

Disponible sur le World Wide Web à l'adresse  
[www.catie.ca/fr/traitementsida](http://www.catie.ca/fr/traitementsida)

## Table des matières

### I PRÉVENTION

- A. HPTN 052 : L'essai qui a tout changé 1
- B. HPTN 052 : détails et résultats 2
- C. HPTN 052 : traitement et transmission 4

### II NUTRITION

- A. Vitamine D : une petite vitamine active qui figure souvent dans les mauvaises études 5
- B. Survol de la vitamine D : sources, doses, interactions avec les médicaments, toxicité 6
- C. Vitamine D : à utiliser avec prudence dans certaines situations 12
- D. Vitamine D : controverse à propos de la dose 12
- E. Activation immunitaire excessive avec la vitamine D : leçons à tirer de la sclérose en plaques 14
- F. Augmentation des taux de vitamine D chez les personnes séropositives 16
- G. Rôle possible de la vitamine D contre certaines infections : tuberculose, rhume et grippe, VIH, hépatite C et vaginose bactérienne 18
- H. La vitamine D peut-elle augmenter le taux de testostérone chez les hommes? 21
- I. Statines et vitamine D : une relation inusitée 22

## I PRÉVENTION

### A. HPTN 052 : L'essai qui a tout changé

L'histoire de la pandémie du VIH est marquée par plusieurs moments mémorables. L'annonce des effets salvateurs de la trithérapie antirétrovirale, lors de la Conférence internationale sur le sida de 1996, fut l'un de ces moments. Il est probable que le récent congrès de la Société internationale du sida (été 2011 à Rome) entrera aussi dans l'histoire, particulièrement en ce qui a trait à la prévention du VIH, car c'est à Rome que les résultats de l'essai HPTN 052 ont été présentés. Cet essai nous a montré qu'il était possible de réduire considérablement les risques de transmission du VIH chez les couples hétérosexuels sérodiscordants — un partenaire est séropositif et l'autre séronégatif — grâce à l'usage d'une thérapie combinée puissante contre le VIH (couramment appelée trithérapie). Les résultats de l'essai 052 ont dépassé les prévisions de l'équipe de recherche. Vu qu'il n'y a toujours pas de vaccin efficace contre le VIH à l'horizon et que le virus se propage encore largement, les bonnes nouvelles sortant de l'essai 052 ont été chaleureusement accueillies par les délégués à Rome.

Dans ce numéro de *TraitementSida*, nous examinons en profondeur l'essai 052 et ses résultats. De plus, chose importante, nous portons un regard au-delà de ces résultats afin d'évaluer l'impact qu'ils pourraient avoir dans le monde réel, c'est-à-dire en dehors des essais cliniques rigoureusement contrôlés.

produit par



La source canadienne  
de renseignements sur  
le VIH et l'hépatite C

555, rue Richmond Ouest, bureau 505  
Toronto (Ontario) M5V 3B1 Canada  
téléphone : 416.203.7122  
sans frais : 1.800.263.1638  
télécopieur : 416.203.8284  
site Web : [www.catie.ca](http://www.catie.ca)  
numéro d'organisme de bienfaisance : 13225 8740 RR

## B. HTPN 052 : détails et résultats

Des chercheurs affiliés au HIV Prevention Trials Network (HTPN) ont recruté des couples sérodiscordants (VIH-1) dans les pays suivants :

- Botswana
- Malawi
- Afrique du Sud
- Zimbabwe
- Brésil
- Inde
- Thaïlande
- États-Unis

L'essai 052 avait deux objectifs :

- évaluer la capacité de la trithérapie à prévenir la transmission du VIH au partenaire non infecté d'un couple sérodiscordant stable
- comparer l'effet d'une trithérapie immédiate à celle d'une trithérapie retardée chez les personnes ayant un compte de CD4+ entre 350 et 550 cellules

Après avoir évalué plus de 10 000 volontaires, les chercheurs ont recruté 1 763 couples sérodiscordants pour cette étude. (Voilà qui montre l'ampleur du travail nécessaire pour entreprendre des essais cliniques complexes.)

On a réparti les participants séropositifs au hasard à l'un des deux groupes suivants pour recevoir :

- soit une trithérapie précoce (886 couples)
- soit une trithérapie retardée (877 couples)

Dans le groupe faisant l'objet de l'intervention précoce, les participants commençaient à recevoir la trithérapie dès leur admission à l'étude. Dans le cas de la trithérapie retardée, les participants faisaient l'objet d'un suivi, et leur traitement commençait dès que leur compte de CD4+ passait sous la barre des 250 cellules.

Au moment de leur admission à l'étude, les participants ont subi des dépistages et, si nécessaire, des traitements pour les infections transmissibles sexuellement (ITS). Durant les trois premiers mois de l'étude, les participants retournaient aux cliniques de l'étude pour des évaluations mensuelles. Par la suite, les évaluations avaient lieu tous les trois mois. On encourageait les couples à

se présenter ensemble aux cliniques afin de recevoir ce qui suit :

- counseling au sujet de l'usage du condom pour des relations sexuelles à risques réduits
- traitement d'ITS s'il y avait lieu
- quantité suffisante de médicaments antirétroviraux pour tenir jusqu'à la prochaine visite

Le partenaire séronégatif (ou la partenaire séronégative) passait un test de dépistage du VIH tous les trois mois.

Lors de chaque évaluation, les chercheurs interrogeaient les participants au sujet de leurs comportements sexuels. De plus, le partenaire séropositif répondait à des questions sur son observance thérapeutique et recevait du counseling à ce sujet.

Le profil moyen des participants était le suivant au moment de leur admission à l'étude :

- 97 % des couples étaient hétérosexuels, et l'infection au VIH était présente chez un nombre comparable d'hommes et de femmes
- la plupart des participants avaient entre 26 et 40 ans
- au moins 70 % des couples disaient avoir eu des relations sexuelles au cours de la semaine précédente; il s'agissait dans environ 5 % des cas de relations non protégées
- compte de CD4+ (participants séropositifs) – 430 cellules
- charge virale – 25 000 copies/ml
- diagnostic d'ITS chez environ 5 % des participants

### Résultats — transmissions

Après deux ans environ, on a arrêté prématurément l'essai 052 à cause de différences frappantes entre le nombre de transmissions du VIH se produisant dans les deux groupes à l'étude.

On a recensé un total de 39 transmissions du VIH, dans les proportions suivantes :

- traitement précoce – 4 transmissions
- traitement retardé – 35 transmissions

Les chercheurs ont prélevé des échantillons de sang chez les participants qui ont contracté l'infection et chez leurs partenaires afin d'analyser le matériel génétique du VIH et de déterminer dans quelles mesures les virus s'apparentaient au sein des

couples. Grâce à cette analyse génétique, les chercheurs ont pu affirmer avec une certitude raisonnable que le VIH avait été transmis d'un partenaire à l'autre dans 28 cas. Selon cette analyse génétique, les nouvelles infections par le VIH étaient distribuées comme suit :

- traitement précoce – 1 transmission
- traitement retardé – 27 transmissions

Cette différence est significative du point de vue statistique.

Quant aux autres transmissions, elles s'étaient probablement produites lors de relations sexuelles entre les partenaires séronégatifs et d'autres personnes (qui ne prenaient sans doute pas d'antirétroviraux).

L'unique transmission qui s'est produite dans le groupe au traitement précoce a eu lieu trois mois après que le partenaire séropositif avait commencé sa trithérapie. Dans le cas en question, le virus a été transmis d'une femme à un homme.

La présence d'une charge virale relativement élevée était liée à un risque accru de transmission du VIH.

Chez les participants qui affirmaient utiliser un condom lors de 100 % de leurs relations sexuelles, les risques de transmission du VIH diminuaient.

### Résultats — traitement

Des événements cliniques majeurs — maladie grave ou décès — se sont produits dans les proportions suivantes :

- traitement précoce – 40 événements
- traitement retardé – 65 événements

La charge virale qu'avaient les participants au début de l'étude s'est avérée un facteur hautement prédictif de la survenue de ce genre d'événements. Plus la charge virale était élevée, plus le risque de maladie grave ou de décès augmentait.

La tuberculose extra-pulmonaire (à l'extérieur des poumons) est une infection sérieuse qui s'est produite couramment, dans les proportions suivantes :

- traitement précoce – 3 cas
- traitement retardé – 17 cas

Toutefois, on doit noter que la distribution des cas de tuberculose pulmonaire était plus égale dans les deux groupes.

Des décès se sont produits dans les proportions suivantes :

- traitement précoce – 10 décès
- traitement retardé – 13 décès

Cette différence entre le nombre de décès n'est pas significative du point de vue statistique.

### Résultats — effets secondaires

Comme la majorité des participants à cet essai venaient de pays à faible ou à moyen revenu, il est important de souligner que certains d'entre eux recevaient des médicaments qui ne sont plus couramment utilisés dans les pays à revenu élevé à cause de leurs effets secondaires. Les médicaments suivants en sont des exemples :

- d4T (stavudine, Zerit)
- ddI (didanosine, Videx)

Ces médicaments peuvent accroître les risques d'une gamme de problèmes : lésions nerveuses, inflammation du pancréas, lésions hépatiques et modifications indésirables de la forme corporelle ou de l'apparence du visage (surtout dans le cas du d4T).

Les effets secondaires les plus couramment signalés lors de cette étude appartenaient aux catégories suivantes :

- troubles psychiatriques et du système nerveux
- troubles métaboliques et nutritionnels
- troubles gastro-intestinaux

Distribution des résultats de laboratoire indiquant un problème grave ou potentiellement mortel :

- traitement précoce – 27 %
- traitement retardé – 18 %

Résultats de laboratoire anormaux courants :

- taux de neutrophiles inférieur à la normale (type de globules blancs)
- taux élevé du produit de déchets bilirubine, effet secondaire connu de l'atazanavir (Reyataz)

### RÉFÉRENCES :

1. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *New England Journal of Medicine*. 2011 Aug 11;365(6):493-505.
2. Hammer SM. Antiretroviral treatment as prevention. *New England Journal of Medicine*. 2011 Aug 11;365(6):561-2.

## C. HPTN 052 : traitement et transmission

Lors de l'essai 052, l'amorce précoce de la trithérapie a donné lieu à une réduction relative de 41 % du nombre de maladies graves associées au VIH. Cela laisse croire que les gens profiteraient de commencer le traitement lorsqu'ils ont entre 350 et 550 cellules plutôt que de retarder le traitement jusqu'à ce que leur compte de CD4+ passe sous le seuil des 250 cellules.

### Questions liées à la transmission

L'équipe de chercheurs a calculé que l'amorce précoce de la trithérapie a donné lieu à une réduction relative de 96 % des transmissions du VIH.

La majorité des transmissions (82 %) concernaient des participants vivant en Afrique. On peut attribuer partiellement ce fait à la proportion élevée de participants recrutés sur ce continent. Il se peut aussi que les facteurs suivants aient joué un rôle dans le nombre élevé de transmissions recensées dans les pays africains participant à l'essai 052 :

- En moyenne, les Africains séropositifs ont tendance à avoir une charge virale plus élevée que les personnes séropositives d'autres régions; la raison pour cette différence n'est pas claire.
- Il est possible que le sous-type (également dit souche ou variante) du VIH qui se trouve couramment en Afrique australe, soit la variante C, se transmette plus facilement par voie sexuelle que d'autres variantes du VIH.

On continue d'évaluer d'autres facteurs qui pourraient aider à expliquer le nombre élevé de transmissions du VIH dans les sites africains de l'étude, notamment la plus grande fréquence des relations sexuelles et l'usage plus sporadique du condom.

### Infectieux malgré un compte de CD4+ relativement élevé

Les chercheurs font valoir que d'autres études avaient montré que les personnes atteintes du sida et celles récemment infectées par le VIH étaient très infectieuses sur le plan sexuel. Toutefois, ils mentionnent aussi dans leur rapport que les résultats de l'essai 052 et d'autres études « soulignent le fait que le VIH peut être transmis par des personnes séropositives asymptomatiques ou minimalement symptomatiques ayant un compte de CD4+ élevé. Puisque la majorité des personnes vivant avec une infection au VIH établie figurent dans cette dernière catégorie, ce genre de

transmission, quoique pas optimalement efficace, doit aider à alimenter la propagation du VIH. »

### Affaires non classées

Les chercheurs analysent encore les échantillons de sang se rapportant à quatre cas de transmission s'étant produits durant l'étude. On doit aussi pousser encore l'analyse pour déterminer pourquoi davantage de transmissions se sont produites en Afrique.

Les relations sexuelles anales non protégées constituent la voie de transmission sexuelle la plus infectieuse pour le VIH. Nous n'avons pas encore de détails concernant le rôle qu'auraient pu jouer les relations sexuelles anales dans la transmission du VIH lors de l'essai 052.

### Étendre les bienfaits

Les résultats de la présente étude montrent clairement que l'amorce précoce de la trithérapie par une population affichant un faible taux d'ITS peut réduire grandement le taux de transmission du VIH entre les partenaires de couples stables et très majoritairement *hétérosexuels*.

