [0,03-0,31] chez les patients ayant un taux normal de vitamine D (Figure 20).

Figure 20 : Incidence cumulée des cancers solides selon le taux de vitamine D dérivée des courbes de Kaplan-Meier



5-2 MODÈLE DE COX

Dans notre échantillon de population, l'association entre le risque de cancer solide et le taux de vitamine D n'était pas statistiquement significative, bien que les sujets carencés aient tendance à développer moins de cancers solides que les sujets ayant un taux de vitamine D ≥ 30 ng/mL (HR=0,64 ; IC95% [0,25-1,63]). L'âge ≥ 55 ans était associé à un risque 2,8 fois plus élevé de cancer solide IC95% [1,48-5,27] et le sexe masculin était associé à un risque 1,91 fois plus élevé de cancer solide IC95% [0,99-3,72].

Table 10 : Analyse de l'association entre le taux de vitamine D et la survenue de tous cancers. *Modèle de Cox multivarié*

Variables	Hazard Ratio	95 % CI	p-value
Vitamine D [10-30[ng/mL vs ≥ 30 ng/mL	0.79	[0.35-1.76]	0.5620
Vitamine D < 10 ng/mL vs ≥ 30 ng/mL	0.64	[0.25-1.63]	0.3471
Age du receveur (≥ 55 ans vs < 55 ans)	2.80	[1.48-5.27]	0.0015
Sexe du receveur (Masculin vs Féminin)	1.91	[0.99-3.72]	0.0551
Durée de dialyse avant la transplantation (par an)	0.90	[0.77-1.05]	0.1830
Traitement par Tacrolimus (oui vs non)	0.67	[0.36-1.24]	0.2032

Table 11 : Analyse de l'association entre le taux de vitamine D et la survenue de tous cancers. *Modèle de Cox univarié*

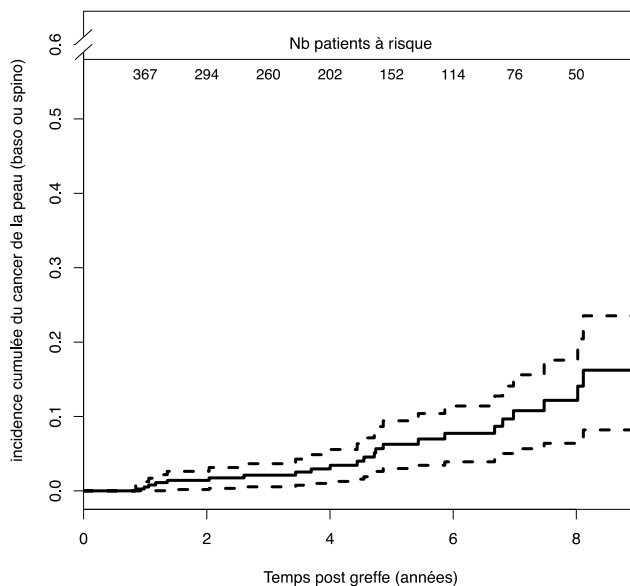
Variables	Hazard Ratio	95% CI	p-value
Vitamine D [10-30[ng/mL vs ≥ 30 ng/mL	0.78	[0.36-1.65]	0.5092
Vitamine D > 10 ng/mL vs ≥ 30 ng/mL	0.65	[0.26-1.59]	0.3438
Age du receveur (≥ 55 ans vs < 55 ans)	2.31	[1.26-4.23]	0.00070
Sexe du receveur (Masculin vs Féminin)	1.61	[0.85-3.06]	0.1468
Durée de dialyse pré-greffe (par an)	0.89	[0.76-1.03]	0.1097
Tacrolimus (oui vs non)	0.63	[0.35-1.15]	0.1357
Origine Caucasienne	1.25	[0.45-3.50]	0.6691
Traitement d'induction (oui vs non)	0.85	[0.26-2.76]	0.7863
Anticorps bloquant (oui vs non)	1.12	[0.62-2.05]	0.7018
Maladie polykystique rénale (oui vs non)	0.38	[0.12-1.22]	0.1050
Donneur cadavérique (oui vs non)	2.17	[0.52-8.99]	0.2850
Transplantation en hiver (vs été)	0.87	[0.48-1.58]	0.6532
Antécédent cardio-vasculaire (oui vs non)	1.40	[0.78-2.52]	0.2652

6-NMSC

6-1 ANALYSES DE SURVIE

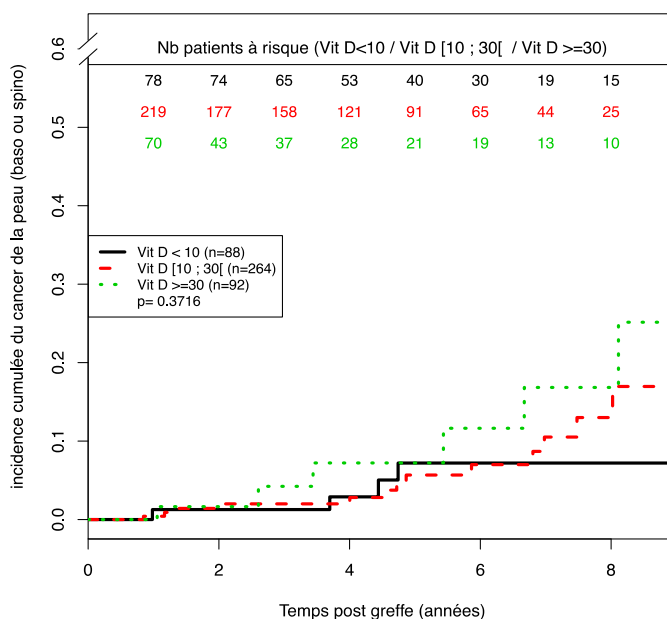
L'incidence cumulée était de 1% ; IC95% [0-0,03] à 2 ans puis augmentait de 1% par an. L'incidence cumulée des NMSC était de 6% ; IC95% [0,03-0,09] à 5 ans. Après 5 ans, l'interprétation était limitée par le faible nombre d'événements (*Figure 21*).

Figure 21 : Incidence cumulée des NMSC dérivée des courbes de Kaplan-Meier



L'analyse selon le taux de vitamine D retrouvait une incidence cumulée de 3% ; IC95% [0-0,07] à 4 ans chez les patients avec un taux inférieur à 30 ng/mL contre 7% ; IC95% [0-0,15] chez les patients ayant un taux de vitamine D ≥ 30 ng/mL (*Figure 22*).

Figure 22 : Incidence cumulée des NMSC selon le taux de vitamine D dérivée des courbes de Kaplan-Meier



6-2 MODÈLE DE COX

Aucun des facteurs testés dans notre modèle multivarié n'était significativement associé à la survenue de NMSC. Néanmoins, les sujets carencés en vitamine D au moment de la transplantation avaient tendance à développer moins de NMSC que les sujets ayant un taux ≥ 30 ng/mL (HR=0,41 ; IC95% [0,11-1,49]). Au contraire, les sujets de ≥ 55 ans et de sexe masculin avaient tendance à développer plus de NMSC (HR=1,58 ; IC95% [0,69-3,63] et HR=1,75 ; IC95% [0,67-4,56] respectivement). Les antécédents cardiovasculaires étaient également associés à un surrisque de NMSC (HR= 2,17 ; IC95% [0,94-5,01]).

Table 12 : Analyse de l'association entre le taux de vitamine D et la survenue des NMSC.
Modèle de Cox multivarié.

Variables	Hazard Ratio	95 % CI	p-value
Vitamine D [10-30[ng/mL vs ≥ 30 ng/mL	0.77	[0.29-2.03]	0.6020
Vitamine D < 10 ng/mL vs ≥ 30 ng/mL	0.41	[0.11-1.49]	0.1777
Age du receveur (≥ 55 ans vs < 55 ans)	1.58	[0.69-3.63]	0.2779
Sexe du receveur (Masculin vs Féminin)	1.75	[0.67-4.56]	0.2557
Antécédents cardio-vasculaires (oui vs non)	2.17	[0.94-5.01]	0.0712

Table 13 : Analyse de l'association entre le taux de vitamine D et la survenue des NMSC.
Modèle de Cox univarié.

Variables	Hazard Ratio	95% CI	p-value
Vitamine D [10-30[ng/mL vs ≥ 30 ng/mL	0.70	[0.27-1.81]	0.4586
Vitamine D > 10 ng/mL vs ≥ 30 ng/mL	0.42	[0.12-1.48]	0.1747
Age du receveur (≥ 55 ans vs < 55 ans)	1.51	[0.68-3.32]	0.3101
Sexe du receveur (Masculin vs Féminin)	2.02	[0.81-5.06]	0.1342
Antécédent cardio-vasculaire (oui vs non)	2.54	[1.15-5.60]	0.0212
Origine Caucasienne	2.93	[0.39-21.75]	0.2940
Traitement d'induction (oui vs non)	1.49	[0.20-11.14]	0.6978
Anticorps bloquant (oui vs non)	1.37	[0.61-3.10]	0.4457
Durée de dialyse pré-greffe (par an)	0.90	[0.73-1.09]	0.2835
Maladie polykystique rénale (oui vs non)	0.22	[0.03-1.64]	0.1406
Donneur cadavérique (oui vs non)	1.08	[0.25-4.63]	0.9157
Transplantation en hiver (vs été)	1.14	[0.52-2.51]	0.7477
Tacrolimus (oui vs non)	1.02	[0.45-2.32]	0.9708

IV-DISCUSSION

• CARACTÉRISTIQUES DE L'ÉCHANTILLON

Les caractéristiques de notre échantillon de population étaient similaires à celles des séries de la littérature en ce qui concerne l'âge moyen (50,9 ans) et la prédominance masculine (60,6% d'hommes). Comme la plupart des séries européennes, notre population comprenait 89% de sujets caucasiens, et à la différence des séries américaines, seuls 11,7% de nos sujets étaient obèses (IMC ≥ 30 kg/cm²). Notre population se distinguait par la faible proportion de patients séropositifs pour le VHC (2,5%) et la forte proportion de patients atteints de maladie polykystique (18%).

Les caractéristiques démographiques des études auxquelles nous comparerons le plus souvent nos résultats pour chaque événement sont résumées ci dessous :

Auteur, Revue	Objet	N	Age	Sexe masculin	IMC	Caucasiens	PKHR	VHC
Kasiske et al., AJT.2003	NODAT	15787	45 ans	55%	18% IMC > 30	62%	9%	6%
Kamar et al., NDT. 2007	NODAT	527	46 ans	61%	31% IMC > 25	95%	17%	3%
Ducloux et al., Transplant. 2008	Cancers et Vit D	663	45 ans	64%	NA	NA	NA	NA
Marcen et al., NDT. 2012	Cancers et Vit D	331	52 ans	61%	NA	NA	18%	NA
Bienaimé et al., JASN 2013	Survie et Vit D	634	48 ans	59%	24,1 moyenne	NA	15%	NA

PKHR : polykystose hépato-rénale VHC : Virus de l'hépatite C

Kasiske et al.⁽¹²⁹⁾ décrivaient une cohorte américaine ayant les mêmes critères d'inclusion et d'exclusion que les nôtres. Kamar et al.⁽¹²⁷⁾ décrivaient une cohorte française incluant des transplantés depuis ≥ 6 mois et traités par CNI. Ducloux et al.⁽¹⁴²⁾ décrivaient une série française comportant 4,6% de sujets diabétiques, 11,6% des sujets avaient présenté un antécédent cardio vasculaire et 9% avaient des PRA historiques positifs. Marcen et al.⁽¹⁴³⁾ décrivaient une série espagnole incluant 8,2% de sujets diabétiques et excluant les échecs de greffe dans les 12 premiers mois. 12,1% des sujets avaient présenté un antécédent cardio vasculaire. Bienaimé et al.⁽¹⁴⁴⁾ décrivaient une série française qui comportait 7,6% de sujets diabétiques.

