



Vitamine D : beaucoup d'interrogations pour peu de réponses

Depuis environ deux ans, la vitamine D est devenue un sujet d'actualité dans le domaine du VIH – mais pas seulement –, tant il semble surprenant qu'un facteur connu de longue date, utilisé dans la prévention du rachitisme chez l'enfant et le traitement de l'ostéoporose chez l'adulte, puisse être impliqué dans le fonctionnement de nombreux organes et associé à bien d'autres pathologies.

© StockXpert

Une vitamine est une substance indispensable au bon fonctionnement de l'organisme, apportée en petite quantité par l'alimentation ou synthétisée par l'organisme. La vitamine D est un stéroïde et est appelée calciférol (transporteuse de calcium). Elle est synthétisée sous l'influence de l'exposition de la peau aux rayonnements ultraviolets. Par ailleurs, elle est en effet présente dans l'alimentation : le lait, le beurre, les poissons gras, les œufs... Mais le plus souvent, les apports alimentaires sont insuffisants, ainsi que l'exposition au soleil (par ailleurs fortement déconseillée par les dermatologues), ce qui explique la fréquence du déficit en vitamine D au sein de la population générale.

Son rôle le plus important, ou du moins le plus anciennement connu, concerne le métabolisme phosphocalcique, autrement dit la formation osseuse. Rappelons que l'os n'est pas un corps inerte – il est en permanence le fruit d'un équilibre entre la formation de tissu osseux et sa résorption – et qu'un os est entièrement renouvelé tous les dix ans environ. La vitamine D agit au niveau de l'intestin en stimulant l'absorption du calcium et du phosphore, tous deux nécessaires pour une bonne minéralisation de l'os. Un déficit important en vitamine D freine cette minéralisation et induit donc une perte de densité osseuse pouvant conduire à l'ostéopé-

Mesure du taux de la vitamine D

La vitamine D existe sous deux formes : D2 et D3. La forme détectée pour la mesure de son taux dans le sang est la D3 ou 25(OH)D et son action se fait par l'intermédiaire de son métabolite actif, la D3 ou 1,25(OH)2D. Les normes retenues ne sont pas toujours exactement les mêmes d'une étude à l'autre, mais le plus souvent un taux de 25(OH)D inférieur à 10 nanogrammes par millilitre (ng/mL) est considéré comme une carence en vitamine D, un taux compris entre 10 et 30 est considéré comme insuffisant, un taux supérieur à 30 ng/mL comme correct.

nie (raréfaction de la trame osseuse), à l'ostéoporose et à l'augmentation du risque de fracture. Il s'agit en particulier de fractures pouvant survenir à bas bruit, voire même passer inaperçues (tassements vertébraux), ou apparaissant à l'occasion de traumatismes minimes.

Un déficit constaté. Au cours des dernières années, chercheurs et associations de patients se sont beaucoup intéressés à la fréquence du déficit en vitamine D en population générale, notamment chez les personnes

âgées, et en cas d'infection par le VIH, et cela d'autant plus qu'une association entre ce déficit et de nombreuses pathologies extraosseuses a été identifiée.

La fréquence du déficit en vitamine D chez les personnes séropositives est élevée. Elle a été constatée dans plusieurs études et différentes parties du monde, et a fait l'objet de présentations à des conférences en 2010, notamment à la Croi de San Francisco en février et à l'IAS de Vienne en juillet dernier.

La prévalence de ce déficit a été estimée à 92 % (55 % d'insuffisance et 37 % de carence) dans une étude française portant sur 94 patients consultant au cours du premier trimestre 2009. Dans la Sun Study, suivant une cohorte de 700 patients dans quatre villes américaines, entre 2004 et 2006, 72 % d'entre eux présentaient une insuffisance en vitamine D.

Dans la cohorte italienne Icona, une insuffisance et une carence en vitamine D ont été respectivement observées chez 54 % et 7 % des 856 patients, malgré un âge moyen de 36 ans et un climat plus ensoleillé que le climat français.