Les résultats de l'essai 052 sont très encourageants. Toutefois, comme la proportion de couples de HRSH (hommes ayant relations sexuelles avec d'autres hommes) était relativement faible, on ne peut encore tirer des conclusions fermes quant à l'impact de la trithérapie sur la transmission du VIH lors des relations sexuelles anales non protégées entre HRSH.

Les résultats de l'essai 052 apportent un appui aux approches généralement appelées « Tester et traiter » ou « Chercher et traiter ». Lorsque ce genre d'approche est appliquée à l'échelle d'une collectivité ou d'une région dotée d'un programme de prévention du VIH d'envergure (dépistage à grande échelle, counseling, soins, etc.), cela peut permettre de diagnostiquer davantage de cas d'infection au VIH et de proposer un traitement précoce. Dans ces cas, le traitement précoce aide à préserver la santé de la personne séropositive et à réduire la propagation du VIH au sein de la collectivité.

### ITS

Les infections transmissibles sexuellement peuvent causer de l'inflammation dans ou sur les tissus délicats de la région anogénitale, fournissant ainsi une porte d'entrée au VIH. Lors de l'essai 052, les taux d'ITS étaient relativement faibles, et les participants étaient testés et traités régulièrement pour ces infections.

Dans le monde réel, c'est-à-dire en dehors des essais cliniques, il faut des programmes exhaustifs afin d'étendre les bienfaits de la trithérapie sur la transmission du VIH aux communautés où le VIH et les ITS sont courants et où les personnes courent des risques élevés d'être infectées par le VIH. Les programmes en question devraient comporter au moins les éléments suivants :

- counseling régulier à l'intention des couples sérodiscordants sur la prévention du VIH, l'usage correct et régulier du condom
- counseling régulier sur l'importance de prendre fidèlement sa trithérapie et le maintien d'une bonne observance thérapeutique
- conseils sur les moyens de composer avec les effets secondaires et les interactions médicamenteuses qui risquent de se produire entre les antirétroviraux et d'autres médicaments couramment utilisés par les personnes vivant avec le VIH
- dépistage régulier d'ITS
- traitement des ITS diagnostiquées

### Mise en contexte du rôle de la trithérapie

Dans un éditorial publié en même temps que les résultats de l'essai HTPN 052 dans le *New England Journal of Medicine*, la Dr Scott Hammer du Columbia University Medical Centre à New York a affirmé ce qui suit :

« La thérapie antirétrovirale n'est en rien parfaite et n'est pas la réponse définitive pour contrôler et enrayer l'épidémie du VIH. Les effets indésirables, l'émergence de souches virales résistantes aux médicaments, le maintien de l'observance et les coûts ne sont que quelques-unes des préoccupations. » Toutefois, « les programmes dynamiques de diagnostic et de traitement du VIH s'inscrivent dans un programme de soins exhaustif et les multiples approches en prévention du VIH qui ont été éprouvées dans le cadre d'essais cliniques bien conçus ont le potentiel de préserver la santé et de contrôler l'épidémie jusqu'à ce qu'un vaccin sûr et efficace devienne une réalité. »

### RÉFÉRENCES :

1. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *New England Journal of Medicine*. 2011 Aug 11;365(6):493-505.
2. Hammer SM. Antiretroviral treatment as prevention. *New England Journal of Medicine*. 2011 Aug 11;365(6):561-2.

3. Goldsamt LA, Clatts MC, Parker MM, et al. Prevalence of sexually acquired antiretroviral drug resistance in a community sample of HIV-positive men who have sex with men in New York City. *AIDS Patient Care & STDS*. 2011 May;25(5):287-93.

4. Kalichman SC, Pellowski J, Turner C. Prevalence of sexually transmitted co-infections in people living with HIV/AIDS: systematic review with implications for using HIV treatments for prevention. *Sexually Transmitted Infections*. 2011 Apr; 87(3):183-90.

5. Wilson DP, Grulich AE, Boyd M. Overly optimistic forecasts for the impact of treatment of HIV prevention for men who have sex with men. *Clinical Infectious Diseases*. 2011 Sep;53(6):611-2.

## II NUTRITION

### A. Vitamine D : une petite vitamine active qui figure souvent dans les mauvaises études

Découverte il y a près d'un siècle, la vitamine D suscite beaucoup d'intérêt chez les chercheurs depuis une décennie, car elle semble jouer un rôle dans plusieurs affections médicales. De nombreux articles scientifiques récents sur la vitamine D laissent croire qu'elle pourrait aider à prévenir ou à atténuer certaines complications médicales. Nos lecteurs doivent toutefois comprendre que plusieurs des études sur lesquelles les médias se fondent pour souligner le rôle joué par la vitamine D dans la santé humaine comportent des problèmes. L'un des problèmes les plus importants réside dans la conception des études.

Dans bien des cas, les études sur la vitamine D sont des études transversales ou par observation. Les études de ce genre sont utiles pour trouver des associations entre la vitamine D et une gamme de problèmes de santé, mais elles ne peuvent prouver qu'une carence en vitamine D cause des maladies ou que la prise de doses élevées de cette vitamine permet de prévenir ou de traiter des maladies spécifiques comme le cancer, l'insulinorésistance ou la crise cardiaque. Les études transversales ou par observation sont sujettes à des interprétations faussées involontairement à cause de plusieurs facteurs non modifiables.

Les études par observation peuvent donc nous pousser à tirer de fausses conclusions. À titre d'exemple, mentionnons qu'au moins une étude laissait croire que les personnes séropositives présentant un taux élevé de vitamine D dans leur sang avaient aussi un compte de CD4+ élevé. Lors de la même étude, les personnes ayant un faible

taux de vitamine D avaient un faible compte de CD4+. Une lecture simpliste de cette étude porterait à croire que l'obtention d'une forte concentration de vitamine D dans le sang (par la prise de fortes doses) permettrait d'augmenter le compte de CD4+. Pourtant, jusqu'à présent, deux essais cliniques prospectifs — l'un mené chez des adultes séropositifs et l'autre chez des enfants séropositifs — n'ont permis de constater aucun changement important dans le compte de CD4+ associé à la prise de doses élevées de suppléments de vitamine D.

Souvent, les études transversales et par observation sont plus rapides, moins dispendieuses et plus simples à mener que les grands essais cliniques randomisés et contrôlés contre placebo. Les études transversales et par observation peuvent servir de point de départ pour formuler des hypothèses qui devront être éprouvées ultérieurement lors d'essais cliniques conçus de manière plus rigoureuse du point de vue statistique. Ces études ne peuvent toutefois donner de résultats définitifs.

En ce qui concerne l'interprétation de l'applicabilité des résultats des études sur la vitamine D, une autre complication réside dans la variété de populations, de posologies et de durées de supplémentation étudiées. De plus, à en croire des recherches récentes, certaines personnes posséderaient des gènes spécifiques qui empêcheraient leurs cellules de répondre normalement à la vitamine D. Tous ces facteurs peuvent influencer les résultats d'une étude. Ainsi, près d'un siècle après sa découverte, la recherche sur la vitamine D en est en quelque sorte à ses premiers balbutiements.

Dans ce numéro de *TraitementSida*, nous avons recueilli et résumé d'importantes données récentes sur la vitamine D, les questions de posologie et son rôle potentiel contre de nombreux problèmes de santé affectant les personnes vivant avec l'infection au VIH.

#### RÉFÉRENCE :

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2007 Jul 19;357(3):266-81.

## **B. Survol de la vitamine D : sources, doses, interactions avec les médicaments, toxicité**

Lorsqu'il a été découvert il y a près d'un siècle, les chercheurs ont d'abord classé comme vitamine D ce composé qui semblait protéger contre la tuberculose

et les maladies osseuses. Cependant, à l'ère moderne, les chercheurs l'ont rebaptisé comme une hormone, bien qu'on l'appelle encore couramment une vitamine. À cause de cette reclassification, nombre de médecins et de chercheurs de différents domaines ont commencé à étudier la vitamine D, y compris des endocrinologues, des nutritionnistes, des cardiologues, des immunologues et des oncologues. Ces différents domaines ont enrichi notre compréhension de la vitamine D et de son rôle potentiel par rapport à la santé humaine.

### **Elle vient d'où, la vitamine D?**

De façon générale, on obtient de la vitamine D en s'exposant au soleil ou en prenant des suppléments; elle se trouve aussi en faibles quantités dans certains aliments.

La production de vitamine D dans l'organisme comporte plusieurs étapes. D'abord, les rayons ultraviolets B du soleil interagissent avec une molécule adipeuse (7-déhydrocholestérol) présente dans la peau, afin de créer de la pré-vitamine D. Celle-ci est ensuite transportée au foie, où la vitamine D<sub>2</sub> se forme. Transportée ensuite aux reins, la vitamine D<sub>2</sub> est convertie en vitamine D<sub>3</sub> (parfois appelée ergocalciférol). C'est la vitamine D<sub>3</sub> qui est utilisée par les cellules de l'organisme. La création de la vitamine D<sub>3</sub> à partir de ses molécules précurseurs est facilitée par des enzymes.

Si l'organisme produit des quantités excessives de vitamine D<sub>3</sub> à partir des rayons de soleil, des enzymes s'activent pour convertir la vitamine D<sub>3</sub> en ses formes *inactives*.

### **Beaucoup de rôles possibles pour la vitamine D**

La vitamine D aide l'intestin à absorber des minéraux comme le calcium et le phosphore. Si les taux de cette vitamine sont insuffisants, les chercheurs estiment que « seulement 10 % à 15 % du calcium alimentaire et environ 60 % du phosphore sont absorbés ». Ces deux minéraux servent à la construction des os.

On trouve des récepteurs de la vitamine D dans beaucoup de tissus, y compris les suivants :

- os
- cerveau
- glandes productrices d'hormones – pancréas et thyroïde
- système immunitaire – cellules T et B et macrophages
- foie
- muscles (y compris le cœur)

- appareil génital – ovaires, utérus, prostate et testicules
- peau

La présence de récepteurs de la vitamine D dans autant de tissus différents laisse croire que cette vitamine aurait un rôle à jouer dans chacun.

### Taux de vitamine D idéaux dans le sang

L'American Endocrine Society (AES) a récemment publié des lignes directrices exhaustives sur la vitamine D. Selon ces dernières, la carence en vitamine D se produit lorsque le taux de vitamine D<sub>2</sub> dans le sang est inférieur à 50 nmol/l (équivalent de 20 ng/ml). Notre survol de la vitamine D s'inspire dans une grande mesure des recommandations exhaustives et des études de l'AES.

On ne sait pas quel taux de vitamine D serait idéal pour promouvoir la santé humaine. Pour le maintien d'une ossature en bonne santé, l'AES recommande un apport régulier en vitamine D qui assure un taux sanguin minimal de 75 nmol/litre. Dans certains cas, pour obtenir des bienfaits pour la santé non liés à l'ossature, des concentrations plus élevées de vitamine D pourraient être nécessaires. Cependant, les données actuelles sont insuffisantes pour justifier un apport plus élevé de vitamine D.

### Pourquoi mesure-t-on souvent le taux de vitamine D<sub>2</sub>?

La vitamine D<sub>2</sub> est la forme la plus courante de cette vitamine dans le sang. Sa demi-vie varie entre deux et trois semaines. Par contraste, la vitamine D<sub>3</sub> est présente dans le sang à des niveaux près de mille fois inférieurs à ceux de la vitamine D<sub>2</sub>. De plus, les taux de vitamine D<sub>3</sub> dans le sang sont strictement contrôlés par les reins. Les concentrations de vitamine D<sub>3</sub> ne reflètent pas les réserves de vitamine D dans le corps, et ces concentrations ne sont généralement pas utiles pour faire des évaluations de la santé humaine. De plus, la demi-vie de la vitamine D<sub>3</sub> est d'environ quatre heures. Enfin, des chercheurs ont observé que les personnes présentant une carence en vitamine D ont tendance à avoir un taux normal, voire élevé de vitamine D<sub>3</sub> dans leur sang. Ainsi, la plupart des chercheurs préfèrent mesurer les taux de vitamine D<sub>2</sub>.

### Vitamine D et hormone parathyroïde

La quantité de vitamine D<sub>3</sub> produite par les reins est contrôlée par l'organisme, en fonction des taux de calcium et de phosphore présents dans le sang.

Quand les capteurs de l'organisme détectent la présence de taux inférieurs à la normale de ces minéraux dans le sang, les glandes parathyroïdes, qui sont situées dans la poitrine, libèrent une hormone appelée hormone parathyroïde (PTH). En plus d'inciter les reins à réabsorber du calcium à partir de l'urine, cette hormone stimule des enzymes de sorte qu'elles convertissent de la vitamine D<sub>2</sub> en sa forme active, soit la vitamine D<sub>3</sub>.

La PTH déclenche aussi la dégradation des os afin qu'ils libèrent du calcium dans le sang. Cela augmente les taux de calcium dans le sang, mais au prix de l'affaiblissement des os. L'exposition prolongée à des taux élevés de PTH peut accélérer la carence en vitamine D et joue vraisemblablement un rôle dans l'ostéopénie et l'ostéoporose (diminution grave de la densité minérale osseuse).