Concernant le traitement immunosuppresseur, notre série comportait 74,5% de patients traités par tacrolimus, 23,2% traités par cyclosporine et 1,6% traités par inhibiteur mTOR. Enfin, 95,7% de nos patients recevaient du MMF.

Les traitements immunosuppresseurs utilisés dans les différentes études sont résumés ci dessous :

Auteur, Revue	Objet	DD	CTC	FK	CsA	mTOR	MMF
Kasiske et al. , AJT 2003	NODAT	NA	97%	23%	68%	5%	70%
Kamar et al. , NDT 2007	NODAT	93%	74%	50%	49%	3%	79%
Marcen et al. , NDT 2012	Cancers et vit D	NA	NA	79%	18%	NA	NA
Ducloux et al. , Transplant.2008	Cancers et vit D	NA	NA	40%	57%	NA	49%
Bienaimé et al. , JASN 2013	Survie et vit D	79%	NA	NA	NA	NA	NA

DD Donneur décédé CTC corticothérapie FK tacrolimus CsA Cyclosporine MMF Acide mycophénolique

• STATUT VITAMINIQUE D

Dans notre étude, le taux de vitamine D médian au moment de la transplantation était de 19,4 ng/mL. 79,3% de nos sujets avaient un taux de vitamine D anormal (< 30 ng/mL) et 25% d'entre eux étaient carencés (<10 ng/mL).

La série de Ducloux et al.⁽¹⁴²⁾ s'intéressait à des patients transplantés à Besançon, et rapportait un taux moyen de vitamine D de 17,6 ng/mL en pré-transplantation. 85,2% des sujets avaient un taux de vitamine D anormal (<32 ng/mL) et 34,2% des patients étaient carencés avant la transplantation. La cohorte de Marcen et al.⁽¹⁴³⁾ s'intéressait à des patients transplantés à Madrid et rapportait 77,3% de patients avec un taux de vitamine D anormal (< 30 ng/mL) dans l'année suivant la transplantation (moyenne de 3 dosages effectués à 3, 6 et 12 mois). La cohorte de Bienaimé et al.⁽¹⁴⁴⁾ s'intéressait à des patients transplantés à Paris et rapportait un taux médian de vitamine D de 13 ng/mL à 3 mois de greffe. 54% des patients avaient un taux < 15 ng/mL 3 mois après la transplantation.

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés au taux « brut » de vitamine D plasmatique, quels que soient les suppléments vitaminiques reçus, le phototype ou les habitudes d'exposition solaire des sujets. De plus, nous avons ajusté les modèles multivariés à la saison de greffe, dont on connaît l'influence sur la synthèse cutanée de vitamine D^{(145), (146)}. Néanmoins, Armas et al.⁽¹⁴⁷⁾ ne rapportaient pas de corrélation entre le taux de vitamine D et la durée de l'exposition solaire (0,9 heures en moyenne) ou la surface corporelle totale exposée, dans leur étude s'intéressant à la variation du taux de vitamine D selon la supplémentation en cholécalciférol chez des sujets dialysés.

Plusieurs études suggèrent que les techniques immunologiques sous évaluent le taux de vitamine D par rapport aux techniques séparatives de chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse⁽¹⁴⁸⁾, notamment chez les patients insuffisants rénaux chroniques. Néanmoins, les techniques immunologiques restent les plus utilisées dans la littérature: Bienaimé et al.⁽¹⁴⁴⁾ ont ainsi utilisé la technique radio immunologique RIA DiaSorin® et Marcen et al.⁽¹⁴³⁾ ont utilisé la technique radio immunologique IDS systems®. D'autres part, les dosages que nous avons réalisés à posteriori

doivent être interprétés avec prudence puisqu'il n'existe aucune information quant à la fiabilité des dosages réalisés sur des sérums anciens conservés à -80°C. Néanmoins, la vitamine D est un stéroïde stable dans le temps et les dosages réalisés par le laboratoire DiaSorin avec le kit LIAISON TOTAL sur des sérums congelés 6 mois à -20°C étaient fiables.

19% de nos patients ont reçu une supplémentation par vitamine D native après la transplantation, contre 10,4% dans la série de Ducloux et al.⁽¹⁴²⁾. Le délai médian d'initiation du substitut vitaminique était de 2,1 ans, et donc postérieur au délai de survenue du NODAT.

- **ÉCHECS DE GREFFE**

Dans notre étude, le taux d'échec de greffe était de 5% à 1 an et de 14% à 5 ans.

Comme dans les données de la littérature⁽¹⁴⁹⁾, le traitement par Tacrolimus était significativement associé à une meilleure survie patient-greffon dans notre analyse multivariée (HR=0,54 ; IC95% [0,32-0,92]).

Contrairement aux données de la littérature, la survie patient-greffon était identique entre les sujets ayant reçu un rein de donneur cadavérique et ceux ayant reçu un rein de donneur vivant en analyse univariée. De fait, peu de patients greffés avec un rein de donneur vivant ont présenté un échec de greffe durant la période de suivi.

En ce qui concerne le statut vitaminique D, nous n'avons pas mis en évidence d'association entre le taux de vitamine D au moment de la transplantation et le risque d'échec de greffe. Ce résultat s'explique en partie par les limites de notre étude. Tout d'abord, notre étude manque de puissance du fait du faible nombre de décès et/ou de retour en dialyse. D'autres part, notre durée de suivi était trop courte pour étudier les décès et les retours en dialyse. Enfin, l'utilisation d'un marqueur biologique mesuré au moment de la transplantation aussi variable dans le temps (selon les suppléments, les apports alimentaires et les habitudes de vie) n'est probablement pas adaptée à l'étude d'événements tardifs.

De la même manière, Bienaimé et al.⁽¹⁴⁹⁾ n'ont pas rapporté de relation entre le taux de vitamine D à 3 mois et la survie patient-greffon. Néanmoins, ils rapportaient à la fois un lien entre le taux de vitamine D à 3 mois et la fonction du greffon ainsi que la survenue d'une Fibrose interstitielle avec Atrophie Tubulaire (ou FIAT) à 1 an. L'effet immunorégulateur de la vitamine D joue probablement un rôle dans la fonction du greffon et les lésions de FIAT. Plusieurs études rétrospectives ont étudié l'effet du calcitriol sur la survie du greffon rénal. O'Herrin et al.⁽¹⁵⁰⁾ rapportaient par exemple une meilleure survie des greffons (ayant une altération de fonction et/ou une néphropathie chronique d'allogreffe prouvée par biopsie) 300 jours après traitement par calcitriol (initié 1 an après la greffe). Tanaci et al.⁽¹⁵¹⁾ rapportaient moins de rejets aigus chez les patients

ostéoporotiques traités par calcitriol. Toutes ces données devront être confirmées à l'avenir par de plus larges études interventionnelles. D'ailleurs, une étude prospective randomisée contre placebo, VITA D⁽¹⁵²⁾(Annexe 1) dont les inclusions sont en cours actuellement, s'intéresse à l'effet d'une supplémentation par cholécalférol (6800 UI/jour) sur la survie du greffon à 1 an et de l'incidence des rejets aigus.

- **NODAT**

Dans notre étude, l'incidence cumulée du NODAT était de 12%; IC95% [0,09-0,15] à 3 mois et de 13% ; IC95% [0,10-0,16] à 1 an. Le délai médian de survenue du NODAT était de 22 jours.

Dans la littérature, l'incidence du NODAT varie entre 10 et 45% selon la définition adoptée par les auteurs. En effet, dans la série de Kasiske et al. ⁽¹²⁹⁾, le NODAT était défini selon les prises en charges par les assurances de santé et l'incidence cumulée était de 9,1% à 3 mois et de 16% à 1 an. Dans la série de Kamar et al. ⁽¹²⁷⁾, le NODAT était défini selon les critères biologiques formulés par l'ADA⁽³⁾, et l'incidence cumulée était de 17,4% à 1 an chez les patients traités par Tacrolimus et de 5,5% chez les patients traités par cyclosporine. Dans la série de Nagaraja et al. ⁽¹⁵³⁾ le NODAT était défini selon les critères publiés en 1998 par la WHO (glycémie veineuse à jeun > 7 mmol/L et/ou nécessité d'un traitement antidiabétique) et l'incidence cumulée était de 21% à 3 mois et de 31% à 1 an.

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés aux cas de NODAT traités. Ainsi, nous avons ciblé notre analyse sur les patients présentant un NODAT persistant et relativement sévère. Néanmoins, en considérant cette définition, nous avons probablement exclu certains sujets qui présentaient un NODAT transitoire non traité ou une intolérance au glucose.

Selon les recommandations de l'ADA, tout sujet transplanté avec une hyperglycémie confirmée à deux reprises $\geq 1,26$ g/L à jeun ou bien ≥ 2 g/L au cours de la journée présente un NODAT. Or, de nombreux patients développent une hyperglycémie post opératoire transitoire, dont les conséquences sont inconnues. En effet, plusieurs études ont rapporté une moins bonne survie chez les sujets atteints de NODAT, mais les auteurs ne considéraient que les cas de diabètes traités⁽¹⁵⁴⁾. Les études rapportant un surrisque cardiovasculaires considéraient à la fois les critères biologiques et la nécessité d'un traitement antidiabétique^{(155),(156)}.

Alors que la prévalence du NODAT traité était de 17,6% dans notre série, 44,6% de nos sujets ont présenté au moins un épisode d'hyperglycémie ≥ 2 g/L. Il serait ainsi intéressant d'effectuer une étude de sensibilité en utilisant le critère biologique « deux hyperglycémies ≥ 2 g/L » comme

diagnostic de NODAT et de comparer les résultats à notre étude. La prévalence des troubles de la glycorégulation est sous évaluée par les bilans sanguins réalisés le matin à jeun car les corticoïdes induisent une hyperglycémie vespérale dépistée par les glycémies capillaires. L'utilisation de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) (avec ou sans test d'hyperglycémie orale provoquée) est l'une des alternatives proposée par certaines équipes⁽¹⁵⁷⁾. De plus en plus d'auteurs considèrent d'ailleurs l'hyperglycémie précoce post transplantation (souvent définie par une hyperglycémie ≥ 2 g/L et/ou un recours à l'insuline durant l'hospitalisation) comme une entité à part entière qui prédisposerait alors à la survenue d'un NODAT (défini par une hyperglycémie à jeun $\geq 1,26$ g/L, HbA1c $\geq 6,5\%$ ou le recours à un traitement hypoglycémiant)⁽¹⁵⁸⁾.

