

Actualités sur la vitamine D

Le rôle le mieux connu de la vitamine D concerne le métabolisme phospho-calcique et osseux. Toutefois, depuis quelques années, de nombreux effets potentiellement bénéfiques de la vitamine D ont été mis en évidence d'où un engouement extraordinaire pour cette vitamine, attesté par le nombre croissant de publications qui y sont consacrées, passé de 5000 à plus de 15 000 par an entre 1993 et 2005.

La vitamine D : généralités

L'exposition aux UVB est la source principale de vitamine D₃, d'avril à septembre en Europe. La vitamine D₃ circulante est hydroxylée au niveau du foie en 25(OH) vitamine D₃. Elle est ensuite convertie en forme active 1,25(OH)₂ vitamine D ou calcitriol par la 1 α -hydroxylase au niveau des tubules rénaux proximaux.

La concentration sérique de 25(OH) vitamine D₂+D₃ est le reflet des réserves de l'organisme en vitamine D. Le dosage de la 1,25(OH)₂ vitamine D n'est demandé qu'en 2 $^{\circ}$ ou 3 $^{\circ}$ intention, dans des indications restreintes : hypercalcémie et/ou hypercalciurie avec PTH basse, diagnostic différentiel des rachitismes vitaminorésistants, diabète phosphaté primitif, insuffisance rénale.

Le déficit mondial en vitamine D

Selon les études, 40 à 100 % des patients dans le monde ont un déficit en vitamine D 25(OH) (Holick M.F. *N Engl J Med* 2007) car les apports alimentaires en vitamines D₂ et D₃ sont insuffisants et l'exposition solaire restreinte chez les citadins. Les facteurs de variabilité sont nombreux : âge, pigmentation de la peau (les sujets à peau noire ont une concentration sérique plus basse en vitamine D que les sujets blancs), crèmes solaires, pollution atmosphérique, nuages, vie en milieu urbain, vêtements, obésité, alcool, tabac, pathologies (malabsorptions, insuffisance rénale, insuffisance hépatique), traitements. D'où la difficulté pour établir des valeurs de référence. C'est pourquoi, en pratique, les experts ont défini des « valeurs souhaitables (ou recommandées) » en 25(OH) vitamine D = 30 à 70 ng/ml.

	Concentration sérique en 25(OH) vitamine D	
	ng/ml	nmol/ml
Carence en vitamine D	< 10	< 25
Insuffisance en vitamine D	10 à < 30	10 à < 75
Valeurs recommandées	30 à 70	75 à 175
Possible intoxication	> 150	> 375

Les mécanismes d'action de la vitamine D

- Elle exerce des actions endocrines (effets squelettiques), concourant au maintien de l'homéostasie phosphocalcique par augmentation de l'absorption intestinale du calcium et du phosphore et rétrocontrôle négatif de la sécrétion de PTH.
- Elle a également des effets intracrines (non squelettiques). En effet, les cellules de certains tissus (muscles, colon, prostate, sein, pancréas...) expriment le récepteur à la vitamine D (VDR) et la 1-alpha hydroxylase, ce qui entraîne une production locale de 1,25(OH)₂D, qui lui permettrait d'interagir avec 300 à 1000 gènes non impliqués dans le métabolisme phosphocalcique.

Les effets extra squelettiques de la vitamine D

- **Cancer** : plusieurs études observationnelles ont retrouvé une diminution du risque relatif de cancer du colon, du sein, de la prostate ou du pancréas chez les sujets ayant une concentration en 25(OH) vitamine D dans les valeurs souhaitables comparés aux sujets témoins. Une seule étude d'intervention a montré une réduction du risque de cancer du sein chez des femmes qui avaient reçu 1100 UI/j de vitamine D pendant 4 ans, par rapport à un groupe placebo.
- **Mortalité cardiovasculaire** : un déficit en vitamine D est associé à un risque relatif augmenté de maladie et de mortalité cardiovasculaires. Plusieurs études d'intervention ont montré un effet bénéfique de la vitamine D *versus* placebo sur la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs ou la mortalité cardiovasculaire ; d'autres études sont en cours à la recherche d'une réduction significative de ces événements.

- **Système immunitaire** : la vitamine D jouerait un rôle d'immunomodulateur dans les maladies auto-immunes (sclérose en plaques, diabète type 1) et au cours des infections.
- **Autres** : un déficit en 25(OH) vitamine D est associé à une augmentation des chutes par faiblesse musculaire chez le sujet âgé, mais aussi des maladies mentales (démences, dépression), des allergies et de l'asthme. Toutefois, nous ne disposons que de très peu d'études d'intervention, hormis sur la faiblesse musculaire des sujets âgés qui fait partie des indications de la supplémentation en vitamine D.

