



La vitamine D en hémodialyse : Évaluation du risque de chute

Mémoire

Catherine Fortier

Maîtrise en médecine expérimentale
Maître ès sciences (M.Sc.)

Québec, Canada

© Catherine Fortier, 2012

Résumé

Des données récentes concernant la vitamine D supportent l'utilisation de suppléments supérieurs à 800UI/jour en prévention des fractures chez les aînés. Cet effet serait en partie médié par une diminution de l'incidence de chute, potentiellement par l'implication de la vitamine D dans la fonction neuromusculaire. L'insuffisance en vitamine D, hautement prévalente en insuffisance rénale terminale, peut-elle expliquer de façon partielle les anomalies musculaires fonctionnelles et l'incidence de chute très élevée qui caractérisent la population hémodialysée?

L'objectif de cette étude est d'établir la relation entre le calcidiol (vitamine D) et l'incidence de chute de patients en hémodialyse, par l'évaluation de la force musculaire, de la capacité fonctionnelle et de l'équilibre. Malgré une association positive et significative entre les réserves de calcidiol et la fonction musculaire des hommes, le calcidiol ne semble pas associé à l'incidence de chute. Aucune relation n'a été observée chez les femmes.

Table des matières

Résumé.....	iii
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	ix
Liste des figures.....	xi
Liste des abréviations.....	xiii
Remerciements.....	xvii
Introduction.....	1
Chapitre 1.....	3
L'insuffisance rénale chronique.....	3
1.1 Généralités.....	3
1.2 Définition.....	4
1.3 Syndrome urémique.....	5
1.4 Greffe rénale.....	5
1.5 Hémodialyse.....	5
1.5.1 Principes généraux de l'hémodialyse.....	6
1.6 Métabolisme minéral osseux.....	7
1.6.1 Troubles du métabolisme minéral et osseux secondaires à la maladie rénale chronique (TMO-MRC).....	8
Chapitre 2.....	13
Les chutes.....	13
2.1 Introduction.....	13
2.2 Définition de la chute.....	14
2.3 Physiopathologie de la chute.....	15
2.3.1 Contraintes biomécaniques.....	16
2.3.2 Les afférences.....	17
2.3.3 Le traitement de l'information.....	22
2.3.4 Les réponses effectrices.....	23
2.4 Facteurs de risque de chute.....	24
2.4.1 Liés au système visuel.....	24

2.4.2 Liés au système vestibulaire.....	25
2.4.3 Liés aux sensations périphériques.....	26
2.4.4 Liés au système nerveux.....	26
2.4.5 Liés au système effecteur.....	27
2.4.6 Hypotension.....	29
2.4.7 Polymédication.....	29
2.4.8 Peur de chuter.....	30
2.5 Perspectives.....	31
Chapitre 3.....	33
La vitamine D.....	33
3.1 Introduction.....	33
3.2 Métabolisme de la vitamine D.....	34
3.2.1 Photobiologie de la vitamine D ₃	34
3.2.2 Absorption de la vitamine D.....	35
3.2.3 Activation métabolique classique de la vitamine D.....	35
3.2.4 Activation extra-rénale de la vitamine D.....	36
3.2.5 Mode d'action de la vitamine D.....	36
3.3 Statuts en vitamine D.....	38
3.4 Suppléments de vitamine D en hémodialyse.....	39
3.5 Actions physiologiques de la vitamine D.....	39
3.5.1 Métabolisme minéral osseux.....	39
Chapitre 4.....	45
Projet de recherche.....	45
Résumé.....	45
Objectifs.....	47
Méthodes.....	47
Devis de l'étude et population.....	47
Échantillons sanguins.....	48
Mesures des capacités physiques et du risque de chute.....	48
Questionnaire.....	50
Incidence de chute.....	50
Analyses des données.....	50
Résultats.....	52

Discussion	58
Conclusion	63
Références	65
Annexe	77

Liste des tableaux

Tableau 1 : Facteurs de risque de la maladie rénale chronique et de ses complications	4
Tableau 2 : Changements du métabolisme minéral par la maladie rénale chronique.....	7
Tableau 3 : Récepteurs sensitifs cutanés du pied.....	21
Tableau 4 : Dérivés de la vitamine D	34
Tableau 5 : Statuts de vitamine D.....	38
Tableau 6 : Caractéristiques des patients ayant complété les évaluations physiques.....	52
Tableau 7 : Comparaison des données démographiques et cliniques des femmes et des hommes.....	55
Tableau 8 : Comparaison des paramètres physiques des femmes selon un seuil de 50 nmol/L de calcidiol.....	56
Tableau 9 : Comparaison des paramètres physiques des hommes selon un seuil de 50 nmol/L de calcidiol.....	57

Liste des figures

Figure 1 : Progression de l'incidence et de la prévalence de l'insuffisance rénale terminale	3
Figure 2 : Nouveau système de classification « TMV » (Turnover, Mineralization, Volume) pour l'histomorphométrie osseuse.....	8
Figure 3 : Mécanismes physiopathologiques de l'ostéodystrophie rénale	10
Figure 4 : Proportion de patients en hémodialyse n'ayant pas subi de chute selon les catégories d'âge.....	14
Figure 5 : Ressources requises pour la stabilité posturale et l'orientation.....	15
Figure 6 : Centre de pression et différentes bases de sustentation.....	16
Figure 7 : Circuit neural central et périphérique du système vestibulaire	19
Figure 8 : Principaux groupes de muscles antigravitaires.....	24
Figure 9 : Causes et conséquences de la perte de masse musculaire en insuffisance rénale terminale.....	28
Figure 10 : Activation génomique et non génomique (réponse rapide) de la signalisation cellulaire par la 1,25(OH)2D3	37
Figure 11 : Proportion de patients selon les statuts de 25OHD, n=145.....	53
Figure 12 : Nombre de patients exempts de chute, chuteurs ou multi chuteurs	54
Figure 13 : Comparaison des performances physiques des hommes et des femmes selon un seuil de 50 nmol/L de 25OHD.....	58
Figure 14 : Schéma intégrateur du métabolisme de la vitamine D.....	77

Liste des abréviations

Ca²⁺ : Calcium

DMO : Densité minérale osseuse

FN : Fuseau neuromusculaire

HD : Hémodialyse

IRC : Insuffisance rénale chronique

IRT : Insuffisance rénale terminale

KDIGO : *Kidney Disease-Improving Global Outcomes*

PdC : Peur de chuter

PPA : *Physiological Profile Assessment*

PTH : Hormone parathyroïdienne

TFG : Taux de filtration glomérulaire (ml/min/1,73m²)

TMO-MRC : Troubles du métabolisme minéral et osseux secondaires à la maladie rénale chronique

TUG : *Timed-up and go*

USRDS : *United States Renal Data System*

VDBP : *Vitamin d-binding protein*

VDR : *Vitamin D Receptor*

VitD : Vitamine D

VitD₂ : Ergocalciférol ou vitamine D₂,

VitD₃ : Cholécalfiérol ou vitamine D₃,

1,25(OH)₂D : Calcitriol, forme active de la vitamine D

25OHD : Calcidiol

*“The whole problem with the world
is that fools and fanatics are
always so certain of themselves,
but wiser people so full of doubts.»
Bertrand Russel*

Remerciements

Ce parcours des deux dernières années s'inscrit dans une continuité logique, d'un intérêt et d'un désir d'apprendre quasi insatiables axés sur l'insuffisance rénale chronique et la recherche. Le passage à la maîtrise a été une activité des plus enrichissantes d'un point de vue des connaissances, mais aussi d'un point de vue humain et personnel. J'ai ainsi eu la chance de côtoyer des personnes formidables qui m'ont motivée à donner en tout temps le meilleur de moi-même. J'aimerais donc profiter de cette page pour leur offrir mes plus sincères remerciements.

Tout d'abord, j'aimerais remercier mon directeur de recherche, Dr Mohsen Agharazii, ainsi que Dr Fabrice Mac-Way qui m'ont accueillie et intégrée au département de néphrologie de L'Hôtel-Dieu de Québec tout en m'offrant la confiance et le soutien nécessaire à la création d'un projet taillé sur mesure et conséquent avec mon domaine académique. Aussi, ce projet n'aurait pu voir le jour sans la générosité et les précieux conseils de Philippe Corbeil, professeur du département de kinésiologie, qui par son champ d'expertise et sa rigueur m'a offert une aide inespérée dans l'analyse des résultats (et de leur publication future). Je tiens également à remercier mes collègues de recherche, Karine Marquis, Jean-Philippe Leconte, Aurélie Poulin et Sophie Mokas d'avoir transformé mon quotidien en des moments de réel plaisir.

Bien entendu, j'aimerais remercier les patients et les infirmières d'hémodialyse qui ont gentiment, et bien souvent avec enthousiasme, accepté de bousculer leur horaire et de donner de leur temps pour l'accomplissement de ce projet.

Finalement, je ne pourrais terminer ces lignes sans remercier ma famille et mes amis pour leurs encouragements perpétuels, et en particulier Blaise, mon copain merveilleux avec qui j'ai partagé les dix dernières années, pour son appui indéfectible et sa présence réconfortante dans les moments critiques.

Merci

Introduction

De plus en plus d'évidences montrent que supplémenter les personnes âgées en vitamine D contribue à prévenir les fractures de la hanche et les fractures non vertébrales (Bischoff-Ferrari, Willett et al. 2005; Bischoff-Ferrari, Willett et al. 2012). Cet effet semble potentiellement médié par une diminution de l'incidence de chute (Kalyani, Stein et al. 2010), principale cause de plus de 90 % des fractures au sein de la population âgée (Grisso, Kelsey et al. 1991). Les déficiences en vitamine D sont typiquement caractérisées par une capacité physique amoindrie, une faiblesse musculaire, une sarcopénie et des troubles de la marche (Glerup, Mikkelsen et al. 2000; Houston, Tooze et al. 2011), facteurs hautement associés au risque de chute. D'un point de vue histologique, les muscles d'individus déficients en vitamine D présentent une atrophie prépondérante des fibres de type II, dont l'amélioration de la proportion et du diamètre a été observée conjointement à une augmentation de la force et à une diminution des chutes suite à 2 ans de suppléments de 1000UI/jour de vitamine D (Sato, Iwamoto et al. 2005).

Ces anomalies fonctionnelles et microstructurales du muscle squelettiques sont similaires à celles observées chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale terminale (McIntyre, Selby et al. 2006). Cette population, dont la prévalence d'insuffisance en vitamine D est de 78-88 % (Sadlier and Magee 2007; Wolf, Shah et al. 2007), combine également des désordres du métabolisme minéral osseux (Andress 2005) et une incidence de chute accidentelle et de chute grave 2 à 4 fois plus élevée que dans la population âgée générale (Rossier, Pruijm et al. 2012). Malgré les évidences grandissantes au sein de la population générale, identifiant les faiblesses musculaires comme un des éléments pont entre les déficits en vitamine D et l'augmentation du risque de chute, peu a été fait en insuffisance rénale terminale. Quoique la vitamine D active (Gordon, Sakkas et al. 2007) et passive (Boudville, Inderjeeth et al. 2010) aient été associées à la force musculaire des membres inférieurs, aucune de ces études n'a évalué l'incidence de chute subséquente aux modifications de la fonction musculaires par la vitamine D.

Ainsi, nous avons proposé d'évaluer la relation entre les réserves corporelles de calcidiol (vitamine D), les capacités physiques et l'incidence de chute d'une population ayant des traitements chroniques d'hémodialyse par une étude transversale et longitudinale d'un an.

Ce mémoire a été scindé en quatre différentes sections pour en faciliter la lecture, dont les trois premières forment le cadre théorique supportant le projet de recherche. Ainsi, le premier chapitre offre une description de la population en insuffisance rénale terminale en s'attardant principalement sur les conséquences physiologiques de l'hémodialyse et des altérations du métabolisme osseux secondaires à la maladie rénale. Le second chapitre traite des facteurs de risque reliés aux chutes par un survol des mécanismes biomécaniques et physiologiques altérés par la maladie rénale et les autres comorbidités présentes. Le chapitre trois permet d'approfondir les connaissances en ce qui a trait à la vitamine D; ses principales caractéristiques et les modes d'action des dérivés sur les systèmes biologiques liés aux chutes en IRC. Finalement, le dernier chapitre décrit en détail le projet de recherche (méthodes, objectifs, résultats, discussion) effectué dans le cadre de cette maîtrise en médecine expérimentale.

Chapitre 1

L'insuffisance rénale chronique

1.1 Généralités

En 2012, la Fondation canadienne du rein a estimé à 2,6 millions le nombre de Canadiens atteints d'une maladie rénale chronique ou présentant des risques de l'être. Chaque jour, 16 Canadiens en moyenne apprennent que leur maladie rénale a atteint le stade terminal, dont 53 % d'entre eux ont un âge supérieur à 65 ans. Les unités d'hémodialyse doivent s'adapter pour répondre aux besoins d'une population ayant davantage de problèmes gériatriques, présentant de nombreuses comorbidités et un état de santé fragile. En 2010, près de 40000 Canadiens en insuffisance rénale terminale (IRT) avaient recours à un traitement substitutif. La figure 1 démontre l'évidente augmentation de l'incidence et de la prévalence des traitements substitutifs aux États-Unis depuis les années 80, hausse pouvant être expliquée en partie par la haute prévalence d'hypertension et de diabète au sein d'une population vieillissante. Selon les données les plus récentes du *United States Renal Data System (USRDS) 2010*, 30 % des patients en insuffisance rénale terminale bénéficient d'un greffon rénal fonctionnel tandis que 81 000 patients étaient en attente en 2008. Au Canada, la période d'attente médiane pour un rein de donneur décédé était d'environ 3,5 ans en 2010 (Fondation canadienne du rein, 2012). Pendant cette attente et pour ceux dont l'éligibilité à la greffe est refusée, la dialyse sera vitale, mais non sans conséquence physiologique.

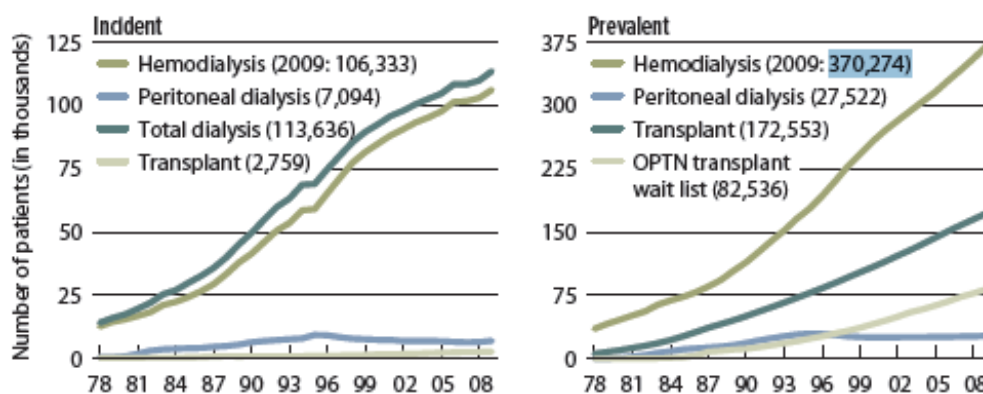


Figure 1: Progression de l'incidence et de la prévalence de l'insuffisance rénale terminale, selon les modalités de traitement. (USRDS 2010)

1.2 Définition

Tel que décrit dans le tableau 1, l'insuffisance rénale chronique (IRC) et sa progression sont les conséquences d'une multitude de maladies ou de conditions affectant pour la plupart l'unité fonctionnelle du rein, le néphron. Le diabète et l'hypertension artérielle étant les deux principales causes, correspondant respectivement pour environ 35 % et 18 % de l'incidence d'IRT (Fondation canadienne du rein, 2012). Des atteintes rénales, avec ou sans diminution de la fonction rénale (taux de filtration glomérulaire-TFG), sur une période de plus de trois mois définissent la maladie rénale chronique. Le degré d'insuffisance rénale est catégorisé en fonction de 5 stades distinctifs, le 5^e étant celui associé à l'insuffisance rénale terminale. À ce stade, la fonction rénale est diminuée à moins de 15 % (TFG<15 ml/min) et ne permet plus de se débarrasser convenablement des déchets métaboliques et des fluides corporels excédentaires.

Tableau 1: Facteurs de risque de la maladie rénale chronique et de ses complications

Types	Définition	Exemples
Facteurs de susceptibilité	Augmente la susceptibilité aux dommages rénaux	Âge avancé, histoire familiale d'IRC, diminution de la masse des reins, petit poids à la naissance, minorité ethnique et faible revenu/éducation
Facteurs contributifs	Directement à l'origine des dommages rénaux	Diabète, hypertension artérielle , maladies auto-immunes, infections systémiques, infections voies urinaires, pierres aux reins, obstruction des voies urinaires basses, toxicité médicamenteuse/drogue, maladies héréditaires
Facteurs de progression	Cause la détérioration des dommages rénaux et une progression accélérée de la fonction rénale après le début des dommages rénaux.	Haut taux de protéinurie, pression artérielle élevée, mauvais contrôle glycémique des diabétiques, dyslipidémie possible, tabagisme.
Facteurs terminaux	Augmente la morbidité et la mortalité en insuffisance rénale	Faible Kt/V, accès vasculaire temporaire, anémie, faible taux d'albumine sérique, taux de phosphore sérique élevé, référence tardive.

Kt/V : efficacité du traitement de dialyse, clairance de l'urée par le dialyseur (K) x temps de dialyse (t)/volume de distribution de l'urée (V). Traduit de (Levey, Eckardt et al. 2005)

1.3 Syndrome urémique

Le syndrome urémique représente une panoplie d'effets métaboliques et de symptômes causés par l'urémie, elle-même présumant définie par la rétention de déchets organiques normalement excrétés par les reins. Les manifestations cliniques de l'urémie sont diverses et affectent la qualité de vie, les fonctions neurologiques, cellulaires et physiques des patients en IRT. Nommons entre autres la résistance à l'insuline, la fatigue, les troubles du sommeil, les neuropathies périphériques, la perte d'appétit, les nausées, les crampes, etc. (Maarten W. Taal 2012). De hauts niveaux sanguins de créatinine et d'urée sont aussi présents. Un traitement substitutif (greffe rénale, hémodialyse, dialyse péritonéale) doit être amorcé pour permettre la survie de l'individu. Plus de 80 substances urémiques ont été identifiées (Duranton, Cohen et al. 2012), toutefois la toxicité et leur relation dans les manifestations cliniques dites urémiques seraient difficiles à quantifier. Certaines toxines urémiques, de par leur grosseur ou leur capacité à se lier à des protéines (ex. : albumine), ne sont que peu retirées de l'organisme durant la dialyse.

1.4 Greffe rénale

Lorsque possible, la greffe rénale par donneurs vivants ou cadavériques représente l'option de choix, peu importe l'âge du receveur (Knoll 2009). La transplantation rénale est associée à une diminution du risque de mortalité et d'évènements cardiovasculaires ainsi qu'à une meilleure qualité de vie comparée aux traitements de dialyse chronique (Tonelli, Wiebe et al. 2011). Malgré tout, les contre-indications médicales et le désavantage de l'âge lors de l'attribution d'un greffon font en sorte que l'accessibilité à la greffe et la transplantation d'un greffon rénal chez les personnes âgées demeurent faibles. Selon les données de 2008, seulement 15 % des greffons rénaux sont attribués à des personnes âgées (≥ 65 ans) aux États-Unis (USRDS 2010).

1.5 Hémodialyse

Selon l'USRDS (2010), près de 93 % des patients en IRT nécessitant des traitements de dialyse étaient sous hémodialyse (HD), dont environ 45 % d'entre eux étaient âgés de 65 ans et plus. Quoique la probabilité de survie se soit quelque peu améliorée au cours des

dernières décennies, l'espérance de vie d'un patient âgé de 60 ans qui débute l'hémodialyse est d'environ 4 à 5 ans (USRDS 2010). Plus de la moitié des décès en HD est attribuable aux maladies cardiovasculaires, particulièrement chez les diabétiques. Cette haute mortalité résulte de la coexistence de diverses comorbidités, de l'âge, de bas niveaux d'hémoglobine, de malnutrition, d'inflammation et des désordres du métabolisme minéral osseux (Li, Tomlinson et al. 2008).

1.5.1 Principes généraux de l'hémodialyse

L'hémodialyse retire les solutés du sang (potassium, urée, petites toxines urémiques, etc.) ainsi que le liquide excédentaire principalement par diffusion et par convection (ultrafiltration) au travers d'une membrane synthétique semi-perméable. Les forces d'action de la diffusion et de l'ultrafiltration sont respectivement le gradient de concentration transmembranaire et la pression hydrostatique transmembranaire. La semi-perméabilité de la membrane fait référence à sa capacité de faire diffuser les petits solutés vers le dialysat et de « bloquer » le passage des grosses molécules, dont les globules rouges et l'albumine pour les retourner à la circulation sanguine. Le dialysat est un liquide dont la concentration de ses composantes (sodium, potassium, chlorure, bicarbonate, acétate, calcium, magnésium, dextrose, acides inorganiques) est optimisée pour limiter les pertes et contrôler l'acidité du sang des patients en HD (Maarten W. Taal 2012).

L'ultrafiltration vise la diminution du volume liquidien jusqu'à l'atteinte d'un volume extracellulaire physiologique, soit le poids sec. Le poids et le volume extracellulaire optimaux sont difficiles à identifier cliniquement et doivent être régulièrement redéterminés en fonction des symptômes du patient. L'hypovolémie est associée à l'hypotension (inter et intradialytique) et à des symptômes sévères d'ischémie, tandis que l'hypervolémie est liée à l'hypertension, aux événements cardiovasculaires et à l'œdème pulmonaire ou périphérique. Les gains de volume interdialytique, l'hypervolémie et l'hypovolémie sont ainsi associés à une plus grande morbidité et mortalité (Kalantar-Zadeh, Regidor et al. 2009; Agarwal and Weir 2010; Chazot, Wabel et al. 2012). Les traitements en HD sont généralement répétés trois fois par semaine, impliquant une rétention de deux à trois jours de solutés, de toxines et de liquide. Le taux d'accumulation interdialytique diffère pour

chaque patient selon leurs statuts métabolique et nutritionnel ainsi que leur adhérence aux nombreuses restrictions alimentaires.

