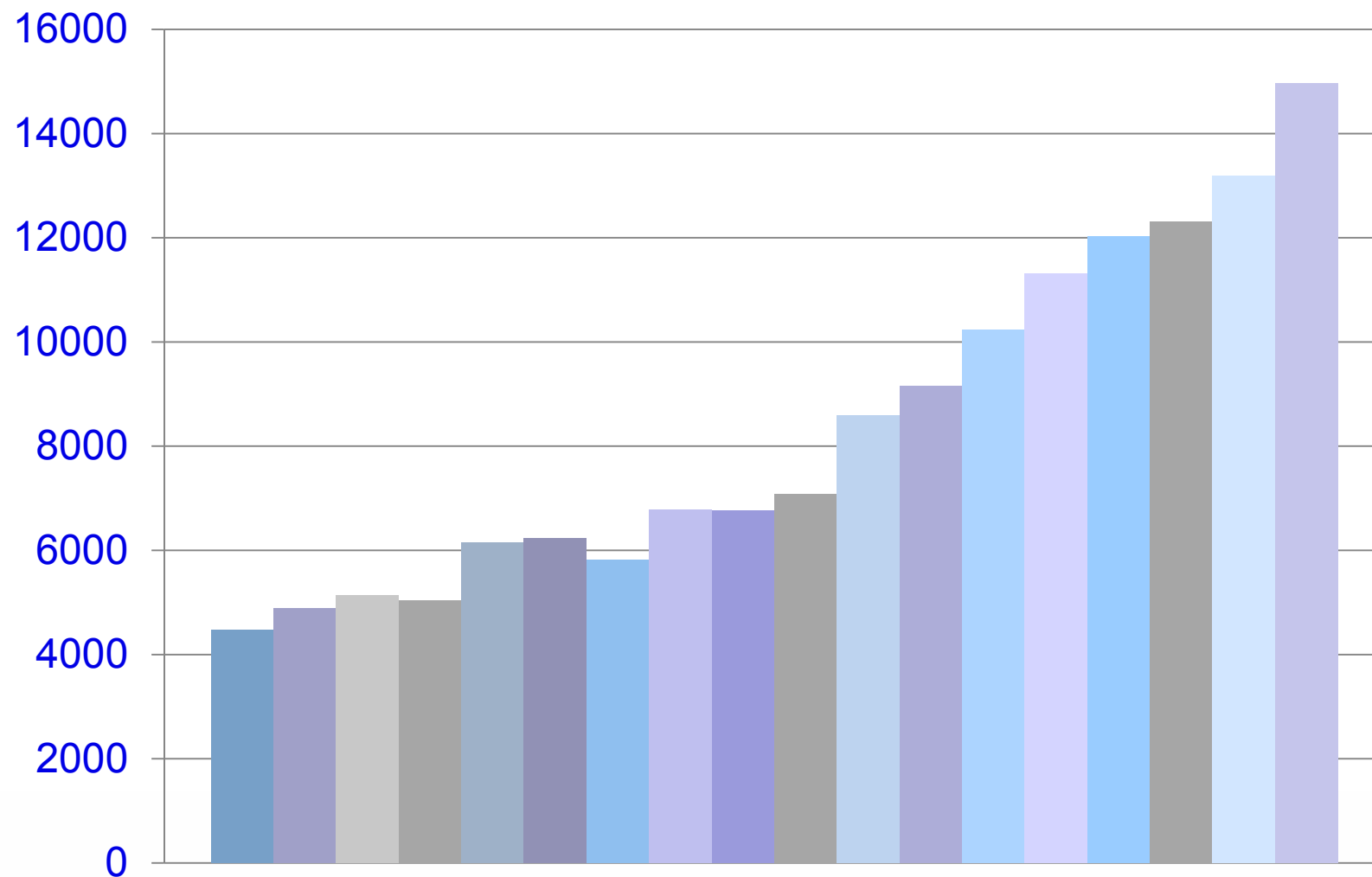




Vitamine D et pathologie infectieuse

Dr JY NIZOU
Laboratoire Biomnis
94200 Ivry sur Seine

Nombre de publications concernant la vitamine D entre 1993 et 2010 (source : science direct)



Tout savoir sur la vitamine D ???

Estelle Lefevre

LA VITAMINE D

Des vertus connues de la vitamine D aux plus inattendues !

- Un régulateur de l'immunité
- Une arme contre l'ostéoporose
- La vitamine du bonheur