Des études ont permis de constater que les taux de PTH ont tendance à être plus élevés dans les cas de carence en vitamine D. Toutefois, les taux de PTH ont tendance à atteindre leur niveau le plus bas lorsque les concentrations de vitamine D<sub>2</sub> dans le sang se situent entre 75 nmol/litre et 100 nmol/litre.

Des chercheurs ont observé que l'absorption intestinale du calcium augmentait de 45 % à 65 % lorsque la concentration de vitamine D<sub>2</sub> dans le sang passait de 50 nmol/litre à 80 nmol/litre.

Compte tenu de ces études et d'autres sur la PTH, le calcium et la santé osseuse, des chercheurs chevronnés s'intéressant à la vitamine D ont avancé ce qui suit :

- Lorsque la concentration de vitamine D<sub>2</sub> se situe à 49 nmol/litre ou moins, une « carence » en vitamine D s'est produite.
- Lorsque la concentration de vitamine D<sub>2</sub> se situe entre 50 nmol/litre et 74 nmol/litre, il s'agit d'une « insuffisance » de vitamine D.
- Lorsque la concentration de vitamine D<sub>2</sub> est supérieure à 75 nmol/litre, il y a suffisamment de vitamine D présente dans le corps.

Le débat se poursuit cependant quant à savoir quelles concentrations de vitamine D seraient idéales pour les personnes souffrant de plusieurs problèmes de santé, dont l'ostéoporose, les maladies cardiovasculaires et l'infection au VIH. Il est possible que des concentrations encore plus élevées de vitamine D<sub>2</sub> soient nécessaires pour les personnes aux prises avec ces maladies, mais des

recherches sont nécessaires pour résoudre cette controverse.

### **La carence en vitamine D : qui est à risque?**

Selon plusieurs études, on observe fréquemment des taux de vitamine D inférieurs à la normale chez les personnes séropositives et séronégatives vivant en Amérique du Nord ou en Europe occidentale. De plus, plusieurs études ont permis de constater de nombreuses carences en vitamine D chez les populations séropositives de pays ensoleillés comme le Brésil, la Tanzanie et l'Inde.

Ces taux faibles de vitamine D s'expliqueraient partiellement par le fait que la personne moyenne passe beaucoup de temps à l'intérieur et n'est donc pas suffisamment exposée aux rayons de soleil. Il pourrait cependant y avoir d'autres facteurs qui influencent les taux de vitamine D, dont les suivants :

#### **Pollution atmosphérique**

Le smog peut absorber, disperser ou refléter les rayons ultraviolets (UV), de sorte que la quantité de lumière UV qui atteint la peau diminue, ainsi que la production subséquente de vitamine D.

#### **Écran solaire**

Le port d'un écran solaire ayant un SPF de 30 réduit de 95 % la production de vitamine D dans la peau.

#### **Teint de la peau**

Pour s'assurer une production égale de vitamine D, les personnes au teint foncé ont besoin de trois à cinq fois plus d'expositions solaires que les personnes au teint clair.

#### **Température de la peau**

La conversion de la pré-vitamine D en vitamine D<sub>3</sub> est influencée par la température. La production de vitamine D est plus importante lorsque la température est élevée. Normalement, la température de la peau est inférieure à celle de l'intérieur du corps. Lors des journées froides, la température de la peau peut baisser plus encore. Cette baisse de la température de la peau peut avoir un impact sur la production de vitamine D.

#### **Âge**

La peau des personnes âgées contient moins de composés nécessaires à la production de vitamine D que celle des jeunes. Ainsi, pour une même dose d'exposition solaire, les personnes âgées produisent vraisemblablement moins de vitamine D que les personnes plus jeunes.

### **Poids**

Les personnes obèses ou celles ayant une surcharge pondérale importante — indice de masse corporelle (IMC) de 30 ou plus — ont tendance à présenter une carence en vitamine D.

### **Médicaments et plantes médicinales**

Comme des enzymes présentes dans le foie et les reins aident à convertir la pré-vitamine D en sa forme active, les médicaments ou d'autres substances qui interfèrent avec ces enzymes risquent de réduire les taux de vitamine D. De plus, les médicaments qui accélèrent ou activent les enzymes qui aident à dégrader la vitamine D<sub>3</sub> et la vitamine D<sub>2</sub> en formes inactives ont le potentiel de réduire les taux de cette vitamine. Voici une liste de médicaments et de plantes médicinales qui risquent de réduire les taux de vitamine D :

- antibiotiques – rifampine (rifampicine) et isoniazide, couramment utilisés pour traiter la tuberculose. Dans certains cas, le taux de vitamine D peut chuter après à peine deux semaines d'exposition à ces médicaments.
- anticonvulsivants – phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne
- anticancéreux – Taxol et composés apparentés
- antifongiques – clotrimazole and kétoconazole
- médicaments anti-VIH – des recherches récentes laissent croire que les médicaments éfavirenz (Sustiva, Stocrin et dans l'Atripla) et AZT (Retrovir, zidovudine et dans le Combivir et le Trizivir) réduisent les taux de vitamine D chez certaines personnes. Par contre, l'exposition au darunavir (Prezista) semble augmenter les taux de vitamine D. Les chercheurs poursuivent leurs recherches sur les effets possibles de différents médicaments sur les taux de vitamine D, donc on peut s'attendre à des nouvelles à ce sujet au cours des prochaines années.
- plantes médicinales – millepertuis ou ses extraits (hypericine, hyperforine)
- anti-inflammatoires – corticostéroïdes

### **Affections médicales**

De nombreuses affections médicales sont associées à une carence en vitamine D, dont les suivantes :

- inflammation intestinale (maladie de Crohn, fibrose kystique, etc.)
- immunosuppression chez les receveurs de greffes d'organes – il se peut que les médicaments utilisés pour supprimer le système immunitaire nuisent à la production de vitamine D



- lésions hépatiques – un foie en santé aide à produire de la vitamine D<sub>2</sub>
- lésions rénales – les reins contribuent à la production de vitamine D<sub>3</sub>
- De plus en plus, l'infection au VIH est associée à une carence en vitamine D, mais les raisons ne sont pas claires. Puisque le VIH déclenche une inflammation continue, estiment certains chercheurs, cela compromettrait ou réduirait la capacité de production de vitamine D de l'organisme. Une autre explication réside dans le fait que la carence et l'insuffisance en vitamine D sont courantes chez les personnes séronégatives, alors on ne devrait pas s'étonner d'observer les mêmes problèmes chez les personnes atteintes du VIH ou à risque élevé. D'autres recherches seront nécessaires pour comprendre pourquoi la carence et l'insuffisance en vitamine D sont tellement courantes chez les PVVIH et pour déterminer s'il existe un lien clair entre la carence en vitamine D et nombre de comorbidités comme les maladies cardiovasculaires, l'insulinorésistance, l'insuffisance rénale et d'autres.

### Sources de vitamine D

La vitamine D n'est pas présente dans beaucoup d'aliments, mais les suivants ont une teneur relativement élevée en vitamine D<sub>3</sub> (la quantité approximative par portion est indiquée) :

- saumon (frais, sauvage) – entre 600 unités internationales (UI) et 1 000 UI de vitamine D<sub>3</sub> par 100 grammes
- saumon (frais, d'élevage) – entre 100 et 250 UI par 100 grammes
- saumon (sauvage, en conserve) – entre 300 et 600 UI par 100 grammes
- sardines (en conserve) – 300 UI par 100 grammes
- thon (en conserve) – 236 UI par 100 grammes
- jaune d'œuf – 20 UI

Certains aliments sont riches en vitamine D<sub>2</sub>, dont les suivants :

- champignons shiitake frais – 100 000 UI par 100 grammes
- champignons shiitake séchés au soleil – 1 600 UI par 100 grammes

En Amérique du Nord et en Europe, certains aliments sont enrichis de vitamine D<sub>2</sub> or D<sub>3</sub> :

- lait enrichi – 100 UI par 236 ml
- yogourt enrichi – 100 UI par 236 ml
- céréales de déjeuner enrichies – 100 UI par portion
- margarine enrichie – 429 UI par 100 grammes

La quantité de vitamine D qui est produite sous l'effet des rayons de soleil est influencée par plusieurs facteurs, y compris les suivants :

- saison
- heure de la journée
- distance par rapport à l'équateur (latitude)
- teint de la peau
- âge

Compte tenu des complexités de ces facteurs, il est difficile de formuler des recommandations générales concernant le temps durant lequel il faudrait idéalement s'exposer au soleil afin de produire suffisamment de vitamine D.

Le panel de l'AES a fait valoir que la peau des personnes âgées contient moins de molécules précurseurs nécessaires à la fabrication de la vitamine D à partir des rayons de soleil. Cependant, l'absorption intestinale de fortes doses de vitamine D n'est pas affectée par ce changement dans la peau.

### Vitamine D et densité osseuse

Le panel de l'AES a examiné les données d'une étude par observation de grande envergure menée auprès de 13 432 adultes d'origines ethno-raciales variées. En général, on a observé que des concentrations plus élevées de vitamine D<sub>2</sub> dans le sang étaient associées à une augmentation modeste de la densité osseuse.

### Une ossature en santé

Des chercheurs allemands ont extrait des échantillons d'os chez 401 hommes (moyenne d'âge de 58 ans) et 270 femmes (moyenne d'âge de 68 ans) à des fins d'analyse. Ils n'ont pas détecté d'anomalies osseuses (densité osseuse inférieure à la normale) dans les échantillons des patients dont les taux sanguins de vitamine D étaient supérieurs à 75 nmol/litre. L'équipe allemande a donc conclu que le maintien d'une ossature forte dépendait d'un apport suffisant en calcium et d'un apport en vitamine D assez élevé pour obtenir un minimum de 75 nmol/litre de la vitamine dans le sang.

L'analyse de plusieurs études randomisées, contrôlées contre placebo, menées auprès de participants âgés recevant 400 UI/jour de vitamine D a permis de constater que cette dose était trop faible pour augmenter significativement la concentration de vitamine D dans le sang.

Lors d'un essai clinique qui a utilisé des doses allant de 400 à 1 000 UI/jour, les chercheurs ont constaté que le lent processus de dégradation osseuse s'atténuait considérablement. De plus, lors d'une étude randomisée, contrôlée contre placebo, menée chez des femmes âgées, une combinaison de calcium et de vitamine D (800 UI/jour) a réduit considérablement les taux de fractures.

L'analyse de nombreuses études sur la vitamine D a permis de constater que ses effets préventifs contre les fractures deviennent apparents lorsque le taux de vitamine D dans le sang se situe à au moins 75 nmol/litre.

Bien que la vitamine D soit essentielle à la santé de l'ossature, elle ne suffit pas à elle seule à rebâtir la densité osseuse perdue à cause du vieillissement ou d'autres facteurs. Plusieurs interventions sont nécessaires pour aider à renforcer les os : évaluations médicales supervisées, médications pour maintenir ou augmenter la densité osseuse, augmentation de l'apport en calcium et exercices prescrits ou supervisés.

Comme les muscles sont ancrés dans les os, les exercices musculaires peuvent aider à renforcer l'ossature. Des essais cliniques ont révélé que la vitamine D pouvait aider à améliorer la force musculaire et à réduire les risques de chutes chez les personnes âgées, particulièrement celles présentant une carence en vitamine D.

### **Données utilisées à des fins d'analyse**

Le panel de l'AES a également incorporé dans son analyse des données d'essais cliniques menés chez des femmes avant et après la ménopause, ainsi que d'essais menés chez des hommes ayant reçu 10 000 UI/jour de vitamine D<sub>3</sub>. Leur analyse a aussi inclus les données d'une étude menée chez des adultes qui avaient reçu 50 000 UI de vitamine D<sub>2</sub> (équivalent de 3 000 UI/jour de vitamine D<sub>3</sub>) sur une période allant jusqu'à six années consécutives. Lors de ces études, on n'a observé aucune altération des concentrations de calcium dans le sang ou l'urine. Cela laisse croire que, en l'absence d'autres problèmes de santé, les doses élevées de vitamine D ne causent pas à elles seules d'augmentations dangereuses du taux de calcium dans le sang. De plus, aucun cas de toxicité

n'a été signalé lors de ces études sur des doses particulièrement élevées de la vitamine.