1.6 Métabolisme minéral osseux

La perte progressive de la fonction rénale entraîne une détérioration de l'homéostasie minérale (Levin, Bakris et al. 2007), comprenant une dérégulation des concentrations tissulaires et sanguines de calcium et de phosphore ainsi qu'un déséquilibre des taux sanguins de plusieurs hormones (hormone parathyroïdienne, calcidiol, calcitriol, *fibroblast growth factor 23*, etc.) (Tableau 2). Le calcidiol (25OHD) et le calcitriol (1,25(OH)₂D) sont deux dérivés de la vitamine D. Leurs rôles dans le métabolisme minéral osseux seront approfondis au chapitre 3.

Tableau 2 : Changements du métabolisme minéral par la maladie rénale chronique.

GFR (ml/min/1.73 m ²)	Stage	Changes in serum levels			
		1,25D	Phosphate	Calcium	PTH
60–90	2	↓	↔	↔	↑
30–59	3	↓↓	↑	↔	↑ 2-fold
15–30	4	↓↓↓	↑↑	↓	↑ 4-fold
< 15	5	↓↓↓↓	↑↑↑	↓↓	↑ 8-fold

GFR : *glomerular filtration rate* 1,25D : 1,25(OH)₂D; PTH : hormone parathyroïdienne. Tiré de (Andress 2005)

Plus les TFG diminuent, plus la densité minérale osseuse (DMO) de la colonne lombaire, du col fémoral et de la partie distale de l'avant-bras semble être diminuée (Rix, Andreassen et al. 1999). De faibles DMO sont observées chez les patients en IRC de tout âge, mais plus particulièrement lorsque la maladie rénale a débuté en jeune âge (<30 ans), âge auquel la DMO est censée être à son paroxysme. Les désordres du métabolisme minéral osseux ne se limitent pas qu'aux paramètres osseux. Ils sont une cause importante des calcifications extra-squelettiques qui ont été associées à l'augmentation de la mortalité cardiovasculaire en IRC. Plusieurs auteurs ont observé une relation inverse entre les paramètres osseux (volume, remodelage) et les calcifications

vasculaires centrales et périphériques, mais leur lien n'est pas complètement élucidé (Toussaint, Lau et al. 2008; Asci, Ok et al. 2011).

1.6.1 Troubles du métabolisme minéral et osseux secondaires à la maladie rénale chronique (TMO-MRC)

Ce syndrome est une nouvelle entité formulée par le *Kidney Disease : Improving Global Outcomes* (KDIGO), caractérisé par des anomalies du métabolisme minéral, des altérations de la composition et de la structure de l'os ainsi que des calcifications extra-squelettiques (Moe, Drueke et al. 2006). L'utilisation du terme TMO-MRC doit être le plus possible limitée aux perturbations liées à une perte de fonction rénale, donc envisageable en général chez les adultes ayant un TFG ≤ 60 ml/min/1,73m² ou de ≤ 89 ml/min/1,73m² dans la population pédiatrique. L'ostéodystrophie rénale est la composante du TMO-MRC spécifique aux pathologies de l'os. Toutefois, l'ostéodystrophie rénale peut être observable en concomitance avec d'autres altérations osseuses telles que l'ostéoporose sénile ou post-ménopause déjà présente avant le début de l'IRC. Les altérations osseuses secondaires à l'IRC sont dorénavant décrites par l'interaction de trois descripteurs histologiques clés, tel qu'illustré par la figure 2.

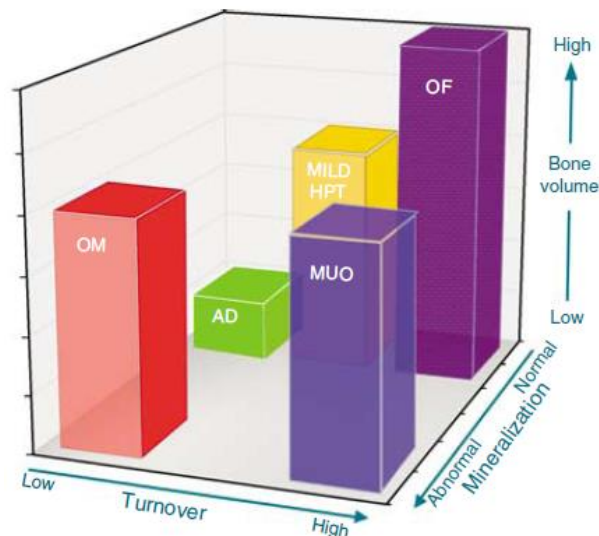


Figure 2 : Nouveau système de classification « TMV » (Turnover, Mineralization, Volume) pour l'histomorphométrie osseuse.

OM : osteomalacy, AD : adynamic bone, Mild HPT : mild hyperparathyroid-related bone disease), OF: osteitis fibrosa or advanced hyperparathyroid-related bone disease) and MUO: mixed uremic osteodystrophy. Tiré de (Moe, Drueke et al. 2006)

Taux du remodelage osseux

Le remodelage osseux est un processus séquentiel et couplé mettant d'abord en jeu les ostéoclastes qui résorbent l'os ancien (résorption) puis les ostéoblastes qui apposent une matrice ostéoïde (formation) qui sera minéralisée (Jorgetti 2009). Le remodelage osseux permet normalement à l'os de s'adapter aux contraintes biomécaniques, à réparer les microfractures et à mettre à disposition le calcium qu'il stocke à l'intérieur de l'os. Toutefois, un déséquilibre entre l'activité des ostéoclastes et des ostéoblastes peut modifier le volume et la minéralisation de l'os.

Volume

Le volume osseux réfère à la quantité d'os par unité de volume de tissu, soit à la force de l'os (Ott 2008). Le volume est généralement mesuré à l'intérieur de l'os trabéculaire et correspond donc au pourcentage d'os spongieux, formés par les travées osseuses (trabécules) présentes surtout au niveau des vertèbres, du bassin, des os plats et des épiphyses des os longs. Les trabécules, de par leur orientation et leur épaisseur, assurent une grande résistance contre l'écrasement et les fractures. Le volume de l'os cortical peut également être mesuré.

Minéralisation

La minéralisation reflète la qualité de la calcification du collagène formé dans la matrice ostéoïde lors de la formation osseuse. Des cristaux d'hydroxyapatite se déposent entre les fibres de collagène, ce qui confère à l'os sa résistance à la rupture et à l'étirement. L'évaluation de la minéralisation inclut le volume de l'ostéoïde, la mesure dynamique du temps de maturation de l'ostéoïde ainsi que le temps de latence de la minéralisation (Ott 2008).

1.6.1.1 Ostéodystrophie rénale

Le taux du remodelage osseux est le premier critère pour la classification des anomalies osseuses observées en IRC. Cette classification est essentielle en clinique puisque les conséquences thérapeutiques sont fondamentalement différentes selon l'état de la

formation ou de la résorption osseuse (Figure 3). Un remodelage osseux anormal se produit pour environ 85 % des patients en dialyse (Malluche, Mawad et al. 2004) et est associé à des changements spécifiques de la qualité de l'os (propriétés mécaniques, microstructures, matériaux) pouvant être démontrés essentiellement par biopsies osseuses. Le taux de remodelage osseux est ainsi calculé par la quantité d'os formée entre deux prises de tétracycline, soit dans un intervalle de 2 semaines. La tétracycline se fixe aux cristaux d'hydroxyapatite permettant la visualisation de l'os par microscopie fluorescente (Moorthi and Moe 2011).

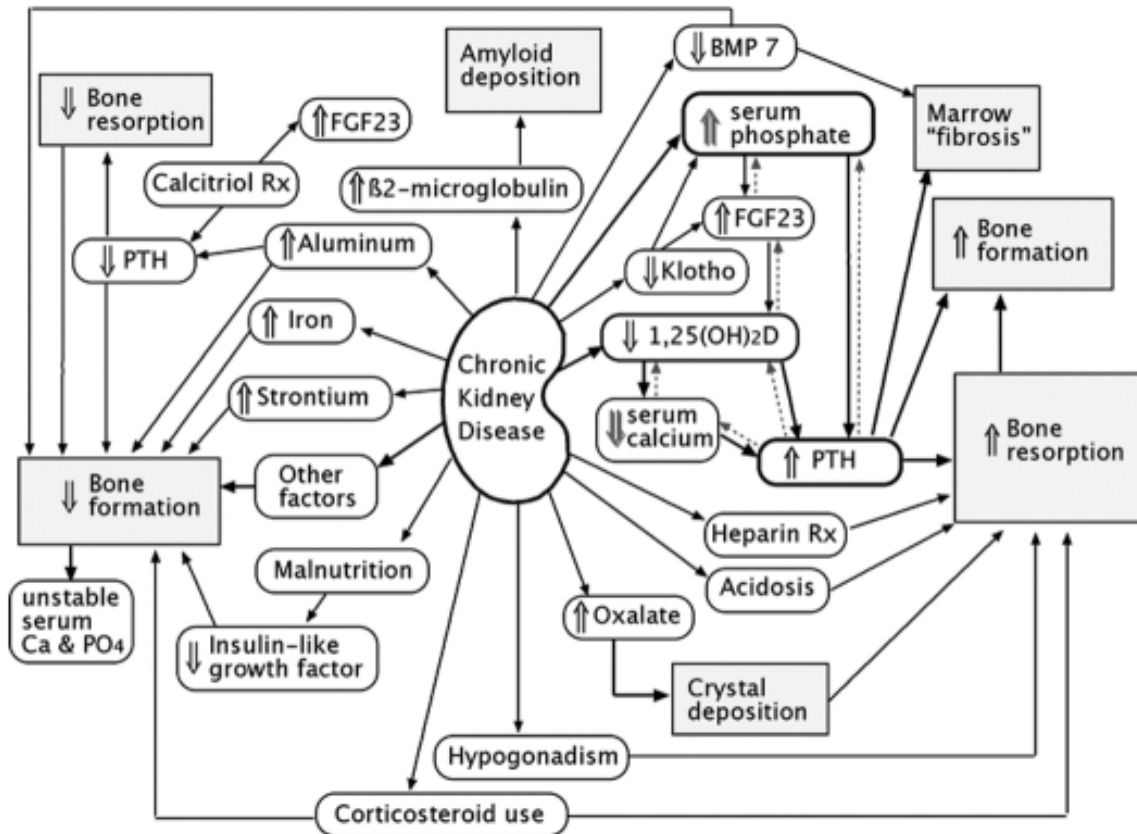


Figure 3 : Mécanismes physiopathologiques de l'ostéodystrophie rénale

Les flèches pointillées représentent les perturbations liées à la dysfonction rénale. Tiré de (Ott 2008)

1.6.1.1.1 Maladie osseuse à remodelage lent

Les premiers cas de maladie osseuse à remodelage lent en IRC ont été mis en relief lors des années 1980, suite à des intoxications osseuses à l'aluminium engendrant fractures et mortalité (Malluche 2002). L'utilisation d'un dialysat composé d'eau traitée, dont les concentrations en aluminium sont inférieures à 8 mg/L ou 0,3 mmol/L, ainsi que la diminution de l'utilisation de chélateurs contenant de l'aluminium ont permis d'abaisser les cas d'intoxication aluminique. Toutefois, la prévalence de la maladie osseuse adynamique, normalement plus élevée en dialyse péritonéale (Sprague 2010), semble plus fréquente qu'estimée auparavant en hémodialyse. Malluche et al ont évalué 630 biopsies osseuses obtenues dans les 10 dernières années, d'adultes en IRT sous dialyse selon la classification « *TMV* » (*Turnover-Mineralization-Volume*). Près de 60 % des caucasiens dialysés montrait des signes histologiques de remodelage osseux lent (Malluche, Mawad et al. 2011). Cette situation est particulièrement préoccupante compte tenu de l'association entre la maladie osseuse adynamique et une plus grande rigidité et calcification de l'aorte, elles-mêmes associées à la mortalité cardiovasculaire (London, Marchais et al. 2008).

L'os adynamique, la forme la plus sévère de maladie osseuse à remodelage lent, est défini par l'absence ou une faible formation osseuse, un petit volume d'os spongieux et des trabécules affinis. La minéralisation peut être normale, mais l'ostéoïde est presque inexistant. De nombreux facteurs sont associés à l'os adynamique, dont une surcharge calcique, une diminution des facteurs de croissance, le diabète et l'âge (Malluche and Monier-Faugere 1992). La cause la plus soulevée concerne cependant des taux d'hormone parathyroïdienne (PTH) relativement bas. La surcorrection de l'hyperparathyroïdie secondaire, entre autres par des doses excessives de vitamine D active, nuit à l'effet anabolique de la PTH sur l'os. De bas taux relatifs de PTH seraient insuffisants pour exercer ses effets connus sur la prolifération, la différenciation et l'anti-apoptose de la lignée de cellules ostéoblastiques, menant à une diminution de la formation osseuse (de Paula and Rosen 2010). Plusieurs auteurs mentionnent une résistance osseuse à la PTH pour expliquer la présence de marqueurs histomorphométriques de remodelage osseux lent malgré des concentrations sériques de PTH dites optimales en IRT. De tels cas seraient fréquemment observés chez les afro-américains, pour qui, à

chaque niveau de concentration sérique de PTH, le remodelage osseux est plus lent (Malluche, Mawad et al. 2011).

1.6.1.1.2 Maladie osseuse à remodelage rapide

L'atteinte des cibles thérapeutiques pour corriger l'hyperparathyroïdie secondaire est la principale cause de la diminution de la prévalence de la maladie osseuse à remodelage rapide en IRC. Toutefois, la prévalence demeure élevée chez certaines populations de dialysés, dont les afro-américains et les jeunes de moins de 20 ans, avec une prévalence de 40 % et 58 % respectivement (Bakkaloglu, Wesseling-Perry et al. 2010; Malluche, Mawad et al. 2011). De hautes concentrations sanguines de PTH et de phosphate ainsi qu'une hypocalcémie semblent être des facteurs prédisposant au remodelage osseux rapide. La maladie osseuse à remodelage rapide est souvent caractérisée par une minéralisation anormale (accumulation et prolongement du temps de maturation de l'ostéoïde) et d'une diminution de la microrigidité des trabécules pouvant être expliquées par des périodes écourtées entre les cycles de remodelage (Bakkaloglu, Wesseling-Perry et al. 2010; Malluche, Porter et al. 2012). Le remodelage osseux rapide peut entraîner la perte osseuse de l'os spongieux par un amincissement et des perforations des trabécules. L'os cortical, lui aussi aminci, présente une plus grande porosité avec une profondeur d'érosion augmentée (Malluche, Mawad et al. 2011). Ces altérations de la microstructure de l'os diminuent la qualité et la force osseuse augmentant la susceptibilité aux fractures.

Chapitre 2

Les chutes

2.1 Introduction

Les chutes sont parmi les problèmes les plus communs et sérieux auxquels sont confrontées les personnes âgées. Chuter est associé à des taux considérables de mortalité, de morbidité, de perte d'autonomie, de soins de santé à domicile prématurés et d'hospitalisation (AGS 2001; Abdel-Rahman, Yan et al. 2011). De par les effets du vieillissement, de la présence de comorbidités et des conséquences potentielles du traitement de dialyse, les patients en HD sont à plus haut risque de chuter.

Selon Cook et al, environ 45 % des personnes âgées dialysées chutent sur une période d'un an, dont plus de la moitié d'entre eux chute plus d'une fois (Cook, Tomlinson et al. 2006). Ainsi, le taux d'incidence de chutes accidentelles et de chutes menant à des blessures graves en HD oscille respectivement entre 1,18 - 1,60 chute par personne-année et 0,2 - 0,37 chute par personne-année (Desmet, Beguin et al. 2005). L'incidence de chutes accidentelles et de chutes graves est donc de 2 à 4 fois plus élevée en HD que chez les personnes âgées de la population générale (Rossier, Pruijm et al. 2012). De plus, en HD, le risque de mortalité chez les chuteurs âgés est environ 2 fois plus élevé, et ce, après avoir corrigé pour les facteurs connus de mortalité (Li, Tomlinson et al. 2008; Abdel-Rahman, Yan et al. 2011). Selon Rossier et al (2012), les fractures surviennent dans plus de la moitié des cas de chutes sévères, touchant particulièrement les hanches (35 %), le pelvis (18 %) et les côtes (12 %) (Rossier, Pruijm et al. 2012). Les patients en HD subissent davantage de fractures en raison des déséquilibres du métabolisme minéral osseux, engendrant des altérations dans la quantité et la qualité de l'os.

Les patients très âgés ne sont pas les seuls visés par les chutes (Figure 4). Les fractures de la hanche en IRC surviennent à un plus jeune âge, soit entre 61-64 ans. En comparaison avec la population générale, les fractures de la hanche des patients dialysés se manifestent 16 et 13 ans plus tôt pour les hommes et les femmes respectivement (Coco and Rush 2000; Jamal, West et al. 2012). Malgré ces chiffres alarmants, peu

d'interventions en prévention sont réalisées auprès de la population en HD. Une des façons de diminuer les coûts économiques, la morbidité et la mortalité associés aux chutes en IRC serait d'identifier les patients à haut risque et d'adapter des stratégies en fonction de leurs besoins individuels. Ce chapitre n'a pas la prétention d'expliquer dans les moindres détails tous les mécanismes biomécaniques et physiologiques reliés aux chutes. Il se veut simplement une base nécessaire à la compréhension des facteurs de risque de chutes, surtout médicaux, pouvant expliquer la haute prévalence de chute en HD.

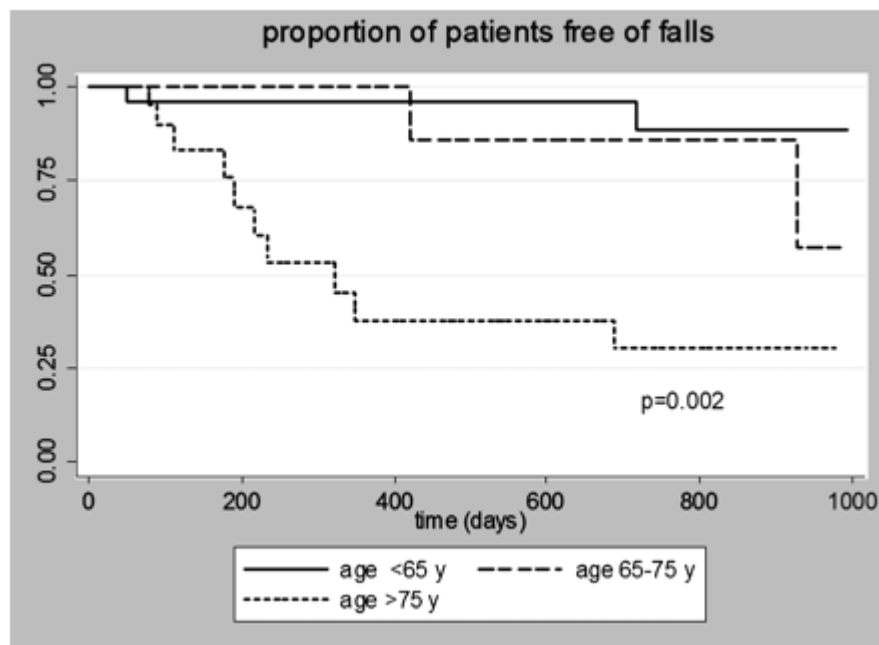


Figure 4 : Proportion de patients en hémodialyse n'ayant pas subi de chute selon les catégories d'âge.

Courbe de Kaplan-Meier pour un suivi maximal de 1000 jours. Tiré de (Rossier, Pruijm et al. 2012)

2.2 Définition de la chute

Avant de poursuivre, il est important de donner la définition précise du terme « chuter » tel qu'employé dans ce mémoire. Une chute fait ici référence à « *un changement soudain et involontaire de la position d'une personne à un niveau plus bas, tel que sur un objet, sur le sol ou sur un plancher, et ce, avec ou sans blessure* ». Cette définition implique ainsi

l'échec momentané d'un individu à maintenir ou à rétablir sa posture et son équilibre dans le but de contrer la gravité. Cette incapacité peut être engendrée par des ajustements posturaux inappropriés, par une mauvaise réponse motrice en relation avec les structures environnantes ou par des manifestations cliniques (ex. : arythmies, étourdissements, faiblesses) reliées à diverses pathologies ou effets secondaires de certains médicaments et traitements.

2.3 Physiopathologie de la chute

L'autorégulation du corps pour maintenir une position debout est possible grâce à l'interaction complexe et organisée de plusieurs mécanismes physiologiques, tels que résumés par la figure 5. Un seul problème parmi ces ressources, ou en combinaison peut compromettre l'équilibre et augmenter le risque de chuter chez les personnes âgées selon certaines conditions (Horak 2006).

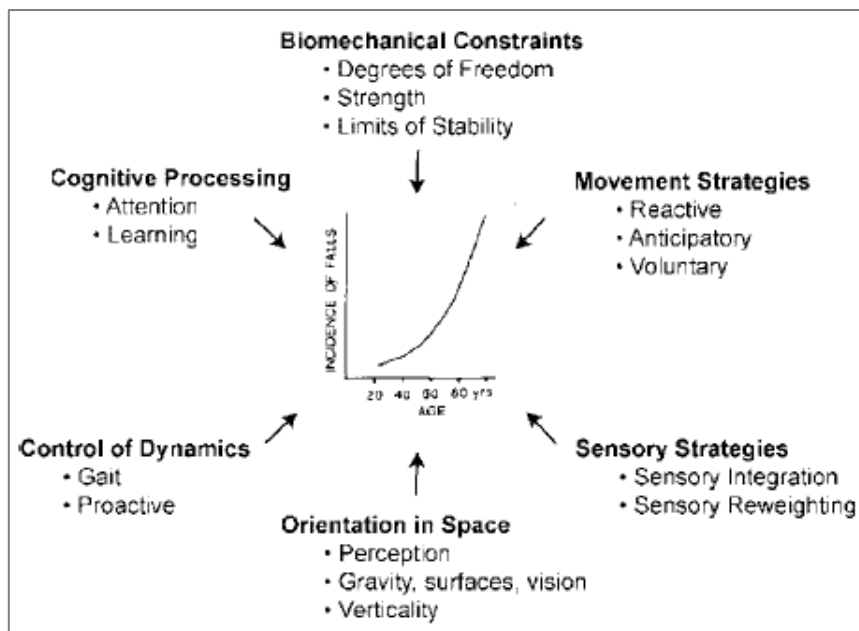


Figure 5 : Ressources requises pour la stabilité posturale et l'orientation.