Dans notre étude, nous avons identifié les mêmes facteurs de risque de NODAT que ceux précédemment rapportés dans la littérature^{(3),(159)}, à savoir l'âge ≥ 55 ans (HR=2,40 ; IC95% [1,38-4,17]), le traitement prolongé par corticostéroïdes (HR=2,36 ; IC95% [1,27-4,40]), le traitement par tacrolimus (HR=4,59 ; IC95% [1,80-11,7]) et l'IMC (HR=1,76 ; IC95% [1,32-2,35]).

Malheureusement, nous ne disposons ni des données concernant les antécédents familiaux de diabète ni d'une recherche d'intolérance au glucose avant la transplantation, qui est pourtant associée à la survenue de NODAT⁽¹⁶⁰⁾. En effet, la recherche d'une intolérance au glucose n'est pas réalisée avant la transplantation dans notre centre mais peu d'études disposent de cette information. D'autres paramètres biologiques ont été identifiés comme facteur de risque de NODAT, comme par exemple le taux de CRP, d'adiponectine ou de triglycérides⁽¹⁶¹⁾, et plus récemment le taux de pro-insuline⁽¹⁶²⁾. L'indice HOMA (Homeostasis Model Assessment) est une formule mathématique qui permet d'évaluer la résistance à l'insuline et la l'insulinosécrétion à partir des dosages de la glycémie veineuse à jeun et du taux d'insuline, et semble corrélée à la survenue du NODAT⁽¹⁶³⁾.

Notre étude a permis d'identifier un nouveau facteur de risque de NODAT : les sujets carencés en vitamine D au moment de la transplantation multiplient par 2,6 leur risque de NODAT dans la première année par rapports aux sujets ayant un taux ≥ 30 ng/mL (HR= 2,62 ; IC95% [1,09-6,34]). Un sujet de moins de 55 ans carencé en vitamine D a ainsi le même risque de développer un NODAT nécessitant un traitement qu'un sujet de plus de 55 ans ayant un taux de vitamine D normal au moment de la première transplantation rénale.

Contrairement à notre étude, Lee et al.⁽¹⁶⁴⁾ n'avaient pas mis en évidence de lien entre le taux de vitamine D et les paramètres d'insulinorésistance, mais l'objectif principal était d'étudier le lien entre la protéinurie et la vitamine D chez des patients transplantés de donneurs vivants. Kulshrestha et al.⁽¹⁶⁵⁾ se sont quant à eux intéressés à la relation entre l'apparition précoce d'un syndrome métabolique post greffe (dont l'intolérance au glucose) et le taux de vitamine D à 3 mois, et

rapportaient un taux de vitamine D plus faible chez les patients développant un syndrome métabolique. La petite taille de la cohorte n'avait pas permis d'obtenir des résultats significatifs dans leur modèle multivarié. Néanmoins, B.Yao et al.⁽¹⁶⁶⁾ et Numukara et al.⁽¹⁶⁷⁾ ont souligné le rôle de la vitamine D dans le développement du NODAT en identifiant une relation entre le polymorphisme Fok1 et TaqI du VDR et l'incidence du NODAT. En effet, dans leur série de 105 sujets, B.Yao et al.⁽¹⁶⁶⁾ rapportaient un sur risque de NODAT (défini par la glycémie à jeun et l'hyperglycémie orale provoquée) chez les sujets âgés de > 40 ans (OR=7,774), chez les sujets traités par tacrolimus (OR=7,499) et chez les sujets ayant un polymorphisme Fok1 VDR (OR= 11,765). Numukara et al.⁽¹⁶⁷⁾ ont rapporté une série de 71 sujets traités par Tacrolimus et ont identifié le polymorphisme Taq1 VDR comme facteur de risque de NODAT (défini par HbA1c > 6,5% et/ou la nécessité d'un traitement anti diabétique) avec un OR= 6,71.

En ce qui concerne nos résultats, le taux de vitamine D constitue un dosage de routine chez les patients insuffisants rénaux chroniques, dont la valeur prédictive reste à évaluer au sein d'un score prédictif de NODAT que nous sommes actuellement en train de construire.

Plusieurs scores de prédiction du NODAT ont ainsi été évalués dans la littérature. Rodrigo et al.⁽¹⁶⁸⁾ ont évalué les scores SAPDM (*San Antonio Diabetes Prediction Model*) et FOS-DM (*Framingham Off- spring Study–Diabetes Mellitus*) qui prennent en compte les antécédents familiaux de diabète, le profil métabolique et l'IMC (l'intérêt du test d'hyperglycémie orale provoquée n'ayant pas été prouvé dans les modèles statistiques). Ces deux scores ont été développés initialement pour prédire la survenue du diabète de type 2 à 7 ans, puis validés sur 191 patients transplantés rénaux pour prédire le NODAT à 1 an : l'aire sous la courbe ROC du score SAPDM était de 0,807 versus 0,756 pour le score FOS DM. Chakkerla et al.⁽¹⁵⁹⁾ ont quant à eux élaboré un score spécifique aux patients transplantés rénaux, qui intégrait les antécédents familiaux de diabète de type 2, l'âge > 50 ans, l'IMC > 30 kg/m², la corticothérapie, l'hyperglycémie veineuse à jeun > 1g/L avant la greffe, l'hypertriglycéridémie > 2g/L et le traitement hypo-uricémiant.

L'identification de facteurs de risque de NODAT et la mise au point de scores prédictifs impliquent également la mise en place de stratégies préventives.

Par exemple, Hecking et al.⁽¹⁶⁹⁾ ont évalué l'insulinothérapie intensive pour protéger les îlots β de Langerhans du stress post opératoire, et ont rapporté une diminution de 73% de l'incidence du NODAT à 1 an chez les sujets recevant 6 UI d'Insuline semi lente dès que les glycémies de la veille au soir > 1,4 g/L. La Pioglitazone et la Vildagliptine améliorent la tolérance au glucose (estimée par test d'hyperglycémie orale provoquée) après 3 mois de traitement chez les patients transplantés avec une intolérance au glucose confirmée 6 mois après la transplantation⁽¹⁷⁰⁾. Or, comme dans la population

générale, la mise en évidence d'une intolérance au glucose post transplantation est associée à une surmortalité⁽¹⁷¹⁾. Sharif et al.⁽¹⁷²⁾ ont quant à eux évalué l'efficacité des mesures hygiéno diététiques sur la tolérance au glucose. Les résultats n'étaient pas significatifs du fait de la petite taille de la cohorte (28 sujets/111 présentaient une intolérance au glucose ou un NODAT).

D'un point de vue thérapeutique, la correction du statut vitaminique chez les patients inscrits sur liste d'attente d'une première transplantation rénale permettra sans doute de diminuer le risque de NODAT. Chez les patients insuffisants rénaux chroniques de stade 3-5D, les KDIGO suggèrent de mesurer régulièrement le taux de vitamine D et d'adopter les mêmes stratégies thérapeutiques que dans la population générale. L'administration de 100 000 UI de cholécalférol s'accompagne d'un pic plasmatique de vitamine D au 7^{ème} jour, qui reflète l'absorption digestive et varie d'un sujet à l'autre. Le taux de vitamine D plasmatique diminue ensuite linéairement pour retrouver son niveau initial au bout d'environ 84 jours⁽¹⁷³⁾. Dans leur étude s'intéressant à la pharmacocinétique d'une ampoule de 100 000 UI de cholécalférol, Ilahi et al.⁽¹⁷³⁾ ne retrouvaient pas de lien entre le taux basal de vitamine D et la réponse au traitement, mais rapportaient une corrélation inverse entre le niveau du pic plasmatique et l'IMC.

En effet, la correction du statut vitaminique D améliore probablement l'insulinosécrétion et diminue l'insulinorésistance périphérique. Pour valider cette hypothèse physiopathologique, nous projetons d'évaluer l'insulinosécrétion (par insuliniémie plasmatique et dosage de peptide C après un test d'hyperglycémie provoquée) et l'insulinorésistance (par un calcul de l'HOMA-IR) chez des patients dialysés carencés en vitamine D avant et après supplémentation en vitamine D. Cette étude mécanistique nous permettra de valider nos résultats et soulève la question de l'indication d'une supplémentation systématique en vitamine D avant la transplantation chez les patients à risque de NODAT. Belenchia AM et al.⁽¹⁷⁴⁾ ont d'ailleurs adopté cette démarche chez des adolescents obèses et rapportent ainsi une amélioration de l'indice HOMA-IR après substitution en cholécalférol.

La correction du statut vitaminique après la transplantation joue sans doute également un rôle dans l'amélioration de l'insulinosécrétion et l'insulinorésistance. C'est d'ailleurs l'un des objets d'une large étude interventionnelle multicentrique nommée VITALE (*VITamin D supplementation in RenAL Transplant recipients*, clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01431430) (Annexe 2) dont les inclusions sont en cours actuellement. L'objectif principal de cette étude est de comparer l'incidence du NODAT, des complications cardiovasculaires, des cancers et la survie des patients entre deux groupes recevant de fortes doses de cholécalférol (12 000UI/mois versus 100 000/mois pendant 22 mois). L'administration de 100 000 UI de cholécalférol toutes les 2 semaines pendant 2 mois puis tous les mois permet de maintenir un statut vitaminique D optimal chez les patients transplantés⁽⁸⁰⁾.

- **TOUS CANCERS**

Dans notre étude, l'incidence cumulée des cancers était de 12% à 5 ans IC95% [0,07-0,16] et de 35% à 10 ans IC95% [0,22-0,46].

Notre modèle multi varié n'a pas permis d'expliquer la survenue de cancers par le taux de vitamine D à la greffe. Au contraire, nos résultats suggèrent plutôt une tendance à développer plus de cancer lorsque le taux de vitamine D est normal. Les résultats de nos deux analyses concernant les NMSC et les cancers sont similaires, du fait de la forte proportion de NMSC (53%) parmi les cancers. Nos résultats s'expliquent aussi par la faible puissance liée au faible nombre d'événements et par la durée de suivi trop courte de notre étude. D'autres part, comme pour les décès et les retours en dialyse, l'utilisation du taux de vitamine D qui est une variable fluctuante au cours du temps n'est probablement pas adaptée à l'étude d'événements tardifs. Enfin, nous n'avons pas pris en compte les facteurs de risque environnementaux (notamment l'alcool- tabagisme) ni les antécédents familiaux de cancer dans notre modèle multivarié, ce qui peut générer un biais de confusion.

Comme dans notre série, Marcen et al.⁽¹⁴³⁾ ne rapportaient pas de lien significatif entre la survenue de cancers et le taux moyen de vitamine D dans l'année suivant la transplantation. Dans cette série, la proportion de NMSC était de 62%. A l'inverse, la série de Ducloux et al.⁽¹⁴²⁾ rapportait un surrisque de cancer chez les patients déficitaires en vitamine D avant la transplantation (HR=4,54 ; IC95% [1,10-19,76]). Dans cette série, la proportion de NMSC n'était que de 15,5%.