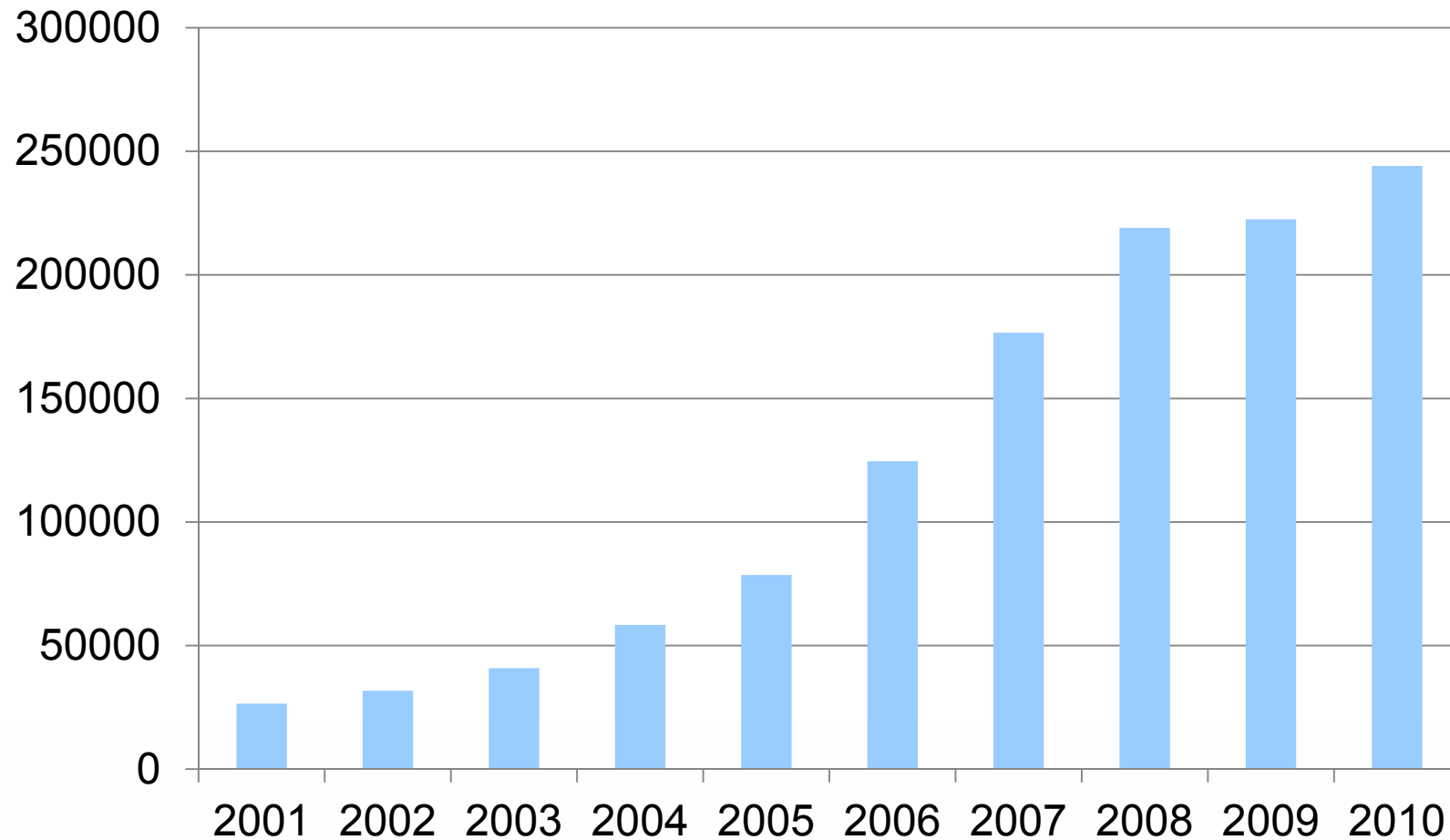
Alpen



L'explosion du dosage de la vitamine D

source : laboratoire Biomnis Ivry sur Seine

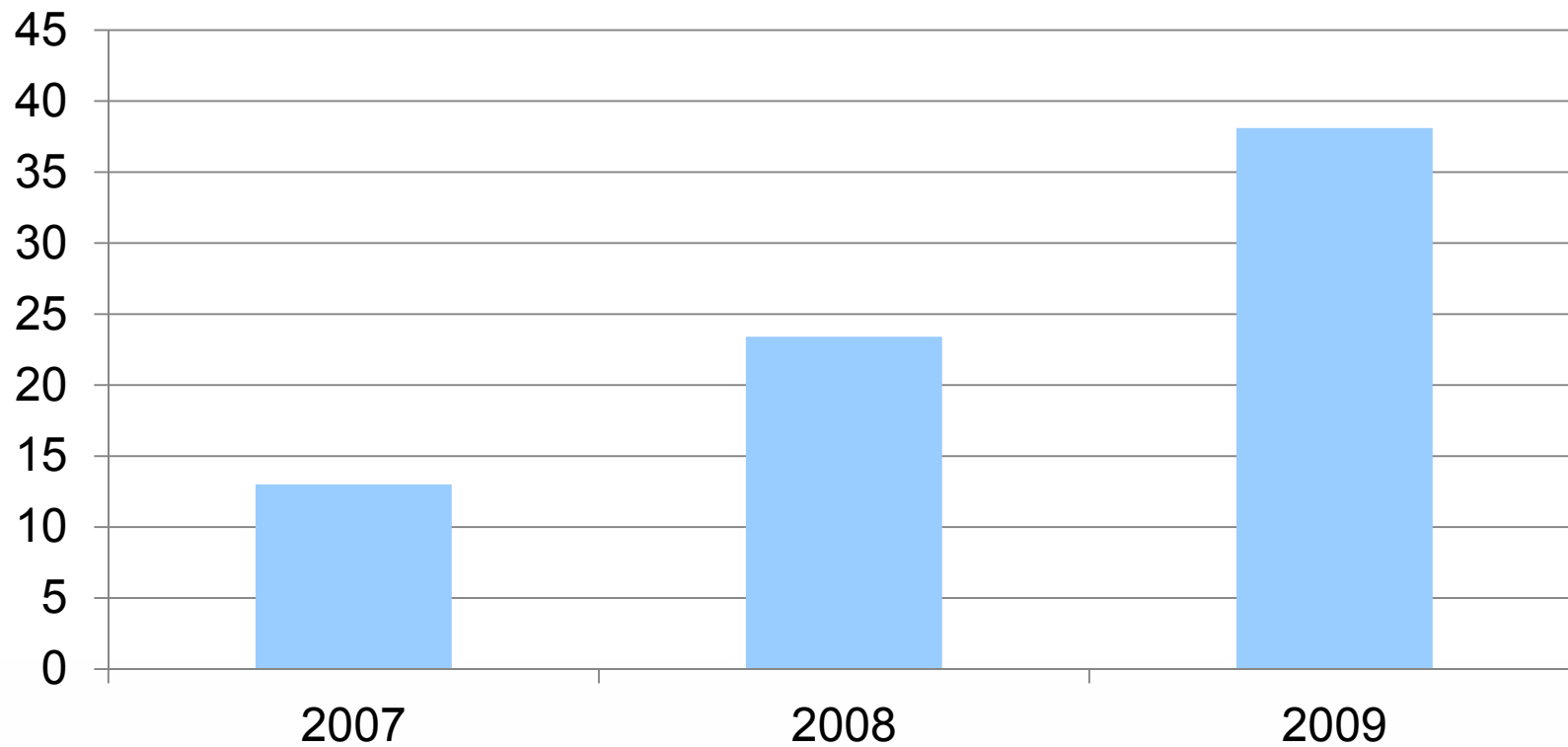
nombre de dosages de vitamine D



La plus forte contribution à la croissance des actes de biologie médicale entre 2008 et 2009 : + 0,48 %

<http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/points-de-repere/n-33-codage-de-la-biologie-medicale-2008-2009.php>

Montant remboursable (en millions d'euros)



La vitamine D



- **L'exposition aux UVB est la source principale de vitamine D3**
 - D'avril à septembre en Europe
 - Les apports alimentaires en vitamines D2 et D3 sont insuffisants
- **La vitamine D3 est hydroxylée au niveau du foie en 25(OH) vitamine D3.**
 - Le taux circulant de 25(OH) vitamine D2+D3 est le reflet des réserves de l'organisme en vitamine D
- **La 25(OH) vitamine D circulante est ensuite convertie en forme active 1,25(OH)₂ vitamine D ou calcitriol**
 - par 1 α -hydroxylase (ou CYP27B1) au niveau des tubules proximaux



Le déficit mondial en vitamine D

Holick M.F. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007; 357 : 266-281 .



Selon les études, et les individus étudiés, 40 à 100 % des patients à travers le monde ont un déficit en vitamine D 25(OH)