Tiré de (Horak 2006)

2.3.1 Contraintes biomécaniques

Sommairement, l'équilibre d'un corps ou d'un objet est maintenu si la somme des forces appliquées contre lui (ou par lui) pour contrer la gravité se situe à l'intérieur des limites de sa base de sustentation. De façon imagée, la base de sustentation correspond à la région délimitée par un élastique entourant les principaux points de contact au sol d'un corps, généralement les pieds (Figure 5). Toutefois, cette définition simplifiée n'est pas tout à fait correcte. Il est possible d'exécuter des activités dynamiques, telles que marcher, qui nécessitent de sortir des limites de la base de sustentation tout en maintenant la position debout (Pai and Patton 1997). De plus, les limites de stabilité ne sont pas garanties uniquement par la grandeur de la base de sustentation, mais aussi par les limitations de l'amplitude articulaire, de la force musculaire et des informations sensorielles disponibles (Horak 2006). Les limites de stabilité peuvent donc être plus petites que la base de sustentation.



Figure 6 : Centre de pression et différentes bases de sustentation.

Le centre de pression représente le point résultant des forces appliquées par les pieds sur le sol pour contrôler l'orientation et l'équilibre du corps dans l'espace. Le centre de pression oscille continuellement à l'intérieur de la base de sustentation. Plus la base de sustentation est grande et de forme arrondie, plus les chances de maintenir le centre de pression à l'intérieur des limites de la base de sustentation sont grandes.

Le contrôle postural est nécessaire à plusieurs configurations corporelles (ex. : assise, debout). Cet état d'équilibre s'effectue par de continuels ajustements posturaux, bien souvent inconscients, servant à rester immobile, à initier le mouvement, à bouger et à arrêter. La stabilité posturale est alors décrite par un continuum entre l'activité réflexe et un nombre infini d'activités motrices volontaires (Wade and Jones 1997). Ces ajustements

sont essentiels pour minimiser les déplacements du centre de gravité engendré par les mouvements involontaires (cœur qui bat, la respiration) et volontaires, tels que marcher ou se gratter la cheville.

2.3.2 Les afférences

Les stimuli d'informations provenant de l'environnement, de la position du corps et de ses segments dans l'espace permettent un ajustement fin et continu de la position debout, statique ou dynamique. Ces informations proviennent principalement de la vision, du système vestibulaire et du système sensoriel périphérique (appareil proprioceptif musculotendineux et somesthésie du pied) (Lord 2007).

2.3.2.1 Le système visuel

L'implication de la vision dans la régulation posturale a été mise en évidence depuis près d'un siècle. L'acuité visuelle nous permet d'identifier les détails de notre environnement, soient les distances, les formes, les contrastes et les textures des objets ou des obstacles nous permettant d'exécuter des tâches motrices efficaces dans notre environnement. Les aires périphérique et centrale de la rétine permettent également de capter les stimuli visuels nécessaires à la compréhension de notre environnement dynamique, la direction et la vitesse des objets qui nous entourent ainsi que la perception de nos propres mouvements à l'intérieur de celui-ci (Wade and Jones 1997).

L'appareil visuel est un système sensoriel permettant une rétroaction fine des plus petits mouvements tels que les oscillations posturales. Ces minimes déplacements sont suffisants pour créer des déplacements ou une expansion/diminution des images captées par la rétine informant le cortex occipital de notre orientation et de nos mouvements antéro-postérieurs et latéraux dans l'espace (Guerraz and Bronstein 2008). L'importance des afférences visuelles lors des tâches posturales est vérifiable par le test de Romberg. Maintenir son regard sur une cible fixe lors d'une situation debout provoque normalement une diminution d'environ 50 % de l'amplitude des oscillations posturales comparativement à une même position les yeux fermés (Black, Wall et al. 1982).

Outre son rôle intraoculaire visuel, l'œil offre des informations proprioceptives par ses six muscles qui lui permettent de bouger dans l'orbite. Les récepteurs mis en jeu (fuseaux neuromusculaires, organes tendineux de Golgi, terminaisons libres, etc.) jouent alors un rôle important dans la stabilisation du regard lors du mouvement en coordonnant les déplacements des yeux et de la tête. Ils participent ainsi à la stabilité posturale par la régulation du tonus musculaire du cou, mais aussi des membres et du tronc. Ces informations proprioceptives permettent les réflexes vestibulo-oculaire (Donaldson 2000).

2.3.2.2 Le système vestibulaire

L'appareil vestibulaire est beaucoup plus sensible aux grandes variations de changements de la position du corps, particulièrement par rapport à l'axe vertical. Il perçoit les changements d'accélération angulaire et linéaire de la tête dans les trois dimensions grâce au phénomène d'inertie liquidienne à l'intérieur des trois canaux semi-circulaires et des organes otolithiques (utricule et saccule) (Cullen 2012). Les influx générés par les canaux semi-circulaires contrôlent la contraction sélective des muscles oculaires permettant au regard de rester fixé sur un objet pour compenser les mouvements de la tête (réflexe vestibulo-oculaire). Les neurones associés aux utricules et aux saccules innervent ipsilatéralement les extenseurs et les fléchisseurs du segment cervical supérieur pour la stabilisation de la tête. Plusieurs de ces axones descendent le long du tractus vestibulospinal jusqu'aux renflements cervical et lombaire et innervent les interneurons et motoneurons des muscles extenseurs. L'organe vestibulaire aide ainsi au maintien de la stabilité posturale par le contrôle des muscles antigravitaires du cou, du tronc et des membres (Uchino and Kushiro 2011). La figure 7 résume bien l'implication du système vestibulaire par l'intermédiaire des circuits neuraux centraux et périphériques dans le maintien de l'équilibre postural. Les atteintes du système vestibulaire peuvent résulter en une apparition de vertiges, des instabilités du regard et des déséquilibres prédisposant aux chutes.

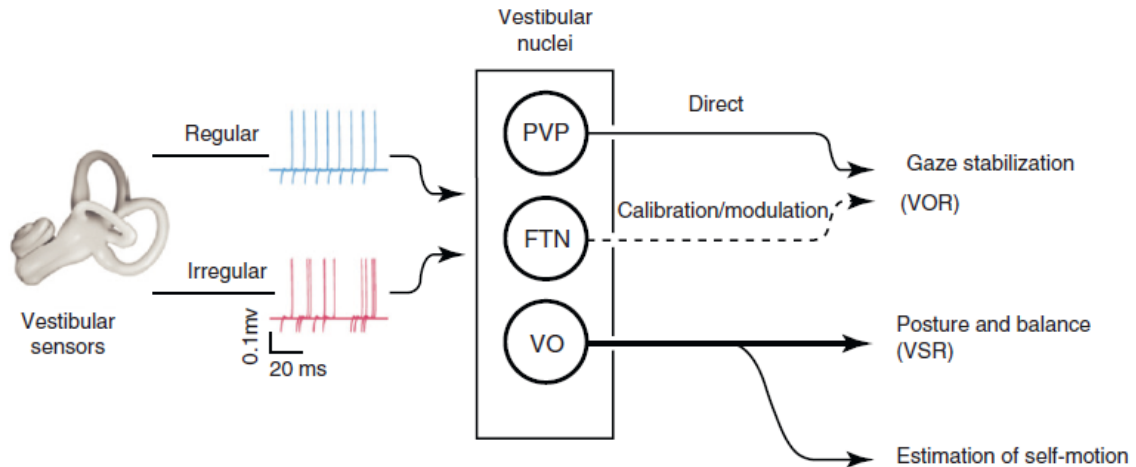


Figure 7 : Circuit neural central et périphérique du système vestibulaire

Les cellules ciliées des canaux semi-circulaires et des organes otolithiques envoient directement leurs afférences aux noyaux vestibulaires, où deux catégories de neurones y sont présentes : i) les neurones qui contrôlent et modulent la stabilité du regard par le réflexe vestibulo-oculaire (*PVP* et *FTN*) et ii) les neurones qui contrôlent la posture et l'équilibre (*VO*). *PVP* : *position-vestibular-pause neurons* ; *FTN* : *Floccular target neurons* ; *VO* : *vestibular only neurons (or non-eye movement neurons)*

Tiré de (Cullen 2012)

2.3.2.3 Le système sensoriel périphérique

Le système sensoriel périphérique est considéré comme le plus important système permettant le contrôle postural (Lord, Clark et al. 1991; Kristinsdottir, Fransson et al. 2001), mettant en jeu des récepteurs proprioceptifs et cutanés.

2.3.2.3.1 L'appareil proprioceptif musculotendineux

Les mécanorécepteurs localisés dans les muscles, les tendons et les articulations perçoivent la position ou le déplacement d'une partie du corps par rapport aux autres segments corporels. Ils relaient des informations au système nerveux sur la longueur et les variations de longueur du muscle squelettique ainsi que sur les forces qui s'exercent sur les tendons et les structures articulaires. Ces récepteurs proprioceptifs sont principalement les fuseaux neuromusculaires, les organes tendineux de Golgi et les récepteurs articulaires.

2.3.2.3.1.1 Les fuseaux neuromusculaires

Les fuseaux neuromusculaires (FN) sont répartis dans la partie charnue du muscle strié, parallèlement aux fibres musculaires « extrafusales ». Les FN sont des structures effilées avec un renflement médian rempli de gel et de 4 à 15 fibres musculaires. Ces fibres ne participent pas directement au travail musculaire, mais modifient toutefois l'excitabilité des fibres sensibles reliées au FN. Les terminaisons sensibles du FN sont sensibles à la longueur statique et dynamique du muscle squelettique (Banks 1994). Les FN jouent alors un rôle déterminant dans le contrôle postural en créant des rétroactions afférentes qui aideront à ajuster les mouvements du corps en offrant une orientation spatiale et des réflexes justes et adaptés. Le maintien du tonus des muscles antigravitaires est sous le contrôle du réflexe myotatique, lui-même principalement assuré par les FN. Le réflexe myotatique engendre la contraction du muscle étiré en plus d'inhiber la contraction du muscle antagoniste, ce qui permet de retrouver un angle articulaire normal.

2.3.2.3.1.2 Les organes tendineux de Golgi

Les variations de la force contractile des fibres musculaires engendrées par des mouvements actifs sont perçues par les organes tendineux de Golgi. Les organes tendineux de Golgi, situés aux jonctions myotendineuses et myoaponévrotiques, sont composés de fibres de collagènes reliées d'un côté aux fibres tendineuses et de l'autre à des fibres musculaires (5 à 25) de diverses unités motrices. Le seuil d'activation des organes tendineux de Golgi est très bas, de l'ordre du milligramme, et entraîne une inhibition des unités motrices contractées (Richard 2007). Cette inhibition amortit les effets mécaniques « transitoires » des pointes de contraction. La persistance de l'inhibition autogénique pendant une contraction prolongée permettrait aussi de limiter le recrutement de nouvelles unités motrices pendant la contraction musculaire. Cette stratégie « économique » permet le maintien de la contraction ou l'augmentation de l'effort (Richard 2007).

2.3.2.3.1.3 Les récepteurs articulaires

Les récepteurs articulaires répondent aux déformations mécaniques des capsules, des ligaments et des tissus fibrocartilagineux des articulations (Shaffer and Harrison 2007). Plusieurs types de récepteurs sont présents : corpuscules de Ruffini, de Pacini, récepteurs

ligamentaires et terminaisons nerveuses libres. Ils informent le système nerveux central de l'angle articulaire, de l'accélération du mouvement et des degrés de déformation causés par la pression. La contribution des récepteurs articulaires à la proprioception demeure sous débat, puisqu'ils semblent surtout être activés aux limites de l'amplitude articulaire.

2.3.2.3.2 La somesthésie du pied

Le pied de par son rôle mécanique (point de contact au sol d'un corps pour contrer la gravité) et de par sa structure (26 os, 16 articulations, 107 ligaments, 20 muscles) représente un atout proprioceptif et sensoriel fondamental. Outre la présence des mécanorécepteurs discutés ci-haut dans les structures musculaires et articulaires du pied, de nombreux récepteurs sensitifs sont présents au niveau cutané, principalement dans la partie plantaire. La somesthésie du pied est assurée par des capteurs performants tels que les disques de Merkel, les corpuscules de Meissner, de Pacini et de Ruffini permettant l'évaluation des variations d'appui les plus fines (Tableau 3). Les récepteurs cutanés, qui ne sont pas exclusivement présents au niveau du pied, ne sont typiquement pas considérés comme des propriocepteurs. Ils fournissent toutefois de l'information complémentaire à la sensation du mouvement.

Tableau 3 : Récepteurs sensitifs cutanés du pied.

Types de récepteurs	Vitesse (m•s⁻¹)	Localisation	Stimulus efficace	Informations fournies
Corpuscules de Pacini	57-75	Derme et tissus sous-cutanés	Vibrations	Variations de pression plantaire
Corpuscules de Meissner	54-60	Sous l'épiderme	Pression contre la peau	Texture des objets et localisation fine du stimulus
Corpuscules de Ruffini	50-70	Derme peau hirsute	Pression et étirement de la peau	Forces et direction des cisaillements cutanés accompagnant un mouvement
Disques de Merkel	40-70	Base de l'épiderme	Pression contre la peau	Intensité, durée, localisation précise du stimulus

Adapté de (Richard 2007)

La sole plantaire est considérée comme une carte dynamométrique (Kavounoudias, Roll et al. 1998), détectant les différences de pression et informant de la position du contact du pied au sol. Les récepteurs cutanés de la plante du pied sont particulièrement concentrés

dans la partie antérieure, le bord latéral et le talon de la face plantaire du pied, soit au niveau des structures les plus sollicitées lors d'activités de mise en charge. La stimulation asymétrique par vibration d'une région précise du pied produit un déplacement compensatoire du haut du corps dans la direction opposée à cette région (Kavounoudias, Roll et al. 1998).

2.3.3 Le traitement de l'information

Le système nerveux est souvent perçu comme un système d'intégration, à plusieurs niveaux, qui ajuste les mouvements corporels, volontaires ou non, en fonction des informations provenant des afférences sensorielles. Il coordonne ainsi les ajustements posturaux nécessaires au maintien de l'équilibre statique et dynamique, mais aussi à l'exécution volontaire de nos mouvements. Ces ajustements sont de nature compensatrice (boucle fermée) ou anticipatrice (boucle ouverte) (Richard 2007).

Les mécanismes de compensation sont déclenchés lors d'une tâche motrice après l'apparition d'une perturbation pouvant compromettre le maintien de l'équilibre. Le contrôle exercé n'est appliqué qu'à de faibles degrés de liberté et ne peut activer spécifiquement un muscle isolé. Un ensemble fonctionnel de muscles (synergie) est alors recruté permettant la mise en place de stratégies de maintien de l'équilibre (ex. : stratégies de hanches, de chevilles, exécution d'un pas). Les synergies tout comme les stratégies sont flexibles et dépendent des contraintes externes exercées, telles que la force et la direction de la perturbation (Massion 1994). Ces mécanismes de compensation sont ainsi assurés par les structures de la moelle épinière et du tronc cérébral via les fibres nerveuses afférentes (récepteurs articulaires, tendineux, musculaires, cutanés), les interneurons et les motoneurons des muscles effecteurs (Vander 2009). Les ajustements posturaux de compensation font références aux réflexes nécessaires au tonus musculaire et sont réalisés par des boucles de rétroaction fonctionnellement très rapides. Ces circuits nerveux locaux peuvent également être asservis par les niveaux supérieurs de la hiérarchie du contrôle moteur, inhibant ou accentuant la réponse réflexe selon certaines situations.

Certains noyaux du tronc cérébral, les noyaux de la base, le cervelet, le thalamus et le cortex sensitivomoteur coordonnent les différents programmes moteurs en fonction des afférences (musculosquelettiques, vestibulaires et oculaires) et des intentions de mouvement transmises par les centres supérieurs du cortex cérébral. Un programme moteur est une séquence précise de contractions de divers muscles permettant d'anticiper l'effet déstabilisant standard d'un mouvement volontaire précis. Par exemple, tirer un objet vers soi ne nécessite pas qu'une flexion du coude. Lors de ce mouvement, les premiers signes électromyographiques sont détectés dans les muscles extenseurs de la cheville (gastrocnémiens) et les extenseurs du dos (Nashner 1976), deux groupes musculaires stabilisateurs qui pourtant n'ont pas d'effet direct sur la flexion du membre supérieur. Le système nerveux assure ainsi le contrôle de l'équilibre, crucial pour la réalisation efficace de la grande majorité de nos tâches quotidiennes telles que tendre la main vers un objet ou déplacer son corps en entier.

2.3.4 Les réponses effectrices

L'ensemble des mécanismes permettant de se déplacer ou d'interagir dans son milieu (motricité somatique) est effectué par les muscles squelettiques. Par l'intermédiaire de l'attache osseuse de ses tendons, les muscles qui se contractent font pivoter les os autour de leurs articulations pour engendrer des mouvements. Grâce à leur grande disparité anatomo-fonctionnelle (rapidité de contraction, fatigabilité, etc.), les muscles squelettiques permettent une grande variété d'actions motrices. Les mouvements volontaires provenant des commandes motrices et le tonus postural doivent nécessairement interagir de pair. L'activité musculaire posturale a pour rôle essentiel de lutter contre l'affaissement du corps (flexion) sous l'effet de la gravité (Richard 2007). Les principaux muscles concernés, dits antigravitaires (Figure 8), fixent alors les angles articulaires de l'un ou l'autre des segments du corps pour maintenir une position « statique ».

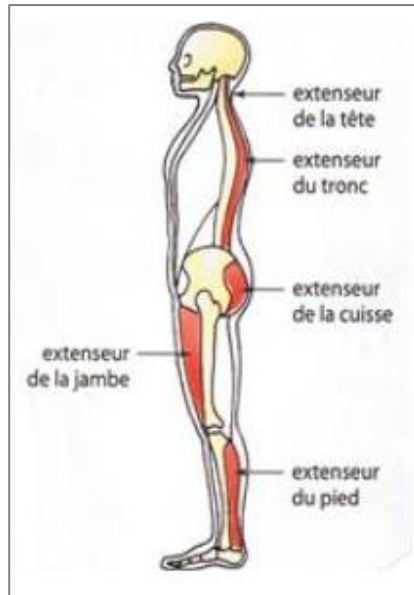


Figure 8 : Principaux groupes de muscles antigravitaires.

Les propriétés mécaniques des muscles et des tissus conjonctifs (rigidité) de la cheville semblent également avoir un rôle dans le maintien de l'équilibre en position debout, quoique son importance fasse l'objet de débats. Les oscillations posturales sont de façon très simplifiée schématisées sous forme d'un pendule inversé, où l'angle de rotation se situe au niveau de l'articulation de la cheville. La combinaison de la rigidité de la cheville et du tonus neural permettrait le contrôle des légères perturbations de l'équilibre (Bottaro, Casadio et al. 2005).

2.4 Facteurs de risque de chute

2.4.1 Liés au système visuel

De nombreux changements au niveau de la vision apparaissent avec l'âge, particulièrement passé l'âge de la quarantaine (Sekuler 1982). Des déclin de l'acuité visuelle (<20/40) (Tran, Nguyen Van Nuoi et al. 2011), de la sensibilité aux contrastes, de la perception des profondeurs (Lord 2006) et un rétrécissement du champ visuel (Freeman, Munoz et al. 2007) sont souvent associés à un risque de chute ou de fracture plus élevé. Ces altérations visuelles peuvent contribuer à de mauvaises interprétations

des distances et des reliefs du sol susceptibles d'occasionner des chutes. De plus, ces altérations visuelles peuvent être les conséquences d'une pathologie de l'œil sous-jacente. Les personnes en IRC sont plus susceptibles de souffrir de rétinopathies, de glaucome et dégénérescence maculaire. La prévalence pour l'ensemble de ces pathologies étant de 60 % pour ceux ayant un TFG < 30 ml/min/1,73 m². Cette population a également 3 fois plus de risque de développer une rétinopathie (diabétique, hypertensive) (Grunwald, Alexander et al. 2010). Ce qui n'est pas surprenant, compte tenu de la présence de plusieurs facteurs pathologiques tels que le diabète, l'hypertension artérielle, l'inflammation et les dysfonctions endothéliales (Klein, Myers et al. 2010). Peu d'étude semble s'être penché spécifiquement sur l'association entre les pathologies de l'œil et le risque de chute en IRC. Toutefois, il est possible d'émettre l'hypothèse que les atteintes du système visuel augmentent également le risque de chuter des personnes en IRT.

2.4.2 Liés au système vestibulaire

Une diminution de la densité des cellules ciliées, une atteinte des fibres nerveuses et des neurones vestibulaires et une ischémie associée à une perte de vascularisation de l'oreille interne sont potentiellement à l'origine de la perte de la fonction vestibulaire liée à l'âge (Ishiyama 2009). D'autres conditions peuvent affecter le fonctionnement du système vestibulaire, dont les traumatismes, les infections, les ataxies cérébelleuses, les maladies auto-immunes, les dépôts de carbonate de calcium dans les canaux semi-circulaires, les migraines, etc. (Baloh 1996). Les atteintes peuvent résulter en une perte de l'audition, une apparition de vertiges, des instabilités du regard et des déséquilibres prédisposant aux chutes. Herdman et al (2000) ont observé que les personnes âgées de 65 à 74 ans ayant une hypofonction vestibulaire bilatérale ont une incidence de chute significativement plus élevée que des adultes sains du même âge (Herdman, Blatt et al. 2000). La prévalence de dysfonction de l'oreille interne (audition, organe vestibulaire) semble être significativement augmentée dans la population en IRC, toutefois l'étiologie demeure hypothétique (Kusakari, Kobayashi et al. 1981). L'utilisation de médicaments ototoxiques (diurétiques, aminoglycosides), l'accumulation de toxines urémiques, l'anémie, les troubles vasculaires et les désordres du métabolisme ont été soulevés, sans être les résultats de réelles évidences. Toutefois, il semble que la prévalence d'une dysfonction vestibulaire soit

associée au diabète en fonction de la durée de la maladie, d'un mauvais contrôle glycémique (hémoglobine glyquée A1c élevée) et de la présence d'autres complications reliées au diabète (neuropathie périphérique, rétinopathie). Ces résultats suggèrent ainsi une relation dose-réponse entre la présence de diabète et les dysfonctions vestibulaires (Agrawal, Carey et al. 2010).