### **Recommandations du panel quant aux doses de vitamine D**

Se fondant sur l'abondance de données accumulées, y compris celles de nombreuses études et de leurs propres expériences cliniques et de recherche, le panel a formulé les recommandations suivantes à l'intention des personnes courant un risque de carence en vitamine D :

- Maintenir un taux sanguin de vitamine D<sub>2</sub> supérieur à 75 nmol/litre (30 ng/ml).
- Les adultes âgés de 19 à 70 ans « ont besoin d'au moins 600 UI/jour de vitamine D pour optimiser la santé osseuse et la fonction musculaire ». On ne sait pas si 600 UI/jour sont suffisantes pour procurer « tous les bienfaits potentiels non liés à l'ossature associés à la vitamine D. Cependant, pour que le taux de vitamine D<sub>2</sub> se maintienne constamment au-dessus de 75 nmol/litre, la prise d'au moins 1 500 à 2 000 UI/jour de vitamine D pourrait être nécessaire. »
- Les adultes ne devraient **pas** prendre plus de 4 000 UI/jour sans supervision médicale.
- Les adultes âgés de 70 ans ou plus ont besoin d'« au moins... 800 UI/jour. » Ici encore, le panel a fait valoir que des doses quotidiennes de 1 500 à 2 000 UI pourraient être nécessaires pour atteindre des niveaux de 75 nmol/litre dans le sang.
- Le panel a recommandé d'utiliser soit la vitamine D<sub>2</sub> soit la vitamine D<sub>3</sub> pour prévenir et traiter la carence.
- Les médecins qui soignent des adultes présentant potentiellement une carence en vitamine D pourraient prescrire « 50 000 UI de vitamine D<sub>2</sub> ou D<sub>3</sub> une fois par semaine pendant huit semaines ou l'équivalent quotidien de 6 000 UI de vitamine D<sub>2</sub> ou D<sub>3</sub>, », également pour huit semaines. L'objectif d'une dose si élevée est d'augmenter le taux sanguin de vitamine D jusqu'à un minimum de 75 nmol/litre en moins de huit semaines. Après cette période, une dose d'entretien de 1 500 à 2 000 UI/jour peut être utilisée.
- Populations spéciales : chez les personnes « obèses ou atteintes de syndromes de malabsorption, et celles recevant des médicaments qui nuisent au métabolisme de la vitamine D, nous suggérons une dose plus élevée (de deux à trois fois plus élevée, soit au moins 6 000 à 10 000 UI/jour) de

vitamine D pour traiter une carence en vitamine D, afin de maintenir un taux de vitamine D [dans le sang] supérieur à 75 nmol/litre, suivie d'une thérapie d'entretien de 3 000 à 6 000 UI/jour. »

- Populations spéciales – les personnes séropositives et/ou celles recevant des médicaments anticonvulsivants, des corticostéroïdes ou des antifongiques comme le kétoconazole « devraient recevoir au moins deux ou trois fois plus de vitamine D que ce qui est recommandé pour leur groupe d'âge afin de satisfaire les besoins en vitamine D de leur organisme. » Évidemment, la dose de vitamine D qui convient aux adultes atteints de l'infection au VIH varie d'une personne à l'autre, selon la concentration de vitamine D dans leur sang. Quoiqu'il en soit, les recommandations du panel servent très bien à orienter les choix des médecins qui cherchent à augmenter puis à maintenir les taux de vitamine D de leurs patients.

Bien que la vitamine D se dissolve dans les graisses, on peut la prendre avec ou sans un repas, car elle ne semble pas avoir besoin de graisses pour être absorbée.

### Préoccupations concernant la toxicité

Comme la vitamine D est liposoluble, elle est stockée dans les graisses du corps. Par conséquent, les quantités de cette vitamine peuvent s'accumuler, ce qui soulève chez certains chercheurs des préoccupations concernant son éventuelle toxicité.

Chez les adultes, une dose de 50 000 UI/jour de vitamine D risque à la longue de faire augmenter les taux sanguins de vitamine D jusqu'à plus de 374 nmol/litre. En présence d'une telle concentration, les taux de calcium et de phosphore peuvent atteindre des niveaux anormaux dans le sang aussi.

Plusieurs études d'une durée allant jusqu'à cinq mois ont permis de constater que les doses de 10 000 UI/jour de vitamine D<sub>3</sub> n'étaient pas toxiques pour les adultes.

Lors d'une étude menée chez des personnes atteintes de sclérose en plaques, la prise de 14 000 UI/jour en moyenne pendant un an n'aurait pas causé de toxicité.

Compte tenu des résultats de ces études et d'autres, le panel recommande une limite

supérieure de 10 000 UI/jour de vitamine D pour les adultes.

### RÉFÉRENCES :

1. Holick MF, Binkley NC, Hike A, et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011 Jul;96(7):1911-30.
2. Godar DE, Pope SJ, Grant WB, et al. Solar UV doses of young Americans and vitamin D<sub>3</sub> production. *Environmental Health Perspectives*. 2011 Aug 18. [Epub ahead of print]
3. Holick MF. Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2007 Jul 19;357(3):266-81.
4. Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin D status. *Acta Dermato-Venereologica*. 2011 Mar;91(2):115-24.
5. Ma Y, Zhang P, Wang F, et al. Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: A systematic review of prospective studies. *Journal of Clinical Oncology*. 2011 Aug 29. [Epub ahead of print]
6. Vieth R. Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/L (30 ng/ml). *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011 Aug;25(4):681-91.
7. Vanoirbeek E, Krishnan A, Eelen G, et al. The anti-cancer and anti-inflammatory actions of 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011 Aug;25(4):593-604.
8. Jain R, von Hurst PR, Stonehouse W, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with insulin resistance and response to vitamin D. *Metabolism*. 2011 Aug 24. [Epub ahead of print]
9. Lindelöf B, Krynitz B, Ayoubi S, et al. Previous extensive sun exposure and subsequent vitamin D production in patients with basal cell carcinoma of the skin has no protective effect on internal cancers. *European Journal of Cancer*. 2011 Jul 23. [Epub ahead of print]
10. Brunner RL, Wactawski-Wende J, Caan BJ, et al. The effect of calcium plus vitamin D on risk for invasive cancer: results of the Women's Health Initiative (WHI) calcium plus vitamin D randomized clinical trial. *Nutrition in Cancer*. 2011 Aug-Sep;63(6):827-41.
11. Brock KE, Huang WY, Fraser DR, et al. Diabetes prevalence is associated with serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D in US middle-aged Caucasian men and women: a cross-sectional analysis within the prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial. *British Journal of Nutrition*. 2011 Aug;106(3):339-44.
12. Anderson LN, Cotterchio M, Cole DE, et al. Vitamin D-related genetic variants, interactions with vitamin D exposure, and breast cancer risk among Caucasian women in Ontario. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2011 Aug;20(8):1708-17.
13. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Vitamin D endocrine system involvement in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmunity Reviews*. 2011 Aug 16. [Epub ahead of print]
14. Thiem U, Borchhardt K. Vitamin D in solid organ transplantation with special emphasis on kidney transplantation. *Vitamins and Hormones*. 2011;86:429-68.

15. Smolders J, Damoiseaux J. Vitamin D as a T-cell modulator in multiple sclerosis. *Vitamins and Hormones*. 2011;86:401-28.
16. von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient – a randomised, placebo-controlled trial. *British Journal of Nutrition*. 2010 Feb;103(4):549-55.
17. von Hurst PR, Stonehouse W, Kruger MC, et al. Vitamin D supplementation suppresses age-induced bone turnover in older women who are vitamin D deficient. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2010 Jul;121(1-2):293-6.
18. Mitri J, Dawson-Hughes B, Hu FB, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic {beta} cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2011 Aug;94(2):486-94.
19. Brown TT, McComsey GA. Association between initiation of antiretroviral therapy with efavirenz and decreases in 25-hydroxyvitamin D. *Antiviral Therapy*. 2010;15(3):425-9.
20. Haug CJ, Aukrust P, Haug E, et al. Severe deficiency of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in human immunodeficiency virus infection: association with immunological hyperactivity and only minor changes in calcium homeostasis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1998 Nov;83(11):3832-8.
21. Haug C, Müller F, Aukrust P, et al. Subnormal serum concentration of 1,25-vitamin D in human immunodeficiency virus infection: correlation with degree of immune deficiency and survival. *Journal of Infectious Diseases*. 1994 Apr;169(4):889-93.
22. Mehta S, Giovannucci E, Mugusi FM, et al. Vitamin D status of HIV-infected women and its association with HIV disease progression, anemia, and mortality. *PLoS One*. 2010 Jan 19;5(1):e8770.

### C. Vitamine D : à utiliser avec prudence dans certaines situations

Les lignes directrices de l'American Endocrine Society affirment ceci : « La supplémentation en vitamine D ne devrait pas être une préoccupation importante, *sauf* chez certaines populations qui risquent d'y être plus sensibles. » Les populations en question sont celles atteintes de maladies susceptibles de provoquer la formation de granulomes, telles les suivantes :

- sarcoïdose
- tuberculose
- infections fongiques chroniques
- lymphome

En présence de ces maladies, des cellules immunitaires appelées macrophages s'activent et produisent parfois de la vitamine D<sub>3</sub> en quantités excessives. Par conséquent, l'intestin des personnes

souffrant de ces maladies peut absorber des quantités anormalement élevées de calcium. De plus, ces maladies inflammatoires déclenchent souvent la libération dans le sang de calcium à partir des os. Les taux de calcium atteignent ainsi des niveaux supérieurs à la normale dans le sang et l'urine à mesure que l'organisme tente d'éliminer ce minéral. Selon l'AES, les taux de vitamine D et de calcium doivent être contrôlés soigneusement chez les patients atteints de ces maladies. Les excès de calcium dans le sang et l'urine ont tendance à se produire lorsque le taux de vitamine D dans le sang s'élève à plus de 75 nmol/litre.

### RÉFÉRENCES :

1. Holick MF, Binkley NC, Hike A, et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011 Jul;96(7):1911-30.
2. Sage RJ, Rao DS, Burke RR, et al. Preventing vitamin D toxicity in patients with sarcoidosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011 Apr;64(4):795-6.
3. Burke RR, Rybicki BA, Rao DS. Calcium and vitamin D in sarcoidosis: how to assess and manage. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010 Aug;31(4):474-84.

### D. Vitamine D : controverse à propos de la dose

Comme l'intérêt que suscite la vitamine D s'est beaucoup accru depuis la publication de plusieurs études à ce sujet au cours de la dernière décennie, les médecins et les patients cherchent des sources crédibles d'information afin d'orienter leurs choix de doses quotidiennes. En novembre 2010, l'Institute of Medicine (IOM), un groupe sans but lucratif affilié à la prestigieuse US National Academy of Sciences, a publié un rapport qui exprimait un point de vue très conservateur à l'égard de la vitamine D. Essentiellement, le rapport affirmait que les taux élevés de vitamine D que préconisaient beaucoup de médecins et de chercheurs n'étaient pas nécessaires. De plus, le rapport laissait croire que la plupart des adultes devraient se satisfaire d'une dose quotidienne de vitamine D entre 400 et 600 UI.

En juin 2011, l'American Endocrine Society (AES) — association regroupant 14 000 chercheurs, médecins et professionnels du domaine scientifique — a publié des lignes directrices exhaustives, fondées sur des preuves, portant spécifiquement sur l'utilisation de la vitamine D, non seulement par les personnes en santé, mais aussi par les personnes atteintes de maladies chroniques. L'analyse et les recommandations de la société font

l'objet de plusieurs sections dans ce numéro de *TraitementSida*. Si nous avons choisi de mettre l'accent sur les lignes directrices de l'AES, c'est dû partiellement au fait que la société passe régulièrement en revue la littérature sur la vitamine D et parce qu'elle tient compte des besoins spécifiques des personnes vivant avec le VIH en ce qui a trait à leur santé. De plus, comme les personnes séropositives semblent courir un risque accru d'amaigrissement osseux, l'AES aborde partiellement cette question. En outre, les recommandations de l'AES quant à la posologie font écho aux résultats obtenus par les chercheurs menant des essais cliniques auprès de personnes vivant avec le VIH, à savoir que, de façon générale, il faut des doses plus élevées que la normale pour faire augmenter les taux de vitamine D jusqu'à des niveaux associés à une bonne santé, et plus particulièrement une bonne santé osseuse. En effet, se référant à leur expérience d'un essai randomisé sur la supplémentation en vitamine D chez des enfants atteints du VIH, des chercheurs de l'Hospital for Sick Children de Toronto ont laissé entendre que des doses plus élevées que celles recommandées par l'IOM pourraient être nécessaires aux adultes et aux enfants vivant avec le VIH et, peut-être, d'autres maladies chroniques aussi.

D'ordinaire, les rapports de l'IOM sont pris très au sérieux, car ils établissent la marche à suivre dans un domaine donné, particulièrement en Amérique du Nord et ailleurs. Toutefois, au lieu d'atténuer la confusion entourant la vitamine D, le rapport de l'IOM a créé un malaise voire de l'agitation dans certains cas, ce qui est inhabituel dans le cas des rapports de l'IOM.

« L'IOM a formulé des recommandations trop définitives », a affirmé le Dr Michael Holick, chercheur et endocrinologue de la faculté de médecine de Boston University. Partisan de la médecine fondée sur des preuves, le chercheur et professeur canadien Gordon Guyatt de l'Université McMaster a pour sa part déclaré ce qui suit : « Dans le fond, les recommandations [de l'IOM] sur la vitamine D sont fondées sur des preuves de faible qualité. Je crois qu'un aveu en ce sens aurait fait disparaître beaucoup d'anxiété. »

Comme la vitamine D est associée à plusieurs problèmes de santé depuis une décennie, les « communautés médicales et scientifiques se préoccupent de savoir comment elle pourrait prévenir des maladies chroniques », a affirmé la revue scientifique *Nature*. Cette publication a

également souligné que certains médecins « recommandent des doses allant jusqu'à 6 000 UI/jour pour compenser les heures passées à l'intérieur. Cette dose est inférieure à celle qu'une personne au teint clair fabriquerait si elle passait une demi-heure sous le soleil de midi en plein été sans écran solaire. »

### **Pas pour tout le monde**

Selon *Nature*, l'IOM avait pour mandat de « fixer les taux [de vitamine D] qui protègent la plupart des gens, mais pas tous. » De plus, selon des chercheurs allemands et suisses se spécialisant dans les os, ainsi que des biostatisticiens de la Californie, l'IOM aurait fait une erreur mathématique lorsqu'il calculait le taux sanguin idéal de vitamine D pour renforcer les os. L'IOM a choisi un taux de 50 nmol/litre. Cependant, l'examen des données laisse croire qu'un taux de vitamine D de 75 nmol/litre (taux établi par l'American Endocrine Society) protégerait vraisemblablement plus de personnes.