- **Les apports alimentaires ne suffisent pas, l'exposition solaire est restreinte**
- **Les facteurs de variabilité sont nombreux :**
 - Age, pigmentation de la peau, crèmes solaires
 - Ensoleillement, pollution atmosphérique, nuages,
 - Vie en milieu urbain, vêtements, obésité, alcool, tabac
 - Pathologies : malabsorptions, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, traitements
- **D'où la difficulté pour définir un seuil :**
 - Valeur souhaitable = 30 à 70 ng/ml

Les mécanismes d'action de la vitamine D

J-C Souberbielle Vitamine D, Ed. Dia Sorin, 2010



- **Action endocrine (effets squelettiques)**
 - Maintien de l'homéostasie phosphocalcique par augmentation de l'absorption intestinale du calcium et du phosphore
 - Rétrocontrôle négatif de la sécrétion de PTH
- **Actions génomiques intracrines (effets non squelettiques)**
 - Certains tissus n'ayant aucun rapport avec le métabolisme phosphocalcique 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
- **Actions non génomiques**



Les effets extra squelettiques de la vitamine D

Les effets extra-squelettiques de la vitamine D

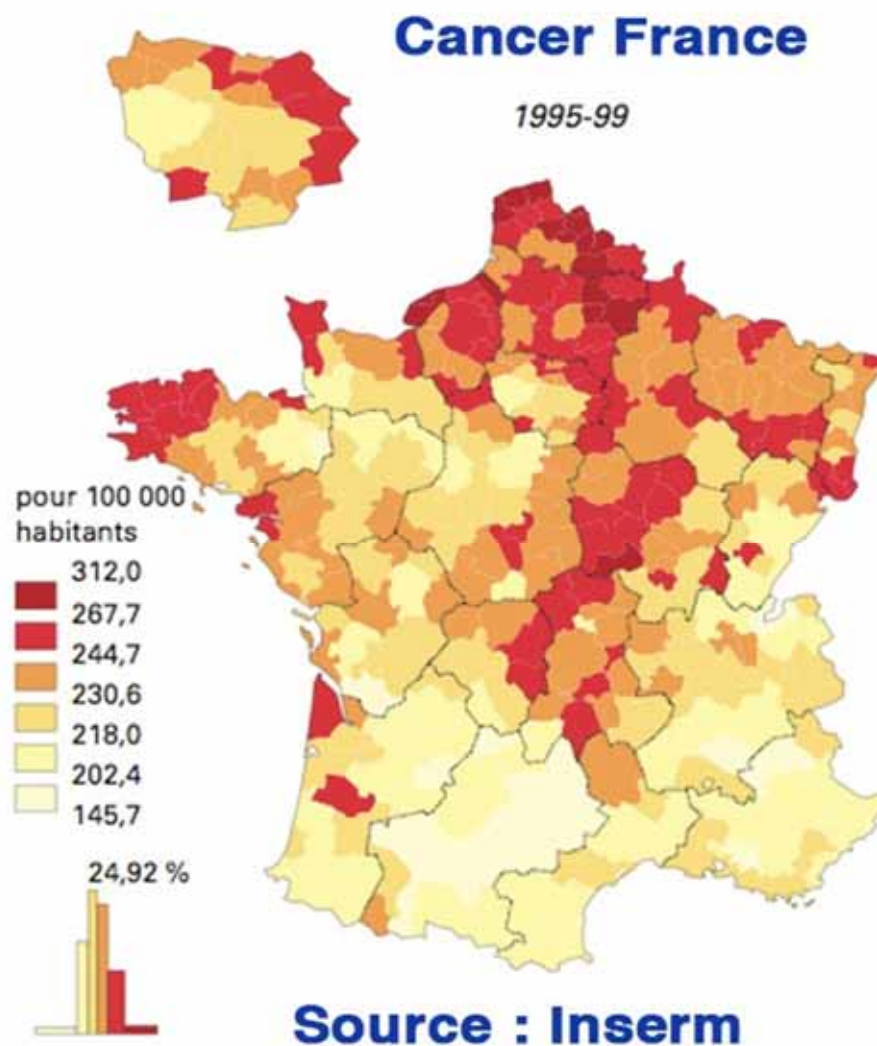
Thacher TD., Clarke BL., Vitamin D Insufficiency . Mayo Clin Proc. 2011; 86(1) 50-60