2.4.3 Liés aux sensations périphériques

Les systèmes proprioceptif et somesthésique contribuent à la stabilité, particulièrement lors des changements de position pendant la marche et surtout sur des surfaces instables (Lord 2007). Avec l'âge, la sensation périphérique est altérée. Des changements morphologiques tels qu'une diminution du nombre de fibres intrafusales et un épaissement de la capsule du FN, une diminution du nombre de récepteurs articulaires de tous types ainsi qu'une diminution du nombre, de la concentration, de la taille et de la perception des vibrations des récepteurs cutanés sont associés au vieillissement (Shaffer and Harrison 2007). Conséquemment, les individus âgés qui chutent performant moins bien aux tests de proprioception des membres inférieurs, de sensation des vibrations et de sensibilité tactile (Lord 2007). L'urémie et surtout le diabète peuvent engendrer des neuropathies périphériques, accompagnées de paresthésie, de douleurs et de troubles de la sensibilité profonde et superficielle. La perte de perception sensorielle proprioceptive et cutanée plantaire secondaire au diabète est délétère au maintien de la stabilité posturale (Boucher, Teasdale et al. 1995; van Deursen and Simoneau 1999), particulièrement lorsque le système visuel et le système vestibulaire sont aussi altérés (Simoneau, Ulbrecht et al. 1994). Ainsi, les patients diabétiques avec neuropathies périphériques sont bien connus pour être à plus haut risque de chute (Macgilchrist, Paul et al. 2010). Bien entendu, la prévalence et la gravité de la neuropathie périphérique diabétique dépendent de la durée de la maladie et du contrôle glycémique.

2.4.4 Liés au système nerveux

Des atteintes du système nerveux peuvent provoquer des problèmes d'équilibre malgré la détection normale des déséquilibres posturaux par les systèmes sensitifs. Il n'est pas surprenant d'observer que des désordres au niveau des structures du système nerveux

impliquées dans le contrôle postural, dont les maladies cérébrovasculaires (Mackintosh, Goldie et al. 2005; Mackintosh, Hill et al. 2005), la maladie de Parkinson (Wood, Bilclough et al. 2002) et les troubles cérébelleux (Fonteyn, Schmitz-Hubsch et al. 2010), soient associés à un risque de chute significativement plus élevé. En IRC, la coexistence de maladies neurodégénératives, de maladies des microvaisseaux, des blessures neurales directes et d'hypoperfusion cérébrale est proposée pour expliquer la haute prévalence de 16-38 % de déficits cognitifs, dont la démence (Kurella Tamura and Yaffe 2011). La démence est considérée comme un facteur de risque de chute. Les déficits cognitifs associés à la démence et à la confusion peuvent augmenter le risque de chute en influençant directement l'habileté d'une personne à traiter les obstacles de son environnement (Lord 2007). De plus, la présence de dépression, quatre fois plus prévalente en IRT que dans la population générale, est également associée à un risque relatif de chute et de fracture plus élevé (Whooley, Kip et al. 1999). Un manque d'attention, une diminution des capacités physiques par inactivité ou l'usage d'antidépresseurs pourraient être les mécanismes impliqués. De plus, toute condition médicale ayant la capacité d'induire une hypoperfusion cérébrale transitoire (ex. : chute de pression artérielle, arythmies) a le potentiel de résulter en une chute. Finalement, le temps de réaction lors de tâche simple et complexe augmente avec l'âge, indépendamment de la quantité de pratique, la santé physique, le mode de réponse et le niveau de motivation. L'augmentation médiane de 26 % dans le temps de réaction entre 20 et 60 ans pourrait rendre l'individu âgé plus susceptible de chuter en raison de son incapacité à corriger rapidement les perturbations posturales (Lord 2007).

2.4.5 Liés au système effecteur

Les chutes chez les personnes âgées sont considérées comme des marqueurs du déclin de la capacité physique et d'une fragilité. Le phénotype de la fragilité est défini par la combinaison minimale de trois critères parmi les suivants : perte de poids inattendue (10 lbs), fatigue, faiblesse musculaire, faible participation à des activités physiques et vitesse de marche ralentie (Fried, Tangen et al. 2001). En IRC, les signes et symptômes du syndrome de la fragilité ne se manifestent pas que chez les individus âgés. La prévalence du phénotype de la fragilité est de 14 % en IRC sans dialyse, soit deux fois plus grande que celle de la population de référence dont l'âge moyen est de 15 ans plus

élevé (Roshanravan, Khatri et al. 2012) et entre 44-79 % en HD selon la catégorie d'âge (Johansen, Chertow et al. 2007). De nombreuses causes physiologiques liées à l'âge, à l'IRC, aux comorbidités et à la dialyse sont connues pour affecter la structure du muscle et ses fonctions métaboliques, résultant en une qualité de vie diminuée et un risque de mortalité accru (Figure 9).

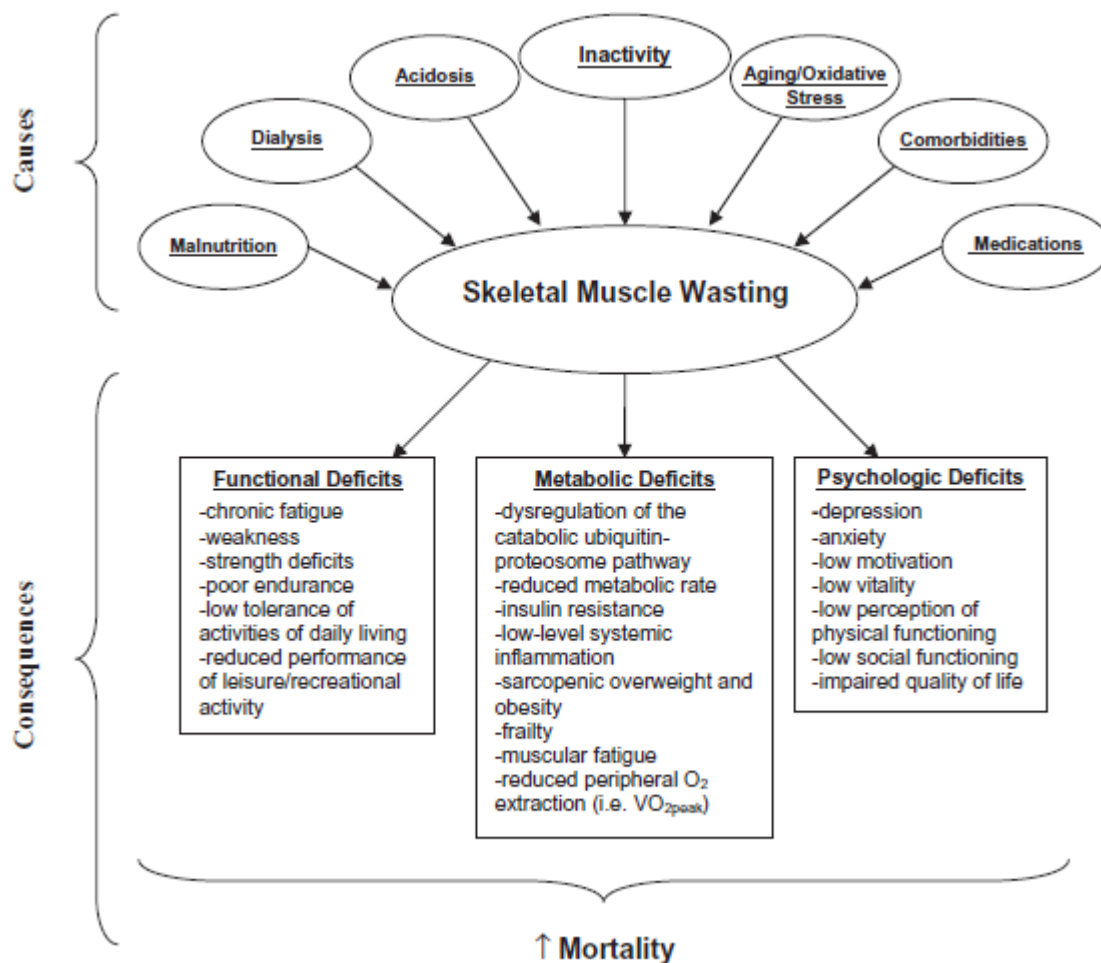


Figure 9 : Causes et conséquences de la perte de masse musculaire en insuffisance rénale terminale.

Tiré de (Cheema 2008)

2.4.6 Hypotension

Les hypotensions intradialytiques et post-traitement d'HD sont des problèmes communs chez 15 à 30 % des patients (Abdel-Rahman, Turgut et al. 2011). La pathogenèse des hypotensions en HD comprend des facteurs reliés aux techniques de dialyse (haut taux d'ultrafiltration, température et concentration en sodium du dialysat, membrane utilisée) (Davenport 2011) et d'autres facteurs reliés au patient (hydratation, anémie, atteintes cardiovasculaires, dysfonction du système nerveux autonome, médication antihypertensive) (Jassal, Douglas et al. 1998). Ces épisodes hypotensifs ont été suggérés comme causes potentielles de la haute incidence de chute de la population en HD. Toutefois, dans l'étude de Roberts et al (2007), ni la pression artérielle avant/après HD, avant-après le lever d'une chaise, ni les étourdissements, les sensations de pré-syncope et les syncopes ne pouvaient dissocier les chuteurs des non-chuteurs. Malgré tout, plus de 85 % des patients ayant vécu une chute ont rapporté avoir eu des symptômes d'hypotension (Roberts, Jeffrey et al. 2007). D'autres auteurs ont associé une pression artérielle avant HD basse (Cook, Tomlinson et al. 2006) et une hypotension orthostatique post HD mesurée sur 3 minutes (Roberts, Kenny et al. 2003) à une incidence de chute augmentée. Une hypotension orthostatique est définie par une chute de pression artérielle de 20 mmHg et plus en systolique ou de 10 mmHg et plus en diastolique lors du passage en position debout. Cependant, aucune étude à notre connaissance n'a démontré un lien de causalité entre les hypotensions et les chutes dans la population en HD.

2.4.7 Polymédication

Les personnes âgées montrent une grande variabilité de réponses aux effets des divers médicaments. Les changements au niveau de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique associés à l'âge peuvent contribuer à un risque augmenté d'effets indésirables (Gnjidic, Hilmer et al. 2012), tels des désordres psychomoteurs, des symptômes extrapyramidaux et des étourdissements. De nombreux médicaments peuvent affecter la vigilance, le jugement et la coordination, provoquer des hypotensions orthostatiques et des arythmies ainsi qu'altérer l'équilibre et la capacité de reconnaître et de s'adapter aux obstacles menant à un risque de chute augmenté (Public Health Agency of Canada 2005). L'utilisation de 5 médicaments ou plus (polymédication) est associée à

un plus haut risque de chuter et de mortalité (Gnjidic, Hilmer et al. 2012), particulièrement lorsque les prescriptions incluent des benzodiazépines (à longue action surtout), des antidépresseurs, des antipsychotiques (Hill and Wee 2012) et des anticonvulsivants (Angalakuditi, Gomes et al. 2007). Diminuer le nombre total de médicaments à moins de 5 est un objectif inatteignable pour la grande majorité des patients en HD, où le contrôle des maladies cardiovasculaires, du diabète et du métabolisme minéral osseux est d'une plus grande priorité. Toutefois, il pourrait être raisonnable de s'assurer de la nécessité de certains médicaments, tels que les agents psychoactifs, pour en diminuer le nombre ou les doses, et ainsi diminuer l'incidence de chute (Haumschild, Karfonta et al. 2003).

2.4.8 Peur de chuter

Les chutes, même en l'absence de blessure physique, peuvent engendrer des conséquences psychologiques sérieuses. Le syndrome post-chute ou la peur de chuter (PdC) est rapportée par 21 % à 85 % des personnes âgées (Scheffer, Schuurmans et al. 2008), dont 39 % à 56 % parmi eux affirme restreindre leurs activités suite à cette peur (Howland, Lachman et al. 1998)(Jang, Cho et al. 2007). La PdC et la restriction subséquente d'activités sont respectivement 4 fois et 5 fois plus élevées chez les personnes âgées ayant vécu une chute dans les 6 derniers mois comparativement à ceux qui n'ont pas chuté depuis plus de 3 ans (Jang, Cho et al. 2007). La PdC, de par l'autorestriction dans la participation à des activités physiques, sociales ou de loisir mène à une diminution de la force, de l'équilibre, de l'agilité et de l'endurance (Allison, Painter et al. 2012). L'effet cumulatif de ces dysfonctions musculaires mène à un risque de chute accru, une perte de la qualité de vie et une perte d'indépendance (Vellas, Wayne et al. 1997). Par ailleurs, la coexistence de difficultés sensitives (vision, audition, équilibre) combinée à la PdC accélère le déclin de la mobilité par la restriction de la marche chez les femmes âgées (Viljanen, Kulmala et al. 2012). La PdC semble toucher davantage les femmes et les individus âgés. Les personnes souffrant de vertiges ou d'étourdissements sont également plus nombreuses à avoir peur de chuter (de Moraes, Soares et al. 2011) (Perez-Jara, Olmos et al. 2012). Les antécédents de chute (simple ou multiple), la dépression, l'isolement sociale, les problèmes d'équilibre ou à la marche ainsi qu'une mauvaise perception de sa santé sont des facteurs de risque de la PdC (Scheffer, Schuurmans et al. 2008). Toutefois, le manque de clarté dans la définition de la PdC

couplé à l'utilisation de nombreux questionnaires compliquent la comparaison des résultats entre les études. Greenberg (2012) suggère l'utilisation du *Fall Efficacy Scale-International*, seul ou en combinaison, dans les recherches ultérieures afin d'identifier les préoccupations de chuter lors d'activités de la vie quotidienne auprès de personnes âgées à haut risque de chute (Greenberg 2012). Malgré son rôle dans l'incidence de chute, aucune étude ne semble avoir identifié la PdC comme facteur de risque indépendant des chutes si la restriction dans les activités et la perte de la capacité physique ont été considérées.

2.5 Perspectives

L'étiologie des chutes est multifactorielle, particulièrement au sein de la population en HD où des facteurs de risque potentiels de la maladie rénale et du traitement de dialyse s'ajoutent aux facteurs de risque traditionnels (Abdel-Rahman, Turgut et al. 2011). L'âge avancé et le diabète engendrent des effets délétères sur les principaux systèmes de régulation de l'équilibre. Une capacité physique diminuée, la polymédication et l'utilisation d'antidépresseurs sont également considérées comme des facteurs de risque indépendants des chutes (Desmet, Beguin et al. 2005). Puisque le risque de chuter est positivement corrélé avec le nombre cumulatif de facteurs de risque (Leinau and Perazella 2006), il n'est donc pas surprenant que l'incidence de chute des patients en HD soit aussi élevée. Corriger les facteurs de risque modifiables en prévention secondaire, mais aussi en prévention primaire, permettrait d'améliorer la qualité de vie des patients en réduisant le nombre de blessures, d'hospitalisation, de peur de chuter, de perte de capacité physique et d'autonomie. Les interventions devraient viser l'amélioration des différents systèmes sensitifs (vision, audition, etc.), la prescription plus sélective de certains médicaments, dont les psychoactifs, et l'amélioration des composantes musculaires et d'équilibre par un entraînement adapté (Desmet, Beguin et al. 2005). La correction des causes comportementales (prise de risque, utilisation appropriée des aides à la marche, vêtements et chaussures adéquats, etc.) et liées à l'environnement du domicile (éclairage, enlever les carpettes, rampe ou barres d'appui accessibles, etc.) permettrait également de diminuer le nombre de chutes chez les individus âgés ayant des antécédents de chutes (Cumming, Thomas et al. 1999).

Chapitre 3

La vitamine D

3.1 Introduction

L'insuffisance en vitamine D (vitD) affecte près de 50 % de la population mondiale, de toutes ethnies et de tous âges (Holick 2007). Cette haute prévalence d'insuffisance en vitD est devenue une importante préoccupation de santé publique puisque l'hypovitaminose en vitD est un facteur de risque indépendant de mortalité dans la population générale (Melamed, Michos et al. 2008). Selon le moteur de recherche Pubmed, le nombre annuel de publications concernant la vitD a progressivement doublé depuis les 10 dernières années, atteignant un nombre record de 3270 articles publiés uniquement en 2011. Cet intérêt grandissant peut être expliqué en grande partie par la découverte de l'implication de la vitD dans de nombreux processus physiologiques, dont la santé cardiovasculaire (Muscogiuri, Sorice et al. 2012), les fonctions immunitaires et reproductrices (Urrutia and Thorp 2012), le cancer, la neuromodulation, le diabète (Stivelman and Retnakaran 2012), le syndrome métabolique, etc. Les évidences se font toutefois peu nombreuses, outre au niveau du métabolisme osseux. La population en HD est caractérisée par des désordres importants du métabolisme minéral osseux, dont une prévalence élevée d'insuffisance en vitD. Les recommandations actuelles en IRC stade 5 suggèrent des suppléments de vitD active pour stabiliser les niveaux de PTH, toutefois le recours à la vitD en IRC subit quelques controverses. Ce chapitre a donc pour but de définir les principales caractéristiques de la vitD tout en insistant sur les diverses propriétés ou répercussions potentielles des dérivés de la vitD sur les systèmes biologiques spécifiquement liés aux chutes en IRC. Afin de faciliter la lecture, le tableau 4 énumère les diverses nominations de la vitD utilisées dans ce mémoire et un schéma intégrateur du métabolisme de la vitD a été inséré en annexe.

Tableau 4 : Dérivés de la vitamine D

Vitamine D	vitD	Terme général englobant tous les dérivés
Vitamine D native	vitD native	Dérivés inactifs
Cholécalciférol (vitamine D ₃)	vitD ₃	Source endogène (peau) ou alimentaire
Ergocalciférol (vitamine D ₂)	vitD ₂	Source alimentaire ou suppléments
Calcidiol	25OHD	Obtenu après métabolisation au foie
Vitamine D active	vitD active	Dérivés actifs
Calcitriol	1.25(OH) ₂ D	Obtenu après métabolisation rénale ou autre

De nombreux autres dérivés de la vitD existent (alphacalciférol, paricalcitol, doxercalciferol, etc.), mais ne seront pas détaillés dans ce mémoire.

3.2 Métabolisme de la vitamine D

3.2.1 Photobiologie de la vitamine D₃

La principale source de vitD est obtenue de façon endogène, soit par l'exposition de la peau aux rayonnements ultraviolets du soleil (photons UV-B entre 290-315nm) (Lehmann and Meurer 2010). Cette radiation solaire permet la conversion photochimique du 7-*dehydrocholesterol*, un précurseur de la vitamine D₃ présent à 80 % dans la membrane plasmique des cellules de l'épiderme et du derme (Cuppari, Garcia Lopes et al. 2011). La pré-vitamine D₃ ainsi formée subira une isomérisation thermique non enzymatique pour produire de la vitamine D₃ (vitD₃ ou cholécalciférol) qui sera par la suite véhiculée par la circulation sanguine. Des évidences expérimentales indiquent que près de 50 % de la pré-vitamine D₃ est isomérisée à l'intérieur de la peau en vitD₃ en moins de 2,5 heures. La concentration sanguine de vitD₃ est alors à son plus haut niveau 12-24 heures suivant l'exposition solaire (Cuppari, Garcia Lopes et al. 2011). Toutefois, la photosynthèse maximale de vitD₃ est engendrée à des doses d'UV inférieures à l'apparition d'érythème. Une surexposition n'augmente en rien les réserves de vitD₃, mais augmente les dommages de l'ADN à potentiel carcinogène de façon linéaire (Wolpowitz and Gilchrest 2006).

3.2.2 Absorption de la vitamine D

La vitD peut également provenir d'aliments naturellement riches en vitD₃ ou additionnés de vitamine D₂ (vitD₂) ou vitD₃, tels que les poissons gras (saumon, maquereau), les jaunes d'œufs, le lait et la margarine (Santé Canada 2012). La vitD₂ provient de source végétale (levures, champignons et plantes), mais n'est présente naturellement qu'en très faible quantité. L'absorption de la vitD₂ et de la vitD₃ au niveau du petit intestin est dépendante de la présence concomitante de gras dans la lumière intestinale, qui déclenche la sécrétion d'acides biliaires et de lipases pancréatiques (Ross 2011). La vitD₂, la vitD₃ et les gras ainsi hydrolysés formeront des micelles qui traverseront principalement la paroi duodénale, par diffusion à travers les entérocytes. De là, la vitD₂ et la vitD₃ seront presque exclusivement stockées dans des chylomicrons et transportées jusqu'à la circulation systémique par la voie lymphatique (Ross 2011). Les tissus exprimant la lipoprotéine lipase, surtout le tissu graisseux et les muscles squelettiques, métaboliseront les chylomicrons pour libérer la vitD₂ et la vitD₃ qui sera alors transportée dans la circulation sanguine par deux principales protéines, la *vitamin D-binding protein* (VDBP) et l'albumine. La vitD₂ et la vitD₃ de sources alimentaires ou solaires sont dites inactives, elles requièrent donc une activation enzymatique pour exercer leur action biologique (Lehmann and Meurer 2010).