Les membres de l'IOM restent fermes par rapport à leurs calculs, affirmant que leur méthodologie constitue « la procédure normalisée en ce qui concerne les recommandations nutritionnelles. »

### **Tension à l'égard de la toxicité**

Entre autres critiques visant le rapport de l'IOM, on déplore le fait qu'il fasse référence à un essai clinique où des femmes âgées recevant 500 000 UI de vitamine D annuellement, en une seule dose, subissaient plus de chutes et de fractures que les femmes d'âge semblable recevant un placebo. Selon *Nature*, de nombreux chercheurs ont trouvé l'étude en question « ridicule ». Voici ce qu'en a dit Edward Giovannucci, épidémiologiste nutritionnel de la faculté de santé publique de l'Université Harvard : « Personne n'absorbe 500 000 UI par jour à partir du soleil, alors pourquoi donner une telle dose en suppléments? ». Toutefois, selon JoAnn Manson, autre épidémiologiste de Harvard, l'essai clinique sur la méga-dose devrait être pris en compte relativement aux préoccupations concernant la toxicité. « Dans les trois premières semaines de l'essai, alors que les taux sériques atteignaient 100 nmol/litre ou plus, il y avait des risques accrus de chutes et de fractures. »

### **Essais cliniques à la rescousse**

Beaucoup d'essais cliniques sont en cours pour évaluer différentes doses et posologies de vitamine D (certains d'entre eux sont mentionnés plus loin dans ce numéro de *TraitementSida*). JoAnn Manson de l'Université Harvard fait partie de

l'équipe des chercheurs dirigeant une étude de cinq ans, menée auprès de 20 000 personnes, dont l'objectif consiste à évaluer l'impact de la supplémentation en vitamine D sur le cancer et les maladies cardiovasculaires.

Tous les chercheurs ne font pas preuve de patience en ce qui a trait au rythme actuel des essais cliniques sur la vitamine D. Reinhold Vieth, Ph.D., scientifique de renommée internationale se spécialisant dans la vitamine D à l'Université de Toronto, qualifié de « dérobade » (*cop-out*) la demande d'essais cliniques immenses. Il affirme qu'il existe des preuves solides que les doses élevées de vitamine D réduisent les taux de sclérose en plaques, mais un essai clinique pour le confirmer nécessiterait la collaboration de milliers de personnes et une trentaine d'années.

### Experts contre données

Dans la revue *Nature*, on laisse entendre que le panel de l'IOM « a sous-estimé la passion qui existe dans le domaine de la vitamine D. » Le Dr Clifford Rosen, membre du panel de l'IOM et membre respecté de la communauté de chercheurs se spécialisant dans les os, a résumé comme suit la controverse persistante au sujet du rapport de l'IOM :

« C'est le début d'une phase entièrement nouvelle... Autrefois, on croyait les experts; de nos jours, on dit "Montrez-nous les données". »

### RÉFÉRENCES :

1. Institute of Medicine. *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D*. 30 November 2010. Available at: [www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D.aspx](http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D.aspx)
2. Holick MF. The D-batable Institute of Medicine report: a D-lightful perspective. *Endocrine Practice*. 2011 Jan-Feb;17(1):143-9.
3. Maxmen A. Nutrition advice: the vitamin D-lemma. *Nature*. 2011 Jul 6;475(7354):23-5.
4. Holick MF, Binkley NC, Hike A, et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011 Jul;96(7):1911-30.
5. Heaney RP, Holick MF. Why the IOM's recommendations for vitamin D are deficient. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2011 Mar;26(3):455-7.
6. Kakalia S, Sochetti EB, Stephens D, et al. Vitamin D supplementation and CD4 count in children infected with Human Immunodeficiency Virus. *Journal of Pediatrics*. 2011 Aug 3. [Epub ahead of print]
7. Heaney RP. Serum 25-hydroxyvitamin D is a reliable indicator of vitamin D status. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2011 Aug;94(2):619-20.

8. Garland CF, French CB, et al. Vitamin D supplement doses and serum 25-hydroxyvitamin D in the range associated with cancer prevention. *Anticancer Research*. 2011 Feb; 31(2):607-11.

9. Pilz S, Tomaschitz A, März W, et al. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clinical Endocrinology (Oxf)*. 2011 Jun 17. [Epub ahead of print]

10. Farraye FA, Nimitphong H, Stucchi A, et al. Use of a novel vitamin D bioavailability test demonstrates that vitamin D absorption is decreased in patients with quiescent Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2011 Jan 6. [Epub ahead of print]

11. Dong Y, Stallmann-Jorgensen IS, Pollock NK, et al. A 16-week randomized clinical trial of 2000 international units daily vitamin D3 supplementation in black youth: 25-hydroxyvitamin D, adiposity, and arterial stiffness. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010 Oct;95(10):4584-91.

### E. Activation immunitaire excessive avec la vitamine D : leçons à tirer de la sclérose en plaques

L'infection au VIH cause l'activation prolongée et excessive du système immunitaire. À mesure que les cellules immunitaires interagissent avec de nombreux systèmes organiques, l'activation prolongée du système immunitaire fait en sorte que de nombreuses cellules de l'organisme libèrent des messagers chimiques qui déclenchent l'inflammation. Même si le recours à un traitement puissant contre le VIH — couramment appelé trithérapie ou multithérapie — permet de réduire beaucoup l'inflammation liée au VIH, le problème de l'activation immunitaire persiste. Certains chercheurs estiment que l'inflammation prolongée observée en présence de l'infection au VIH joue probablement un rôle dans l'apparent vieillissement accéléré des systèmes cérébral, osseux, cardiovasculaire, rénal et autres.

Les chercheurs ont testé différents composés pour déterminer leur aptitude à réduire l'inflammation causée par le VIH. Les composés les plus récents comprennent une famille de médicaments anticholestérol appelés statines, ainsi que l'huile de poisson concentré. Les essais cliniques sur la statine atorvastatine (Lipitor) n'ont donné lieu qu'à des réductions modestes de l'activation immunitaire observée chez les personnes séropositives. Et un essai clinique utilisant une faible dose d'huile de poisson n'a révélé que des changements minimes dans l'activation immunitaire chez les PVVIH. Les chercheurs envisagent donc de tester d'autres composés, tels que la vitamine D<sub>3</sub> à forte dose.

## Leçons à tirer de la SP

La sclérose en plaques (SP) se caractérise par la présence d'inflammation dans le système nerveux central, c'est-à-dire le cerveau et la moelle épinière. De plus, la couche d'isolation qui protège les fibres nerveuses se fait attaquer par les cellules T. Ces attaques causent des fuites de signaux électriques, ce qui affaiblit les influx nerveux. Par conséquent, le contrôle musculaire s'affaiblit, l'équilibre est perturbé et d'autres problèmes se produisent.

Les résultats d'expériences de laboratoire sur des cellules et des animaux portent à croire que la vitamine D<sub>3</sub> pourrait supprimer partiellement l'activité des cellules T. Comme d'autres cellules immunitaires, tels les macrophages, les cellules T sont dotées de récepteurs de la vitamine D. De plus, ces cellules peuvent convertir la vitamine D<sub>2</sub> en vitamine D<sub>3</sub>. Les fonctions d'autres cellules encore du système immunitaire, telles les cellules dendritiques, dont l'action consiste à amplifier la réponse immunitaire, peuvent s'affaiblir aussi sous l'effet de la vitamine D.

En plus de voir l'isolation protectrice de leurs nerfs attaquée, les personnes atteintes de SP présentent d'autres anomalies. Par exemple, leur système immunitaire risque de répondre anormalement à des protéines courantes présentes dans le corps et l'environnement. Des expériences de laboratoire ont montré que la vitamine D<sub>3</sub> peut atténuer ces anomalies dans les cellules extraites de personnes souffrant de SP.

Un essai clinique canadien récent a permis de constater que les doses très élevées de vitamine D<sub>3</sub> atténuent les symptômes de la SP et réduisaient l'activation excessive des cellules T. Ce résultat pourrait intéresser les chercheurs qui étudient les effets à long terme du VIH sur le système immunitaire.

## Détails de l'étude

Des chercheurs de Montréal et de Toronto ont recruté 49 volontaires qui présentaient des signes et symptômes de la sclérose en plaques. Ils les ont affectés au hasard à l'un des deux groupes suivants :

- vitamine D<sub>3</sub> (25 participants)
- groupe témoin (aucune vitamine D)

Pendant un an, on administrait un régime complexe consistant en doses croissantes de vitamine D<sub>3</sub>, soit entre 4 000 UI et 40 000 UI par jour. En moyenne, les participants du groupe vitamine D recevaient 14 000 UI/jour de

vitamine D<sub>3</sub> pendant toute la durée de l'étude. Ces mêmes participants recevaient également du calcium à raison de 1 200 mg par jour.

Les participants affectés au groupe témoin ne recevaient pas de vitamine D<sub>3</sub> de la part de l'équipe de recherche, mais ils avaient le droit de prendre jusqu'à 4 000 UI/jour de vitamine D<sub>3</sub> s'ils le voulaient.

## Résultats

Au début de l'étude, les participants des deux groupes avaient des taux de vitamine D comparables dans le sang, soit 78 nmol/litre environ.

Un an plus tard, les taux de vitamine D étaient respectivement de 83 nmol/litre et de 179 nmol/litre chez les membres du groupe témoin et les personnes recevant des doses élevées de cette vitamine.

Les cellules immunitaires des personnes atteintes de SP ont tendance à réagir anormalement à une variété de protéines dans les tests de laboratoire. Spécifiquement, chez les patients atteints de SP, les cellules immunitaires s'attaquent inutilement à des protéines qu'elles devraient laisser tranquilles. Au début de cette étude, les anomalies de ce genre étaient semblables dans les deux groupes. Toutefois, à la fin de l'étude, on constatait des réponses immunologiques plus normales aux protéines associées à la SP chez les participants recevant des doses élevées de vitamine D<sub>3</sub>. Les protéines en question constituaient près de 38 % de toutes les protéines utilisées pour évaluer les réponses immunologiques au cours de l'étude. Ainsi, ces résultats laissent croire que la prise de fortes doses de vitamine D normalisait l'activation immunitaire excessive. Ce changement était significatif du point de vue statistique, non seulement au sein du groupe recevant de la vitamine D<sub>3</sub>, mais aussi comparativement au groupe témoin.

Les chercheurs ont également constaté que, à mesure que les taux sanguins de vitamine D augmentaient, on observait une réduction mesurable de la réactivité immunologique à certaines protéines présentes dans le lait et les tissus cérébraux.

Les taux d'une molécule du sang appelée PCRhs (protéine C-réactive de haute sensibilité) augmentent lors des périodes d'inflammation et baissent lorsque l'inflammation diminue. Comme ils n'ont constaté aucun changement dans les taux de PCR durant cette étude, les chercheurs

estimaient que l'absence de changement était peut-être attribuable à la présence de taux élevés de vitamine D chez les participants.

Les chercheurs n'ont constaté aucun changement important dans les taux sanguins de protéines associées au renforcement ou à la dégradation des os. On ne devrait pas s'étonner de ce résultat, car des études précédentes avaient montré que, lorsque la concentration de vitamine D dans le sang est de 75 nmol/litre ou plus, les marqueurs ou protéines associés au métabolisme osseux ne changent généralement pas lorsqu'on prend des suppléments de vitamine D.

Une étude antérieure avait permis de constater que la prise de fortes doses de vitamine D<sub>3</sub> (20 000 UI par jour) pendant 12 semaines consécutives pouvait inciter les cellules CD4+ à accroître leur production de produits chimiques anti-inflammatoires. Cependant, aucun changement significatif n'a été constaté en ce qui a trait aux taux des produits chimiques en question durant la présente étude.

Aucune toxicité liée aux doses élevées de vitamine D<sub>3</sub> n'a été signalée.

Cette étude menée chez des patients atteints de SP a montré que les doses élevées de vitamine D sont sans danger. De plus, de telles doses de vitamine D<sub>3</sub> ont la capacité de réduire les attaques lancées par le système immunitaire contre l'organisme — on appelle ce genre d'attaques l'auto-immunité. Les résultats de la présente étude justifient la tenue de grands essais cliniques randomisés, contrôlés contre placebo, pour évaluer les doses élevées de vitamine D<sub>3</sub> dans le contexte d'autres maladies où l'activation immunitaire et l'auto-immunité jouent un rôle, telles que l'infection au VIH.