En Tanzanie, des dosages ont été réalisés auprès de 884 femmes enceintes et des taux faibles de vitamine D ont été corrélés à un risque accru d'amaigrissement, d'infections pulmonaires, de progression de l'infection par le VIH, de lésions buccales, de diarrhée et de fatigue.

Vitamine D et VIH. Cette question du lien entre déficit en vitamine D et VIH a été particulièrement évaluée dans une grande étude européenne basée sur la cohorte EuroSIDA et récemment présentée dans deux congrès au Royaume-Uni¹.

Ce travail, mené par le Pr Jean-Paul Viard de l'hôpital Saint-Louis (Paris), a analysé la relation entre le taux de 25(OH)D et la morbidité et la mortalité dans les années suivant le dosage chez 1 985 patients de la cohorte, sélectionnés au hasard. On disposait pour ces patients d'échantillons plasmatiques congelés permettant une mesure rétrospective de ce taux, ainsi que d'un suivi permettant de connaître les événements pathologiques liés au VIH, les événements considérés comme non liés au VIH et la mortalité toutes causes confondues.

Les patients ont été divisés en trois catégories selon que leur taux de 25(OH)D était bas (inférieur à 12 ng/mL, 36 % des cas), moyen (entre 12 et 20, 31 % des cas) ou élevé (supérieur à 20 ng/mL, 33 % des cas).

Les facteurs de risque associés à un taux bas étaient les suivants : personnes âgées, peau foncée – qui synthétise moins bien la vitamine D que la peau claire –, hétérosexuelles, vivant dans des régions septentrionales ou dont le dosage avait été réalisé en hiver. Le risque d'avoir un

déficit en vitamine D était plus faible quand le traitement antirétroviral comportait un inhibiteur de protéase.

Comparé aux patients dont le taux de 25(OH)D était le plus bas, ceux qui avaient un taux moyen ou élevé présentaient un risque plus faible de progression de la maladie. Le risque relatif de mortalité (toutes causes confondues) était de 0,68 et 0,56 pour chacune des deux catégories supérieures, et de survenue d'événements sida de 0,58 et 0,61. La réduction du risque pour la survenue d'événements non liés au sida n'était pas significative, mais elle l'était pour la mortalité liée à ce dernier type d'événements.

Témoin ou coupable ? La présence de l'accusé sur les lieux du crime aggrave les soupçons, mais n'en fait pas pour autant un coupable ! Dans le cas de la vitamine D, la situation est en effet complexe.

Ces dernières années, on a découvert qu'un déficit en vitamine D était fréquemment observé, de façon surprenante, dans une grande variété de pathologies : atteintes cardio-vasculaires, hypertension, diabète de type 2, surtout quand il est mal équilibré, cancers, infections (en particulier la tuberculose), sclérose en plaques. Ainsi, les registres de cancers ont montré que ceux-ci étaient moins fréquents quand le taux de vitamine D est élevé (par exemple, réduction d'incidence du cancer colorectal dans une cohorte américaine de plus de 30 000 femmes, la Nurses's Health Study). En ce qui concerne le diabète non insulino-dépendant, le risque d'avoir un diabète mal équilibré est plus important en cas de taux de vitamine D bas.

La question du rôle causal du déficit en vitamine D dans ces affections s'avère beaucoup moins simple qu'il n'y paraît. En effet, un taux bas de vitamine D est aussi corrélé à l'augmentation du taux de TNF alpha, une cytokine (médiateur cellulaire) pro-inflammatoire fortement impliquée dans les cancers et divers états inflammatoires...

Un faible taux de vitamine D pourrait donc n'être que le marqueur d'un état inflammatoire sous-jacent, plutôt qu'un facteur causal des pathologies en question. ■■■

¹“Vitamin D and clinical disease progression in HIV infection: results from the EuroSIDA study”, JP Viard et al, 12th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Co-morbidities in HIV, 4-6 November 2010, London. “Tenth International Congress on Drug Therapy in HIV Infection: results from the EuroSIDA study”, 7-11 November 2010, Glasgow.