3.2.3 Activation métabolique classique de la vitamine D

La vitD₂ et la vitD₃ liées à la VDBP sont transportées jusqu'au foie où elles seront hydroxylées au carbone 25 par une enzyme en 25-hydroxyvitamineD_{20u3} (25OHD ou calcidiol). Cette hydroxylation n'est pas sous un contrôle strict et reflète donc très bien l'exposition solaire de la peau et l'ingestion de vitD (Holick 2006). Une fois hydroxylée, la 25OHD réintègre rapidement la circulation sanguine, liée avec une haute affinité à la VDBP (85 % VDBP, 15 % albumine, <1 % libre) (Brown and Coyne 2012). Cette liaison à la VDBP prolonge la demi-vie de la 25OHD, qui est de 2 à 3 semaines, agissant comme un réservoir plasmatique (Safadi, Thornton et al. 1999) tout en limitant la biodisponibilité de la 25OHD. Selon l'hypothèse de la *free hormone*, seules la 25OHD et la 1,25(OH)₂D non liées à une VDBP pourraient entrer dans la cellule et produire un effet biologique (Mendel 1989).

Une seconde hydroxylation au niveau du tubule rénal proximal est nécessaire pour transformer le 25OHD en sa forme active, la 1,25dihydroxyvitamine D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ou calcitriol). Ce processus est hautement régulé par la PTH, le calcium, le phosphore, la calcitonine, le *fibroblast growth factor* 23 et la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ elle-même (Lehmann and Meurer 2010). La modulation étroite de l'expression de la 1α -hydroxylase joue un rôle pivot dans le maintien de l'homéostasie du calcium. Une autre voie de contrôle par la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ met en jeu la 24-hydroxylase, permettant de cataboliser la 25OHD pour prévenir son éventuelle activation en $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ et de dégrader la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ à l'intérieur des cellules cibles pour en terminer l'activité biologique (Jones, Prosser et al. 2012). Certains métabolites formés ($24\text{R},25(\text{OH})_2\text{D}$ et $1,24,25(\text{OH})_3\text{D}$), autrefois considérés comme des produits de dégradation inertes, semblent également avoir des effets distincts ou conjugués à ceux de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sur le métabolisme osseux (van Leeuwen, van den Bemd et al. 2001) (St-Arnaud and Naja 2011).

3.2.4 Activation extra-rénale de la vitamine D

L'activation de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ par la 1α -hydroxylase survient principalement au niveau du rein sous des conditions physiologiques normales (Fraser and Kodicek 1970), mais d'autres types de cellules peuvent contribuer aux concentrations sanguines dans des conditions spécifiques (sarcoïdose, tuberculose, maladies granulomateuses, etc.) (Hewison, Zehnder et al. 2004). Par contre, la production de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sert principalement à des fins autocrines ou paracrines pour des fonctions cellulaires spécifiques. Le développement de nouveaux outils de détection et de localisation de la 1α -hydroxylase a permis d'observer la présence de cette enzyme dans plusieurs tissus et cellules, dont la peau, la prostate, les seins, le placenta, le colon, les cellules β du pancréas, les monocytes, les cellules parathyroïdiennes, les ostéoblastes (Atkins, Anderson et al. 2007) et les cellules musculaires lisses vasculaires (Somjen, Weisman et al. 2005).

3.2.5 Mode d'action de la vitamine D

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ est considérée comme une hormone stéroïde plutôt qu'une vitamine. De fait, sa structure s'apparente étroitement à celle des autres stéroïdes (estradiol, cortisol,

aldostérone, etc.) (Norman 2008). La 1,25(OH)₂D génère une réponse biologique en activant rapidement de nombreuses voies de transduction au travers de la membrane plasmatique et en régulant la transcription de divers gènes (réponse génomique classique), tel que démontré en détail dans la figure 10. La réponse génomique est possible grâce à l'interaction stéréospécifique avec son récepteur nucléaire, le *vitamin D receptor* (VDR). L'affinité de ce VDR pour la 1,25(OH)₂D est très grande ($K_d \approx 0,5$ nmol/L), relativement faible pour la 25OHD et la 1 α (OH)D₃ (0,1 -0,3 %) ainsi que nulle avec la vitD₃ et la vitD₂ (Norman 2008).

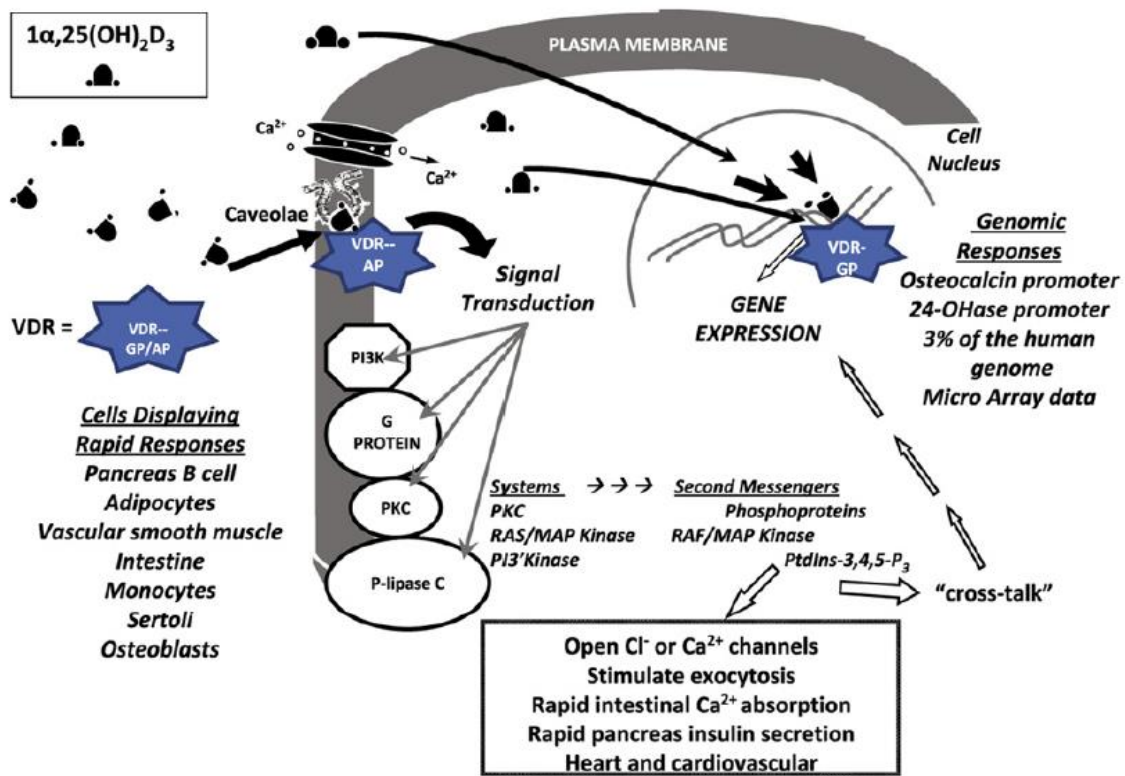


Figure 10 : Activation génomique et non génomique (réponse rapide) de la signalisation cellulaire par la 1,25(OH)₂D₃

VDR: *Vitamin D Receptor*, Systèmes de second messenger: *G protein-coupled receptors*, *phosphatidylinositol-30-kinase (PI3K)*, *phospholipase C*, or *proteinkinase C (PKC)*

. Tiré de (Haussler, Jurutka et al. 2011)

3.3 Statuts en vitamine D

La concentration sanguine de 25OHD (25OHD₃ + 25OHD₂) est l'indicateur universellement accepté du statut en vitamine D. Selon Wolpowitz et Gilcrest (2006), la 25OHD est facile à mesurer, a la demi-vie la plus longue et a la meilleure corrélation avec divers états de maladies cliniques parmi les autres métabolites de la vitamine D (Wolpowitz and Gilcrest 2006). Les seuils des différents statuts en vitamine D, présentés au Tableau 5, sont basés sur la présence d'atteinte osseuse (rachitisme, ostéomalacie) et du contrôle de la PTH. En général, l'état de suffisance est considéré comme atteint lorsque la concentration sérique de 25OHD est supérieure à 75 nmol/L. Toutefois, en IRC, aucun consensus concernant les seuils optimaux et de toxicité de 25OHD n'a été établi. Les conséquences cliniques d'une toxicité (>250 nmol/l) en vitD sont principalement l'hypercalcémie et l'hypercalciurie (Courbebaisse and Souberbielle 2011). Les symptômes peuvent inclure des calcifications des tissus mous, faiblesse, léthargie, maux de tête, nausée, confusion, stupeur et coma. (25OHD : 1 ng/ml = 2,496 nmol/L)

Tableau 5 : Statuts de vitamine D

Status	Scrum 25(OH) vit D level	Characteristics
Deficiency	<20 to <25 nmol/L, depending on author	PTH > 65 pg/mL, rickets or osteomalacia
Sufficiency	Above insufficient level	PTH < 65 pg/mL, no bone disease
Insufficiency	<37.5 to <50 nmol/L to as high as <80 to 100 nmol/L, depending on author	PTH 10-65 pg/mL but reduced by vit D supplementation

PTH, Parathyroid hormone; vit, vitamin.

Les niveaux sanguins de 25OHD et de 1,25(OH)₂D sont connus pour diminuer avec la perte de la fonction rénale en IRC (Levin, Bakris et al. 2007). Au stade 5 de l'IRC, la prévalence de déficit et d'insuffisance en 25OHD est très élevée, soit de 78 — 88 %, d'après deux études de Boston (Wolf, Shah et al. 2007) (Sadlier and Magee 2007). Toutefois, la coexistence de nombreux facteurs prédisposant à des taux insuffisants en 25OHD explique mieux cette augmentation de la prévalence que la protéinurie et la diminution de mégaline au niveau rénal (Nykjaer, Dragun et al. 1999). Un manque d'apport en vitamine D (peaux foncées, âge, diminution de l'exposition solaire cutanée, saison hivernale, latitude $\geq 35^{\circ}$) (Holick 2004), l'obésité, le diabète, l'hypertension, la macroalbuminurie et l'hypoalbuminémie ont été associés à un plus haut taux de déficience

(Urena-Torres, Metzger et al. 2011). Par ailleurs, les patients en HD n'obtiennent que très peu de vitD par leur alimentation. Les produits laitiers devant être évités le plus possible en raison de leur haute teneur en phosphore et en liquide.

3.4 Suppléments de vitamine D en hémodialyse

Selon le *KDIGO* (2009), il est suggéré d'utiliser du calcitriol ou des analogues de la vitD ou des calcimimétiques, seuls ou en combinaison, chez les patients en dialyse chronique pour contrôler un taux de PTH élevé ou en hausse progressive. Les doses de vitD active (calcitriol, alphacalcidol) utilisées sont en général dose dépendante de l'atteinte d'une concentration optimale en PTH (entre 2 et 9 fois la limite supérieure à la normale), sans toutefois engendrer d'hypercalcémie ou d'hyperphosphorémie (KDIGO 2009). Cependant, les concentrations sériques de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ne sont généralement pas contrôlées et pourraient très bien être à l'extérieur de la marge normale (25-65pg/ml). L'utilisation de vitD active au détriment de la vitD native (vitD₃ ou vitD₂) provient de l'hypothèse initiale suggérant que le déficit en $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ soit causé par la perte de la capacité rénale à activer la 25OHD. Toutefois, avec la découverte des différentes enzymes (25-hydroxylase et 1α -hydroxylase) dans plusieurs tissus, certains auteurs remettent en question l'utilisation de vitD active de premier ordre (Amrein, Worm et al. 2012). Jean et al (2008) ont d'ailleurs confirmé l'efficacité de 6 mois de supplément oral de 25OHD₃ chez des patients en hémodialyse sur l'augmentation des concentrations de calcitriol. L'administration de 25OHD₃ peut corriger les déficits en vitD et diminuer la PTH tout en n'ayant que peu d'impact sur les autres marqueurs du métabolisme minéral osseux (Jean, Terrat et al. 2008).

3.5 Actions physiologiques de la vitamine D

3.5.1 Métabolisme minéral osseux

3.5.1.1 Bref historique...

Le rôle de la vitD au sein du métabolisme minéral osseux est le plus connu. La découverte de la vitD est d'ailleurs reliée au rachitisme, maladie de croissance et de calcification osseuse observée chez les jeunes enfants provenant de régions faiblement ensoleillées.

Ainsi, la vitD (4^e vitamine identifiée après la A, B et C) (Welch, Bergstrom et al. 2000) a été découverte au début du 20^e siècle, après que McCollum et Mellanburg aient présumé la présence d'une substance responsable de l'effet antirachitique de l'huile de foie de morue.

3.5.1.2 Absorption intestinale du calcium et du phosphore

La 1,25(OH)₂D augmente les concentrations sanguines de calcium (Ca²⁺) en favorisant l'absorption intestinale du Ca²⁺ alimentaire, surtout lorsque l'apport de Ca²⁺ provenant de la diète est faible ou normal (Lieben, Carmeliet et al. 2011). La 1,25(OH)₂D semble être principalement impliquée dans la régulation du transport transcellulaire du Ca²⁺, une voie d'absorption active et saturable. La liaison de la 1,25(OH)₂D au VDR nucléaire des cellules épithéliales intestinales active la transcription de gènes favorisant l'expression de transporteurs de Ca²⁺. La voie d'absorption paracellulaire, une voie indépendante de la 1,25(OH)₂D, permet l'entrée du Ca²⁺ dans la circulation systémique par diffusion grâce au gradient de concentration. La prédominance de chacune de ces voies varie en fonction de l'âge et de la teneur en calcium de l'ingesta (Van Cromphaut, Dewerchin et al. 2001). Le phosphore alimentaire est absorbé sous forme de phosphate inorganique au niveau du petit intestin, également par diffusion passive et par voie active. La vitD facilite l'absorption intestinale de phosphate inorganique par cotransport actif avec le sodium, surtout lorsque la diète est pauvre en phosphore (Courbebaisse and Souberbielle 2011).

3.5.1.3 Inhibition de l'hormone parathyroïdienne

La principale fonction de la PTH est de contrebalancer la diminution de la calcémie par des effets directs sur la résorption osseuse et la réabsorption rénale de Ca²⁺ ainsi que par l'intermédiaire de l'activation de la 1,25(OH)₂D. Ainsi, la PTH module le métabolisme de la 1,25(OH)₂D, hormone qui produira à son tour un rétrocontrôle sur la glande parathyroïde. Contrairement aux récepteurs sensibles au Ca²⁺ qui modulent la sécrétion et la dégradation de la PTH, la liaison de la 1,25(OH)₂D au VDR inhibe la transcription du gène de la PTH pour diminuer la concentration sanguine de PTH (Bienaime, Prie et al. 2011). Malgré tout, la concentration sérique de PTH semble être mieux corrélée avec la 25OHD (Sai, Walters et al. 2011) qu'avec la 1,25(OH)₂D.

3.5.1.4 Os

Sous des conditions physiologiques, la 1,25(OH)₂D régule le développement osseux principalement par son rôle indirect endocrinien (St-Arnaud and Naja 2011), favorisant l'homéostasie du calcium et du phosphore, deux minéraux essentiels à la formation de la principale composante de l'os : l'hydroxyapatite (Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂). Néanmoins, certaines cellules osseuses (ostéoblastes, chondrocytes, ostéoclastes) expriment les VDR suggérant une action directe de la 1,25(OH)₂D sur le contrôle de la différenciation et de la fonction de chacune de ces cellules ainsi que sur l'homéostasie minérale osseuse (St-Arnaud 2008). De faibles taux de 1,25(OH)₂D, tout comme des taux excessifs, sont associés à des désordres de la minéralisation de la matrice osseuse, respectivement par une quantité de minéraux insuffisante et des effets directs de la 1,25(OH)₂D sur l'os. Il est important de rappeler que l'os est un organe autocrine et peut être même paracrine pour le métabolisme de la vitD. Les concentrations sanguines de 25OHD à des doses physiologiques (50-100 nmol/L) semblent être aussi efficaces sinon plus que des doses pharmacologiques de 1,25(OH)₂D sur l'activité ostéoclastique et ostéoblastique, et ce, en plus d'activer des boucles de rétrocontrôle mettant en jeu la c24-hydroxylase (Atkins, Anderson et al. 2007) (Kogawa, Findlay et al. 2010). En clinique, les niveaux de 25OHD et non de 1,25(OH)₂D sont associés aux fractures chez la personne âgée. Il est de plus en plus accepté qu'un supplément de 700-1000 UI/jour de cholécalciférol diminue le risque de fracture, mais également le nombre de chutes au sein de la population âgée (Bischoff-Ferrari 2009). Cette diminution de l'incidence de chute serait possiblement médiée par l'effet de la vitamine D sur les composantes musculaires et la neuromodulation.

3.5.1.5 Muscle

Certaines évidences semblent montrer que la vitD joue un rôle déterminant au niveau de la santé musculaire (Ceglia 2008), particulièrement chez la personne âgée. Les déficiences en 25OHD sont typiquement caractérisées par une capacité physique amoindrie, une faiblesse musculaire particulièrement des muscles proximaux, des douleurs musculaires, une sarcopénie, des troubles de la marche et des difficultés à la mobilisation (Houston, Tooze et al. 2011) (Glerup, Mikkelsen et al. 2000), et ce, peut-être même avant les perturbations du métabolisme osseux (Tague, Clarke et al. 2011).

Toutefois, compléter en vitD pour améliorer la fonction musculaire a mené à de nombreux résultats discordants de par la grande variation dans l'âge des participants, le statut initial et final en 25OHD, les doses de vitD, les dérivés utilisés, le choix des tests de force et de mobilité, etc. Une méta-analyse récente, réalisée par Muir et Montero-Odasso, suggère que des suppléments minimaux de 800 à 1000 UI/jour de vitD native doivent être utilisés pour engendrer une amélioration de la force musculaire des membres inférieurs chez des personnes âgées initialement insuffisantes en 25OHD (Muir and Montero-Odasso 2011).

Au niveau histologique, les biopsies musculaires d'adultes présentant une déficience sévère en 25OHD ont montré une atrophie prépondérante des fibres musculaires de type II, des espaces interfibrillaires élargis et des infiltrations de gras, de fibrose et de granules de glycogène (Ceglia 2008). Les fibres musculaires de type II (*fast-twitch*) ont un rôle fonctionnel important en prévention des chutes puisqu'elles sont les premières fibres recrutées lorsqu'une réaction rapide est exigée. Sato et al ont observé une augmentation significative du pourcentage et du diamètre moyen des fibres de type II conjuguées à une amélioration de la force et une diminution des chutes après 2 ans de suppléments de 1000UI/jour de vitD₂ (Sato, Iwamoto et al. 2005).

L'identification de VDR dans la cellule musculaire offre un support significatif quant à l'implication de la vitD au sein du tissu musculaire. Toutefois, les mécanismes ne sont pas tous clairement déterminés. Somme toute, des effets génomiques et non génomiques influencent l'utilisation du calcium à l'intérieur de la cellule, le transport du phosphate au travers de la membrane cellulaire, le métabolisme des phospholipides et la prolifération et la différenciation de la cellule musculaire (Boland 2011) (Ceglia 2008).

3.5.1.6 Neuromodulation-coordination

La présence de VDR et de gènes codant les enzymes catalytiques du métabolisme de la 1,25(OH)₂D a été confirmée dans les cellules gliales et les neurones du cerveau humain (Eyles, Smith et al. 2005), particulièrement au niveau de l'hippocampe, de l'hypothalamus, du système limbique et des zones corticales, sous-corticales et spinales motrices

(Annweiler, Montero-Odasso et al. 2010). Dans le modèle animal, la vitD serait impliquée dans le métabolisme des neurotransmetteurs, dont la dopamine, l'acétylcholine et la sérotonine. Certaines évidences montrent des effets neuroprotecteurs (immunomodulateurs, anti-ischémiques, anti-oxydatifs) de la vitD et ont été particulièrement mises en relief dans certaines pathologies du système nerveux (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, démence, etc.). Par exemple, la 1,25(OH)₂D module la production de neurotrophines, des polypeptides essentiels à la survie et la différenciation des neurones du système nerveux central et périphérique (Buell and Dawson-Hughes 2008). La 1,25(OH)₂D semble également protéger les neurones et les oligodendrocytes lors de périodes d'ischémie en inhibant la synthèse d'oxyde nitrique, dont la haute concentration est neurotoxique. Ces propriétés pourraient ainsi maintenir les fonctions neurophysiologiques.

Les personnes âgées qui chutent ont un temps de réaction ralenti (41 %) et une stabilité posturale altérée, particulièrement chez les individus ayant des concentrations de 25OHD \leq 30 nmol/L (Dhesi, Bearne et al. 2002). La vitD semble également agir au niveau du système nerveux périphérique puisque de bas taux de 25OHD ont été associés à une plus faible vitesse de conduction des nerfs péronier et sural (McDermott, Liu et al. 2012).

Chapitre 4

Projet de recherche

TITRE : Le calcidiol (25OHD), la stabilité posturale, la force musculaire et l'incidence de chute en hémodialyse.

Résumé

Introduction : Les plus récentes données concernant la vitamine D (vitD) supportent l'utilisation de suppléments de plus de 800UI/jour en prévention des fractures chez les aînés. Cet effet serait en partie médié par une diminution de l'incidence de chute, potentiellement par l'implication de la vitD dans la fonction neuromusculaire. Les patients en insuffisance rénale terminale combinent à la fois une haute prévalence d'insuffisance en vitD, des anomalies musculaires fonctionnelles ainsi qu'une incidence de chute très élevée. Malgré tout, l'impact de la vitD sur l'incidence de chute en insuffisance rénale terminale est méconnu. Ainsi, l'objectif de cette étude est d'établir la relation entre le calcidiol (25OHD) et l'incidence de chute de patients en hémodialyse (HD), via l'évaluation de la force musculaire et de l'équilibre.

Méthode : Il s'agit d'une étude transversale avec un suivi longitudinal auprès de patients hémodialysés. Des mesures de 25OHD sanguine, de force musculaire des membres inférieurs, de mobilité fonctionnelle (*Timed-up and Go*), d'équilibre postural statique et du risque de chute (*Fallscreen Physiological Profile Assessment*) ont été effectuées au début du projet (N=145). Une période subséquente moyenne de 13,0 mois a permis de noter l'incidence de chute et les informations connexes auprès de 95 patients.