En ce qui concerne les autres variables de notre modèle, l'âge ≥ 55 ans et le sexe masculin étaient associés à la survenue de cancer (HR=2,80 ; IC95% [1,48-5,27] et HR=1,91 ; IC95% [0,99-3,72] respectivement), conformément aux données de la littérature^{(144), (148), (174)}. Après exclusion des cas de NMSC, la prévalence des cancers était de 4,3% dans notre série, dont 28,6% d'adénocarcinomes prostatiques, 14,3% de carcinomes vésicaux et 14,3% de cancers du sein. Après exclusion des cas de NMSC et de lymphome, Ducloux et al.⁽¹⁴²⁾ rapportaient 5,8% de cancers, dont 19% d'adénocarcinomes prostatiques, 14,3% de cancers du sein et 9,5% de carcinomes vésicaux. Après exclusion des cas de NMSC et de lymphome, Marcen et al.⁽¹⁷⁵⁾ rapportaient 5,4% de cancers dans leur cohorte, dont 27,7% d'adénocarcinomes prostatiques, 16,6% de cancers du rein et des voies urinaires et 11,1% de cancers du sein. Rocha et al.⁽¹⁷⁶⁾ rapportaient 3,5% de cancers avec une majorité de cancers colorectaux, mais l'âge moyen était de 39 ans.

Au total, si les résultats de notre modèle multivarié sont cohérents avec les données de la littérature, nous n'avons pas pu expliquer la survenue des cancers solides par le taux de vitamine D du fait de la trop forte proportion de NMSC. Le rôle anti prolifératif de la vitamine D a pourtant été

démontré^{(65),(66)} tout comme son influence sur la survenue des cancers du sein, colorectal et prostatique^{(107),(110), (111)}.

- **NMSC**

Dans notre cohorte, l'incidence cumulée des NMSC était de 1%; IC95% [0-0,04] à 1 an, de 6%; IC95% [0,03-0,09] à 5 ans et de 20%; IC95% [0,03-0,9] à 10 ans et le délai moyen d'apparition était de 4,6 ans.

Dans la littérature, l'incidence des NMSC varie beaucoup selon l'origine géographique des populations étudiées : l'incidence des NMSC était de 7% à 1 an en Australie, de 5,5% en Espagne⁽¹⁷⁷⁾ et de 0,2% en Hollande⁽¹⁷⁸⁾. Les patients transplantés en Australie ont l'incidence de NMSC la plus élevée au monde: dans un étude de registre menée à Queensland, 51,8% des patients avaient présenté un NMSC au cours du suivi avec un ratio SCC/BCC à 2 :1⁽¹⁷⁹⁾. Dans notre échantillon de population, le ratio BCC/SCC était légèrement en faveur des BCC. Bien que la plupart des études rapportent une prédominance de SCC⁽¹³⁶⁾, d'autres confortent nos observations⁽¹⁷⁷⁾. Ceci s'explique peut être par un meilleur dépistage des SCC du fait de la prise en charge de lésions pré cancéreuses kératosiques. Ceci traduit peut être également une dose cumulée d'UVB moins élevée en France que dans certains pays comme l'Australie ou les USA.

Le faible nombre d'événements ne nous a pas permis d'obtenir des résultats statistiquement significatifs. Néanmoins, nos résultats retrouvent une tendance à développer 2,4 fois plus de NMSC chez les sujets ayant un taux de vitamine D ≥ 30 ng/mL au moment de la transplantation par rapport aux sujets carencés. Par ailleurs, l'âge et le sexe masculin n'étaient pas associés au risque de NMSC dans notre modèle multi varié, probablement à cause de la faible puissance statistique de notre étude. Ces deux paramètres constituent pourtant des facteurs de risque démontrés de NMSC⁽¹³⁶⁾. Comme pour les décès, les retours en dialyse et les cancers solides, notre étude était limitée par une durée de suivi trop courte. Enfin, nous n'avons pas pu ajuster notre modèle au phototype des sujets ni au tabagisme, qui constituent pourtant des facteurs de risque importants de NMSC⁽¹³⁹⁾.

En ce qui concerne le lien entre le taux de vitamine D et la survenue de NMSC, Eide et al.⁽¹⁸⁰⁾ rapportaient un surrisque de NMSC survenant en zone photo exposée dans la population générale lorsque le taux de vitamine D ≥ 15 ng/mL (OR=1,8 IC95% [1,1-2,9]), alors la relation entre le taux de vitamine D et les NMSC se développant en zones non photo exposées n'était pas significative. Les auteurs considéraient alors le taux de vitamine D comme un témoin des habitudes d'exposition solaire. Si le taux de vitamine D témoigne d'une exposition solaire suffisante à la synthèse cutanée de vitamine D, il ne reflète pas la dose cumulée d'UVB reçue et donc le risque de SCC. Le taux de vitamine D de sujets sains régulièrement exposés à des rayons UV artificiels augmente lors des

premières séances puis reste constant, et augmente peu lorsque le taux atteint après les premières séances est élevé⁽¹⁸¹⁾. Ceci traduit l'existence d'une régulation physiologique de la synthèse cutanée de vitamine D. L'estimation de la quantité de rayonnements UV d'origine naturelle reçue par un sujet est complexe car elle dépend de nombreux facteurs environnementaux difficilement objectivables comme les habitudes de vie, mais aussi les conditions météorologiques, la latitude ou la pollution atmosphérique. Le taux de vitamine D n'est donc pas un marqueur « quantitatif » d'exposition aux UVB mais constitue plutôt un marqueur « qualitatif » d'exposition solaire.

En ce qui concerne les patients insuffisants rénaux chroniques qui sont particulièrement carencés, la mise en évidence d'un taux de vitamine D ≥ 30 ng/mL au moment de leur première transplantation rénale en l'absence de supplémentation vitaminique récente doit ainsi conduire à renforcer l'éducation thérapeutique quant aux risques liés à l'exposition solaire.

Nos résultats nécessitent d'être vérifiés sur une plus large cohorte qui tiendrait compte du phototype, du tabagisme et des habitudes de vie, tout en gardant à l'esprit la difficulté d'utiliser un marqueur biologique aussi variable que la vitamine D dans l'étude d'événements tardifs comme les cancers.

CONCLUSION

La carence en vitamine D constitue un nouveau facteur de risque de NODAT dans la première année de greffe : les sujets carencés en vitamine D au moment de leur première transplantation rénale voient leur risque de NODAT se multiplier par 2,6 par rapport aux sujets ayant un taux de vitamine D normal. Nos résultats vont nous permettre, d'une part d'évaluer la capacité prédictive du taux de vitamine D mesuré à la greffe au sein d'un score, ce qui confirmera l'importance de ce paramètre. D'autre part, une étude mécanistique évaluant l'effet de la correction du statut vitaminiq ue sur l'insulinosécrétion et l'insulinorésistance chez les patients en attente de greffe nous permettra de confirmer l'importance d'une supplémentation vitaminiq ue D optimale chez les patients à haut risque. En ce qui concerne nos objectifs secondaires, à savoir la survie des patients et des greffons, la survenue de cancers solides et des NMSC, notre travail n'a pas permis d'expliquer ces événements par le taux de vitamine D. En effet, la mesure ponctuelle du taux de vitamine D au moment de la transplantation constitue probablement un mauvais marqueur pour étudier les événements tardifs. Néanmoins, la mesure d'un taux normal de vitamine D en l'absence de supplémentation vitaminiq ue chez les sujets dialysés constitue un indice d'exposition solaire. Ces patients devraient alors bénéficier d'une éducation thérapeutique renforcée et d'une surveillance dermatologique particulièrement rigoureuse. Enfin, à l'heure de la prescription raisonnée d'examens complémentaires coûteux, notre travail permet d'élargir l'interprétation du dosage sérique de la vitamine D, qui était jusqu'alors « cantonnée » au bilan phospho calcique.

ANNEXES

- **ANNEXE 1 : ÉTUDE VITA-D**

D3 Substitution in Vitamin D Deficient Kidney Transplant Recipients (VITA-D)

This study is currently recruiting participants.

[Verified May 2009](#) by Medical University of Vienna

Sponsor:

Medical University of Vienna

Information provided by:

Medical University of Vienna

ClinicalTrials.gov Identifier:

NCT00752401

Purpose

The purpose of the study is to evaluate the effects of Cholecalciferol (Vitamin D3) substitution on the posttransplant outcome (glomerular filtration rate as well as serum creatinine levels, number of acute rejection episodes, number of infections and C-reactive protein levels within the first year after transplantation) in vitamin D deficient kidney transplant recipients.

<u>Condition</u>	<u>Intervention</u>	<u>Phase</u>
Kidney Transplantation Vitamin D Deficiency Renal Osteodystrophy	Drug: Cholecalciferol Drug: Placebo	Phase 3

Study Type: Interventional

Study Design: Allocation: Randomized
Endpoint Classification: Efficacy Study
Intervention Model: Parallel Assignment
Masking: Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor)
Primary Purpose: Treatment

Official Title: VITA-D: Cholecalciferol Substitution in Vitamin D Deficient Kidney Transplant Recipients: A Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Posttransplant Outcome

Primary Outcome Measures:

- The immunologic effects of Vitamin D3 substitution in vitamin D deficient kidney transplant recipients will be evaluated by means of: Glomerular filtration rate [Time Frame: one year after kidney transplantation] [Designated as safety issue: No]
- Number of acute rejection episodes [Time Frame: one year after kidney transplantation] [Designated as safety issue: No]
- Number of infections [Time Frame: one year after kidney transplantation] [Designated as safety issue: No]
- CRP levels [Time Frame: one year after kidney transplantation] [Designated as safety issue: No]
- Courses of calcium levels [Time Frame: within the first year after kidney transplantation] [Designated as safety issue: Yes]

Secondary Outcome Measures:

- The impact of Vitamin D3 substitution on renal osteopathy will be analyzed by means of absolute bone mineral density (g/cm²) [Time Frame: within the first year after kidney transplantation] [Designated as safety issue: No]

Estimated Enrollment: 200

Study Start Date: May 2009

Estimated Study Completion Date: May 2014

Estimated Primary Completion Date: May 2014 (Final data collection date for primary outcome measure)

<u>Arms</u>	<u>Assigned Interventions</u>
Active Comparator: 1 6800 IU/day of Cholecalciferol (Vitamin D3) orally for one year	Drug: Cholecalciferol 6800 IU of Cholecalciferol will be administered in the form of Oleovit® D3-drops once a day for one year. Treatment starts on day 5 after kidney transplantation. At serum calcium levels >2,65 mmol/l vitamin D3 administration will be reduced to 3600 IU per day. If calcium levels persist above 2,85 mmol/l over a period of four weeks vitamin D3 administration will be discontinued and restarted when serum calcium levels declined to ≤ 2,65 mmol/l with only 3600 International Units per day. Other Names: <ul style="list-style-type: none"> • Vitamin D3 • Oleovit® D3

Placebo Comparator: 2	Drug: Placebo
Oral placebo solution daily for one year	An oral placebo solution matching Cholecalciferol in terms of appearance, smell and taste will be administered once a day for one year. Treatment starts on day 5 after kidney transplantation.

Eligibility

Inclusion Criteria:

- age > 18
- deceased donor kidney transplant recipients
- only kidney transplant recipients
- vitamin D deficiency defined as 25 (OH)D < 50nmol/l

Exclusion Criteria:

- re-transplantation for the second time if the patient is highly immunized and therefore included in the aphaeresis program
- re-transplantation for the third or further time
- significant impaired intestinal resorption: malabsorption due to celiac sprue, systemic scleroderma; maldigestion due to chronic pancreatitis, pancreatic insufficiency, pancreas resection, mucoviscidosis, Zollinger-Ellison-syndrome
- history of inflammatory bowel disease: Crohn's disease, ulcerative colitis
- previous gastrectomy, small bowel or large bowel resection, intestinal bypass surgery
- severe liver disease: cirrhosis
- HIV positive

• **ANNEXE 2 : ÉTUDE VITALE**

VITamine D Supplementation in RenAL Transplant Recipients - VITALE

This study is currently recruiting participants.

