

Les effets non-classiques de la vitamine D : niveau de preuves et perspectives

Jean-Claude Souberbielle

Service des Explorations Fonctionnelles, Hôpital Necker-Enfants malades

Mots clés : vitamine D, déficit en vitamine D, carence

La vitamine D a possiblement des effets, dont la réalité clinique reste encore à confirmer, sur de nombreuses fonctions de l'organisme, bien au-delà de ses effets classiques sur le système musculo-squelettique et le métabolisme phosphocalcique. Le récepteur de la vitamine D (VDR) est présent dans quasiment tous les tissus de l'organisme, et la 25-hydroxy-vitamine D (25OHD), le précurseur du métabolite actif de la vitamine D, peut pénétrer dans ces tissus, soit de manière passive, soit de manière active *via* le système mégaline-cubuline, et être activée en calcitriol grâce à la 1α -hydrolase locale. Ce calcitriol produit localement se lie au VDR présent dans ces tissus et ne ressort pas de la cellule pour participer à la régulation du métabolisme phosphocalcique.

Les potentiels risques non classiques associés à la carence en vitamine D

De très nombreuses études ont rapporté une association entre déficit en vitamine D et une incidence ou une sévérité accrues de différentes maladies, et ces associations sont supportées par des études expérimentales.

Risque de cancer

Un déficit en vitamine D est associé à une augmentation du risque relatif de développer différents cancers, surtout colorectaux et du sein.

Risque d'événements cardiovasculaires

Un déficit en vitamine D est associé à un risque accru d'événements cardio-vasculaires mais aussi de mortalité cardio-vasculaire. Les mécanismes possibles sont complexes et concernent des effets directs de

la vitamine D sur les cellules endothéliales vasculaires, mais aussi des effets indirects car la vitamine D contrôle la sécrétion de l'insuline et la sensibilité à l'insuline, diminue l'inflammation, contrôle des protéines impliquées dans la formation de calcifications vasculaires, réduit la sécrétion d'hormone parathyroïdienne, et contrôle le gène de la rénine, ce qui lui confère des propriétés anti-hypertensives.

Risque de pathologie auto-immune

La vitamine D est un immunomodulateur. Globalement, de nombreuses études expérimentales plaident en faveur d'une inhibition de l'immunité acquise et d'une stimulation de l'immunité innée par la vitamine D. Cette inhibition de l'immunité acquise par la 1,25(OH)₂D semble bénéfique dans un certain nombre de pathologies auto-immunes (ou à composante auto-immune) comme la sclérose en plaques, le diabète de type 1, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus... La modulation de l'immunité innée suggère des propriétés anti-infectieuses de la vitamine D.

Risque pendant la grossesse

Le déficit en vitamine D en début de grossesse a été associé à un risque accru de pré-éclampsie et de diabète gestationnel.

Risque de progression de l'insuffisance rénale

Chez l'insuffisant rénal non dialysé, le déficit en vitamine D est associé à une progression plus rapide de la maladie rénale.

Risque de surmortalité

Plus globalement, le déficit en vitamine D est associé à une mortalité plus précoce.

Ces effets classiques et non classiques de la

vitamine D dépendent en partie des spécificités génétiques des individus. En effet les différents polymorphismes du VDR et de la 1α -hydroxylase ont potentiellement des conséquences sur les actions du calcitriol, ou la capacité à synthétiser ce métabolite.

Quel niveau de preuves ?