#### RÉFÉRENCES :

1. Baker JV, Neuhaus J, Duprez D, et al. Inflammation predicts changes in high-density lipoprotein particles and apolipoprotein A1 following initiation of antiretroviral therapy. 2011 Aug 19. *AIDS*. [Epub ahead of print]
2. Plaeger SF, Collins BS, Musib R, et al. Immune activation in the pathogenesis of treated chronic HIV disease: a workshop summary. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2011 Aug 19. [Epub ahead of print]
3. Spudich S, Gisslen M, Hagberg L, et al. Central nervous system immune activation characterizes primary human immunodeficiency virus 1 infection even in participants with minimal cerebrospinal fluid viral burden. *Journal of Infectious Diseases*. 2011 Sep;204(5):753-60.
4. Smolders J, Moen SM, Damoiseaux J, et al. Vitamin D in the healthy and inflamed central nervous system. *Journal of Neurological Sciences*. 2011 Aug 22. [Epub ahead of print]

5. Smolders J, Damoiseaux J. Vitamin D as a T-cell modulator in multiple sclerosis. *Vitamins and Hormones*. 2011;86:401-28.
6. Zwerina K, Baum W, Axmann R, et al. Vitamin D receptor regulates TNF-mediated arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011 Jun;70(6):1122-9.
7. Devaraj S, Yun JM, Duncan-Staley CR, et al. Low vitamin D levels correlate with the proinflammatory state in type 1 diabetic subjects with and without microvascular complications. *American Journal of Clinical Pathology*. 2011 Mar;135(3):429-33.
8. Handel AE, Disanto G, Jarvis L, et al. Seasonality of admissions with multiple sclerosis in Scotland. *European Journal of Neurology*. 2011 Aug;18(8):1109-11.
9. Correale J, Ysraelit MC, Gaitán MI. Vitamin D-mediated immune regulation in Multiple Sclerosis. *Journal of Neurological Sciences*. 2011 Jul 1. [Epub ahead of print]
10. Kimball S, Vieth R, Dosch HM, et al. Cholecalciferol plus calcium suppresses abnormal PBMC reactivity in patients with Multiple Sclerosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011 Jun 22. [Epub ahead of print]

## F. Augmentation des taux de vitamine D chez les personnes séropositives

La vitamine D n'est pas comme les autres vitamines; elle agit comme une hormone et exerce dans l'organisme des fonctions complexes qui sont mal comprises. La carence et l'insuffisance en vitamine D sont courantes chez les personnes vivant avec le VIH. Les rapports anecdotiques de médecins soignant des PVVIH et les données d'essais cliniques laissent croire qu'il n'est pas facile de faire passer les taux sanguins de vitamine D dans la zone optimale (75 nmol/litre ou plus); en fait, cela peut prendre plusieurs mois, voire jusqu'à un an, même si l'on prend des doses élevées de vitamine D (4 000 UI/jour, par exemple) sous forme de suppléments en vente libre. Des chercheurs à Los Angeles ont mené une étude de 12 semaines sur des suppléments oraux de vitamine D<sub>3</sub>. Leurs résultats laissent croire qu'il est possible d'augmenter considérablement les taux de vitamine D dans le sang à l'aide de suppléments en vente libre, mais il faut des doses très élevées, surtout dans les cas de carence préexistante.

### Détails de l'étude

Les chercheurs ont recruté 82 personnes séropositives, dont 78 hommes et quatre femmes. Tous les participants suivaient une trithérapie stable et avaient le profil moyen suivant au début de l'étude :

- âge – 48 ans
- compte de CD4+ – 552 cellules
- charge virale – moins de 200 copies/ml



Des problèmes comme une tension artérielle supérieure à la normale et un taux anormal de cholestérol dans le sang étaient courants.

Avant d'être admis à l'étude, aucun des volontaires ne prenait plus de 400 UI de vitamine D par jour. Le taux de vitamine D dans leur sang était inférieur à 50 nmol/litre, ce qui laissait soupçonner une carence.

Tous les participants ont reçu de la vitamine D<sub>3</sub> sous forme de gouttes appelées Ddrops, dont chacune contenait 2 000 UI de vitamine D. Au Canada, chaque comprimé, capsule ou goutte en vente libre peut contenir un maximum de 1 000 UI de vitamine D.

Chaque participant devait prendre 50 000 UI deux fois par semaine pendant cinq semaines consécutives. Après cette période, on a dit aux participants de réduire leur dose à 2 000 UI par jour pendant sept semaines additionnelles.

### Résultats

Dans l'ensemble, 81 % des participants ont vu leur taux de vitamine D augmenter jusqu'à 75 nmol/litre ou plus après 12 semaines de supplémentation. Dix participants (12 %) ont dévoilé qu'ils avaient de la difficulté à prendre les Ddrops conformément aux instructions.

Environ 60 % des participants prenaient de l'éfavirenz (Sustiva, Stocrin et dans l'Atripla) et 77 % d'entre eux prenaient du ténofovir (Viread et dans le Truvada et l'Atripla). L'exposition à l'éfavirenz a déjà été associée à une baisse du taux de vitamine D; en théorie, l'exposition au ténofovir pourrait avoir un effet semblable. Cependant, lors de la présente étude, l'exposition à l'éfavirenz ou au ténofovir ou à tout autre médicament anti-VIH n'a pas empêché les participants de faire augmenter leurs taux de vitamine D.

Aucun changement important ne s'est produit dans la charge virale ou le compte de CD4+ à cause de la prise de doses élevées de vitamine D. Et aucune toxicité n'a été signalée.

Les résultats de cet essai mené à Los Angeles sont rassurants à plusieurs points de vue :

- Ils confirment l'efficacité de la forme liquide populaire appelée Ddrops.
- Les taux de vitamine D des adultes séropositifs peuvent atteindre des niveaux adéquats dans le sang grâce à une supplémentation orale intensive.

- La prise de doses élevées de vitamine D n'a pas causé de toxicité à court terme.
- La vitamine D n'a pas eu d'impact négatif sur la charge virale en VIH.
- Les suppléments de vitamine D n'ont pas augmenté (ou réduit) le compte de CD4+.
- Les taux de vitamine D peuvent augmenter sous l'effet des suppléments malgré la prise de médicaments comme l'éfavirenz.

Cette équipe de recherche prévoit continuer à suivre encore les participants afin d'observer les effets à long terme de la supplémentation en vitamine D.

On ignore la meilleure dose de vitamine D qu'il faudrait prendre sous forme de suppléments pour que la concentration de cette vitamine atteigne les niveaux idéaux dans le sang, et il est probable que la dose idéale varie d'une personne à l'autre. Il reste que la présente étude semble proposer une méthode possible pour augmenter rapidement les taux de vitamine D.

Beaucoup d'essais cliniques sur la vitamine D sont prévus ou en cours aux États-Unis auprès d'une variété de populations affectées ou infectées par le VIH. En voici quelques exemples :

- une étude chez des femmes en ménopause
- une comparaison des effets de doses faibles fréquentes (entre 2 000 et 4 000 UI/jour) et ceux de doses très élevées, telles que 50 000 UI/semaine jusqu'à huit semaines
- l'AIDS Clinical Trials Group (ACTG), une association financée par le gouvernement, prévoit mener une étude pour déterminer si la vitamine D à dose élevée peut prévenir les pertes osseuses qui se produisent souvent lorsqu'une trithérapie est commencée

### RÉFÉRENCES :

1. Lake JE, Hoffman RM, Adams JS, et al. Success of a standardized 12-week vitamin D repletion regimen in HIV-infected patients. In: Program and abstracts of the *13th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Co-morbidities in HIV*, 14–16 July, 2011, Rome, Italy. Abstract P51.
2. Havens PL, Mulligan K, Hazra R, et al. Safety and efficacy of once-monthly dosing of vitamin D<sub>3</sub> (50,000 IU) in HIV-infected youth: Adolescent Trials Network Study 063. In: Program and abstracts of the *13th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Co-morbidities in HIV*, 14–16 July, 2011, Rome, Italy. Abstract 11.
3. Ross AC, Judd S, Ziegler TR, et al. Traditional risk factors overshadow HIV-related factors in predicting vitamin D deficiency in HIV-infected children and young adults. In: Program and abstracts of the *13th International Workshop on*

### **G. Rôle possible de la vitamine D contre certaines infections : tuberculose, rhume et grippe, VIH, hépatite C et vaginose bactérienne**

Des expériences de laboratoire sur des cellules du système immunitaires — les monocytes et les macrophages — ont montré que ces cellules produisent une enzyme qui convertit la vitamine D en sa forme active. Cela laisse croire que ces cellules se servent de la vitamine D dans leur lutte contre les infections et, possiblement, les tumeurs. D'autres expériences ont montré que l'exposition à la vitamine D<sub>3</sub> stimulait les macrophages de sorte à libérer de petites molécules qui s'attaquent aux microbes.

#### **Tuberculose (TB)**

Avant l'arrivée des antibiotiques puissants, les médecins encourageaient les personnes atteintes de tuberculose à s'exposer au soleil et, dans certains cas, à prendre des suppléments de vitamine D. Cependant, des essais cliniques bien conçus du 21<sup>e</sup> siècle ont montré que la prise concomitante de suppléments de vitamine D et d'antibiotiques ne causait pas d'amélioration importante des taux de survie ou de guérison des tuberculeux, comparativement aux seuls antibiotiques. Selon certains chercheurs, au lieu de faire partie du traitement de la tuberculose, les suppléments de vitamine D seraient peut-être plus utiles pour aider à prévenir l'infection. On n'a pas mené d'essais cliniques pour vérifier cette hypothèse.

#### **Rhume et grippe**

Il se trouve dans le revêtement des poumons des cellules qui produisent de grandes quantités d'enzymes capables de convertir la vitamine D en sa forme active, soit la vitamine D<sub>3</sub>. Cela laisse croire que ces cellules pourraient utiliser la vitamine D dans le cadre de leur système de défense contre les infections. En effet, lors d'expériences de laboratoire où ces cellules sont exposées à de la vitamine D<sub>3</sub>, elles produisent aussi de petites molécules qui aident à protéger les cellules contre l'infection par des virus et des bactéries.

Plusieurs essais cliniques ont donné des résultats mitigés en ce qui concerne la capacité de la vitamine D<sub>3</sub> à réduire les risques d'infections des voies respiratoires, notamment le rhume et la grippe. Il est donc difficile de tirer des conclusions claires concernant le rôle de la vitamine D dans la

prévention des infections respiratoires. La difficulté réside en partie dans les problèmes se rapportant à la variété d'études et de méthodologies utilisées.

#### **VIH**

Les études par observation ont permis de constater que les personnes séropositives ont habituellement des taux de vitamine D inférieurs à la normale dans le sang, et plusieurs d'entre elles présentent une carence. La carence en vitamine D dans le contexte de l'infection au VIH s'observe même dans les pays tropicaux ensoleillés. Les chercheurs s'expliquent mal ce problème, mais il est peut-être attribuable au fait que l'infection au VIH déclenche une inflammation persistante dans le système immunitaire. En poussant le système immunitaire à produire à l'excès des signaux chimiques associés à l'inflammation, soit des cytokines, il est possible que l'infection au VIH accélère indirectement l'action des enzymes qui convertissent la vitamine D<sub>3</sub> en des formes inactives.

La prise de grandes quantités de vitamine D sous forme de suppléments n'augmente pas la répllication du VIH chez les personnes sous trithérapie. Et les résultats de deux essais cliniques portent à croire que la vitamine D<sub>3</sub> n'a pas d'impact sur le compte de CD4+ des adultes et des enfants vivant avec le VIH.

Des études par observation de plus grande envergure ont montré que la carence en vitamine D était associée à un risque accru de mortalité chez les personnes séronégatives, notamment des suites de maladies cardiovasculaires. Une étude européenne récente menée auprès de 2 000 personnes a pour sa part souligné un lien entre un faible taux de vitamine D et une réduction de la survie de personnes vivant avec le VIH. Cette étude est décrite en détail dans *TraitementSida* 181. Comme il s'agissait d'une étude par observation, elle ne pouvait prouver que la cause de décès était un faible taux de vitamine D. Toutefois, la même équipe de chercheurs européens mène actuellement une étude d'envergure sur la supplémentation en vitamine D dans l'espoir d'améliorer les taux de survie des PVVIH. Les résultats provisoires de cette étude devraient être connus dans plusieurs années.

Des chercheurs ont constaté des associations entre un faible taux de vitamine D et le pré-diabète ou le diabète chez des PVVIH lors de plusieurs études. Il n'est pas clair cependant si la carence en vitamine D a entraîné les problèmes d'insuline et de glycémie. Des essais cliniques sont nécessaires pour éclairer la relation entre les suppléments de

vitamine D et le pré-diabète ou le diabète chez les PVVIH.

### Le virus de l'hépatite C (VHC) — effets antiviraux et autres

Des chercheurs d'Israël ont mené des expériences de laboratoire sur la vitamine D, des cellules hépatiques et le VHC. Lors de ces expériences, le fait de traiter des cellules infectées par le VHC avec de la vitamine D<sub>3</sub> a permis de réduire la production de virus, vraisemblablement en stimulant la libération d'interféron. Le traitement de ces cellules par de faibles concentrations de vitamine D<sub>3</sub> et d'interféron-alpha a également réduit la production de VHC.