- **Cancer**
 - Diminution du risque relatif : colon, sein, (prostate, pancréas)
 - Etudes observationnelles
 - 1 seule étude d'intervention (sein)
- **Mortalité cardiovasculaire**
 - La 1,25(OH)₂D contrôle l'expression du gène de la rénine
 - Action sur la sécrétion de l'insuline
 - Études d'intervention en cours
- **Système immunitaire : immunomodulateur**
 - Maladies auto-immunes :
 - sclérose en plaques, diabète type 1
 - Infections
- **Autres**
 - Chutes par faiblesse musculaire chez le sujet âgé
 - Maladies mentales : démences, dépression
 - Allergie et asthme
- **Trop d'études observationnelles, pas assez d'études d'intervention**



Incidence du cancer en France



Vitamine D et immunité innée

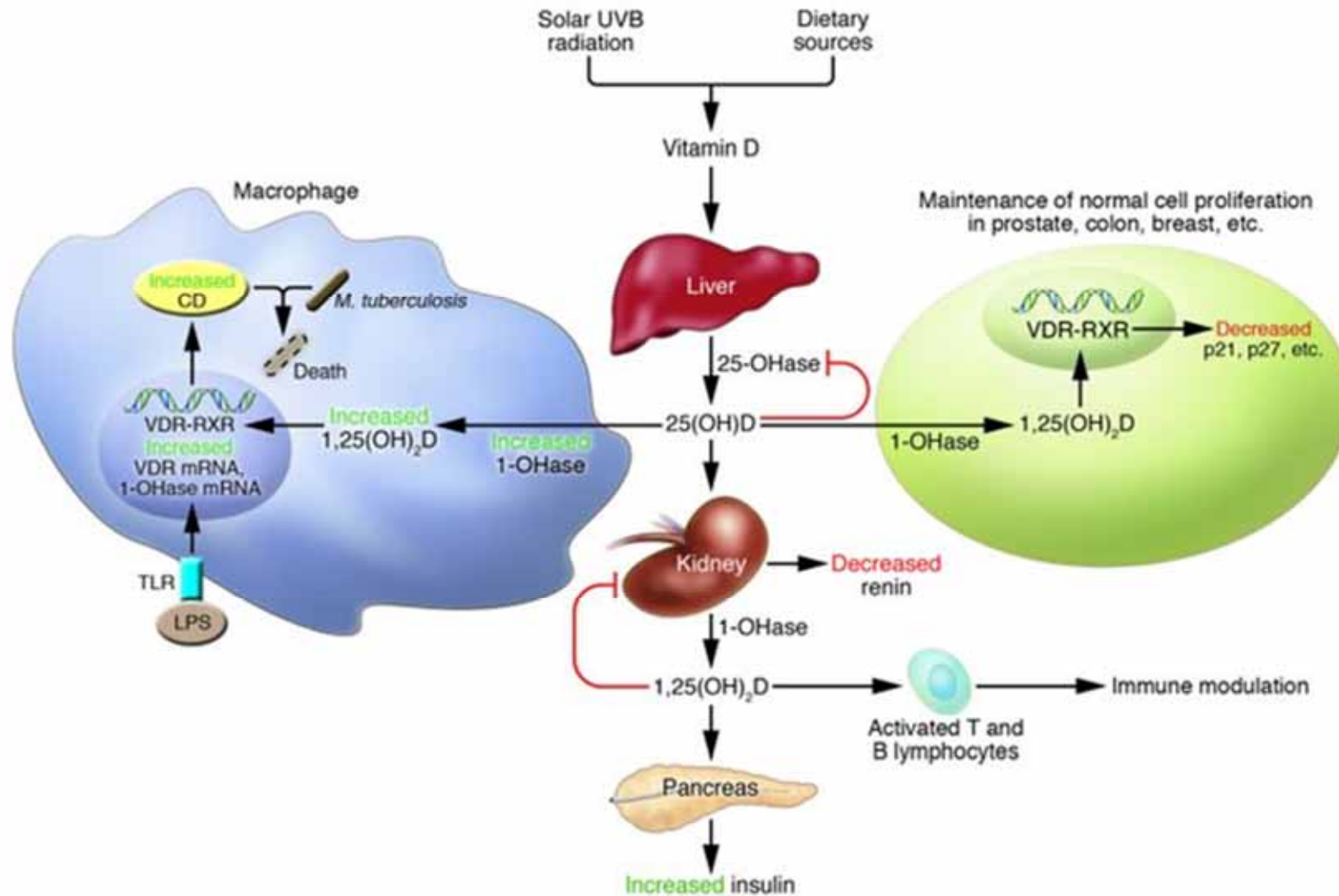
Liu PT et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. Science. 2006; 311 : 1770-1773