Vitamine D pour le traitement et la prévention des maladies infectieuses

Vitamine D et tuberculose

A ce jour, quatre études cliniques ont concerné le traitement par vitamine D des patients infectés par *Mycobacterium tuberculosis*, mais leurs résultats sont contradictoires.

Nous savons qu'une concentration sérique basse en vitamine D augmente le risque de tuberculose active chez un sujet exposé, mais des études prospectives sont nécessaires pour le confirmer dans des populations à risque. Reste posée la question de savoir quelle concentration sérique en vitamine D est optimale pour prévenir une infection à *M. tuberculosis*.

Vitamine D et tuberculose : absence de recommandations

- **Traitement adjuvant** : l'adjonction de fortes doses de vitamine D accélère la stérilisation des patients bacillifères en fonction du polymorphisme de leur récepteur à la vitamine D, mais il n'existe pas de différence significative entre les groupes tous patients confondus.
- **Traitement préventif (entourage et sujets à risque)** : au Canada et aux USA, les recommandations de l'*Institute of Medicine* précisent qu'un apport en vitamine D ne peut être recommandé en l'absence de données doses-réponses provenant d'essais contrôlés, randomisés, dans l'asthme, les maladies auto-immunes et les maladies infectieuses.

Vitamine D et VIH

Le déficit en vitamine D existe chez les patients VIH+ au même titre que dans la population générale. Ces patients traités au long cours, sont exposés aux comorbidités liées à l'âge et à la carence en vitamine D, en particulier à l'ostéopénie et l'ostéoporose, dont l'étiologie est multifactorielle : action propre au virus, majoration de certains facteurs de risque d'ostéoporose (hypogonadisme, précarité, malnutrition, ...), hyperparathyroïdie secondaire par altération de la fonction rénale et diminution de l'hydroxylation rénale de la 25(OH) vitamine D, traitements.

L'impact des traitements anti rétroviraux sur le métabolisme de la vitamine D

Il existe une baisse significative de la concentration sérique de 25(OH) vitamine D chez les patients traités par certains anti-rétroviraux comme l'éfavirenz ou le ténofovir.

Selon les *guidelines* 2009 de la *European AIDS Clinical Society*, il est recommandé de doser la vitamine D au cours du suivi des patients HIV et de les supplémenter en cas de déficit.

Vitamine D et hépatite C

Chez les patients atteints d'hépatite C chronique, une concentration sérique basse en vitamine D est associée à un score de fibrose plus élevé et à un plus faible pourcentage de réponse virologique prolongée sous traitement antiviral.

Chez ceux infectés par un VHC de génotype 1, la vitamine D pourrait être utilisée comme marqueur non invasif de la sévérité de la fibrose hépatique (Petta S. et al. *Hepatology* 2010).

La supplémentation en vitamine D

(d'après Benhamou CL et al, *Presse Med* 2011)

Qui traiter ? Les sujets ayant :

- une exposition solaire nulle ou quasi-nulle
- des chutes à répétition
- une ostéoporose avérée (toujours administrer de la vitamine D, généralement associée au calcium, avant de traiter l'ostéoporose)
- une maladie favorisant l'ostéoporose ou un (des) médicament(s) inducteur(s)
- une pathologie chronique sévère (ex : une malabsorption) favorisant l'insuffisance ou la carence en vitamine D.

Quand doser la 25 OHD ?

Avant l'instauration du traitement par vitamine D puis, selon le traitement donné :

- En cas de traitement journalier (en gouttes, plutôt réservé à des personnes âgées) : attendre 4 à 6 mois à une posologie donnée ; doser la 25 OHD. Objectif : ≥ 30 ng/ml. Si < 30 ng/ml, augmenter la dose (doubler) ;
- En cas de traitement intermittent (ampoules à 100 000 unités) : commencer par une ampoule à 100 000 UI tous les 3 mois chez un sujet dont l'IMC est < 25 kg/m² ou tous les 2 mois si l'IMC est > 25 kg/m². Doser la 25 OHD juste avant la 2^e prise de ce traitement : si < 30 ng/ml, rapprocher les prises (tous les 1 ou 2 mois).

Chez qui envisager une prévention de la carence en vitamine D ?

Chez tous les sujets de 65 ans et plus : supplémentation systématique, sans dosage de 25OHD.

Conclusion

Actuellement, la plupart des bénéfices supposés de la vitamine D reposent sur des études d'observation ou épidémiologiques qui ne permettent pas d'établir un lien de causalité. Ces études doivent être complétées par des études d'intervention, visant à prouver que les doses de vitamine D administrées sont cliniquement efficaces.

Carole Emile, d'après une communication de JY Nizou, CNBH, Angers octobre 2011 et FMC Biomnis, Lyon novembre 2011.