« Association » ne veut pas dire « causalité », et en dehors de la réduction des fractures et des chutes, documentée par plusieurs études d'intervention contrôlées contre placebo positives qui ont fait l'objet de méta-analyses, les autres effets « non-classiques » de la vitamine D mentionnés ci-dessus sont surtout documentés par des études d'observation et des études expérimentales. Toutefois, en plus des essais montrant une diminution du risque de chutes et de fractures non vertébrales, on dispose d'essais contrôlés récents (environ une centaine, sans compter les études, très nombreuses, où l'administration de vitamine D a fait baisser la PTH et/ou les marqueurs biologiques du remodelage osseux), qui ont montré des effets bénéfiques sur des événements cliniques ou, plus souvent, sur des paramètres intermédiaires biologiques ou cliniques. Les résultats de ces études ne sont toutefois pas obligatoirement transposables à la population générale et surtout, ils ne permettent pas d'affirmer solidement la réalité de ces effets « non-classiques » de la vitamine D. En effet, soit il s'agit d'analyses post-hoc (mais en général pré-spécifiées), soit les résultats concernent des objectifs secondaires, ou des variations de paramètres « intermédiaires », sans preuve que les événements cliniques puissent être réduits. Des grands essais d'intervention contrôlés restent donc nécessaires. Par ail-

Tableau 1. Quelques études et méta-analyses d'intervention où des discordances ont été constatées entre l'analyse en intention-de-traiter (IT) où la vitamine D ne faisait pas mieux que le placebo, et des analyses « post-hoc » où la vitamine D faisait mieux que le placebo.

Etude et ses objectifs	Description de la population	Résultat en IT	Résultat d'une analyse post-hoc
Bischoff-Ferrari 2012 [4] Est-ce que la supplémentation en vitamine D réduit le risque de fracture ?	Analyse « poolée » de 31 022 patients (76 ans en moyenne, 91 % de femmes) ayant participé à 11 RCT et pour lesquels les auteurs connaissaient la dose de vitamine D à laquelle ces patients étaient randomisés, leur adhérence au traitement ainsi que les quantités de vitamine D qu'ils avaient prises en plus de la dose administrée dans le cadre de l'étude.	1 111 fractures de hanches incidentes et 3 770 fractures non vertébrales. Réduction non significative de 10 % des fractures de hanche et réduction significative de 7 % des fractures non vertébrales en général.	En classant les patients non pas en fonction de la dose à laquelle ils étaient randomisés, mais en fonction de la dose qu'ils avaient réellement reçue, une réduction significative de 30 % (IC: 14-44 %) des fractures de hanche et une réduction significative de 14 % (IC: 4-24 %) des fractures non vertébrales en général était constatée pour des doses reçues allant de 792 à 2 000 UI/J. Paradoxe intéressant, dans une grande étude où la consommation des suppléments en vitamine D que les patientes prenaient avant l'étude était permise, certaines patientes du groupe placebo ont reçu plus de vitamine D que beaucoup de patientes du groupe « vitamine D ».
Witham 2009 [5] Est-ce que la supplémentation en vitamine D fait baisser la pression artérielle ?	Méta-analyse de 11 RCT (717 patients) dont 4 RCT qui ont utilisé un analogue du calcitriol (vitamine D « activée »).	Diminution non significative de la pression systolique (-3,6 mmHg, IC: -8,0; +0,7). Petite diminution significative de la pression diastolique (-3,1 mmHg; IC: -5,5; -0,6).	Pas d'effet de la vitamine D « activée » sur la pression artérielle. Pas d'effet de la vitamine D sur la pression artérielle chez les sujets normo-tendus. Diminution significative de la pression systolique (-6,2 mmHg; IC: -12,3 à -0,04) avec la vitamine D native chez les patients dont la pression systolique en début d'étude est >140 mmHg.
Larsen 2012 [6] Est-ce que la supplémentation en vitamine D fait baisser la pression artérielle enregistrée sur 24 heures chez des patients hypertendus ?	130 patients modérément hypertendus traités par IEC ou ARA2 ont reçu 3 000 UI/J de vitamine D3 pendant 20 semaines.	La vitamine D n'a pas modifié de manière significative la pression artérielle des 24 heures qui était l'objectif principal.	En ne considérant que les 92 patients dont la 25OHD de départ était < 32 ng/mL, on observe une baisse modeste mais significative de la pression artérielle (- 4 et -3 mmHg pour la pression systolique et diastolique des 24 heures respectivement).
Mason 2014 [7] Est-ce que la supplémentation en vitamine D peut permettre d'améliorer les résultats d'un programme d'amaigrissement chez les obèses ?	218 femmes en surpoids ou obèses (IMC 32,4 ± 5,8 kg/m ²) participant à un programme d'amaigrissement d'un an (régime hypocalorique + activité physique encadrée) et ayant une concentration sérique de 25OHD entre 10 et 32 ng/mL ont reçu 2 000 UI/J de vitamine D3 ou un placebo.	Pas de perte de poids supérieure chez celles qui ont reçu la vitamine D comparé à celles qui ont reçu le placebo.	En ne considérant que les participantes traitées par vitamine D dont la concentration de 25OHD s'est élevée au-dessus de 32 ng/mL, la perte de poids est supérieure par rapport aux autres (-9,9 % <i>versus</i> -6,2 %; p=0,05), ainsi que la diminution du tour de taille (-6,6 cm <i>versus</i> -2,5 cm; p=0,02) et du pourcentage de masse grasse (-10,1 % <i>versus</i> -5,5 %; p=0,04).
Chlebowski 2008 [8] Etude WHI: Est-ce que la supplémentation en calcium + vitamine D réduit le risque de cancer du sein ?	36 282 femmes ménopausées ont reçu pendant 7 ans en moyenne 400 UI de vitamine D3 + 1 000 mg de calcium par jour ou un placebo.	Pas de réduction du risque de cancer du sein avec la supplémentation.	Dans une ré-analyse post-hoc de l'étude WHI [9] restreinte aux femmes qui ne prenaient pas de supplément vitamino-calcique en plus de la dose d'intervention à laquelle elles étaient randomisées dans l'étude (n=15 646), on constate une réduction significative de 14 % (IC: 4-22 %) des cancers toutes formes confondues, de 18 % (IC: 3-30 %) des cancers du sein en général et de 20 % (IC: 4-34 %) des cancers du sein « invasifs ».
Tran 2014 [10] Est-ce qu'une supplémentation mensuelle en vitamine D peut réduire la consommation d'antibiotiques ?	644 personnes (60-84 ans; 54 % d'hommes, 46 % de femmes) ont reçu pendant 12 mois soit 30 000 UI de vitamine D par mois, soit 60 000 UI par mois, soit un placebo.	Pas de réduction significative de la consommation d'antibiotiques avec la vitamine D mais une tendance non significative (-28 %; IC: -52 % à +7 %) chez ceux qui ont reçu 60 000 UI par mois.	En stratifiant les résultats de l'étude en fonction de l'âge des participants, une réduction significative de 48 % (IC: 10-68 %) de la consommation d'antibiotiques était constatée chez les sujets de 70 ans et plus qui avaient reçu 60 000 UI par mois. Pas d'effet dans les autres sous-groupes.