Résultats : Les patients étaient en moyenne âgés de 65,7 ans \pm 16,3, majoritairement des hommes (61,4 %) avec une médiane de 25OHD sanguine de 58,0 nmol/L (14,0 - 134,0). Seuls les antécédents de chute et le nombre total de médicaments prescrits sont indépendamment associés à l'incidence de chute. Aucune différence n'a été notée dans

les performances physiques des femmes par rapport à leur statut de 25OHD. Toutefois, chez les hommes ayant un statut de 25OHD \geq 50nmol/L, la force musculaire des fléchisseurs dorsaux de la cheville (9,0 kg \pm 4,5 vs 13,0 kg \pm 4,2, $p < 0,001$) ainsi que des fléchisseurs du genou (17,6 kg \pm 6,5 vs 22,1 kg \pm 6,9, $p = 0,004$) est augmentée et le risque de chute (4,0 \pm 2,0 vs 3,1 \pm 1,6, $p = 0,019$) diminué.

Conclusion : Malgré que la force musculaire des membres inférieurs et l'équilibre soient significativement augmentés pour des taux sanguins de 25OHD \geq 50 nmol/L, la 25OHD ne semble pas être associée à l'incidence de chute des patients en hémodialyse.

Objectifs

L'objectif principal est de décrire la relation entre les concentrations plasmatiques de calcidiol total et l'incidence annuelle de chute. Les objectifs spécifiques sont d'évaluer l'interrelation entre le calcidiol sanguin, les déterminants de la capacité fonctionnelle (force musculaire, mobilité, équilibre) et le risque de chute.

Méthodes

Devis de l'étude et population

Cette étude transversale avec un suivi de chute d'une durée d'un an a été conduite à l'unité d'hémodialyse du Centre Hospitalier Universitaire de Québec - L'Hôtel-Dieu de Québec, Canada. Les critères d'éligibilité de l'étude exigeaient un statut francophone, être majeur (≥ 18 ans), traité en hémodialyse de façon chronique (≥ 3 mois) et avec une bonne compliance au traitement (3 fois/semaine). Les patients étaient exclus pour les raisons suivantes : amputation ou toute autre condition limitant sévèrement la position bipodale et la mobilité, une déficience cognitive significative limitant la capacité de suivre des instructions, des contre-indications médicales à l'exercice avec résistance ainsi qu'une incapacité de donner un consentement éclairé. Parmi les 255 patients en hémodialyse, 148 remplissaient les critères d'inclusion et d'exclusion et ont volontairement accepté de participer à cette étude. Quatre-vingt-quinze d'entre eux ont complété la période de suivi d'un an, soit entre avril-juillet 2011 et avril-juillet 2012. Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique de la recherche du Centre Hospitalier Universitaire de Québec.

Les données concernant l'histoire médicale, les données démographiques, les antécédents de chute de la dernière année, tous les traitements pharmacologiques, le dosage de calcidiol ainsi que les paramètres physiques musculaires et fonctionnels ont été collectés lors de la première rencontre, soit celle prévue pour l'évaluation des capacités physiques.

Échantillons sanguins

La concentration plasmatique de calcidiol total (25OHD) a été obtenue initialement pour chacun des participants entre les mois de mai et juillet par électrochimiluminescence (Elecys® Vitamin D total, Roche Diagnostics). Ce dérivé est le meilleur indicateur des réserves en vitamine D en plus d'être le métabolite de la vitamine D le plus corrélé avec diverses pathologies (Norman 2008).

Mesures des capacités physiques et du risque de chute

La plupart des tests physiques employés aux fins de cette étude se basent sur le *Physiological Profile Assessment* (PPA), une méthode validée dans la population âgée générale utilisant l'évaluation des facteurs physiologiques pour déterminer le risque de chute (Lord, Menz et al. 2003). Les éléments de la version courte du PPA (contrastes visuels, proprioception, force des extenseurs du genou, temps de réaction de la main et oscillations posturales sur mousse) ont été combinés à d'autres tests physiques; *Timed-up and go* (TUG), force musculaire des fléchisseurs dorsaux de la cheville et force musculaire des fléchisseurs du genou pour mieux dresser le portrait des capacités physiques de la population en hémodialyse. Les tests physiques ont été administrés le jour du 2^e ou du 3^e traitement en hémodialyse de la semaine, soit 25 minutes avant le traitement. Un temps de repos entre chacun des essais des différents tests permettait d'éviter la fatigue pouvant biaiser les résultats. L'investigatrice a réalisé tous les tests en aveugle concernant les concentrations sanguines de 25OHD des participants lors des évaluations.

Force musculaire — La force maximale volontaire des fléchisseurs et extenseurs du genou ainsi que des fléchisseurs dorsaux de la cheville de la jambe dominante a été mesurée suivant le protocole expérimental décrit par Gandevia (Gandevia 2001). Les participants étaient assis sur une chaise haute, les hanches et les genoux à 90 degrés, un dynamomètre fixé 10 cm au-dessus de l'articulation de la cheville par une courroie horizontale elle-même attachée à une barre transversale devant ou derrière le sujet (selon l'évaluation des fléchisseurs ou des extenseurs). Un dynamomètre relié à une plateforme avec bande velcro pour fixer le pied a permis de mesurer la force des fléchisseurs dorsaux de la cheville en position assise avec le genou positionné à 110 degrés. Le meilleur

résultat (kilogrammes ± 1) de trois contractions maximales volontaires pour chacun des groupes musculaires a été retenu.

Timed-up and Go – Le TUG mesure la mobilité fonctionnelle et permet d'identifier les individus âgés vivant dans la communauté qui sont à risque de chuter (sensibilité = 87 %, spécificité = 87 %) (Shumway-Cook, Brauer et al. 2000). Le TUG est une suite chronométrée (secondes $\pm 0,1$) de cinq gestes simples de la vie quotidienne (se lever d'une chaise, marcher 3 mètres, se retourner, marcher 3 mètres et s'asseoir). L'utilisation des aides à la marche a été acceptée. La moyenne de deux essais a été calculée.

Oscillations posturales — Les déplacements antéropostérieurs et médiolatéraux (millimètres $\pm 0,5$) du centre de pression lors d'une condition debout, yeux ouverts sur bloc de mousse ont été quantifiés à l'aide d'une plateforme portative (Kistler model 9284, Kistler Instrument Corp., Amherst, NY 14120, USA). Le centre de pression représente le point résultant de l'application des forces appliquées par les pieds sur le sol pour contrôler l'orientation et l'équilibre du corps dans l'espace. Les participants devaient garder les bras le long du corps et se concentrer sur la tâche en fixant une pastille noire disposée à environ 2 mètres, à la hauteur de leurs yeux. Deux essais de 30 secondes ont été exécutés.

Sensibilité aux contrastes visuels — L'évaluation de la sensibilité à la ligne du contraste visuel a été réalisée à l'aide du *Melbourne Edge Test*. Le plus faible contraste correctement identifié est noté comme étant la sensibilité aux contrastes du sujet en décibels, où 1 décibel = contraste de $10\log_{10}$.

Temps de réaction de la main — Ce test utilise un chronomètre électronique manuel et une souris d'ordinateur modifiée pour exécuter la tâche de pression du bouton par un doigt en réponse à un stimulus lumineux. La moyenne (millisecondes ± 1) de 10 essais a été calculée.

Proprioception — La proprioception est la capacité de discerner la position et les mouvements des membres sans l'aide de l'ouïe ou de la vue. Le sujet devait s'asseoir, fermer les yeux et aligner ses deux membres inférieurs simultanément de chaque côté d'un rapporteur d'angles inscrits sur une plaque verticale transparente (60x60x1cm). La moyenne du nombre de degrés ± 1 séparant le bout des deux souliers de cinq essais a été calculée.

Questionnaire

L'évaluation de la qualité de vie, particulièrement de la capacité physique, a été réalisée avec le Short-Form 36 (SF-36(CP)), un questionnaire largement utilisé dans la population générale et en insuffisance rénale chronique. Les limitations physiques survenant lors de 10 activités simples de la vie quotidienne sont cotées de 1 à 3 (1 : oui beaucoup limité; 2 : oui, un peu limité; 3 : non, pas du tout limité) (Bohannon and DePasquale 2010). Ainsi, plus le score est élevé, meilleure est la capacité physique. Ce questionnaire a été administré par entrevue.

Incidence de chute

Chaque participant devait aviser l'investigatrice de toute chute vécue durant une période d'un an suivant l'évaluation initiale. Un journal de chute, détaillant les informations importantes à inscrire concernant ces chutes (causes, conséquences, lieux), a pu être utilisé en cas de besoin et remis à l'investigatrice lors des rencontres individuelles pendant les traitements en hémodialyse. Une chute était définie par un changement soudain et involontaire de la position d'une personne à un niveau plus bas, tel que sur un objet, sur un meuble ou sur un plancher, avec ou sans blessure.

Analyses des données

À notre connaissance, aucune étude antérieure similaire n'a permis d'identifier la taille idéale de l'échantillonnage. Toutefois, il est généralement accepté qu'un minimum de dix participants doit être compté par facteur confondant à l'étude pour obtenir une puissance

statistique adéquate. Considérant la présence de plus d'une dizaine de ces facteurs et du risque élevé de mortalité et d'amputation de la population en HD, un nombre total d'environ 150 participants (soit un peu moins de 70 % de la clientèle actuelle de l'unité d'hémodialyse de L'Hôtel-Dieu de Québec) a été visé.

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm écart-type, médiane (min-max) ou pourcentage de patients selon le cas. Le taux d'incidence de chute a été calculé en chute/patient-année, soit le nombre total de chutes répertorié par le nombre de patients ayant complété la période de suivi, rapporté sur 12 mois. Une régression linéaire multiple avec un mode pas-à-pas, incluant les données démographiques et cliniques (âge, sexe, antécédents de chutes, poids, IMC, années en hémodialyse, présence de diabète, nombre total de médicaments prescrits et agissant sur le système nerveux central, doses hebdomadaires prescrites d'alphacalcidol, concentrations sanguines de 25OHD) ainsi que les données physiques (TUG, risque de chute obtenu par PPA, SF-36(CP)) a permis d'établir les variables associées à l'incidence de chute. Les variables qui ne suivaient pas une distribution normale selon le test de Kolmogorov-Smirnov ont été normalisées au préalable.

Le groupe de patients ayant effectué les évaluations physiques a été divisé selon le sexe et selon un seuil de 50 nmol/L de 25OHD, considéré comme la limite supérieure de la déficience en vitamine D. Les comparaisons entre les groupes ont été réalisées par un test-t à deux échantillons indépendants ou par un test de Mann-Whitney, selon le cas. En raison de la relation positive entre le poids corporel et la force musculaire des membres inférieurs, la force relative des quadriceps (extenseurs du genou) a été mesurée (force des extenseurs en kg/poids corporel en kg). Un $p < 0,05$ est considéré significatif. Toutes les analyses statistiques ont été exécutées à l'aide de SPSS® pour Windows version 11.5.0.

Résultats

Le tableau 6 détaille les caractéristiques démographiques et cliniques des patients ayant exécuté les évaluations physiques.

Tableau 6 : Caractéristiques des patients ayant complété les évaluations physiques.

	Évaluations physiques complétées N = 145
Hommes	89 (61.4)
Âge (années)	65.7 ± 16.3
Poids (kg)	78.4 ± 19.8
IMC (kg/m²)	28.9 ± 7.0
Années en HD	4.0 ± 4.3
Hypertension	137 (94.5)
Diabète	72 (49.7)
25OHD (nmol/L)	58.0 (14.0-134.0)
Médication (nb)	12.3 ± 3.8
Alphacalcidol	99 (68.3)
Dose alphacalcidol (µg /sem)	1.9 ± 2.3
SNC	52 (35.9)

Les résultats sont moyenne ± écart-type, Nb (%) et médiane (min-max)

HD : hémodialyse, SNC : médicaments agissant sur le système nerveux central (anti-maniaque, anti-dépresseur, anti-convulsivant, anti-épileptique, anti-psychotique)

Parmi les 145 patients ayant complété l'évaluation initiale, 77 % était insuffisants en 25OHD (<75 nmol/L), dont 11 % en déficit sévère (< 25 nmol/L) (Figure 11). La vitD active était largement prescrite, essentiellement avec de l'alphacalcidol, à 68 % des patients. Les

principales étiologies de la maladie rénale terminale étaient la néphropathie diabétique ($n=41$), la glomérulonéphrite ($n=27$), la néphroangiosclérose ($n= 19$), la maladie polykystique ($n= 12$) et autres ($n= 46$).

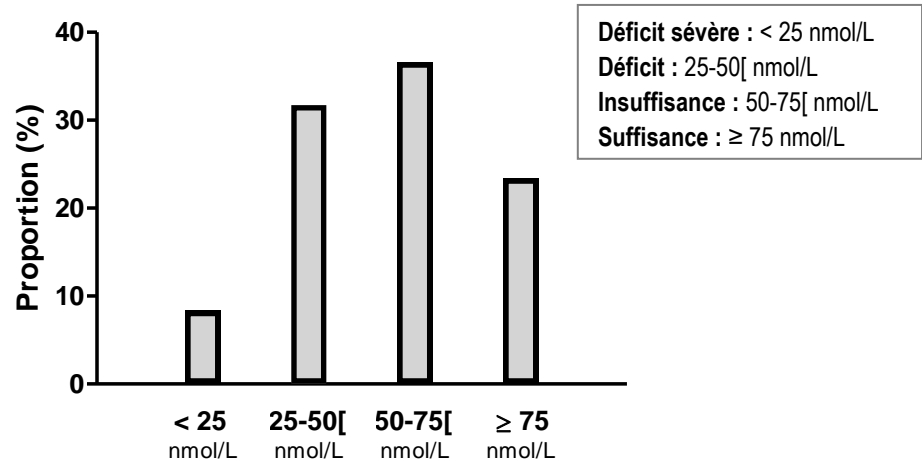


Figure 11 : Proportion de patients selon les statuts de 25OHD, $n=145$

Parmi les 255 patients de l'unité d'hémodialyse, 148 participants ont été recrutés. D'entre eux, 95 ont complété la période de suivi d'une durée moyenne de 13,0 mois. Parmi les raisons d'arrêt de suivi, on dénombre 3 abandons pour raisons personnelles, 13 décès, 11 greffes, 8 transferts (4 autres unités d'HD, 2 HD domicile, 2 dialyse péritonéale), 4 exclusions (2 incohérences, 1 amputation majeure, 1 perte d'autonomie) et 14 rapports de chute incomplets.

Durant la période de suivi, les chutes ont été rapportées chez 45,3 % des patients, dont 26 % d'entre eux ont chuté plus d'une fois (Figure 12). Ainsi, 105 chutes ont été répertoriées au total, représentant un taux d'incidence de chute de 1,02 chute/patient-année. Dans un modèle de régression linéaire multiple, incluant les données démographiques, cliniques et physiques associées aux chutes, seuls les antécédents de chute ($\beta= 0,258$, $p< 0,001$) et le nombre total de médicaments prescrits ($\beta= 0,089$, $p= 0,033$) ont été significativement associés à l'incidence de chute ($R^2= 0,283$).

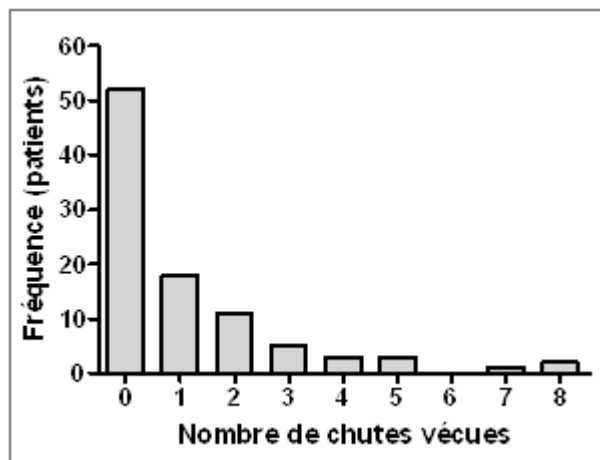


Figure 12 : Nombre de patients exempts de chute, chuteurs ou multi chuteurs

Tel que montré dans le tableau 7, seuls l'IMC ($30,5 \pm 7,8$ vs $27,9 \pm 6,4$ $p=0,040$) et le nombre de médicaments agissant sur le système nerveux central ($0,8 \pm 1,2$ vs $0,4 \pm 0,8$ $p=0,033$) différencient significativement les femmes des hommes.

Le tableau 8 et le tableau 9 détaillent les comparaisons dans les paramètres physiques des femmes et des hommes selon un seuil de 50 nmol/L de calcidiol. Chez les femmes, aucune différence significative dans les paramètres physiques n'a été notée entre les deux groupes, outre une tendance pour une force relative des extenseurs du genou augmentée dans le groupe ≥ 50 nmol/L ($0,22 \pm 0,10$ vs $0,28 \pm 0,13$, $p=0,066$). Toutefois, chez les hommes, la force musculaire des extenseurs du genou en absolu et en relatif ($33,1$ kg $\pm 10,9$ vs $27,6$ kg $\pm 10,2$, $p=0,018$) ($0,43 \pm 0,16$ vs $0,34 \pm 0,11$, $p=0,006$), la force des fléchisseurs du genou ($22,1$ kg $\pm 6,9$ vs $17,6$ kg $\pm 6,5$, $p=0,004$) et la force des chevilles ($13,0$ kg $\pm 4,2$ vs $9,0$ kg $\pm 4,5$, $p<0,001$) sont significativement augmentées dans le groupe ≥ 50 nmol/L (Figure 13). Toujours chez les hommes, les oscillations posturales antéropostérieures (68 mm ± 36 vs 94 mm ± 57 , $p=0,031$) et médiolatérales (106 mm ± 76 vs 139 mm ± 85 , $p=0,036$) tout comme le risque de chute ($3,1 \pm 1,6$ vs $4,0 \pm 2,0$, $p=0,019$) sont significativement diminués dans le groupe ≥ 50 nmol/L.

Tableau 7 : Comparaison des données démographiques et cliniques des femmes et des hommes.

	Femmes N = 56	Hommes N = 89	<i>p</i>
Âge (années)	67.6 ± 15.7	64.6 ± 16.5	0.274
Poids (kg)	74.6 ± 20.2	80.8 ± 19.3	0.066
IMC (kg/m²)	30.5 ± 7.8	27.9 ± 6.4	0.040
Années en HD	3.1 ± 3.0	4.6 ± 4.9	0.106
Diabète	28 (50)	44 (49)	0.948
ATCD chutes (nb)	1.2 ± 4.3	0.3 ± 0.6	0.175
25OHD (nmol/L)	60.0 ± 26.0	58.0 ± 27.0	0.734
Médication (nb)	13 ± 3	12 ± 4	0.054
Alphacalcidol	37 (66)	62 (70)	0.652
Dose alphacalcidol (µg /sem)	1.9 ± 2.3	1.9 ± 2.6	0.898
SNC	0.8 ± 1.2	0.4 ± 0.8	0.033
SF-36 (CP)	19 ± 5	21 ± 6	0.103

Les résultats sont moyenne ± écart-type et Nb (%)

HD : hémodialyse, ATCD : antécédents, SNC : médicaments agissant sur le système nerveux central (anti-maniaque, anti-dépresseur, anti-convulsivant, anti-épileptique, anti-psychotique), SF-36 (CP) : composante capacité physique du SF-36.

Tableau 8 : Comparaison des paramètres physiques des femmes selon un seuil de 50 nmol/L de calcidiol.

Femmes			
	25OHD ≥ 50 nmol/L N = 35	25OHD < 50 nmol/L N = 21	<i>p</i>
Poids (kg)	69,8 ± 17,7	82,5 ± 22,1	0,037
IMC (kg/m²)	28,5 ± 6,7	33,8 ± 8,4	0,019
Médication SNC	17 (49)	8 (38)	0,449
PPA (risque de chute)	4,1 ± 1,7	3,4 ± 2,1	0,260
Contrastes visuels	18 ± 5	19 ± 3	0,664
Proprioception (deg)	2,2 ± 1,9	2,1 ± 1,7	0,659
Temps de réaction (msec)	313 ± 86	298 ± 63	0,730
Oscill. post ML(YO-mousse) (mm)	148 ± 88	111 ± 70	0,079
Oscill. post AP (YO-mousse) (mm)	91 ± 41	83 ± 45	0,255
Force extenseurs genou (kg)	19,5 ± 9,1	17,9 ± 9,1	0,545
Force relative extenseurs genou	0,28 ± 0,13	0,22 ± 0,10	0,066
TUG (sec)	11,3 ± 6,7	12,4 ± 10,0	0,966
Force fléchisseurs genou (kg)	12,2 ± 5,2	12,7 ± 4,8	0,676
Force cheville (kg)	7,6 ± 3,3	8,2 ± 2,8	0,562

Les résultats sont moyenne ± écart-type, Test de Mann-Whitney, $p < 0.05$ significatif

Seuls le poids et l'IMC sont significativement différents entre les deux groupes parmi toutes les variables démographiques et cliniques. SNC : système nerveux central; PPA : *Physiological Profile Assessment*; AP : antéropostérieures; ML : médiolatérales; YO : yeux ouverts; Force relative des extenseurs du genou : force déployée (kg)/poids patients (kg); TUG : *Timed-up and Go*.

Tableau 9 : Comparaison des paramètres physiques des hommes selon un seuil de 50 nmol/L de calcidiol.