[Verified July 2012](#) by Assistance Publique - Hôpitaux de Paris

Sponsor:

Assistance Publique - Hôpitaux de Paris

Collaborator:

Laboratoire Crinex

Information provided by (Responsible Party):

Assistance Publique - Hôpitaux de Paris

ClinicalTrials.gov Identifier:

NCT01431430

<u>Condition</u>	<u>Intervention</u>	<u>Phase</u>
Renal Transplant Candidate for Right Kidney	Drug: Cholecalciferol 100 000 UI Drug: Cholecalciferol 12 000 UI	Phase 4

Study Type: Interventional

Study Design: Allocation: Randomized
 Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study
 Intervention Model: Parallel Assignment
 Masking: Double Blind (Subject, Investigator)
 Primary Purpose: Treatment

Official Title: Prospective Double Blind Multicentre Randomized Trial of Vitamine D Estimating the Profit of a Treatment by Vitamin D3 at the Dose of 100000 UI by Comparison With a Treatment in the Dose of 12 000 UI at Renal Transplanted Patients

Primary Outcome Measures:

- De novo diabetes mellitus (fasting glycemia > 7 mmol/l or glycemia > 11 mmol/l)
- Cardiovascular complications
- De novo cancer
- Patient death

Secondary Outcome Measures:

- Blood pressure control Blood pressure and blood pressure control (number and dosage of antihypertensive drugs)
- Echocardiography findings Comparison of left ventricular ejection fraction
- Infection including opportunistic Infection including opportunistic (CMV, pneumocystis, nocardial infection, cryptococcal infection, aspergillosis)
- Acute rejection episode
- Renal allograft function Renal allograft function including estimated glomerular filtration rate, proteinuria
- Graft survival

- Phosphocalcic biological and clinical relevant parameters [PHOSPHOCALCIC biological and clinical relevant parameters : Evolution of serum 25OHD, calcaemia, phosphataemia, serum PTH, bone mineral density and incidence of fractures
- Renal lithiasis

Estimated Enrollment: 640

Study Start Date: September 2011

Estimated Study Completion Date: June 2015

Estimated Primary Completion Date: December 2014 (Final data collection date for primary outcome measure)

<u>Arms</u>	<u>Assigned Interventions</u>
Experimental: Cholecalciferol 100 000 UI Cholecalciferol 100 000 UI FORTHIGHTLY for 2 months then monthly for 22 months	Drug: Cholecalciferol 100 000 UI Cholecalciferol 100 000 UI FORTHIGHTLY for 2 months then monthly for 22 months Other Name: Cholecalciferol 100 000 UI
Active Comparator: Cholecalciferol 12 000 UI (Control) Cholecalciferol 12 000 UI FORTHIGHTLY for 2 months then monthly for 22 months.	Drug: Cholecalciferol 12 000 UI Cholecalciferol 12 000 UI FORTHIGHTLY for 2 months then monthly for 22 months. Other Name: Cholecalciferol 12 000 UI

Eligibility

Inclusion Criteria:

- Renal transplant recipients between 12 and 48 months after transplantation with a stable renal function during the past 3 months.
- Vitamine D insufficiency defined as a concentration of 25OHD lower than 30 ng/ml.
- Patient between 18 and 75 years old
- Patient capable of understanding the advantages and the risks of the study.
- Affiliated with social security health insurance
- Written informed consent

Exclusion Criteria:

- Calcaemia > 2,7 mmol/l

- Phosphataemia > 1,5 mmol/l
- Serum creatinine > 250 µmol/l
- Treatment by an active form of the vitamin D not being able to be interrupted
- Transplant of an organ other than the kidney
- Type I or type II diabetes mellitus
- Past medical history of granulomatosis
- Primary hyperoxaluria
- Malabsorption proved by the liposoluble vitamins
- Simultaneous participation in another therapeutic essay
- Patients presenting a drug addiction or a psychiatric disorder
- Pregnant or breast-feeding women
- Vitamin D hyper sensibility

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Cunningham J, Zehnder D. New vitamin D analogs and changing therapeutic paradigms. *Kidney Int.* avr 2011;79(7):702- 707.
2. Michaud J, Naud J, Ouimet D, Demers C, Petit J-L, Leblond FA, et al. Reduced hepatic synthesis of calcidiol in uremia. *J. Am. Soc. Nephrol.* sept 2010;21(9):1488- 1497.
3. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernández D, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation.* 27 mai 2003;75(10 Suppl):SS3- 24.
4. Webster AC, Craig JC, Simpson JM, Jones MP, Chapman JR. Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study of 15,183 recipients. *Am. J. Transplant.* sept 2007;7(9):2140- 2151.
5. Arnaud J, Constans J. Affinity differences for vitamin D metabolites associated with the genetic isoforms of the human serum carrier protein (DBP). *Hum. Genet.* sept 1993;92(2):183- 188.
6. Makariou S, Liberopoulos EN, Elisaf M, Challa A. Novel roles of vitamin D in disease: what is new in 2011? *Eur. J. Intern. Med.* août 2011;22(4):355- 362.
7. Wang Y, Zhu J, DeLuca HF. Where is the vitamin D receptor? *Arch. Biochem. Biophys.* 1 juill 2012;523(1):123- 133.
8. Narbaitz R, Stumpf WE, Sar M. The role of autoradiographic and immunocytochemical techniques in the clarification of sites of metabolism and action of vitamin D. *J. Histochem. Cytochem.* janv 1981;29(1):91- 100.
9. González Pardo V, Boland R, De Boland AR. Vitamin D receptor levels and binding are reduced in aged rat intestinal subcellular fractions. *Biogerontology.* avr 2008;9(2):109- 118.
10. Stumpf WE, Sar M, Reid FA, Tanaka Y, DeLuca HF. Target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary, and parathyroid. *Science.* 7 déc 1979;206(4423):1188- 1190.
11. Wang Y, Borchert ML, Deluca HF. Identification of the vitamin D receptor in various cells of the mouse kidney. *Kidney Int.* mai 2012;81(10):993- 1001.
12. Johnson JA, Grande JP, Roche PC, Kumar R. Immunohistochemical localization of the 1,25(OH)₂D₃ receptor and calbindin D28k in human and rat pancreas. *Am. J. Physiol.* sept 1994;267(3 Pt 1):E356- 360.

13. Deluca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J.* déc 2001;15(14):2579- 2585.
14. Krill D, DeFlavia P, Dhir R, Luo J, Becich MJ, Lehman E, et al. Expression patterns of vitamin D receptor in human prostate. *J. Cell. Biochem.* 2001;82(4):566- 572.
15. Colston KW, Berger U, Wilson P, Hadcocks L, Naeem I, Earl HM, et al. Mammary gland 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor content during pregnancy and lactation. *Mol. Cell. Endocrinol.* nov 1988;60(1):15- 22.
16. Orlov I, Rochel N, Moras D, Klaholz BP. Structure of the full human RXR/VDR nuclear receptor heterodimer complex with its DR3 target DNA. *EMBO J.* 18 janv 2012;31(2):291- 300.
17. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, Haussler CA, Hsieh D, Hsieh J-C, et al. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif. Tissue Int.* févr 2013;92(2):77- 98.
18. Nemere I, Schwartz Z, Pedrozo H, Sylvia VL, Dean DD, Boyan BD. Identification of a membrane receptor for 1,25-dihydroxyvitamin D3 which mediates rapid activation of protein kinase C. *J. Bone Miner. Res.* sept 1998;13(9):1353- 1359.
19. Bournalon PM, Faure-Dussert A, Billaudel B. Modulatory role of 1,25 dihydroxyvitamin D3 on pancreatic islet insulin release via the cyclic AMP pathway in the rat. *Br. J. Pharmacol.* juin 1997;121(4):751- 758.
20. Hewer S, Lucas R, Van der Mei I, Taylor BV. Vitamin D and multiple sclerosis. *J Clin Neurosci.* mai 2013;20(5):634- 641.
21. Lieben L, Masuyama R, Torrekens S, Van Looveren R, Schrooten J, Baatsen P, et al. Normocalcemia is maintained in mice under conditions of calcium malabsorption by vitamin D-induced inhibition of bone mineralization. *J. Clin. Invest.* 1 mai 2012;122(5):1803- 1815.
22. Owen TA, Aronow MS, Barone LM, Bettencourt B, Stein GS, Lian JB. Pleiotropic effects of vitamin D on osteoblast gene expression are related to the proliferative and differentiated state of the bone cell phenotype: dependency upon basal levels of gene expression, duration of exposure, and bone matrix competency in normal rat osteoblast cultures. *Endocrinology.* mars 1991;128(3):1496- 1504.
23. Anderson PH, Lam NN, Turner AG, Davey RA, Kogawa M, Atkins GJ, et al. The pleiotropic effects of vitamin D in bone. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 5 sept 2012;
24. Kitazawa S, Kajimoto K, Kondo T, Kitazawa R. Vitamin D3 supports osteoclastogenesis via functional vitamin D response element of human RANKL gene promoter. *J. Cell. Biochem.* 1 juill 2003;89(4):771- 777.
25. Kolek OI, Hines ER, Jones MD, LeSueur LK, Lipko MA, Kiela PR, et al. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 upregulates FGF23 gene expression in bone: the final link in a renal-gastrointestinal-skeletal axis that controls phosphate transport. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* déc 2005;289(6):G1036- 1042.

26. Turner C, Dalton N, Inaoui R, Fogelman I, Fraser WD, Hampson G. Effect of a 300 000-IU loading dose of ergocalciferol (Vitamin D₂) on circulating 1,25(OH)₂-vitamin D and fibroblast growth factor-23 (FGF-23) in vitamin D insufficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* févr 2013;98(2):550- 556.
27. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, Haussler CA, Hsieh D, Hsieh J-C, et al. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif. Tissue Int.* févr 2013;92(2):77- 98.
28. Wasserman RH. Vitamin D and the dual processes of intestinal calcium absorption. *J. Nutr.* nov 2004;134(11):3137- 3139.
29. Forster RE, Jurutka PW, Hsieh J-C, Haussler CA, Lowmiller CL, Kaneko I, et al. Vitamin D receptor controls expression of the anti-aging klotho gene in mouse and human renal cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 28 oct 2011;414(3):557- 562.
30. Wang Y, Sun Z. Klotho gene delivery prevents the progression of spontaneous hypertension and renal damage. *Hypertension.* oct 2009;54(4):810- 817.
31. Lau WL, Leaf EM, Hu MC, Takeno MM, Kuro-o M, Moe OW, et al. Vitamin D receptor agonists increase klotho and osteopontin while decreasing aortic calcification in mice with chronic kidney disease fed a high phosphate diet. *Kidney Int.* déc 2012;82(12):1261- 1270.
32. Bland R, Markovic D, Hills CE, Hughes SV, Chan SLF, Squires PE, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase in pancreatic islets. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* mai 2004;89-90(1-5):121- 125.
33. Johnson JA, Grande JP, Roche PC, Kumar R. Immunohistochemical localization of the 1,25(OH)₂D₃ receptor and calbindin D28k in human and rat pancreas. *Am. J. Physiol.* sept 1994;267(3 Pt 1):E356- 360.
34. Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, Wolf E, Balling R, Erben RG. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB J.* mars 2003;17(3):509- 511.
35. Kajikawa M, Ishida H, Fujimoto S, Mukai E, Nishimura M, Fujita J, et al. An insulinotropic effect of vitamin D analog with increasing intracellular Ca²⁺ concentration in pancreatic beta-cells through nongenomic signal transduction. *Endocrinology.* oct 1999;140(10):4706- 4712.
36. Maestro B, Campión J, Dávila N, Calle C. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocr. J.* août 2000;47(4):383- 391.
37. Maestro B, Molero S, Bajo S, Dávila N, Calle C. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Cell Biochem. Funct.* sept 2002;20(3):227- 232.
38. Bischoff HA, Borchers M, Gudat F, Duermueller U, Theiler R, Stähelin HB, et al. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in human skeletal muscle tissue. *Histochem. J.* janv 2001;33(1):19- 24.