- L'action favorable de la vitamine D sur le système immunitaire est connue depuis longtemps, mais le mécanisme moléculaire de cette action ne sera élucidé qu'au XXI^{ème} siècle
- L'immunité innée est un mécanisme de défense rapide et non spécifique contre les agents pathogènes infectieux médié par les toll-like receptors qui reconnaissent un ligand d'origine microbienne (lipoprotéines)
- L'équipe de Liu a démontré que l'exposition de monocytes humains à un peptide synthétique dérivé de *Mycobacterium tuberculosis* stimule l'expression intra cellulaire de VDR et du gène de CYP27B1
- Lorsqu'on ajoute de la vitamine D au milieu de culture, il existe une expression dose dépendante de la production du peptide antimicrobien cathelicidine, elle est stoppée en cas de déficit en vitamine D



Actions paracrines de la vitamine D

Holick M., F. Resurrection of Vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest.* 116, 8 : 2006;116(8):2062–2072



Vitamine D pour le traitement et la prévention des maladies infectieuses

Yamshchikov A.V., Desai N. S. Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases : a systematic review of randomized controlled trials. Endocrine practice, 15, 5, 2009, 438-449 .

- **Entre 1948 et 2009, 13 études contrôlées randomisées concernant le traitement par vitamine D et l'évolution clinique d'une maladie infectieuse ont été publiées.**
- **Bactériologie :**
 - *Mycobacterium tuberculosis* : 4 (1998, 2006, 2007, 2009)
 - *Helicobacter pylori* : 1 (2006)
- **Virologie**
 - Infections respiratoires hautes : 4 (1994, 2007, 2007, 2009)
 - Virus influenza : 1 (2007)
 - Réponse aux vaccins : 2 (1999, 2001)
 - VIH : 1 (2009)
- **Parasitologie**
 - *Schistosoma haematobium* : 1 (1997)
- **Nécessité d'études complémentaires, en tenant compte du seuil de 30 ng/ml et d'une supplémentation en vitamine D suffisante pour atteindre ce seuil.**



Vitamine D et tuberculose

Les motivations



- **Historiques :**
 - Les sanatoriums
- **Thérapeutiques :**
 - L'isonazide et la rifampicine diminuent le taux circulant de vitamine D
 - Brodie M.J., Boobis A.R. Effect of rifampicin and isoniazid on vitamin D metabolism. Clin Pharmacol Ther 1982; 32 : 525-530
 - L'émergence des tuberculoses multi-résistantes
- **Scientifiques**
 - Mécanisme 1 : expression du VDR et de la 1 alpha-hydroxylase au niveau des macrophages et des monocytes, action autocrine de la 1,25(OH)₂ vitamine D
 - Mécanisme 2 : inhibition de l'entrée dans les macrophages et la multiplication intracellulaire de *Mycobacterium tuberculosis* au niveau des phagosomes (action sur les gènes TACO en association avec l'acide rétinoïque)



Vitamine D et tuberculose : essais cliniques

Yamshchikov A.V., Desai N. S. Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases : a systematic review of randomized controlled trials. Endocrine practice, 15, 5, 2009, 438-449 .

A ce jour, quatre études cliniques concernant le traitement par vitamine D des patients infectés par *Mycobacterium tuberculosis* (TB) : elles donnent des résultats contradictoires

- Morcos et al, Egypte, 1998, 24 enfants avec TB pulmonaire et extra-pulmonaire, traitement ATB seul ou avec 1000 UI/j de vitamine D : la reprise du poids est significativement plus rapide dans le groupe avec vitamine D ($p < 0,05$)
- Nursyam et al, Indonésie, 2006, double aveugle randomisée. 67 adultes avec examen direct positif, 10 000 UI/j de vitamine D versus placebo durant les 6 premières semaines de traitement : la négativation de l'examen direct à 6 semaines est supérieure dans le groupe vitamine D (100 % versus 77 %, $p = 0,02$)
- Wejse et al, Guinée-Buissau, 2009, 365 adultes avec tuberculose pulmonaire, double aveugle randomisé versus placebo. 100 000 UI vit D à 0, 5 et 8 mois. Négativation de l'examen direct , TB score et mortalité : aucune différence dans les 2 groupes

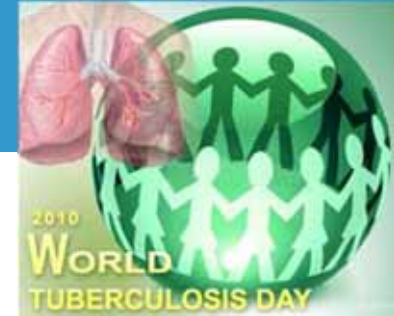


La vitamine D à forte doses ne réduit pas le délai moyen de stérilisation des cultures de TB

Martineau A. et al. High-dose vitamin D3 during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: a double-blind randomised controlled trial, *The Lancet*, vol 377, Pages 242 - 250, 15 January 2011.