	Hommes		<i>p</i>
	25OHD ≥ 50 nmol/L N = 52	25OHD < 50 nmol/L N = 37	
Poids (kg)	80.0 ± 18.4	81.9 ± 20.7	0.914
IMC (kg/m²)	27.6 ± 6.1	28.3 ± 6.7	0.647
Médication SNC	15 (29)	12 (32)	0.718
PPA (risque de chute)	3,1 ± 1,6	4,0 ± 2,0	0,019
Contrastes visuels	19 ± 4	18 ± 5	0,451
Proprioception (deg)	2,3 ± 2,5	2,5 ± 2,4	0,533
Temps de réaction (msec)	283 ± 61	287 ± 65	0,649
Oscill. post ML(YO-mousse) (mm)	106 ± 76	139 ± 85	0,036
Oscill. post AP (YO-mousse) (mm)	68 ± 36	94 ± 57	0,031
Force extenseurs genou (kg)	33,1 ± 10,9	27,6 ± 10,2	0,018
Force relative extenseurs genou	0,43 ± 0,16	0,34 ± 0,11	0,006
TUG (sec)	9,5 ± 5,5	11,1 ± 6,7	0,162
Force fléchisseurs genou (kg)	22,1 ± 6,9	17,6 ± 6,5	0,004
Force cheville (kg)	13,0 ± 4,2	9,0 ± 4,5	<0,001

Les résultats sont moyenne ± écart-type, Test de Mann-Whitney, p<0.05 significatif

Aucune différence significative entre les groupes pour les variables démographiques et cliniques. SNC : système nerveux central; PPA : *Physiological Profile Assessment*; AP : antéropostérieures; ML : médiolatérales; YO : yeux ouverts; Force relative des extenseurs du genou : force déployée (kg)/poids patients (kg); TUG : *Timed-up and Go*.

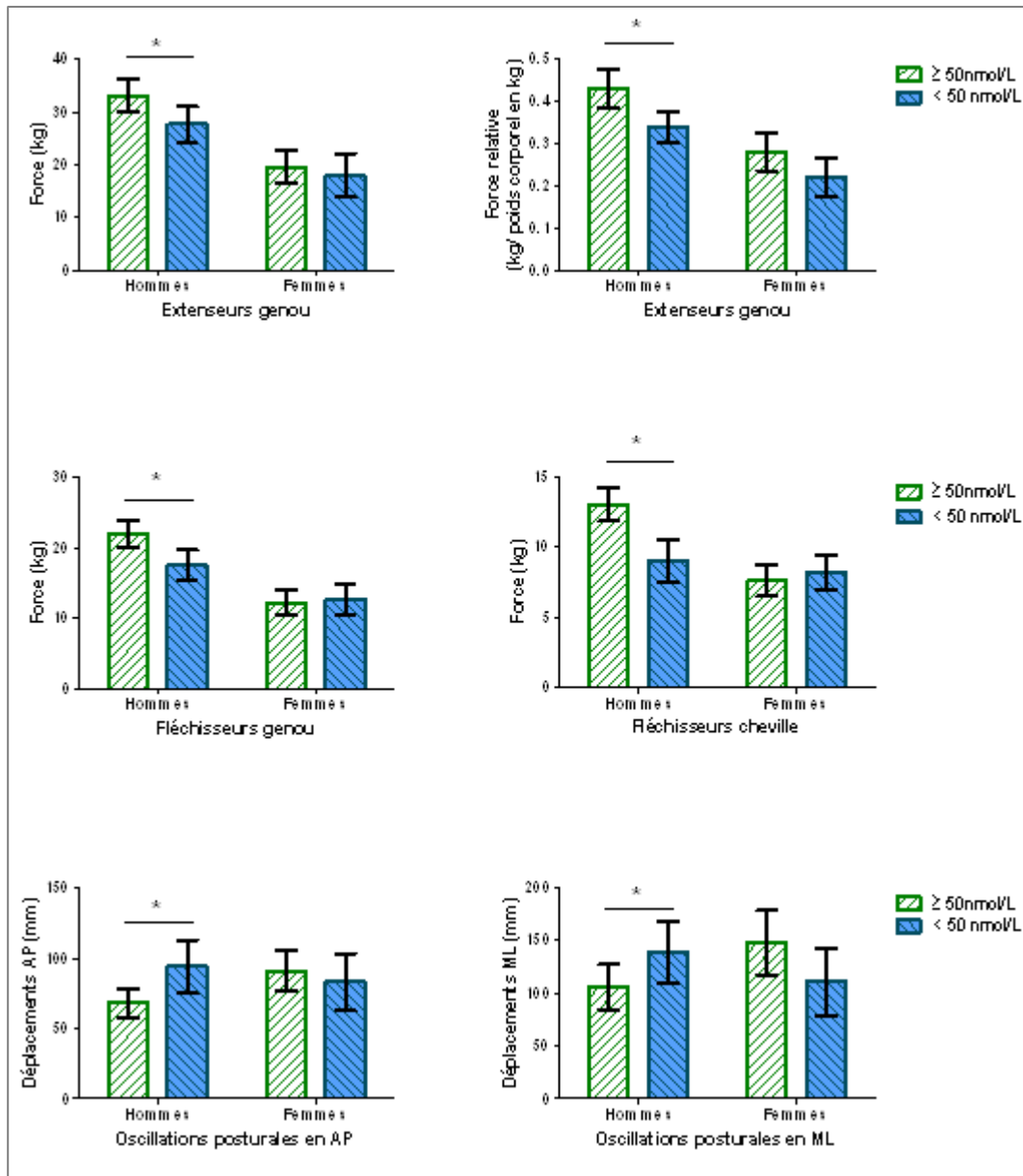


Figure 13 : Comparaison des performances physiques des hommes et des femmes selon un seuil de 50 nmol/L de 25OHD.

Discussion

Cette étude est la première à établir dans un contexte d'hémodialyse chronique que la vitamine D, malgré une association positive et significative entre les réserves de 25OHD et la fonction musculaire, ne semble pas associée à l'incidence de chute. De plus, il semble que la déficience en 25OHD affecte particulièrement les fonctions musculaires et le

maintien de l'équilibre statique des hommes, contrairement aux femmes où aucune association significative n'a été observée.

La haute incidence de chute des patients en hémodialyse fait l'unanimité dans la littérature scientifique, allant de 2 à 4 fois l'incidence de chute observée de personnes âgées de la population générale (Rossier, Pruijm et al. 2012). Les résultats de cette étude concordent avec cette hausse, quoique le taux d'incidence de chute observé de 1,02 chute/patient-année est légèrement inférieur à ceux mentionnés antérieurement (1,18 -1,36 chute/patient-année) (Desmet, Beguin et al. 2005; Cook, Tomlinson et al. 2006). Toutefois, cette mince différence peut s'expliquer par le plus jeune âge de nos patients et par notre période allongée de suivi de l'incidence de chute (13,0 mois). En réalité, ce taux d'incidence de chute est probablement sous-estimé par l'exclusion des patients en déclin cognitif, ainsi que des patients incidents en hémodialyse, dont les paramètres en HD non stabilisés peuvent entraîner une plus grande fréquence d'hypotension, de fatigue et donc de chutes.

Parmi les facteurs de risque de chute connus (démographiques, cliniques, physiques) inclus dans nos analyses multivariées, seuls les antécédents de chute et le nombre total de médicaments ont été significativement associés à l'incidence de chute de nos patients. Ces deux facteurs de risque ont également en commun leur association avec la présence d'une faible capacité physique (fragilité), hautement prévalente en insuffisance rénale terminale (Johansen, Chertow et al. 2007). La polymédication ou l'usage d'au moins 5 médicaments de façon chronique est identifiée comme un marqueur de fragilité, d'invalidité et de mortalité (Gnjidic, Hilmer et al. 2012). Les chutes des personnes âgées, avec ou sans blessure, sont considérées comme des symptômes du déclin de la capacité physique et expliquerait ainsi pourquoi les antécédents de chutes sont prédictifs de chutes ultérieures. En ce sens, freiner la détérioration ou améliorer la capacité physique des patients en HD revêt une importance marquée dans la prévention des chutes.

Le phénotype des déficiences en 25OHD est caractérisé par une capacité physique amoindrie, une faiblesse musculaire particulièrement des muscles proximaux, des

douleurs musculaires, une sarcopénie, des troubles de la marche et des difficultés à la mobilisation (Glerup, Mikkelsen et al. 2000; Houston, Tooze et al. 2011). La différence dans la force musculaire des membres inférieurs selon un seuil de 50 nmol/L, quoique significative, n'est peut-être pas cliniquement suffisante pour favoriser une diminution de l'incidence de chute. Une étude turque, réalisée avec des patients en IRC et en dialyse péritonéale, a obtenu une amélioration des tests de performance physique, d'équilibre statique et dynamique ainsi que de la force musculaire isométrique suite à l'atteinte du seuil de suffisance en 25OHD (≥ 75 nmol/L) avec des suppléments de 50 000 UI/sem de cholécalciférol (Taskapan, Baysal et al. 2011). Cependant, il est difficile de déterminer si l'amélioration des composantes physiques provient du comblement des déficits sévères initiaux ou l'atteinte d'une concentration sanguine de 25OHD de plus de 75 nmol/L.

Les différences observées au niveau de l'indice de masse corporel et de l'utilisation d'un plus grand nombre de médicaments agissant sur le système nerveux central entre les hommes et les femmes ne peuvent expliquer l'impact des statuts de 25OHD sur les paramètres physiques. Un indice de masse corporel élevé et l'usage de médication du système nerveux central sont associés à une plus faible participation à des activités physiques, toutefois l'effet de la vitD sur la fonction musculaire n'est pas connu pour être bonifié par une plus grande participation à des activités physiques. Une différence purement reliée au sexe est envisageable. Les statuts de 25OHD sont étroitement associés aux niveaux sanguins de testostérone et d'androgène, dont le nadir et le zénith correspondent à la variation saisonnière de la vitD (Nimptsch, Platz et al. 2012). Les déficits en testostérone des hommes sont associés à des forces musculaires diminuées et une capacité physique amoindrie, pouvant être améliorée de façon significative avec des suppléments de testostérone (Caminiti, Volterrani et al. 2009). En insuffisance rénale terminale sous dialyse, la prévalence d'hypogonadisme chez les hommes est étendue à près des deux tiers des patients (Johansen 2004). Ainsi, l'impact des statuts de 25OHD sur la force musculaire des membres inférieurs des hommes pourrait provenir de son association avec les niveaux de testostérone, et expliquerait pourquoi aucune relation n'a été observée chez les femmes.

L'étude présentée ici comporte certaines limitations. Tout d'abord, les concentrations sanguines de 25OHD n'ont été mesurées qu'à une seule reprise, soit au début de la période de suivi d'incidence de chute. Alors, la valeur de 25OHD notée pour chaque patient n'est peut-être pas représentative de leur moyenne annuelle. Les taux sériques de 25OHD sont représentatifs de l'ingestion d'aliments riches en vitD et subissent généralement une variation saisonnière significative en fonction de l'exposition solaire (moyenne de 8 nmol/L \pm 13 nmol/L) (LaClair, Hellman et al. 2005). Cependant, nos mesures de 25OHD ont été exécutées entre mai et la mi-juillet, ce qui nous a permis d'estomper l'effet de la variation saisonnière observée au plus bas en mars-avril et au plus haut en août-septembre. Par ailleurs, nous considérons comme minime l'apport alimentaire en vitD de nos patients en raison des restrictions alimentaires visant à diminuer l'ingestion de phosphore et de liquide, donc de produits laitiers enrichis en vitD au Canada. L'autre principale limitation concerne le recueil d'information des chutes incidentes, effectué par des visites individuelles lors des traitements d'hémodialyse à des intervalles moyens de 3 mois. Malgré les indications d'utiliser le journal « aide-mémoire » en cas de chute, la majorité des patients préféraient mémoriser les informations que de les écrire. De ce fait, quelques informations utiles ont parfois été oubliées et quelques chutes possiblement non rapportées.

Conclusion

L'étiologie des chutes chez les personnes âgées est plurifactorielle et doit être abordée de façon individuelle, au cas par cas. La population en HD n'échappe pas à cette règle, où des facteurs de risque potentiels de la maladie rénale et du traitement de dialyse s'ajoutent aux facteurs de risque traditionnels dans des combinaisons diverses (Abdel-Rahman, Turgut et al. 2011). Les stratégies dans la prévention des chutes devraient permettre de mieux cibler les patients à haut risque (diabétiques, antécédents de chute, symptômes d'étourdissements et de syncopes) et d'axer les interventions sur l'amélioration des différents systèmes sensitifs (vision, audition, etc.), la prescription plus sélective de certains médicaments, dont les psychoactifs, et l'amélioration des composantes musculaires et d'équilibre par un entraînement adapté (Desmet, Beguin et al. 2005). Malgré un impact possiblement prometteur, d'autres études seront nécessaires afin de déterminer l'effet réel du statut en 25OHD sur les capacités physiques et la prévention des chutes dans la population en hémodialyse.

Références

- Abdel-Rahman, E. M., F. Turgut, et al. (2011). "Falls in elderly hemodialysis patients." QJM **104**(10): 829-38.
- Abdel-Rahman, E. M., G. Yan, et al. (2011). "Long-term morbidity and mortality related to falls in hemodialysis patients: role of age and gender - a pilot study." Nephron Clin Pract **118**(3): c278-84.
- Agarwal, R. and M. R. Weir (2010). "Dry-weight: a concept revisited in an effort to avoid medication-directed approaches for blood pressure control in hemodialysis patients." Clin J Am Soc Nephrol **5**(7): 1255-60.
- Agrawal, Y., J. P. Carey, et al. (2010). "Diabetes, vestibular dysfunction, and falls: analyses from the National Health and Nutrition Examination Survey." Otol Neurotol **31**(9): 1445-50.
- AGS (2001). "Guideline for the prevention of falls in older persons. American Geriatrics Society, British Geriatrics Society, and American Academy of Orthopaedic Surgeons Panel on Falls Prevention." J Am Geriatr Soc **49**(5): 664-72.
- Allison, L. K., J. A. Painter, et al. (2012). "Participation Restriction, Not Fear of Falling, Predicts Actual Balance and Mobility Abilities in Rural Community-Dwelling Older Adults." J Geriatr Phys Ther.
- Amrein, K., H. C. Worm, et al. (2012). "A challenging case of hypocalcemia supporting the concept that 25-hydroxyvitamin D status is important for intestinal calcium absorption." J Clin Endocrinol Metab **97**(6): 1842-6.
- Andress, D. L. (2005). "Vitamin D treatment in chronic kidney disease." Semin Dial **18**(4): 315-21.
- Angalakuditi, M. V., J. Gomes, et al. (2007). "Impact of drug use and comorbidities on in-hospital falls in patients with chronic kidney disease." Ann Pharmacother **41**(10): 1638-43.
- Annweiler, C., M. Montero-Odasso, et al. (2010). "Fall prevention and vitamin D in the elderly: an overview of the key role of the non-bone effects." J Neuroeng Rehabil **7**: 50.
- Asci, G., E. Ok, et al. (2011). "The link between bone and coronary calcifications in CKD-5 patients on haemodialysis." Nephrol Dial Transplant **26**(3): 1010-5.
- Atkins, G. J., P. H. Anderson, et al. (2007). "Metabolism of vitamin D3 in human osteoblasts: evidence for autocrine and paracrine activities of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3." Bone **40**(6): 1517-28.
- Bakkaloglu, S. A., K. Wesseling-Perry, et al. (2010). "Value of the new bone classification system in pediatric renal osteodystrophy." Clin J Am Soc Nephrol **5**(10): 1860-6.

- Baloh RW, Halmagyi GM. (1996). Disorders of the Vestibular System. New York: Oxford University Press, 687 p.
- Banks, R. W. (1994). "The motor innervation of mammalian muscle spindles." Prog Neurobiol **43**(4-5): 323-62.
- Bienaime, F., D. Prie, et al. (2011). "Vitamin D metabolism and activity in the parathyroid gland." Mol Cell Endocrinol **347**(1-2): 30-41.
- Bischoff-Ferrari, H. (2009). "Vitamin D: what is an adequate vitamin D level and how much supplementation is necessary?" Best Pract Res Clin Rheumatol **23**(6): 789-95.
- Bischoff-Ferrari, H. A., W. C. Willett, et al. (2012). "A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention." N Engl J Med **367**(1): 40-9.
- Bischoff-Ferrari, H. A., W. C. Willett, et al. (2005). "Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials." JAMA **293**(18): 2257-64.
- Black, F. O., C. Wall, 3rd, et al. (1982). "Normal subject postural sway during the Romberg test." Am J Otolaryngol **3**(5): 309-18.
- Bohannon, R. W. and L. DePasquale (2010). "Physical Functioning Scale of the Short-Form (SF) 36: internal consistency and validity with older adults." J Geriatr Phys Ther **33**(1): 16-8.
- Boland, R. L. (2011). "VDR activation of intracellular signaling pathways in skeletal muscle." Mol Cell Endocrinol **347**(1-2): 11-6.
- Bottaro, A., M. Casadio, et al. (2005). "Body sway during quiet standing: is it the residual chattering of an intermittent stabilization process?" Hum Mov Sci **24**(4): 588-615.
- Boucher, P., N. Teasdale, et al. (1995). "Postural stability in diabetic polyneuropathy." Diabetes Care **18**(5): 638-45.
- Boudville, N., C. Inderjeeth, et al. (2010). "Association between 25-hydroxyvitamin D, somatic muscle weakness and falls risk in end-stage renal failure." Clin Endocrinol (Oxf) **73**(3): 299-304.
- Brown, A. J. and D. W. Coyne (2012). "Bioavailable vitamin D in chronic kidney disease." Kidney Int **82**(1): 5-7.
- Buell, J. S. and B. Dawson-Hughes (2008). "Vitamin D and neurocognitive dysfunction: preventing "D" ecline?" Mol Aspects Med **29**(6): 415-22.
- Caminiti, G., M. Volterrani, et al. (2009). "Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure a double-blind, placebo-controlled, randomized study." J Am Coll Cardiol **54**(10): 919-27.

- Ceglia, L. (2008). "Vitamin D and skeletal muscle tissue and function." Mol Aspects Med **29**(6): 407-14.
- Chazot, C., P. Wabel, et al. (2012). "Importance of normohydration for the long-term survival of haemodialysis patients." Nephrol Dial Transplant **27**(6): 2404-10.
- Cheema, B. S. (2008). "Review article: Tackling the survival issue in end-stage renal disease: time to get physical on haemodialysis." Nephrology (Carlton) **13**(7): 560-9.
- Coco, M. and H. Rush (2000). "Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone." Am J Kidney Dis **36**(6): 1115-21.
- Cook, W. L., G. Tomlinson, et al. (2006). "Falls and fall-related injuries in older dialysis patients." Clin J Am Soc Nephrol **1**(6): 1197-204.
- Courbebaisse, M. and J. C. Souberbielle (2011). "[Phosphocalcic metabolism: regulation and explorations]." Nephrol Ther **7**(2): 118-38.
- Cullen, K. E. (2012). "The vestibular system: multimodal integration and encoding of self-motion for motor control." Trends Neurosci **35**(3): 185-96.
- Cumming, R. G., M. Thomas, et al. (1999). "Home visits by an occupational therapist for assessment and modification of environmental hazards: a randomized trial of falls prevention." J Am Geriatr Soc **47**(12): 1397-402.
- Cuppari, L., M. G. Garcia Lopes, et al. (2011). "Vitamin D biology: from the discovery to its significance in chronic kidney disease." J Ren Nutr **21**(1): 113-6.
- Richard, D et Orsal, D (2007). Neurophysiologie - Organisation et fonctionnement du système nerveux. Paris: Dunod, 540p.
- Davenport, A. (2011). "Using dialysis machine technology to reduce intradialytic hypotension." Hemodial Int **15 Suppl 1**: S37-42.
- de Moraes, S. A., W. J. Soares, et al. (2011). "Dizziness in community-dwelling older adults: a population-based study." Braz J Otorhinolaryngol **77**(6): 691-9.
- de Paula, F. J. and C. J. Rosen (2010). "Back to the future: revisiting parathyroid hormone and calcitonin control of bone remodeling." Horm Metab Res **42**(5): 299-306.
- Desmet, C., C. Beguin, et al. (2005). "Falls in hemodialysis patients: prospective study of incidence, risk factors, and complications." Am J Kidney Dis **45**(1): 148-53.
- Donaldson, I. M. (2000). "The functions of the proprioceptors of the eye muscles." Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci **355**(1404): 1685-754.

- Durantou, F., G. Cohen, et al. (2012). "Normal and Pathologic Concentrations of Uremic Toxins." J Am Soc Nephrol **23**(7): 1258-1270.
- Eyles, D. W., S. Smith, et al. (2005). "Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain." J Chem Neuroanat **29**(1): 21-30.
- Fonteyn, E. M., T. Schmitz-Hubsch, et al. (2010). "Falls in spinocerebellar ataxias: Results of the EuroSCA Fall Study." Cerebellum **9**(2): 232-9.
- Fraser, D. R. and E. Kodicek (1970). "Unique biosynthesis by kidney of a biological active vitamin D metabolite." Nature **228**(5273): 764-6.
- Freeman, E. E., B. Munoz, et al. (2007). "Visual field loss increases the risk of falls in older adults: the Salisbury eye evaluation." Invest Ophthalmol Vis Sci **48**(10): 4445-50.
- Fried, L. P., C. M. Tangen, et al. (2001). "Frailty in older adults: evidence for a phenotype." J Gerontol A Biol Sci Med Sci **56**(3): M146-56.
- Gandevia, S. C. (2001). "Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue." Physiol Rev **81**(4): 1725-89.
- Glerup, H., K. Mikkelsen, et al. (2000). "Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement." Calcif Tissue Int **66**(6): 419-24.
- Gnjidic, D., S. N. Hilmer, et al. (2012). "Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes." J Clin Epidemiol **65**(9): 989-95.
- Gordon, P. L., G. K. Sakkas, et al. (2007). "Relationship between vitamin D and muscle size and strength in patients on hemodialysis." J Ren Nutr **17**(6): 397-407.
- Greenberg, S. A. (2012). "Analysis of measurement tools of fear of falling for high-risk, community-dwelling older adults." Clin Nurs Res **21**(1): 113-30.
- Grisso, J. A., J. L. Kelsey, et al. (1991). "Risk factors for falls as a cause of hip fracture in women. The Northeast Hip Fracture Study Group." N Engl J Med **324**(19): 1326-31.
- Grunwald, J. E., J. Alexander, et al. (2010). "Prevalence of ocular fundus pathology in patients with chronic kidney disease." Clin J Am Soc Nephrol **5**(5): 867-73.
- Guerraz, M. and A. M. Bronstein (2008). "Ocular versus extraocular control of posture and equilibrium." Neurophysiol Clin **38**(6): 391-8.
- Haumschild, M. J., T. L. Karfonta, et al. (2003). "Clinical and economic outcomes of a fall-focused pharmaceutical intervention program." Am J Health Syst Pharm **60**(10): 1029-32.