39. Norman AW. Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. *Endocrinology*. déc 2006;147(12):5542- 5548.
40. Dunlop TW, Väisänen S, Frank C, Molnár F, Sinkkonen L, Carlberg C. The human peroxisome proliferator-activated receptor delta gene is a primary target of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and its nuclear receptor. *J. Mol. Biol.* 3 juin 2005;349(2):248- 260.
41. Kamradt J, Rafi L, Mitschele T, Meineke V, Gärtner BC, Wolfgang T, et al. Analysis of the vitamin D system in cutaneous malignancies. *Recent Results Cancer Res.* 2003;164:259- 269.
42. Bikle DD. Vitamin D metabolism and function in the skin. *Mol. Cell. Endocrinol.* 5 déc 2011;347(1-2):80- 89.
43. Oda Y, Ishikawa MH, Hawker NP, Yun Q-C, Bikle DD. Differential role of two VDR coactivators, DRIP205 and SRC-3, in keratinocyte proliferation and differentiation. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* mars 2007;103(3-5):776- 780.
44. Bikle DD, Gee E, Pillai S. Regulation of keratinocyte growth, differentiation, and vitamin D metabolism by analogs of 1,25-dihydroxyvitamin D. *J. Invest. Dermatol.* nov 1993;101(5):713- 718.
45. Bikle DD. Vitamin D metabolism and function in the skin. *Mol. Cell. Endocrinol.* 5 déc 2011;347(1-2):80- 89.
46. Salehi-Tabar R, Nguyen-Yamamoto L, Tavera-Mendoza LE, Quail T, Dimitrov V, An B-S, et al. Vitamin D receptor as a master regulator of the c-MYC/MXD1 network. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 13 nov 2012;109(46):18827- 18832.
47. Verstuyf A, Carmeliet G, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D: a pleiotropic hormone. *Kidney Int.* juill 2010;78(2):140- 145.
48. Zinser GM, Sundberg JP, Welsh J. Vitamin D(3) receptor ablation sensitizes skin to chemically induced tumorigenesis. *Carcinogenesis*. déc 2002;23(12):2103- 2109.
49. Teichert AE, Elalieh H, Elias PM, Welsh J, Bikle DD. Overexpression of hedgehog signaling is associated with epidermal tumor formation in vitamin D receptor-null mice. *J. Invest. Dermatol.* nov 2011;131(11):2289- 2297.
50. Tang JY, So P-L, Epstein EH Jr. Novel Hedgehog pathway targets against basal cell carcinoma. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1 nov 2007;224(3):257- 264.
51. Bikle DD, Elalieh H, Welsh J, Oh D, Cleaver J, Teichert A. Protective role of vitamin D signaling in skin cancer formation. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 8 oct 2012;
52. Dixon KM, Norman AW, Sequeira VB, Mohan R, Rybchyn MS, Reeve VE, et al. 1 α ,25(OH)₂-vitamin D and a nongenomic vitamin D analogue inhibit ultraviolet radiation-induced skin carcinogenesis. *Cancer Prev Res (Phila)*. sept 2011;4(9):1485- 1494.
53. Demetriou SK, Ona-Vu K, Teichert AE, Cleaver JE, Bikle DD, Oh DH. Vitamin D receptor mediates DNA repair and is UV inducible in intact epidermis but not in cultured keratinocytes. *J.*

Invest. Dermatol. août 2012;132(8):2097- 2100.

54. Gupta R, Dixon KM, Deo SS, Holliday CJ, Slater M, Halliday GM, et al. Photoprotection by 1,25 dihydroxyvitamin D3 is associated with an increase in p53 and a decrease in nitric oxide products. J. Invest. Dermatol. mars 2007;127(3):707- 715.

55. Lee J, Youn JI. The photoprotective effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on ultraviolet light B-induced damage in keratinocyte and its mechanism of action. J. Dermatol. Sci. sept 1998;18(1):11- 18.

56. Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, Manolagas SC. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. Science. 16 sept 1983;221(4616):1181- 1183.

57. Brennan A, Katz DR, Nunn JD, Barker S, Hewison M, Fraher LJ, et al. Dendritic cells from human tissues express receptors for the immunoregulatory vitamin D3 metabolite, dihydroxycholecalciferol. Immunology. août 1987;61(4):457- 461.

58. Fritsche J, Mondal K, Ehrnsperger A, Andreesen R, Kreutz M. Regulation of 25-hydroxyvitamin D3-1 alpha-hydroxylase and production of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 by human dendritic cells. Blood. 1 nov 2003;102(9):3314- 3316.

59. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. Science. 24 mars 2006;311(5768):1770- 1773.

60. Ohta M, Okabe T, Ozawa K, Urabe A, Takaku F. 1 alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 (calcitriol) stimulates proliferation of human circulating monocytes in vitro. FEBS Lett. 3 juin 1985;185(1):9- 13.

61. Bhalla AK, Amento EP, Krane SM. Differential effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human lymphocytes and monocyte/macrophages: inhibition of interleukin-2 and augmentation of interleukin-1 production. Cell. Immunol. 1 avr 1986;98(2):311- 322.

62. Cippitelli M, Santoni A. Vitamin D3: a transcriptional modulator of the interferon-gamma gene. Eur. J. Immunol. oct 1998;28(10):3017- 3030.

63. Jeffery LE, Burke F, Mura M, Zheng Y, Qureshi OS, Hewison M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. J. Immunol. 1 nov 2009;183(9):5458- 5467.

64. Rigby WF, Denome S, Fanger MW. Regulation of lymphokine production and human T lymphocyte activation by 1,25-dihydroxyvitamin D3. Specific inhibition at the level of messenger RNA. J. Clin. Invest. juin 1987;79(6):1659- 1664.

65. Rigby WF, Stacy T, Fanger MW. Inhibition of T lymphocyte mitogenesis by 1,25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol). J. Clin. Invest. oct 1984;74(4):1451- 1455.

66. Jeffery LE, Wood AM, Qureshi OS, Hou TZ, Gardner D, Briggs Z, et al. Availability of 25-hydroxyvitamin D(3) to APCs controls the balance between regulatory and inflammatory T cell

responses. *J. Immunol.* 1 déc 2012;189(11):5155- 5164.

67. Baeke F, Korf H, Overbergh L, Van Etten E, Verstuyf A, Gysemans C, et al. Human T lymphocytes are direct targets of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the immune system. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* juill 2010;121(1-2):221- 227.

68. Bock G, Prietl B, Mader JK, Höller E, Wolf M, Pilz S, et al. The effect of vitamin D supplementation on peripheral regulatory T cells and β cell function in healthy humans: a randomized controlled trial. *Diabetes Metab. Res. Rev.* nov 2011;27(8):942- 945.

69. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J. Immunol.* 1 nov 2001;167(9):4974- 4980.

70. D'Ambrosio D, Cippitelli M, Cocciolo MG, Mazzeo D, Di Lucia P, Lang R, et al. Inhibition of IL-12 production by 1,25-dihydroxyvitamin D3. Involvement of NF-kappaB downregulation in transcriptional repression of the p40 gene. *J. Clin. Invest.* 1 janv 1998;101(1):252- 262.

71. Alroy I, Towers TL, Freedman LP. Transcriptional repression of the interleukin-2 gene by vitamin D3: direct inhibition of NFATp/AP-1 complex formation by a nuclear hormone receptor. *Mol. Cell. Biol.* oct 1995;15(10):5789- 5799.

72. Takeuchi A, Reddy GS, Kobayashi T, Okano T, Park J, Sharma S. Nuclear factor of activated T cells (NFAT) as a molecular target for 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3-mediated effects. *J. Immunol.* 1 janv 1998;160(1):209- 218.

73. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J. Immunol.* 1 août 2007;179(3):1634- 1647.

74. Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med.* avr 2002;8(4):174- 179.

75. Li YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* mai 2004;89-90(1-5):387- 392.

76. Li YC, Kong J, Wei M, Chen Z-F, Liu SQ, Cao L-P. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J. Clin. Invest.* juill 2002;110(2):229- 238.

77. Tarcin O, Yavuz DG, Ozben B, Telli A, Ogunc AV, Yuksel M, et al. Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* oct 2009;94(10):4023- 4030.

78. Polidoro L, Properzi G, Marampon F, Gravina GL, Festuccia C, Di Cesare E, et al. Vitamin D protects human endothelial cells from H₂O₂ oxidant injury through the Mek/Erk-Sirt1 axis activation. *J Cardiovasc Transl Res.* avr 2013;6(2):221- 231.

79. Carthy EP, Yamashita W, Hsu A, Ooi BS. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and rat vascular smooth muscle cell growth. *Hypertension.* juin 1989;13(6 Pt 2):954- 959.

80. Benaboud S, Urien S, Thervet E, Prié D, Legendre C, Souberbielle J-C, et al. Determination of optimal cholecalciferol treatment in renal transplant recipients using a population pharmacokinetic approach. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* mars 2013;69(3):499- 506.
81. 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.* juill 2011;96(7):1911- 1930.
82. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr.* avr 2003;22(2):142- 146.
83. Souberbielle JC, Cormier C, Kindermans C, Gao P, Cantor T, Forette F, et al. Vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range in the elderly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* juill 2001;86(7):3086- 3090.
84. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA.* 28 avr 2004;291(16):1999- 2006.
85. Song Y, Wang L, Pittas AG, Del Gobbo LC, Zhang C, Manson JE, et al. Blood 25-Hydroxy Vitamin D Levels and Incident Type 2 Diabetes: A meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care.* mai 2013;36(5):1422- 1428.
86. Li L, Wu B, Liu J-Y, Yang L-B. Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Arch. Med. Res.* 16 mars 2013;
87. Heshmat R, Tabatabaei-Malazy O, Abbaszadeh-Ahranjani S, Shahbazi S, Khooshehchin G, Bandarian F, et al. Effect of vitamin D on insulin resistance and anthropometric parameters in Type 2 diabetes; a randomized double-blind clinical trial. *Daru.* 2012;20(1):10.
88. Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovacheva R. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int. J. Clin. Pract.* mai 2003;57(4):258- 261.
89. Talaei A, Mohamadi M, Adgi Z. The effect of vitamin D on insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2013;5(1):8.
90. Wamberg L, Kampmann U, Stødkilde-Jørgensen H, Rejnmark L, Pedersen SB, Richelsen B. Effects of vitamin D supplementation on body fat accumulation, inflammation, and metabolic risk factors in obese adults with low vitamin D levels - Results from a randomized trial. *Eur. J. Intern. Med.* 5 avr 2013;
91. Breslavsky A, Frand J, Matas Z, Boaz M, Barnea Z, Shargorodsky M. Effect of high doses of vitamin D on arterial properties, adiponectin, leptin and glucose homeostasis in type 2 diabetic patients. *Clin Nutr.* 27 févr 2013;
92. Orwoll E, Riddle M, Prince M. Effects of vitamin D on insulin and glucagon secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am. J. Clin. Nutr.* mai 1994;59(5):1083- 1087.
93. Mohr SB, Gorham ED, Alcaraz JE, Kane CJ, Macera CA, Parsons JK, et al. Serum 25-

hydroxyvitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *Anticancer Res.* sept 2011;31(9):2939- 2948.

94. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, et al. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* oct 2005;97(1-2):179- 194.

95. Stolzenberg-Solomon RZ, Jacobs EJ, Arslan AA, Qi D, Patel AV, Helzlsouer KJ, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer: Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am. J. Epidemiol.* 1 juill 2010;172(1):81- 93.

96. Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L, Hakama M, Tuohimaa P. Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels (Finland). *Cancer Causes Control.* oct 2000;11(9):847- 852.

97. Tuohimaa P, Tenkanen L, Ahonen M, Lumme S, Jellum E, Hallmans G, et al. Both high and low levels of blood vitamin D are associated with a higher prostate cancer risk: a longitudinal, nested case-control study in the Nordic countries. *Int. J. Cancer.* 1 janv 2004;108(1):104- 108.

98. Zhou W, Heist RS, Liu G, Asomaning K, Neuberger DS, Hollis BW, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels predict survival in early-stage non-small-cell lung cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 10 févr 2007;25(5):479- 485.

99. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, Hollis BW, Fuchs CS, Stampfer MJ, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J. Natl. Cancer Inst.* 5 avr 2006;98(7):451- 459.

100. Manson JE, Mayne ST, Clinton SK. Vitamin D and prevention of cancer--ready for prime time? *N. Engl. J. Med.* 14 avr 2011;364(15):1385- 1387.

101. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Hypertens.* juill 2007;20(7):713- 719.

102. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willett WC, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension.* mai 2007;49(5):1063- 1069.

103. Margolis KL, Ray RM, Van Horn L, Manson JE, Allison MA, Black HR, et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *Hypertension.* nov 2008;52(5):847- 855.

104. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, 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.* avr 2001;86(4):1633- 1637.

105. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care.* mai 2005;28(5):1228- 1230.

106. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency

and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 29 janv 2008;117(4):503- 511.

107. Huang Y, Yu H, Lu J, Guo K, Zhang L, Bao Y, et al. Oral supplementation with cholecalciferol 800 IU ameliorates albuminuria in Chinese type 2 diabetic patients with nephropathy. *PLoS ONE*. 2012;7(11):e50510.

108. Agarwal R, Acharya M, Tian J, Hippensteel RL, Melnick JZ, Qiu P, et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int*. déc 2005;68(6):2823- 2828.

109. 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*. 6 nov 2010;376(9752):1543- 1551.

110. Wang Y, Deb DK, Zhang Z, Sun T, Liu W, Yoon D, et al. Vitamin D receptor signaling in podocytes protects against diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol*. déc 2012;23(12):1977- 1986.

111. Kuhlmann A, Haas CS, Gross M-L, 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*. mars 2004;286(3):F526- 533.

112. Deb DK, Wang Y, Zhang Z, Nie H, Huang X, Yuan Z, et al. Molecular mechanism underlying 1,25-dihydroxyvitamin D regulation of nephrin gene expression. *J. Biol. Chem*. 16 sept 2011;286(37):32011- 32017.

113. Tan X, Wen X, Liu Y. Paricalcitol inhibits renal inflammation by promoting vitamin D receptor-mediated sequestration of NF-kappaB signaling. *J. Am. Soc. Nephrol*. sept 2008;19(9):1741- 1752.

114. Mirković K, Doorenbos CRC, Dam WA, Lambers Heerspink HJ, Slagman MCJ, Nauta FL, et al. Urinary vitamin D binding protein: a potential novel marker of renal interstitial inflammation and fibrosis. *PLoS ONE*. 2013;8(2):e55887.

115. Petri M, Bello KJ, Fang H, Magder LS. Vitamin D in SLE: Modest association with disease activity and urine protein/creatinine ratio. *Arthritis Rheum*. 1 avr 2013;

116. Pozuelo-Moyano B, Benito-León J, Mitchell AJ, Hernández-Gallego J. A systematic review of randomized, double-blind, placebo-controlled trials examining the clinical efficacy of vitamin d in multiple sclerosis. *Neuroepidemiology*. 2013;40(3):147- 153.

117. Chakhtoura M, Azar ST. The role of vitamin d deficiency in the incidence, progression, and complications of type 1 diabetes mellitus. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:148673.

118. Patel S, Farragher T, Berry J, Bunn D, Silman A, Symmons D. Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum*. juill 2007;56(7):2143- 2149.

119. Koh GCKW, Hawthorne G, Turner AM, Kunst H, Dedicoat M. Tuberculosis incidence correlates with sunshine: an ecological 28-year time series study. *PLoS ONE*. 2013;8(3):e57752.

120. Salahuddin N, Ali F, Hasan Z, Rao N, Aqeel M, Mahmood F. Vitamin D accelerates clinical recovery from tuberculosis: results of the SUCCINCT Study [Supplementary Cholecalciferol in recovery from tuberculosis]. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of vitamin D supplementation in patients with pulmonary tuberculosis'. *BMC Infect. Dis.* 2013;13:22.
121. Grant WB, Goldstein M, Mascitelli L. Ample evidence exists from human studies that vitamin D reduces the risk of selected bacterial and viral infections. *Exp. Biol. Med.* (Maywood). déc 2010;235(12):1395- 1396; discussion 1397.
122. Aregbesola A, Voutilainen S, Nurmi T, Virtanen JK, Ronkainen K, Tuomainen T-P. Serum 25-hydroxyvitamin D3 and the risk of pneumonia in an ageing general population. *J Epidemiol Community Health.* 17 avr 2013;
123. Kitson MT, Dore GJ, George J, Button P, McCaughan GW, Crawford DHG, et al. Vitamin D status does not predict sustained virologic response or fibrosis stage in chronic hepatitis C genotype 1 infection. *J. Hepatol.* mars 2013;58(3):467- 472.
124. Ladero JM, Torrejón MJ, Sánchez-Pobre P, Suárez A, Cuenca F, De la Orden V, et al. Vitamin D deficiency and vitamin D therapy in chronic hepatitis C. *Ann Hepatol.* mars 2013;12(2):199- 204.
125. Viard J-P, Souberbielle J-C, Kirk O, Reekie J, Knysz B, Losso M, et al. Vitamin D and clinical disease progression in HIV infection: results from the EuroSIDA study. *AIDS.* 19 juin 2011;25(10):1305- 1315.
126. Giacomet V, Vigano A, Manfredini V, Cerini C, Bedogni G, Mora S, et al. Cholecalciferol Supplementation in HIV-Infected Youth with Vitamin D Insufficiency: Effects on Vitamin D Status and T-Cell Phenotype: A Randomized Controlled Trial. *HIV Clin Trials.* avr 2013;14(2):51- 60.
127. Kamar N, Mariat C, Delahousse M, Dantal J, Al Najjar A, Cassuto E, et al. Diabetes mellitus after kidney transplantation: a French multicentre observational study. *Nephrol. Dial. Transplant.* juill 2007;22(7):1986- 1993.
128. Ali IH, Adberrahim E, Ben Abdelghani K, Barbouch S, Mchirgui N, Khiari K, et al. Incidence and risk factors for post-renal transplant diabetes mellitus. *Transplant. Proc.* mars 2011;43(2):568- 571.
129. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am. J. Transplant.* févr 2003;3(2):178- 185.
130. Valderhaug TG, Hjelmæsæth J, Hartmann A, Røislien J, Bergrem HA, Leivestad T, et al. The association of early post-transplant glucose levels with long-term mortality. *Diabetologia.* juin 2011;54(6):1341- 1349.
131. Hotamisligil GS, Murray DL, Choy LN, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 24 mai 1994;91(11):4854- 4858.
132. Hecking M, Werzowa J, Haidinger M, Hörl WH, Pascual J, Budde K, et al. Novel views on new-onset diabetes after transplantation: development, prevention and treatment. *Nephrol. Dial.*

Transplant. mars 2013;28(3):550- 566.

133. Arner P, Gunnarsson R, Blomdahl S, Groth CG. Some characteristics of steroid diabetes: a study in renal-transplant recipients receiving high-dose corticosteroid therapy. *Diabetes Care*. févr 1983;6(1):23- 25.

134. Rosso S, Zanetti R, Martinez C, Tormo MJ, Schraub S, Sancho-Garnier H, et al. The multicentre south European study « Helios ». II: Different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br. J. Cancer*. juin 1996;73(11):1447- 1454.

135. Gutierrez-Dalmau A, Campistol JM. Immunosuppressive therapy and malignancy in organ transplant recipients: a systematic review. *Drugs*. 2007;67(8):1167- 1198.

136. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N. Engl. J. Med*. 24 avr 2003;348(17):1681- 1691.

137. Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, Goffin E, Brocard A, Tromme I, et al. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N. Engl. J. Med*. 26 juill 2012;367(4):329- 339.

138. Campbell SB, Walker R, Tai SS, Jiang Q, Russ GR. Randomized controlled trial of sirolimus for renal transplant recipients at high risk for nonmelanoma skin cancer. *Am. J. Transplant*. mai 2012;12(5):1146- 1156.

139. Tessari G, Naldi L, Boschiero L, Nacchia F, Fior F, Forni A, et al. Incidence and clinical predictors of a subsequent nonmelanoma skin cancer in solid organ transplant recipients with a first nonmelanoma skin cancer: a multicenter cohort study. *Arch Dermatol*. mars 2010;146(3):294- 299.

140. Ramsay HM, Fryer AA, Reece S, Smith AG, Harden PN. Clinical risk factors associated with nonmelanoma skin cancer in renal transplant recipients. *Am. J. Kidney Dis*. juill 2000;36(1):167- 176.

141. Mudigonda T, Levender MM, O'Neill JL, West CE, Pearce DJ, Feldman SR. Incidence, risk factors, and preventative management of skin cancers in organ transplant recipients: a review of single- and multicenter retrospective studies from 2006 to 2010. *Dermatol Surg*. mars 2013;39(3 Pt 1):345- 364.

142. Ducloux D, Courivaud C, Bamoulid J, Kazory A, Dumoulin G, Chalopin J-M. Pretransplant serum vitamin D levels and risk of cancer after renal transplantation. *Transplantation*. 27 juin 2008;85(12):1755- 1759.