- **Etude multicentrique, à Londres, sur 126 patients présentant une tuberculose pulmonaire avec examen direct positif. Détermination du génotype *TaqI* et *FokI* du polymorphisme du récepteur à la vitamine D**
- **Deux groupes : ajout de 2,5 mg (100 000 UI) de vitamine D3 à J0, J14, J28, J42 après le début du traitement antibiotique (n = 62) ou placebo (n= 64)**
- **Délai moyen de négativation des cultures (crachats)**
 - 36 jours pour le groupe vitamine D
 - 43,5 jours pour le groupe placebo
 - Différence non significative tous génotypes confondus (p = 0,14)
 - Différence significative si génotype tt du polymorphisme *Taq1* du récepteur de la vitamine D (p= 0,02)
- **La concentration moyenne de vitamine D mesurée à J56 est supérieure dans le groupe supplémenté**
 - 101,4 nmol/l (40,5 ng/l) versus 22,8 nmol/L (9,1 ng/l) (p<0,0001)





- **Une méta analyse : au moment du diagnostic, les taux de vitamine D sont significativement plus bas chez les patients qui présentent une tuberculose active par rapport à une population témoin, appariée sur le sexe, l'âge, le groupe ethnique, les apports alimentaires et l'aire géographique**

1. Nnoaham K.E., Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis : a systematic review and metaanalysis. Internat. J of Epidemiology. 2008; 37 : 113-119

- **Conclusions :**

- Un taux bas de vitamine D augmente le risque de tuberculose active chez un sujet exposé
- Des études prospectives sont nécessaires pour le confirmer dans des populations exposées
- Quel est le taux de vitamine D optimal pour prévenir une infection à *Mycobacterium tuberculosis* ?



Vitamine D et tuberculose : absence de recommandations

- **Traitement adjuvant :**

- L'adjonction de fortes doses vitamine D accélère la stérilisation des patients bacillifères en fonction du polymorphisme de leur récepteur à la vitamine D.
 - Martineau A.R., Timms P.M., Bothamley G.H. High-dose Vitamin D 3 during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis : a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*, on line Jan 6. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61889-2
- Mais il n'existe pas de différence significative tous patients confondus

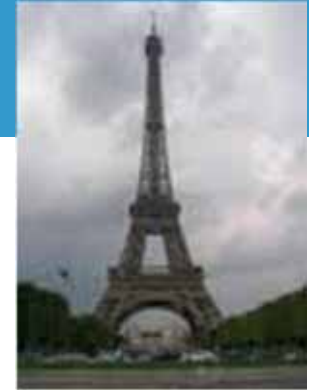
- **Traitement préventif (entourage et sujets à risque)**

- Au Canada et aux USA les recommandations de l'Institute of Medicine précisent :
 - « In the absence of verifiable dose-response data from randomised controlled trials a conclusion about asthma, autoimmune or infectious diseases as indicators for daily recommended intake development cannot be reached . »
 - Référence : http://books.nap.edu/openbook.php?record_id=13050



Vitamine D et VIH

VIH et déficit en vitamine D



- **Le déficit en vitamine D est présent chez les patients VIH+ au même titre que dans la population témoin**
- **En France, sur une cohorte de 276 patients adultes :**
 - 31 % ont une carence en vitamine D (0-30 nmol/L)
 - 52 % sont en insuffisance (30 – 75 nmol/L)
 - 17 % ont un taux satisfaisant (> 75 nmol/L ou 30 ng/L)
- S. Rebaudet et al. Déficit en vitamine D, ostéomalacie et hyperparathyroïdisme secondaire au cours de l'infection par le VIH : une étude retrospective chez 276 patients. 11^{ème} JNI, Montpellier.
<http://www.infectiologie.com/site/medias/JNI/JNI10/CL/JNI2010-Rebaudet.pdf>
- **Aux USA, la prévalence du déficit en vitamine D est de 70,3 % chez les patients HIV + contre 79 % dans la population témoin.**
- **Chez les patients HIV+, l'exposition à l'efavirenz (aOR =1,98), au ritonavir (aOR =0,56) s'ajoutent aux facteurs de risque connus de déficit en vitamine D**
 - Dao C. N. Patel P. et al. Low Vitamin D among HIV-Infected Adults : Prevalence of and Risk Factors for Low Vitamin D Levels in a Cohort of HIV-Infected Adults and Comparison to Prevalence among Adults in the US General population. CID 2011:52, 396-405

L'ostéoporose et l'ostéopénie du patient VIH +



- **L'utilisation de traitements anti rétroviraux hautement efficaces (HAART) a fortement réduit la morbi-mortalité des patients infectés par le VIH.**
- **Ces patients sont maintenant exposés aux comorbidités liées à l'âge et à la carence en vitamine D, en particulier ostéopénie et ostéoporose**
 - Mondy K, Tebas P. Emerging Bone Problems in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus. CID 2003;36 (suppl 2)S 101-5.
- **Etiologie multifactorielle de l'ostéopénie et ostéoporose**
 - Action propre au virus : libération de cytokines pro-inflammatoires qui stimulent la résorption osseuse (modification des marqueurs biochimiques)
 - 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 vitamine D 25(OH)
 - Traitements par inhibiteurs de protéases, par INNTI