- Hausler, M. R., P. W. Jurutka, et al. (2011). "Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1alpha,25(OH)₂vitamin D₃: genomic and non-genomic mechanisms." Best Pract Res Clin Endocrinol Metab **25**(4): 543-59.
- Herdman, S. J., P. Blatt, et al. (2000). "Falls in patients with vestibular deficits." Am J Otol **21**(6): 847-51.
- Hewison, M., D. Zehnder, et al. (2004). "Vitamin D and barrier function: a novel role for extra-renal 1 alpha-hydroxylase." Mol Cell Endocrinol **215**(1-2): 31-8.
- Hill, K. D. and R. Wee (2012). "Psychotropic drug-induced falls in older people: a review of interventions aimed at reducing the problem." Drugs Aging **29**(1): 15-30.
- Holick, M. F. (2004). "Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis." Am J Clin Nutr **79**(3): 362-71.
- Holick, M. F. (2006). "Resurrection of vitamin D deficiency and rickets." J Clin Invest **116**(8): 2062-72.
- Holick, M. F. (2007). "Vitamin D deficiency." N Engl J Med **357**(3): 266-81.
- Horak, F. B. (2006). "Postural orientation and equilibrium: what do we need to know about neural control of balance to prevent falls?" Age Ageing **35** **Suppl 2**: ii7-ii11.
- Houston, D. K., J. A. Tooze, et al. (2011). "Serum 25-hydroxyvitamin D and physical function in older adults: the Cardiovascular Health Study All Stars." J Am Geriatr Soc **59**(10): 1793-801.
- Howland, J., M. E. Lachman, et al. (1998). "Covariates of fear of falling and associated activity curtailment." Gerontologist **38**(5): 549-55.
- Ishiyama, G. (2009). "Imbalance and vertigo: the aging human vestibular periphery." Semin Neurol **29**(5): 491-9.
- Jamal, S. A., S. L. West, et al. (2012). "Fracture risk assessment in patients with chronic kidney disease." Osteoporos Int **23**(4): 1191-8.
- Jang, S. N., S. I. Cho, et al. (2007). "Time since falling and fear of falling among community-dwelling elderly." Int Psychogeriatr **19**(6): 1072-83.
- Jassal, S. V., J. F. Douglas, et al. (1998). "Prevalence of central autonomic neuropathy in elderly dialysis patients." Nephrol Dial Transplant **13**(7): 1702-8.
- Jean, G., J. C. Terrat, et al. (2008). "Evidence for persistent vitamin D 1-alpha-hydroxylation in hemodialysis patients: evolution of serum 1,25-dihydroxycholecalciferol after 6 months of 25-hydroxycholecalciferol treatment." Nephron Clin Pract **110**(1): c58-65.

- Johansen, K. L. (2004). "Testosterone metabolism and replacement therapy in patients with end-stage renal disease." Semin Dial **17**(3): 202-8.
- Johansen, K. L., G. M. Chertow, et al. (2007). "Significance of frailty among dialysis patients." J Am Soc Nephrol **18**(11): 2960-7.
- Jones, G., D. E. Prosser, et al. (2012). "25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): its important role in the degradation of vitamin D." Arch Biochem Biophys **523**(1): 9-18.
- Jorgetti, V. (2009). "Review article: Bone biopsy in chronic kidney disease: patient level end-point or just another test?" Nephrology (Carlton) **14**(4): 404-7.
- Kalantar-Zadeh, K., D. L. Regidor, et al. (2009). "Fluid retention is associated with cardiovascular mortality in patients undergoing long-term hemodialysis." Circulation **119**(5): 671-9.
- Kalyani, R. R., B. Stein, et al. (2010). "Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis." J Am Geriatr Soc **58**(7): 1299-310.
- Kavounoudias, A., R. Roll, et al. (1998). "The plantar sole is a 'dynamometric map' for human balance control." Neuroreport **9**(14): 3247-52.
- KDIGO (2009). "KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)." Kidney Int Suppl(113): S1-130.
- Klein, R., C. E. Myers, et al. (2010). "15-year cumulative incidence and associated risk factors for retinopathy in nondiabetic persons." Arch Ophthalmol **128**(12): 1568-75.
- Knoll, G. A. (2009). "Is kidney transplantation for everyone? The example of the older dialysis patient." Clin J Am Soc Nephrol **4**(12): 2040-4.
- Kogawa, M., D. M. Findlay, et al. (2010). "Osteoclastic metabolism of 25(OH)-vitamin D3: a potential mechanism for optimization of bone resorption." Endocrinology **151**(10): 4613-25.
- Kristinsdottir, E. K., P. A. Fransson, et al. (2001). "Changes in postural control in healthy elderly subjects are related to vibration sensation, vision and vestibular asymmetry." Acta Otolaryngol **121**(6): 700-6.
- Kurella Tamura, M. and K. Yaffe (2011). "Dementia and cognitive impairment in ESRD: diagnostic and therapeutic strategies." Kidney Int **79**(1): 14-22.
- Kusakari, J., T. Kobayashi, et al. (1981). "The inner ear dysfunction in hemodialysis patients." Tohoku J Exp Med **135**(4): 359-69.
- LaClair, R. E., R. N. Hellman, et al. (2005). "Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a cross-sectional study across latitudes in the United States." Am J Kidney Dis **45**(6): 1026-33.

- Lehmann, B. and M. Meurer (2010). "Vitamin D metabolism." Dermatol Ther **23**(1): 2-12.
- Leinau, L. and M. A. Perazella (2006). "Hip fractures in end-stage renal disease patients: incidence, risk factors, and prevention." Semin Dial **19**(1): 75-9.
- Levey, A. S., K. U. Eckardt, et al. (2005). "Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)." Kidney Int **67**(6): 2089-100.
- Levin, A., G. L. Bakris, et al. (2007). "Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease." Kidney Int **71**(1): 31-8.
- Li, M., G. Tomlinson, et al. (2008). "Geriatric comorbidities, such as falls, confer an independent mortality risk to elderly dialysis patients." Nephrol Dial Transplant **23**(4): 1396-400.
- Lieben, L., G. Carmeliet, et al. (2011). "Calcemic actions of vitamin D: effects on the intestine, kidney and bone." Best Pract Res Clin Endocrinol Metab **25**(4): 561-72.
- London, G. M., S. J. Marchais, et al. (2008). "Association of bone activity, calcium load, aortic stiffness, and calcifications in ESRD." J Am Soc Nephrol **19**(9): 1827-35.
- Lord, SR., Sherrington, C., Menz, HB., Close, JCT. (2007). Falls in older people- Risk Factors and Strategies for Prevention. New York: Cambridge University Press, 408 p.
- Lord, S. R. (2006). "Visual risk factors for falls in older people." Age Ageing **35 Suppl 2**: ii42-ii45.
- Lord, S. R., R. D. Clark, et al. (1991). "Postural stability and associated physiological factors in a population of aged persons." J Gerontol **46**(3): M69-76.
- Lord, S. R., H. B. Menz, et al. (2003). "A physiological profile approach to falls risk assessment and prevention." Phys Ther **83**(3): 237-52.
- Taal, M.W., Chertow, G.M., C., Marsden, P.A., Skorecki, K., Yu, A.S.L. and Brenner, B.M. (2012). Brenner and Rector's The Kidney, Philadelphia: Elsevier. 3064 pages.
- Macgilchrist, C., L. Paul, et al. (2010). "Lower-limb risk factors for falls in people with diabetes mellitus." Diabet Med **27**(2): 162-8.
- Mackintosh, S. F., P. Goldie, et al. (2005). "Falls incidence and factors associated with falling in older, community-dwelling, chronic stroke survivors (> 1 year after stroke) and matched controls." Aging Clin Exp Res **17**(2): 74-81.

- Mackintosh, S. F., K. Hill, et al. (2005). "Falls and injury prevention should be part of every stroke rehabilitation plan." Clin Rehabil **19**(4): 441-51.
- Malluche, H. H. (2002). "Aluminium and bone disease in chronic renal failure." Nephrol Dial Transplant **17 Suppl 2**: 21-4.
- Malluche, H. H., H. Mawad, et al. (2004). "The importance of bone health in end-stage renal disease: out of the frying pan, into the fire?" Nephrol Dial Transplant **19 Suppl 1**: i9-13.
- Malluche, H. H., H. W. Mawad, et al. (2011). "Renal osteodystrophy in the first decade of the new millennium: analysis of 630 bone biopsies in black and white patients." J Bone Miner Res **26**(6): 1368-76.
- Malluche, H. H. and M. C. Monier-Faugere (1992). "Risk of adynamic bone disease in dialyzed patients." Kidney Int Suppl **38**: S62-7.
- Malluche, H. H., D. S. Porter, et al. (2012). "Differences in bone quality in low- and high-turnover renal osteodystrophy." J Am Soc Nephrol **23**(3): 525-32.
- Massion, J. (1994). "Postural control system." Curr Opin Neurobiol **4**(6): 877-87.
- McDermott, M. M., K. Liu, et al. (2012). "Vitamin D status and functional performance in peripheral artery disease." Vasc Med **17**(5): 294-302.
- McIntyre, C. W., N. M. Selby, et al. (2006). "Patients receiving maintenance dialysis have more severe functionally significant skeletal muscle wasting than patients with dialysis-independent chronic kidney disease." Nephrol Dial Transplant **21**(8): 2210-6.
- Melamed, M. L., E. D. Michos, et al. (2008). "25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population." Arch Intern Med **168**(15): 1629-37.
- Mendel, C. M. (1989). "The free hormone hypothesis: a physiologically based mathematical model." Endocr Rev **10**(3): 232-74.
- Moe, S., T. Drueke, et al. (2006). "Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)." Kidney Int **69**(11): 1945-53.
- Moorthi, R. N. and S. M. Moe (2011). "CKD-mineral and bone disorder: core curriculum 2011." Am J Kidney Dis **58**(6): 1022-36.
- Muir, S. W. and M. Montero-Odasso (2011). "Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: a systematic review and meta-analysis." J Am Geriatr Soc **59**(12): 2291-300.
- Muscogiuri, G., G. P. Sorice, et al. (2012). "Can vitamin D deficiency cause diabetes and cardiovascular diseases? Present evidence and future perspectives." Nutr Metab Cardiovasc Dis **22**(2): 81-7.

- Nashner, L. M. (1976). "Adapting reflexes controlling the human posture." Exp Brain Res **26**(1): 59-72.
- Nimptsch, K., E. A. Platz, et al. (2012). "Association between plasma 25-OH vitamin D and testosterone levels in men." Clin Endocrinol (Oxf) **77**(1): 106-12.
- Norman, A. W. (2008). "From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health." Am J Clin Nutr **88**(2): 491S-499S.
- Nykjaer, A., D. Dragun, et al. (1999). "An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D3." Cell **96**(4): 507-15.
- Ott, S. M. (2008). "Histomorphometric measurements of bone turnover, mineralization, and volume." Clin J Am Soc Nephrol **3 Suppl 3**: S151-6.
- Perez-Jara, J., P. Olmos, et al. (2012). "Differences in fear of falling in the elderly with or without dizziness." Maturitas **73**(3): 261-264.
- Public Health Agency of Canada (2005). Report on Seniors' falls in Canada. Minister of Public Works and Government Services Canada, 2005, 64p.
- Rix, M., H. Andreassen, et al. (1999). "Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure." Kidney Int **56**(3): 1084-93.
- Roberts, R., C. Jeffrey, et al. (2007). "Prospective investigation of the incidence of falls, dizziness and syncope in haemodialysis patients." Int Urol Nephrol **39**(1): 275-9.
- Roberts, R. G., R. A. Kenny, et al. (2003). "Are elderly haemodialysis patients at risk of falls and postural hypotension?" Int Urol Nephrol **35**(3): 415-21.
- Roshanravan, B., M. Khatri, et al. (2012). "A Prospective Study of Frailty in Nephrology-Referred Patients With CKD." Am J Kidney Dis.
- Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al. (2011). Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Washington (DC): National Academies Press (US), 1132 p.
- Rossier, A., M. Pruijm, et al. (2012). "Incidence, complications and risk factors for severe falls in patients on maintenance haemodialysis." Nephrol Dial Transplant **27**(1): 352-7.
- Sadler, D. M. and C. C. Magee (2007). "Prevalence of 25(OH) vitamin D (calcidiol) deficiency at time of renal transplantation: a prospective study." Clin Transplant **21**(6): 683-8.
- Safadi, F. F., P. Thornton, et al. (1999). "Osteopathy and resistance to vitamin D toxicity in mice null for vitamin D binding protein." J Clin Invest **103**(2): 239-51.

- Sai, A. J., R. W. Walters, et al. (2011). "Relationship between vitamin D, parathyroid hormone, and bone health." J Clin Endocrinol Metab **96**(3): E436-46.
- Santé Canada (2012). La vitamine D et le calcium : Révision des Apports Nutritionnels de Référence. <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/vitamin/vita-d-fra.php>. consulté le 2012-07-16.
- Sato, Y., J. Iwamoto, et al. (2005). "Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: a randomized controlled trial." Cerebrovasc Dis **20**(3): 187-92.
- Scheffer, A. C., M. J. Schuurmans, et al. (2008). "Fear of falling: measurement strategy, prevalence, risk factors and consequences among older persons." Age Ageing **37**(1): 19-24.
- Sekuler R, Dismukes K., Kline D., National Research Council (U.S.). Committee on Vision. (1982) Ageing and Human Visual Function. Michigan: A.R. Liss, 350 p.
- Shaffer, S. W. and A. L. Harrison (2007). "Aging of the somatosensory system: a translational perspective." Phys Ther **87**(2): 193-207.
- Shumway-Cook, A., S. Brauer, et al. (2000). "Predicting the probability for falls in community-dwelling older adults using the Timed Up & Go Test." Phys Ther **80**(9): 896-903.
- Simoneau, G. G., J. S. Ulbrecht, et al. (1994). "Postural instability in patients with diabetic sensory neuropathy." Diabetes Care **17**(12): 1411-21.
- Somjen, D., Y. Weisman, et al. (2005). "25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds." Circulation **111**(13): 1666-71.
- Sprague, S. M. (2010). "Renal bone disease." Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes **17**(6): 535-9.
- St-Arnaud, R. (2008). "The direct role of vitamin D on bone homeostasis." Arch Biochem Biophys **473**(2): 225-30.
- St-Arnaud, R. and R. P. Naja (2011). "Vitamin D metabolism, cartilage and bone fracture repair." Mol Cell Endocrinol **347**(1-2): 48-54.
- Stivelman, E. and R. Retnakaran (2012). "Role of vitamin D in the pathophysiology and treatment of type 2 diabetes." Curr Diabetes Rev **8**(1): 42-7.
- Tague, S. E., G. L. Clarke, et al. (2011). "Vitamin D deficiency promotes skeletal muscle hypersensitivity and sensory hyperinnervation." J Neurosci **31**(39): 13728-38.

- Taskapan, H., O. Baysal, et al. (2011). "Vitamin D and muscle strength, functional ability and balance in peritoneal dialysis patients with vitamin D deficiency." Clin Nephrol **76**(2): 110-6.
- Tonelli, M., N. Wiebe, et al. (2011). "Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes." Am J Transplant **11**(10): 2093-109.
- Toussaint, N. D., K. K. Lau, et al. (2008). "Associations between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in chronic kidney disease." Nephrol Dial Transplant **23**(2): 586-93.
- Tran, T. H., D. Nguyen Van Nuoi, et al. (2011). "[Visual impairment in elderly fallers]." J Fr Ophtalmol **34**(10): 723-8.
- Uchino, Y. and K. Kushiro (2011). "Differences between otolith- and semicircular canal-activated neural circuitry in the vestibular system." Neurosci Res **71**(4): 315-27.
- U.S. Renal Data System, USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2010.
- Urena-Torres, P., M. Metzger, et al. (2011). "Association of kidney function, vitamin D deficiency, and circulating markers of mineral and bone disorders in CKD." Am J Kidney Dis **58**(4): 544-53.
- Urrutia, R. P. and J. M. Thorp (2012). "Vitamin D in pregnancy: current concepts." Curr Opin Obstet Gynecol **24**(2): 57-64.
- Van Cromphaut, S. J., M. Dewerchin, et al. (2001). "Duodenal calcium absorption in vitamin D receptor-knockout mice: functional and molecular aspects." Proc Natl Acad Sci U S A **98**(23): 13324-9.
- van Deursen, R. W. and G. G. Simoneau (1999). "Foot and ankle sensory neuropathy, proprioception, and postural stability." J Orthop Sports Phys Ther **29**(12): 718-26.
- van Leeuwen, J. P., G. J. van den Bemd, et al. (2001). "24,25-Dihydroxyvitamin D(3) and bone metabolism." Steroids **66**(3-5): 375-80.
- Vander AJ, W. E., Raff H, Strang KT (2009). *Physiologie humaine*. Chenelière Éducation. 912 pages.
- Vellas, B. J., S. J. Wayne, et al. (1997). "Fear of falling and restriction of mobility in elderly fallers." Age Ageing **26**(3): 189-93.
- Viljanen, A., J. Kulmala, et al. (2012). "Fear of Falling and Coexisting Sensory Difficulties As Predictors of Mobility Decline in Older Women." J Gerontol A Biol Sci Med Sci **67**(11): 1230-1237.

- Wade, M. G. and G. Jones (1997). "The role of vision and spatial orientation in the maintenance of posture." Phys Ther **77**(6): 619-28.
- Welch, T. R., W. H. Bergstrom, et al. (2000). "Vitamin D-deficient rickets: the reemergence of a once-conquered disease." J Pediatr **137**(2): 143-5.
- Whooley, M. A., K. E. Kip, et al. (1999). "Depression, falls, and risk of fracture in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group." Arch Intern Med **159**(5): 484-90.
- Wolf, M., A. Shah, et al. (2007). "Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients." Kidney Int **72**(8): 1004-13.
- Wolpowitz, D. and B. A. Gilchrist (2006). "The vitamin D questions: how much do you need and how should you get it?" J Am Acad Dermatol **54**(2): 301-17.
- Wood, B. H., J. A. Bilclough, et al. (2002). "Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: a prospective multidisciplinary study." J Neurol Neurosurg Psychiatry **72**(6): 721-5.

Annexe

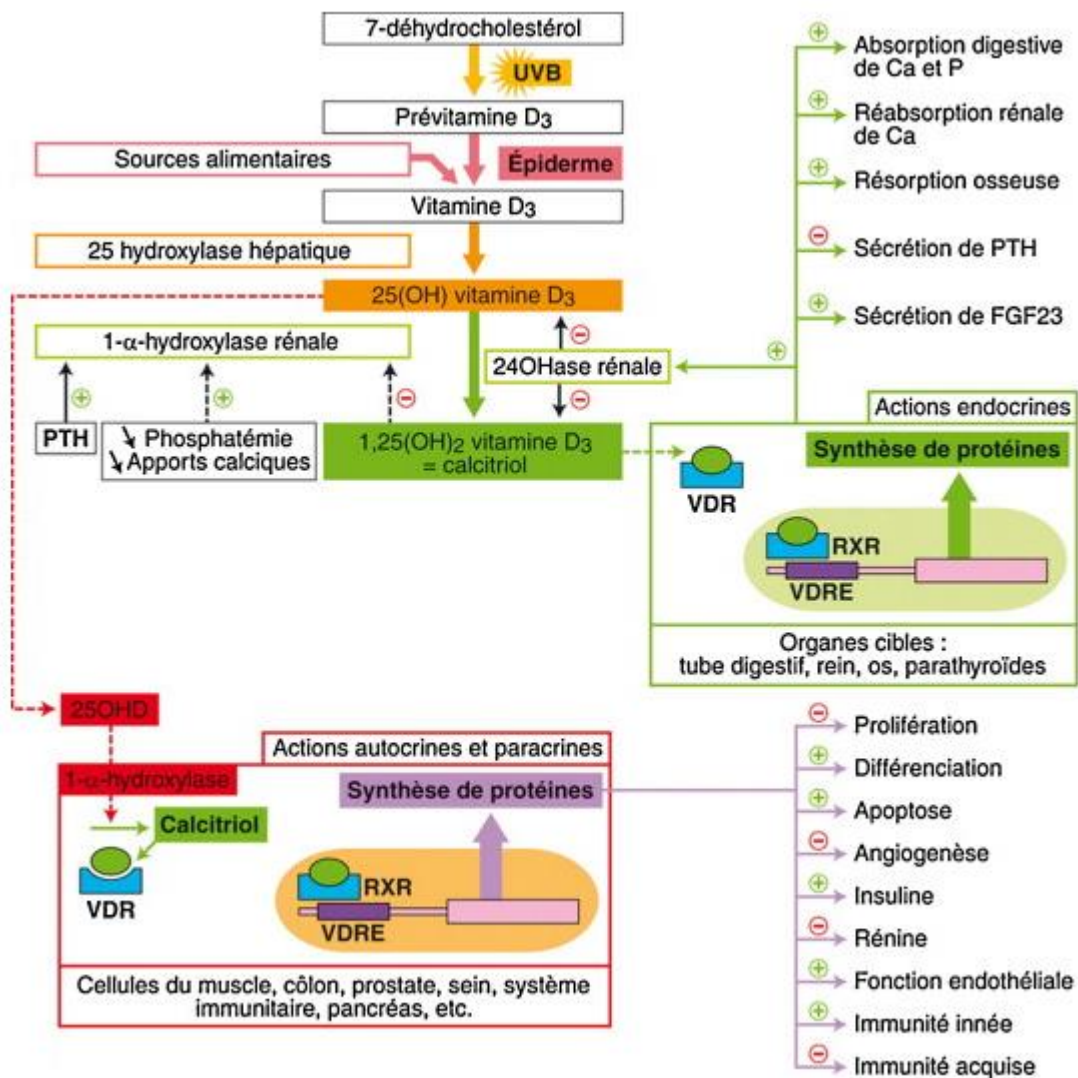


Figure 14 : Schéma intégrateur du métabolisme de la vitamine D.

Tiré de (Courbebaisse and Souberbielle 2011)