143. Marcén R, Jimenez S, Fernández-Rodríguez A, Galeano C, Villafruela JJ, Gomis A, et al. Are low levels of 25-hydroxyvitamin D a risk factor for cardiovascular diseases or malignancies in renal transplantation? *Nephrol. Dial. Transplant*. déc 2012;27 Suppl 4:iv47- 52.

144. 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*. avr 2013;24(5):831- 841.

145. Bianchi S, Maffei S, Prontera C, Battaglia D, Vassalle C. Preanalytical, analytical (DiaSorin LIAISON) and clinical variables potentially affecting the 25-OH vitamin D estimation. *Clin. Biochem.* déc 2012;45(18):1652- 1657.
146. Burkhalter F, Schaub S, Dickenmann M. Preserved circannual rhythm of vitamin D in kidney transplant patients. *Swiss Med Wkly.* 2012;142:w13672.
147. Armas LAG, Andukuri R, Barger-Lux J, Heaney RP, Lund R. 25-Hydroxyvitamin D response to cholecalciferol supplementation in hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* sept 2012;7(9):1428- 1434.
148. Lai JKC, Lucas RM, Banks E, Ponsonby A-L. Variability in vitamin D assays impairs clinical assessment of vitamin D status. *Intern Med J.* janv 2012;42(1):43- 50.
149. Vacher-Coponat H, Moal V, Indreies M, Purgus R, Loundou A, Burtey S, et al. A randomized trial with steroids and antithymocyte globulins comparing cyclosporine/azathioprine versus tacrolimus/mycophenolate mofetil (CATM2) in renal transplantation. *Transplantation.* 27 févr 2012;93(4):437- 443.
150. O'Herrin JK, Hullett DA, Heisey DM, Sollinger HW, Becker BN. A retrospective evaluation of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) and its potential effects on renal allograft function. *Am. J. Nephrol.* déc 2002;22(5-6):515- 520.
151. 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.* déc 2003;35(8):2885- 2887.
152. Thiem U, Heinze G, Segel R, Perkmann T, Kainberger F, Mühlbacher F, et al. VITA-D: cholecalciferol substitution in vitamin D deficient kidney transplant recipients: a randomized, placebo-controlled study to evaluate the post-transplant outcome. *Trials.* 2009;10:36.
153. Nagaraja P, Ravindran V, Morris-Stiff G, Baboolal K. Role of insulin resistance indices in predicting new-onset diabetes after kidney transplantation. *Transpl. Int.* mars 2013;26(3):273- 280.
154. Cosio FG, Pesavento TE, Kim S, Osei K, Henry M, Ferguson RM. Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. *Kidney Int.* oct 2002;62(4):1440- 1446.
155. Cosio FG, Pesavento TE, Kim S, Osei K, Henry M, Ferguson RM. Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. *Kidney Int.* oct 2002;62(4):1440- 1446.
156. Hjelmessaeth J, Hartmann A, Leivestad T, Holdaas H, Sagedal S, Olstad M, et al. The impact of early-diagnosed new-onset post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney Int.* févr 2006;69(3):588- 595.
157. Shabir S, Jham S, Harper L, Ball S, Borrowers R, Sharif A. Validity of glycated haemoglobin to diagnose new onset diabetes after transplantation. *Transpl. Int.* mars 2013;26(3):315- 321.
158. Chakkera HA, Knowler WC, Devarapalli Y, Weil EJ, Heilman RL, Dueck A, et al. Relationship

- between inpatient hyperglycemia and insulin treatment after kidney transplantation and future new onset diabetes mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol.* sept 2010;5(9):1669- 1675.
159. Chakkera HA, Weil EJ, Swanson CM, Dueck AC, Heilman RL, Reddy KS, et al. Pretransplant risk score for new-onset diabetes after kidney transplantation. *Diabetes Care.* oct 2011;34(10):2141- 2145.
160. Caillard S, Eprinchard L, Perrin P, Braun L, Heibel F, Moreau F, et al. Incidence and risk factors of glucose metabolism disorders in kidney transplant recipients: role of systematic screening by oral glucose tolerance test. *Transplantation.* 15 avr 2011;91(7):757- 764.
161. Bayés B, Granada ML, Pastor MC, Lauzurica R, Salinas I, Sanmartí A, et al. Obesity, adiponectin and inflammation as predictors of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Am. J. Transplant.* févr 2007;7(2):416- 422.
162. Zelle DM, Corpeleijn E, Deinum J, Stolk RP, Gans ROB, Navis G, et al. Pancreatic β -Cell Dysfunction and Risk of New-Onset Diabetes After Kidney Transplantation. *Diabetes Care.* juill 2013;36(7):1926- 1932.
163. Shehab-Eldin W, Shoker A. Predictors of new onset of diabetes after transplantation in stable renal recipients. *Nephron Clin Pract.* 2008;110(1):c1- 9.
164. Lee DR, Kong JM, Cho KI, Chan L. Impact of vitamin D on proteinuria, insulin resistance, and cardiovascular parameters in kidney transplant recipients. *Transplant. Proc.* déc 2011;43(10):3723- 3729.
165. Kulshrestha S, Ojo AO, Luan FL. Metabolic Syndrome, Vitamin D Deficiency and Hypoadiponectinemia among Nondiabetic Patients Early after Kidney Transplantation. *Am. J. Nephrol.* 2013;37(5):399- 404.
166. Yao B, Chen X, Shen F-X, Xu W, Dong T-T, Chen L-Z, et al. The incidence of posttransplantation diabetes mellitus during follow-up in kidney transplant recipients and relationship to Fok1 vitamin D receptor polymorphism. *Transplant. Proc.* févr 2013;45(1):194- 196.
167. Numakura K, Satoh S, Tsuchiya N, Horikawa Y, Inoue T, Kakinuma H, et al. Incidence and risk factors of clinical characteristics, tacrolimus pharmacokinetics, and related genomic polymorphisms for posttransplant diabetes mellitus in the early stage of renal transplant recipients. *Transplant. Proc.* mai 2005;37(4):1865- 1867.
168. Rodrigo E, Santos L, Piñera C, Millán JCRS, Quintela ME, Toyos C, et al. Prediction at first year of incident new-onset diabetes after kidney transplantation by risk prediction models. *Diabetes Care.* mars 2012;35(3):471- 473.
169. Hecking M, Haidinger M, Döller D, Werzowa J, Tura A, Zhang J, et al. Early basal insulin therapy decreases new-onset diabetes after renal transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* avr 2012;23(4):739- 749.

170. Werzowa J, Hecking M, Haidinger M, Lechner F, Döller D, Pacini G, et al. Vildagliptin and pioglitazone in patients with impaired glucose tolerance after kidney transplantation: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Transplantation*. 15 févr 2013;95(3):456- 462.
171. Valderhaug TG, Hjelmæsæth J, Hartmann A, Røislien J, Bergrem HA, Leivestad T, et al. The association of early post-transplant glucose levels with long-term mortality. *Diabetologia*. juin 2011;54(6):1341- 1349.
172. Sharif A, Moore R, Baboolal K. Influence of lifestyle modification in renal transplant recipients with postprandial hyperglycemia. *Transplantation*. 15 févr 2008;85(3):353- 358.
173. Ilahi M, Armas LAG, Heaney RP. Pharmacokinetics of a single, large dose of cholecalciferol. *Am. J. Clin. Nutr.* mars 2008;87(3):688- 691.
174. Belenchia AM, Tosh AK, Hillman LS, Peterson CA. Correcting vitamin D insufficiency improves insulin sensitivity in obese adolescents: a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* avr 2013;97(4):774- 781.
175. Marcén R, Jimenez S, Fernández-Rodríguez A, Galeano C, Villafruela JJ, Gomis A, et al. Are low levels of 25-hydroxyvitamin D a risk factor for cardiovascular diseases or malignancies in renal transplantation? *Nephrol. Dial. Transplant.* déc 2012;27 Suppl 4:iv47- 52.
176. Rocha A, Malheiro J, Fonseca I, Martins LS, Dias L, Almeida M, et al. Noncutaneous neoplasms after kidney transplantation: analysis at single center. *Transplant. Proc.* avr 2013;45(3):1102- 1105.
177. García JB, Suárez-Varela MM, Vilata JJ, Marquina A, Pallardó L, Crespo J. Risk Factors for Non-melanoma Skin Cancer in Kidney Transplant Patients in a Spanish Population in the Mediterranean Region. *Acta Derm. Venereol.* 10 janv 2013;
178. Bouwes Bavinck JN, Hardie DR, Green A, Cutmore S, MacNaught A, O'Sullivan B, et al. The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. A follow-up study. *Transplantation*. 15 mars 1996;61(5):715- 721.
179. Ramsay HM, Fryer AA, Hawley CM, Smith AG, Harden PN. Non-melanoma skin cancer risk in the Queensland renal transplant population. *Br. J. Dermatol.* nov 2002;147(5):950- 956.
180. Eide MJ, Johnson DA, Jacobsen GR, Krajenta RJ, Rao DS, Lim HW, et al. Vitamin D and nonmelanoma skin cancer in a health maintenance organization cohort. *Arch Dermatol.* déc 2011;147(12):1379- 1384.
181. Orlova T, Moan J, Lagunova Z, Aksnes L, Terenetskaya I, Juzeniene A. Increase in serum 25-hydroxyvitamin-D3 in humans after sunbed exposures compared to previtamin D3 synthesis in vitro. *J. Photochem. Photobiol. B, Biol.* 5 mai 2013;122:32- 36.

ASSOCIATION ENTRE LE TAUX DE VITAMINE D ET LE DEVENIR DES PATIENTS TRANSPLANTÉS RÉNAUX

Introduction : La vitamine D intervient dans le métabolisme glucidique et la carcinogénèse cutanée. Le diabète de novo (NODAT) et les cancers cutanés épithéliaux (NMSC) constituent deux complications fréquentes après une transplantation rénale. L'objectif de l'étude est d'étudier le lien entre le taux de vitamine D au moment d'une première transplantation rénale et la survenue du NODAT et de NMSC.

Patients et Méthode : 444 patients transplantés entre janvier 2000 et décembre 2011 au CHU de Nantes ont été inclus et suivis de façon prospective. Les critères d'évaluation étaient la survenue d'un NODAT traité dans la première année, la survenue de NMSC et la survie du patient et du greffon. Nous avons analysé l'influence du taux de vitamine D au moment de la transplantation sur la survenue de ces événements.

Résultats : L'incidence cumulée du NODAT traité était de 13% à 1 an. En analyse multivariée, la carence en vitamine D était un facteur de risque de NODAT (HR= 2.62 [1,09-6,34] à 1 an. L'incidence cumulée des NMSC était de 6% à 5 ans. En analyse multivariée, les sujets carencés en vitamine D avaient tendance à développer moins de NMSC que les sujets ayant un taux normal (HR=0.41 [0.11-1.49]). Enfin, le taux de vitamine D n'était pas associé au succès de la transplantation ni à la survenue des cancers solides.

Discussion et Conclusion : La mesure du taux de vitamine D au moment d'une première transplantation rénale permet à la fois de prédire le risque de NODAT dans la première année et d'alerter le clinicien sur les habitudes d'expositions solaires des sujets.

MOTS-CLES

Vitamine D, Diabète de novo, carcinome épithélial cutané, transplantation rénale.