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



- **Il existe une baisse significative de la concentration sérique de vitamine D 25(OH) chez les patients traités par certains NNRTI (efavirenz). Il n'existe pas de différence significative avec les inhibiteurs de protéase.**
 - Fox J. Peters B et al. Improvement in vitamin D deficiency following antiretroviral regime change : results from the Monet trial. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2011 Jan;27(1):29-34.
 - Conesa-Botella A., Florence E. et al; Decrease of Vitamin D concentration in patients with HIV infection on a non nucleoside reverse transcriptase inhibitor containing regimen. *AIDS Research and Ther*. 2010, 7, 40
- **Les inhibiteurs de protéase (IP) inhibent la 25-hydroxylase et la 1-alpha hydroxylase : diminution de la production de 1,25(OH)₂ D. Il existe une diminution de la densité minérale osseuse chez les patients sous IP. Même constatation pour les patients sous NtRTI (tenofovir).**
 - Overton E. T., Yin M.T. The Rapidly Evolving Research on Vitamin D among HIV-Infected Populations. *Curr Infect Dis Resp*. 2011 13:83-93



Les conséquences

- **La diminution de la densité minérale osseuse chez les patients HIV+ se traduit par un risque plus élevé de fractures (OR 1,62)**
 - Triant V.A. Brown T.T. et al. Fracture prevalence among Human Immunodeficiency Virus infected versus non HIV-infected patients in a large US healthcare system. J. Clin Endocrinol Metab. 2008 Sep;93(9) 3499-3504.
- **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.**
- http://www.europeanaidsclinicalsociety.org/guidelinespdf/2_Non_Infectious_Co_Morbidities_in_HIV.pdf



Vitamine D et hépatite C

Vitamine D et hépatopathies chroniques

- **Les patients présentant une cirrhose ou une hépatopathie chronique ont un risque majoré d'ostéoporose ou d'ostéopénie.**
 - Bonkovsky et al. Prevalence and prediction of osteopenia in chronic liver disease. *Hepatology* 1990; 12: 273-280
- **Il existe une corrélation discutée entre le taux de vitamine D et la sévérité de l'atteinte hépatique chez les patients présentant une hépatopathie chronique non choléstatique.**
 - Fisher L. et al. Vitamin D and parathyroid hormone in outpatients with noncholestatic chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007 Apr ; 5(4) 513-520
 - Petta S. et al. Low Vitamin D Serum Level is Related to Severe Fibrosis and Low Responsiveness to Interferon-Based Therapy in Genotype 1 Chronic Hepatitis C. *Hepatology*, Vol 51, N° 4, 2010, 1158-1167
- **En conséquence, certains auteurs suggèrent de doser la vitamine D chez les patients porteurs d'une hépatopathie chronique**



Vitamine D basse et hépatite C chronique ne font pas bon ménage

Petta S. et al. Low Vitamin D Serum Level is Related to Severe Fibrosis and Low Responsiveness to Interferon-Based Therapy in Genotype 1 Chronic Hepatitis C. *Hepatology*, Vol 51, N° 4, 2010, 1158-1167

- **Les patients présentant une hépatite C chronique, génotype 1 ont un taux de vitamine D significativement abaissé.**
 - 25,07 ng/ml \pm 9,92 versus 43,06 ng/ml \pm 10,19 (p< 0.001)
- **Un taux de vitamine D bas est relié à la sévérité de la fibrose et à un plus faible pourcentage de réponse virologique prolongée (RVP)**
- **Il existe une relation inverse entre taux de vitamine D circulante et activité nécrotico-inflammatoire (régression linéaire p= 0.04) Ce qui peut s'expliquer par la diminution de la synthèse hépatique des enzymes impliqués dans l'hydroxylation hépatique de la vitamine D**
- **La vitamine D pourrait être utilisée comme marqueur non invasif de la sévérité de la fibrose hépatique (à confirmer hors génotype 1 et hors VHC)**



Distribution des taux de vitamine D (contrôles/Hépatite C chronique, génotype 1)