RCT: Randomized Controlled Trial; IC: intervalle de confiance

Tableau 2. Paramètres et conditions à contrôler pour une évaluation efficace des effets de la vitamine D dans des études d'intervention contrôlées contre placebo.

Conditions permettant d'optimiser la puissance statistique (conditions communes aux essais de médicaments et de nutriments)	
	La taille de l'échantillon et la durée de l'essai doivent être calculées de manière appropriée en fonction de la fréquence de l'événement étudié dans la population recrutée. Elles dépendent de l'état clinique de base des patients (échantillon plus grand et/ou durée plus longue si la maladie étudiée est peu active chez les patients recrutés).
	L'adhérence/observance doit être optimisée (les nouvelles technologies permettent de rappeler aux patients l'importance de prendre bien le traitement auquel ils ont été assignés).
Conditions particulières à un essai avec la vitamine D	
	Privilégier la vitamine D3 par rapport à la vitamine D2.
	S'assurer que les apports calciques des patients sont corrects.
	Administrer des doses journalières ou des doses « espacées ». Si le choix se porte sur des doses espacées, les doses ne doivent pas être trop fortes (< ou = 100 000 UI) et pas trop espacées (idéalement ≤ à 1 mois).
	Le choix de la dose à administrer dépendra de la pathologie à étudier (voir dans la littérature). La dose devra être au moins égale à 800 UI/jour (souvent plus).
	Les éventuels suppléments de vitamine D pris par les patients avant l'étude devront être arrêtés.
	Il sera important de recruter des patients ayant des taux bas de 25OHD (en tous cas des taux bien inférieurs aux concentrations qui seront ciblées dans l'étude) afin d'observer une franche élévation de ce paramètre biologique d'une part, et d'avoir un groupe placebo « déficitaire » d'autre part.