Il faut souligner que les expériences de laboratoire sur des cellules et des virus ne peuvent recréer la complexité d'un organe ou d'un appareil de l'organisme. Il reste que ces expériences constituent une bonne première étape sur le chemin qui mènera à d'autres expérimentations sur la vitamine D<sub>3</sub> et les cellules infectées par le VIH. Espérons que celles-ci mèneront finalement à des essais cliniques.

À en croire les résultats d'études menées chez des personnes infectées par le VHC, celles qui présentent une carence en vitamine D seraient moins susceptibles de répondre à la thérapie anti-VHC que les personnes présentant des concentrations plus élevées de vitamine D dans le sang. De plus, la vitamine D est associée à un moindre risque de rejet à la suite d'une greffe de foie. On l'associe aussi à une réduction de l'inflammation hépatique qui s'observe en présence de l'infection au VHC. Malheureusement, comme il s'agit dans ces cas d'études par observation, on ne peut tirer de conclusions fermes à l'égard des effets de la vitamine D en ce moment. Ces résultats doivent être confirmés par des essais cliniques rigoureusement conçus, afin qu'on puisse mieux comprendre le rôle éventuel de la vitamine D contre l'infection au VHC.

### Vaginose bactérienne

Le vagin contient normalement un mélange de bactéries dont la majorité est utile et la minorité, nocive. Parfois, il se produit un déséquilibre dans les bactéries vivant dans le vagin; dans un tel cas, la proportion de bactéries nocives augmente, causant la vaginose bactérienne (VB). La VB peut causer de nombreux symptômes, dont démangeaisons, sensations de brûlure, douleur et écoulements, mais dans certains cas l'infection peut se produire sans causer de symptôme. La VB ne cause pas

habituellement de complications sérieuses, sauf dans certains cas de grossesse. Par contre, la VB peut accroître le risque de transmission du VIH et le risque de contracter des ITS.

Des études par observation ont trouvé un lien entre la VB chez les femmes séronégatives enceintes et la carence en vitamine D. Récemment, lors d'une étude menée chez 600 femmes non enceintes, des chercheurs américains ont détecté une association entre la VB et la carence en vitamine D chez des femmes séropositives. Comme c'est le cas de tant d'études sur la vitamine D, il s'agissait d'une étude par observation qui ne pouvait révéler que des associations, sans pour autant prouver que la carence en vitamine D causait la VB. De fait, les chercheurs sont généralement incertains quant à la cause de la VB, bien qu'il existe plusieurs théories. La présente étude fournit les assises nécessaires pour mener d'autres recherches plus rigoureuses pour explorer le lien entre la VB et la vitamine D, particulièrement chez les femmes séropositives.

### RÉFÉRENCES :

1. Holick MF, Binkley NC, Hike A, et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011 Jul;96(7):1911-30.
2. Kresfelder TL, Janssen R, Bont L, et al. Confirmation of an association between single nucleotide polymorphisms in the VDR gene with respiratory syncytial virus related disease in South African children. *Journal of Medical Virology*. 2011 Oct;83(10):1834-40.
3. Lagishetty V, Liu NQ, Hewison M. Vitamin D metabolism and innate immunity. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2011 Jun 1. [Epub ahead of print]
4. McMahon L, Schwartz K, Yilmaz O, et al. Vitamin D-mediated induction of innate immunity in gingival epithelial cells. *Infection and Immunity*. 2011 Jun;79(6):2250-6.
5. Selvaraj P. Vitamin D, vitamin D receptor, and cathelicidin in the treatment of tuberculosis. *Vitamins and Hormones*. 2011;86:307-25.
6. Hewison M. Antibacterial effects of vitamin D. *Nature Reviews. Endocrinology*. 2011 Jun;7(6):337-45.
7. Beard JA, Bearden A, Striker R. Vitamin D and the anti-viral state. *Journal of Clinical Virology*. 2011 Mar;50(3):194-200.
8. Shaman J, Jeon CY, Giovannucci E, et al. Shortcomings of vitamin D-based model simulations of seasonal influenza. *PLoS One*. 2011;6(6):e20743.
9. Roth DE, Soto G, Arenas F, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and response to treatment of pulmonary tuberculosis. *Journal of Infectious Diseases*. 2004 Sep 1;190(5):920-7.
10. White JH. Vitamin D as an inducer of cathelicidin antimicrobial peptide expression: past, present and future. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2010 Jul;121(1-2):234-8.

11. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006 Mar 24;311(5768):1770-3.
12. Ní Cheallaigh C, Keane J, Lavelle EC, et al. Autophagy in the immune response to tuberculosis: clinical perspectives. *Clinical and Experimental Immunology*. 2011 Jun;164(3):291-300.
13. Martineau AR, Timms PM, Bothamley GH, et al. High-dose vitamin D(3) during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2011 Jan 15;377(9761):242-50.
14. Vieth R. Vitamin D nutrient to treat TB begs the prevention question. *Lancet*. 2011 Jan 15;377(9761):189-90.
15. Handel AE, Ramagopalan SV. Tuberculosis and diabetes mellitus: Is vitamin D the missing link? *Lancet Infectious Diseases*. 2010 Sep;10(9):596.
16. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2010 Jun;39(2):365-79.
17. Talat N, Perry S, Parsonnet J, et al. Vitamin D deficiency and tuberculosis progression. *Emerging Infectious Diseases*. 2010 May;16(5):853-5.
18. Wejse C, Gomes VF, Rabna P, et al. Vitamin D as supplementary treatment for tuberculosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2009 May 1;179(9):843-50.
19. Haug CJ, Aukrust P, Haug E, et al. Severe deficiency of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in human immunodeficiency virus infection: association with immunological hyperactivity and only minor changes in calcium homeostasis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1998 Nov;83(11):3832-8.
20. Haug C, Müller F, Aukrust P, et al. Subnormal serum concentration of 1,25-vitamin D in human immunodeficiency virus infection: correlation with degree of immune deficiency and survival. *Journal of Infectious Diseases*. 1994 Apr;169(4):889-93.
21. French AL, Adeyemi OM, Agniel DM, et al. Bacterial vaginosis and vitamin D deficiency among nonpregnant HIV-infected and uninfected women in the United States. *Journal of Women's Health (Larchmt)*. 2011 Aug 29. [Epub ahead of print]
22. Vescini F, Cozzi-Lepri A, Borderi M, et al. Prevalence of hypovitaminosis D and factors associated with vitamin D deficiency and morbidity among HIV-infected patients enrolled in a large Italian cohort. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2011 Aug 4. [Epub ahead of print]
23. Mueller NJ, Fux CA, Ledergerber B, et al. High prevalence of severe vitamin D deficiency in combined antiretroviral therapy-naive and successfully treated Swiss HIV patients. *AIDS*. 2010 May 15;24(8):1127-34.
24. Kakalia S, Sochetti EB, Stephens D, et al. Vitamin D supplementation and CD4 count in children infected with Human Immunodeficiency Virus. *Journal of Pediatrics*. 2011 Aug 3. [Epub ahead of print]
25. Hammond E, McKinnon E, Glendenning P, et al. Association between 25-OH vitamin D and insulin is independent of lipotrophy in HIV. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Jun 17. [Epub ahead of print]
26. Lake JE, Adams JS. Vitamin D in HIV-infected patients. *Current HIV/AIDS Reports*. 2011 Sep;8(3):133-41.
27. Viard JP, Souberbielle JC, Kirk O, et al. Vitamin D and clinical disease progression in HIV infection: results from the EuroSIDA study. *AIDS*. 2011 Jun 19;25(10):1305-15.
28. Conrado T, Miranda-Filho Dde B, et al. Vitamin D deficiency in HIV-infected women on antiretroviral therapy living in the tropics. *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care*. 2011 Jul-Aug;10(4):239-45.
29. Adeyemi OM, Agniel D, French AL, et al. Vitamin D deficiency in HIV-infected and HIV-uninfected women in the United States. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2011 Jul 1;57(3):197-204.
30. Hensel KJ, Randis TM, Gelber SE, et al. Pregnancy-specific association of vitamin D deficiency and bacterial vaginosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011 Jan;204(1):41.e1-9.
31. Campbell GR, Spector SA. Hormonally active vitamin D3 (1alpha,25-dihydroxycholecalciferol) triggers autophagy in human macrophages that inhibits HIV-1 infection. *Journal of Biological Chemistry*. 2011 May 27;286(21):18890-902.
32. Gharakhanian S, Kotler DP. Diabetes mellitus, HIV infection, and vitamin D: time to act or time to think? *AIDS*. 2011 Feb 20;25(4):531-3.
33. Dao CN, Patel P, Overton ET, 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 U.S. general population. *Clinical Infectious Diseases*. 2011 Feb 1;52(3):396-405.
34. Szep Z, Guaraldi G, Shah SS, et al. Vitamin D deficiency is associated with type 2 diabetes mellitus in HIV infection. *AIDS*. 2011 Feb 20;25(4):525-9.
35. Fox J, Peters B, Prakash M, et al. Improvement in vitamin D deficiency following antiretroviral regime change: Results from the MONET trial. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2011 Jan;27(1):29-34.
36. Rosenvinge MM, Gedela K, Copas AJ, et al. Tenofovir-linked hyperparathyroidism is independently associated with the presence of vitamin D deficiency. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2010 Aug 15;54(5):496-9.
37. Lattuada E, Lanzafame M, Zoppini G, et al. No influence of nevirapine on vitamin D deficiency in HIV-infected patients. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2009 Aug;25(8):849-50.
38. Gal-Tanamy M, Bachmetov L, Ravid A, et al. Vitamin-D: An innate antiviral agent suppressing Hepatitis C virus in human hepatocytes. *Hepatology*. 2011 Jul 25. [Epub ahead of print]
39. Bitetto D, Fabris C, Falletti E, et al. Vitamin D deficiency and HCV chronic infection: What comes first? *Journal of Hepatology*. 2011 Feb 22. [Epub ahead of print]
40. Terrier B, Carrat F, Geri G, et al. Low 25-OH vitamin D serum levels correlate with severe fibrosis in HIV-HCV co-infected patients with chronic hepatitis. *Journal of Hepatology*. 2011 Feb 18. [Epub ahead of print]

41. Lange CM, Bojunga J, Ramos-Lopez E, et al. Vitamin D deficiency and a CYP27B1-1260 promoter polymorphism are associated with chronic hepatitis C and poor response to interferon-alfa based therapy. *Journal of Hepatology*. 2011 May;54(5):88.

## H. La vitamine D peut-elle augmenter le taux de testostérone chez les hommes?

Des chercheurs allemands ont mené une étude randomisée, contrôlée contre placebo, sur la supplémentation en vitamine D<sub>3</sub> chez des personnes en surpoids qui participaient à un programme d'amaigrissement structuré de 12 mois. Ils ont trouvé que la prise quotidienne de 3 333 UI n'avait pas d'impact sur la perte de poids. Toutefois, des baisses faibles, mais statistiquement significatives des taux de triglycérides et de la cytokine TNF-alpha se sont produites dans le sang des personnes recevant de la vitamine D<sub>3</sub>. On a également constaté une augmentation faible (+ 5 %), mais statistiquement significative des taux de mauvais cholestérol (LDL-C) chez les personnes recevant de la vitamine D<sub>3</sub>. Chose surprenante, une augmentation faible, mais statistiquement significative du taux de testostérone a été observée chez les hommes recevant de la vitamine D<sub>3</sub>.

### Détails de l'étude

Deux cents personnes séronégatives en surpoids et en bonne santé ont été recrutées pour le programme d'amaigrissement. Dans le cadre de celui-ci, les participants recevaient de l'instruction concernant la nutrition et les saines habitudes alimentaires, ainsi que des sessions hebdomadaires de counseling avec une nutritionniste pendant les six premiers mois de l'étude. La moitié des participants a reçu de la vitamine D<sub>3</sub> à raison de 3 333 UI par jour pendant 12 mois consécutifs; l'autre moitié a reçu un placebo. Des évaluations de laboratoire exhaustives ont été effectuées pour mesurer les taux de testostérone chez un sous-groupe de 54 hommes, dont 31 recevaient de la vitamine D et 23, le placebo. Notre rapport porte spécifiquement sur ces 54 hommes.

L'âge moyen des hommes était de 48 ans et la moitié d'entre eux fumaient du tabac. Avant la randomisation, les taux de vitamine D, soit 30 nmol/litre environ, laissaient soupçonner des carences.

## Résultats

En moyenne, les hommes ont perdu 6 kg sur une période d'un an.

Chez les hommes recevant de la vitamine D, les taux de celle-ci ont augmenté jusqu'à 86 nmol/litre.

Avant de présenter d'autres résultats concernant la testostérone, il faut fournir quelques renseignements de base.

### À propos de la testostérone

Chez les hommes adultes, la testostérone est fabriquée majoritairement (95 %) par les testicules, à raison de 3 mg à 10 mg par jour. Le reste est produit par les glandes surrénales.

Dans le sang, la testostérone se lie à deux protéines :

- globuline liant l'hormone sexuelle (SHBG)
- albumine

En théorie, seule la testostérone qui s'est libérée de ces protéines peut être utilisée par les tissus. Aux fins des tests de laboratoire, on appelle cette testostérone non liée la testostérone « libre ».