■ ■ ■ Seules des études prospectives randomisées, dites « d'intervention », comparant les taux de survenue d'événements pathologiques dans un groupe carencé au départ puis supplémenté en vitamine D par rapport à un groupe témoin recevant un placebo, permettraient de répondre à ces questions cruciales.

Or, actuellement, les quelques études réalisées sur le rôle bénéfique d'une supplémentation en vitamine D sont peu convaincantes, voire négatives pour la plupart, hormis le champ de la pathologie osseuse où le rôle de la vitamine D fait l'objet d'un consensus.

Les antirétroviraux jouent-ils un rôle ? Le rôle joué par certains antirétroviraux a donné lieu à des publications lors de congrès. Ainsi, deux études ont récemment attiré l'attention à l'ICAAC (congrès américain de pathologie infectieuse).

La première a permis d'évoquer une influence négative de l'efavirenz sur le taux de vitamine D circulante. Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée auprès de 51 patients sous efavirenz et 36 recevant d'autres schémas thérapeutiques sans efavirenz, pour lesquels on disposait de dosage de 25(OH)D avant le début du traitement. Le taux de vitamine D est resté stable dans le groupe témoin, il a chuté de 20 % dans le groupe traité par efavirenz.

Cette différence est évaluée comme significative statistiquement, mais l'étude n'était pas randomisée et d'autres facteurs ont pu jouer un rôle. Cependant, les auteurs évoquent comme mécanisme un effet négatif de l'efavirenz dans l'absorption de la vitamine D, effet qui a par ailleurs été décrit avec d'autres médicaments de la classe des anticonvulsivants.

Une deuxième présentation concernait l'analyse des patients de l'étude Monet (monothérapie de darunavir boosté par du ritonavir comparée à une trithérapie classique comprenant du darunavir boosté). Avant d'entrer dans l'étude, les patients prenaient d'autres combinaisons thérapeutiques. Les auteurs ont relevé qu'un taux faible de vitamine D à l'inclusion était associé aux caractéristiques suivantes : prélèvement réalisé en période hivernale, peau foncée, utilisation d'efavirenz ou de zidovudine. Au bout de quatre-vingt-seize semaines du traitement par darunavir boosté (en mono ou trithérapie), le taux de vitamine D avait cette fois progressé de 30 %.

En pratique... Le déficit en vitamine D, encore plus fréquent semble-t-il chez les personnes infectées par le VIH que dans la population générale, est apparemment lié à plusieurs facteurs : insuffisance d'apport alimentaire, insuffisance d'exposition au soleil (hiver, pays du nord, peau foncée), état inflammatoire, rôle possible de certains médicaments (ténofovir, efavirenz).

Le dosage sanguin de la vitamine D est facile et devrait être systématiquement intégré aux bilans « de routine ».

Le rôle positif de la vitamine D dans l'amélioration de la densité osseuse, et donc vraisemblablement dans la réduction du risque de fracture, est aujourd'hui reconnu, tout comme la prévalence augmentée de l'ostéopénie, de l'ostéoporose, ainsi que plus récemment du risque de fracture chez les personnes vivant avec le VIH.

Une supplémentation peut ainsi être recommandée dans les cas de déficit en vitamine D et/ou d'ostéopénie. Dans la population générale âgée de 50 à 70 ans, une dose de 400 UI/jour est conseillée. Dans le cas de l'infection à VIH, on pourrait aller jusqu'à 2 000 UI/jour.

Selon le rapport Yeni 2010, pour les personnes vivant avec le VIH, il est recommandé d'atteindre un taux d'au moins 30ng/mL, mais le mode d'administration ne fait pas encore consensus. Pour des raisons d'efficacité, de commodité et d'observance, il est probablement préférable d'utiliser des préparations fortement dosées en vitamine D3 (colécalciférol), par exemple Uvédose® (100 000 UI), qui sont extrêmement bien tolérées. Toutefois, pour les personnes sous traitement antirétroviral, il faut rester vigilant sur les cas possibles d'interférence métabolique.