leurs, de nombreuses autres études n'ont pas montré d'effets bénéfiques et seules deux études, où une très forte dose (500 000 UI de vitamine D3 *per os* par an pendant 4 ans [1], et 300 000 UI IM par an [2]) a été administrée, ont rapporté des résultats plus mauvais dans le groupe traité par vitamine D que dans le groupe placebo avec un excès transitoire (pendant les 3 mois qui suivaient l'administration) de chutes et de fractures. Les raisons pouvant potentiellement expliquer les discordances entre les résultats de ces différentes études d'intervention sont multiples. Parmi les plus fréquemment citées, on retiendra l'utilisation de doses trop faibles, une mauvaise observance, des effectifs trop faibles, une durée d'étude trop courte, et l'inclusion de patients non déficients en vitamine D. Il faut reconnaître que l'analyse en intention de traiter des essais d'intervention regroupés en méta-analyses conclut en général à une absence d'effets de la vitamine D sur ces cibles « non-classiques » (c'est-à-dire en dehors des effets sur les fractures, les chutes et le métabolisme phospho-calcique) ou tout du moins à des effets mineurs et souvent non significatifs [3], en dehors d'une réduction modeste mais significative de la mortalité (ce qui n'est déjà pas si mal !). L'analyse en intention de traiter, nécessaire à une évaluation

fiable des médicaments selon le concept de la médecine fondée sur les preuves, ne devrait toutefois pas obligatoirement s'appliquer systématiquement à l'évaluation des effets de la vitamine D (ou de n'importe quel autre nutriment), ou, tout du moins, devrait être adaptée. Après tout, la vitamine D n'est pas vraiment un médicament ou, tout du moins, n'est pas un médicament comme les autres dont la concentration sanguine basale chez des sujets qui sont recrutés pour participer à une étude d'intervention est par définition égale à zéro. Si on recrute des patients pour une étude d'intervention avec de la vitamine D sans tenir compte de leur concentration circulante de 25OHD, on peut s'attendre à ce que la moitié environ ne soient pas déficients. Quelques exemples de discordances entre les résultats d'études ou méta-analyses analysées d'une part en IT et d'autre part après stratification sur certains critères sont donnés dans le Tableau 1. Cela dit, les essais contrôlés resteront le « gold standard » et il semble donc important de définir des conditions pour ces études permettant d'éviter au mieux les biais d'interprétation (voir le Tableau 2 pour une tentative de liste).

JC. Souberbielle
 jean-claude.souberbielle@aphp.fr

RÉFÉRENCES

- Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303:1815-22.
- Smith H, Anderson F, Raphael H, et al. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women--a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:1852-57.
- Autier P, boniol M, Pizot C, Mullie P, et al. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diab Endocrinol* 2014; 2:76-89.
- Bischoff Ferrari H, willett WC, Orav EJ, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012; 367:40-49.
- Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2009; 27:1948-54.
- Larsen T, Mose FH, Bech JN, et al. Effect of cholecalciferol supplementation during winter months in patients with hypertension: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Hypertension* 2012; 25:1215-22.
- Mason C, Xiao L, Imayama I, et al. Vitamin D3 supplementation during weight loss: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2014; 99:1015-25.
- Chlebowski R, Johnson KC, Kooperberg C, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:1581-91.
- Bolland M, Grey A, Gamble GD, Reid IR. Calcium and vitamin D supplements and health outcomes: a reanalysis of the Women's Health Initiative (WHI) limited-access data set. *Am J Clin Nutr* 2011; 94:1144-49.
- Tran B, Armstrong BK, Ebeling PR, et al. Effect of vitamin D supplementation on antibiotic use: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2014; 99:156-61.