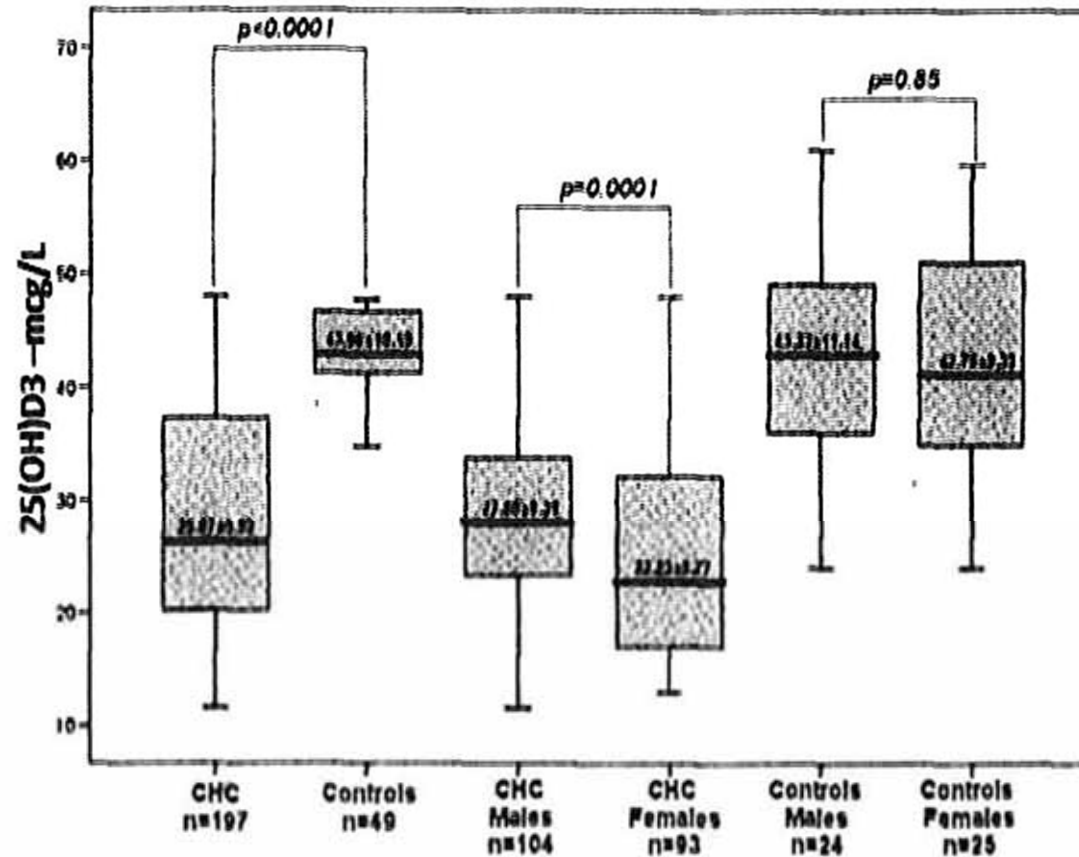


Fig. 1. 25(OH)D serum levels in healthy controls and in patients with genotype 1 chronic hepatitis C. The figure also shows the distribution of 25(OH)D serum levels according to sex in both chronic hepatitis C patients and healthy controls.

Distribution des taux de vitamine D en fonction du score d'activité nécrotico-inflammatoire

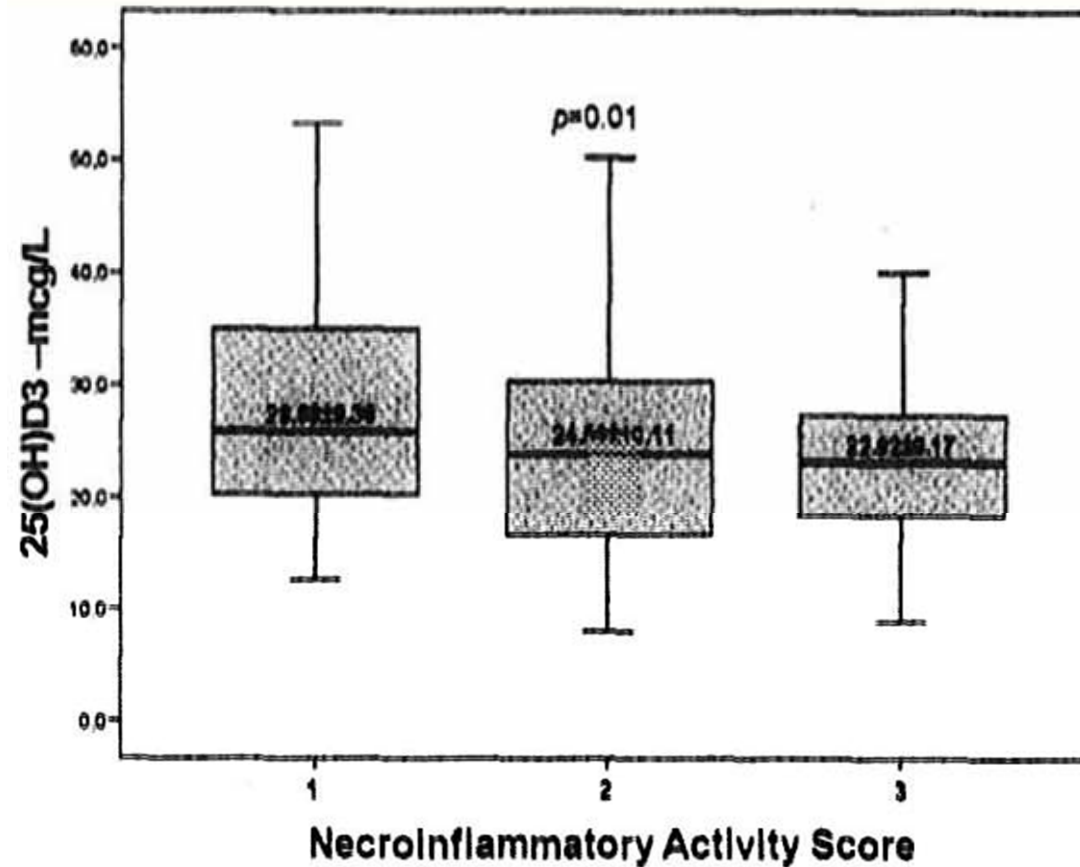


Fig. 2. Distribution of 25(OH)D serum levels according to necroinflammatory activity.

Conclusion

- **La découverte des effets extra-squelettiques de la vitamine D a relancé les recherches concernant son rôle d'immuno modulateur.**
- **Pour l'instant, 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, cas-témoin, randomisées, en double aveugle, versus placebo**
- **Les études à venir doivent prouver que le taux de vitamine D circulante des patients inclus est significativement supérieur à celui des témoins sous placebo, c'est-à-dire que les doses de vitamine D administrées sont cliniquement efficaces**