### Évaluations de la testostérone

Les résultats des analyses sanguines de la testostérone s'expriment généralement comme suit :

- testostérone totale – inclut la testostérone liée aux protéines sanguines et la testostérone libre
- testostérone libre – peut être mesurée directement ou calculée par des équations tenant compte du taux de testostérone totale et les concentrations de SHBG et d'albumine
- testostérone biodisponible – inclut la testostérone libre et la testostérone liée faiblement à l'albumine

Les valeurs de référence pour la testostérone varient selon le laboratoire, et les taux de cette hormone ont tendance à baisser avec l'âge.

Les taux de testostérone diminuent souvent aussi en présence d'infections chroniques comme le VIH et d'affections inflammatoires comme le cancer et les maladies rénales ou pulmonaires graves. Certains médicaments et substances peuvent également causer une baisse du taux de cholestérol, y compris les suivants :

- consommation excessive et chronique d'alcool
- chimiothérapie

- kétoconazole (Nizoral)
- marijuana
- spironolactone (Aldactone)

### Résultats — Testostérone et vitamine D

Lors d'évaluations différentes, les participants recevant de la vitamine D ont connu des augmentations faibles, mais statistiquement significatives de leurs taux de testostérone, comparativement aux hommes sous placebo. À titre d'exemple, mentionnons des augmentations de 3 nmol/litre à 13,4 nmol/litre des taux de testostérone totale après 12 mois. Des tendances semblables ont été observées en ce qui a trait à la testostérone libre et à la testostérone biodisponible.

### Pourquoi cette augmentation?

Plusieurs résultats de recherche laissent croire que la vitamine D aurait joué un rôle dans l'augmentation des taux de testostérone durant cette étude. Il est important de tenir compte de ces résultats, car cette étude avait pour objectif principal d'évaluer la perte de poids et **non** les changements dans les taux de testostérone. De plus, le nombre d'hommes figurant dans cette sous-étude était relativement faible. Voici quelques trouvailles de la recherche qui pourraient étayer les résultats de cette étude en ce qui concerne la vitamine D :

- Lors d'expériences sur des souris, celles qui n'ont pas de récepteurs de la vitamine D ont des taux de testostérone inférieurs à la normale.
- Les testicules sont dotés de récepteurs de la vitamine D, ce qui laisse croire que cette vitamine y joue un rôle quelconque.
- Lors d'une étude transversale menée chez des humains, on a découvert un lien entre les taux de vitamine D dans le sang et les taux de testostérone dans le sang.

L'ensemble de ces résultats de recherches antérieures et ceux de la présente étude allemande portent à croire que la vitamine D pourrait avoir un impact modeste sur les taux de testostérone chez les hommes. Compte tenu des bémols déjà mentionnés, les résultats de la présente étude ne peuvent être considérés comme définitifs, mais seulement comme des possibilités. De plus, comme les chercheurs n'ont pas évalué de facteurs influencés par la testostérone, tels que la pulsion sexuelle, l'humeur ou la force musculaire, la

signification clinique des changements dans les taux de testostérone n'est pas claire.

Il reste que les résultats de la présente étude sont intrigants et doivent être confirmés par un essai clinique randomisé de grande envergure.

### RÉFÉRENCES :

1. Zanatta L, Zamoner A, Zanatta AP, et al. Nongenomic and genomic effects of 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> in rat testis. *Life Sciences*. 2011 Apr 30. [Epub ahead of print]
2. Foresta C, Strapazzon G, De Toni L, et al. Bone mineral density and testicular failure: evidence for a role of vitamin D 25-hydroxylase in human testis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011 Apr;96(4):E646-52.
3. Zittermann A, Frisch S, Berthold HK, et al. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2009 May;89(5):1321-7.
4. Pilz S, Frisch S, Koertke H, et al. Effect of vitamin D supplementation on testosterone levels in men. *Hormone and Metabolic Research*. 2011 Mar;43(3):223-5.

## I. Statines et vitamine D : une relation inusitée

Les médecins prescrivent souvent des médicaments appelés statines pour réduire les taux de cholestérol de leurs patients atteints du VIH. De façon générale, lorsque ces médicaments sont utilisés comme il faut chez les bonnes personnes, les statines sont sans danger, bien qu'elles puissent influencer les concentrations d'autres médicaments. Chez une minorité des personnes sous statines, des problèmes peuvent se produire, notamment la faiblesse et la douleur musculaire. Les statines possèdent également une activité anti-inflammatoire, ce qui pourrait aider ces médicaments à prévenir les crises cardiaques.

Des études par observation ont permis de constater des associations entre un faible taux de vitamine D dans le sang et une augmentation des risques de complications cardiovasculaires, dont la maladie artérielle périphérique et la crise cardiaque. Toutefois, à cause de leurs limitations inhérentes, les études par observation ne peuvent prouver que les faibles taux de vitamine D causent la maladie artérielle périphérique, les crises cardiaques ou d'autres complications apparentées. Il reste que le potentiel de la vitamine D dans la sphère de la santé cardiovasculaire intrigue encore certains

chercheurs, peut-être pour les raisons suivantes, entre autres :

- Les cellules du revêtement des vaisseaux sanguins sont dotées de récepteurs de la vitamine D. L'exposition à cette vitamine aide à limiter l'épaississement de ce revêtement. Un tel épaississement empêcherait le flux sanguin.
- Des expériences de laboratoire ont montré que la vitamine D peut aider à réduire l'inflammation. Rappelons que d'autres études portent à croire que l'inflammation joue un rôle dans l'accélération des maladies cardiovasculaires.
- La vitamine D peut aider à réduire très modestement la tension artérielle.

Les chercheurs de plusieurs pays ont mené des expériences avec des statines afin d'en évaluer l'impact sur les taux de vitamine D chez les personnes séronégatives. Leurs résultats laissent croire ce qui suit :

- La rosuvastatine (Crestor) peut augmenter de trois fois les taux de vitamine D dans le sang.
- L'atorvastatine (Lipitor) peut avoir sur la vitamine D un effet semblable à celui de la rosuvastatine.
- D'autres statines, telles que la lovastatine (Mevacor) et la simvastatine (Zocor), peuvent également augmenter la concentration de vitamine D dans le sang.
- Contrairement aux statines mentionnées ci-dessus, la fluvastatine (Lescol) ne semble pas augmenter les taux de vitamine D.

Des études de faible envergure ont permis de constater que les suppléments de vitamine D<sub>3</sub> (800 UI/jour) pouvaient réduire les taux d'atorvastatine d'environ 10 %, ainsi que celui des produits chimiques qui apparaissent dans l'organisme lorsque ce médicament se dégrade. Cependant, malgré la baisse du taux d'atorvastatine, la combinaison de celle-ci et de la vitamine D a semblé accroître l'activité anticholestérol davantage que l'une ou l'autre de ces substances toute seule.

En général, les études explorant l'impact des statines sur la vitamine D sont petites. Des essais cliniques plus grands et plus rigoureux seront nécessaires pour éclairer les façons complexes dont les statines et la vitamine D influenceraient mutuellement leurs propriétés et leurs actions.

#### RÉFÉRENCES :

1. Giannarelli C, Klein RS, Badimon JJ. Cardiovascular implications of HIV-induced dyslipidemia. *Atherosclerosis*. 2011 Jun 13. [Epub ahead of print]
2. Grimes DS. Are statins analogues of vitamin D? *Lancet*. 2006 Jul 1;368(9529):83-6.
3. Gupta A, Thompson PD. The relationship of vitamin D deficiency to statin myopathy. *Atherosclerosis*. 2011 Mar;215(1):23-9.
4. Sathyapalan T, Shepherd J, Arnett C, et al. Atorvastatin increases 25-hydroxy vitamin D concentrations in patients with polycystic ovary syndrome. *Clinical Chemistry*. 2010 Nov;56(11):1696-700.
5. Ertugrul DT, Yavuz B, Cil H, et al. STATIN-D Study: Comparison of the influences of Rosuvastatin and Fluvastatin treatment on the levels of 25 Hydroxyvitamin D. *Cardiovascular Therapeutics*. 2011Apr;29(2):146-152.
6. Yavuz B, Ertugrul DT, Cil H, et al. Increased levels of 25 hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D after rosuvastatin treatment: a novel pleiotropic effect of statins? *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2009 Aug;23(4):295-9.
7. Pérez-Castrillón JL, Vega G, Abad L, et al. Effects of atorvastatin on vitamin D levels in patients with acute ischemic heart disease. *American Journal of Cardiology*. 2007 Apr 1; 99(7):903-5.
8. Pérez-Castrillón JL, Abad L, Vega G, et al. Effect of atorvastatin on bone mineral density in patients with acute coronary syndrome. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2008 Mar-Apr;12(2):83-8.

### Déni de responsabilité

Toute décision concernant un traitement médical particulier devrait toujours se prendre en consultation avec un professionnel ou une professionnelle de la santé qualifié(e) qui a une expérience des maladies liées au VIH et à l'hépatite C et des traitements en question.

CATIE (Le Réseau canadien d'info-traitements sida) fournit, de bonne foi, des ressources d'information aux personnes vivant avec le VIH et/ou l'hépatite C qui, en collaboration avec leurs prestataires de soins, désirent prendre en mains leurs soins de santé. Les renseignements produits ou diffusés par CATIE ne doivent toutefois pas être considérés comme des conseils médicaux. Nous ne recommandons ni appuyons aucun traitement en particulier et nous encourageons nos clients à consulter autant de ressources que possible. Nous encourageons vivement nos clients à consulter un professionnel ou une professionnelle de la santé qualifié(e) avant de prendre toute décision d'ordre médical ou d'utiliser un traitement, quel qu'il soit.

Nous ne pouvons garantir l'exactitude ou l'intégralité des renseignements publiés ou diffusés par CATIE, ni de ceux auxquels CATIE permet l'accès. Toute personne mettant en application ces renseignements le fait à ses propres risques. Ni CATIE, ni l'Agence de santé publique du Canada, ni le Ministère de la Santé et des Soins de longue durée de l'Ontario, ni leurs personnels, directeurs, agents ou bénévoles n'assument aucune responsabilité des dommages susceptibles de résulter de l'usage de ces renseignements. Les opinions exprimées dans le présent document ou dans tout document publié ou diffusé par CATIE, ou auquel CATIE permet l'accès, sont celles des auteurs et ne reflètent pas les politiques ou les opinions de CATIE ou les points de vue de l'Agence de Santé publique du Canada ou du Ministère de la Santé et des Soins de longue durée ontarien.

De l'information sur l'usage plus sécuritaire de substances psychotropes est offerte comme service de santé publique pour aider les personnes à prendre de meilleures décisions de santé et ainsi réduire la propagation de l'hépatite C et du VIH. L'intention de cette information n'est pas d'encourager ni de promouvoir l'utilisation ou la possession de substances illicites.

### La reproduction de ce document

Ce document est protégé par le droit d'auteur. Il peut être réimprimé et distribué à des fins non commerciales sans permission, mais toute modification de son contenu doit être autorisée. Le message suivant doit apparaître sur toute réimpression de ce document : *Ces renseignements ont été fournis par CATIE (le Réseau canadien d'info-traitements sida). Pour plus d'information, appelez CATIE au 1.800.263.1638.*

### Crédits

<i>Auteur</i>	<b>Sean Hosein</b>
<i>Révision</i>	<b>RonniLyn Pustil</b>
<i>Traduction</i>	<b>Alain Boutilier</b>

© CATIE, vol. 23, n°4  
juin 2011

Numéro de catalogue du Centre de distribution de CATIE  
ATI-60193F  
(also available in English, ATI-60193E)

La production de cette revue a été rendue possible grâce à une contribution financière de l'Agence de la santé publique du Canada.

### Que fait CATIE ?

CATIE, la source canadienne de renseignements sur le VIH et l'hépatite C, s'est engagé à améliorer la santé et la qualité de vie des Canadiens qui vivent avec le VIH/sida. CATIE sert les personnes vivant avec le VIH/sida, de même que les organisations et les gens qui leur viennent en aide, en leur donnant accès à de l'information sur le traitement exacte, impartiale et récente. CATIE fournit de l'information par le biais d'un site Web complet, d'un service téléphonique bilingue sans frais, de publications électroniques et imprimées, d'une bibliothèque nationale de référence et d'ateliers tenus dans le cadre de conférences partout au Canada.

### Les publications de CATIE

**TraitementSida**—une publication scientifique vedette de CATIE traitant des récentes percées de la recherche et des traitements VIH/sida (8 numéros par an). Abonnez-vous à *TraitementSida* et recevez automatiquement un courriel vous avisant dès qu'un nouveau numéro est disponible en ligne. Pour vous abonner cliquez sur [www.catie.ca/ mailing.nsf/Subscribef](http://www.catie.ca/ mailing.nsf/Subscribef) ou contactez CATIE à 1-800-263-1638 pour recevoir votre abonnement par la poste.

**Un guide pratique du traitement antirétroviral**—Cet ouvrage présente les dernières connaissances en matière de traitement, ainsi qu'une description du virus et du système immunitaire, des stades de l'infection au VIH, des tests utilisés pour évaluer l'état de santé et des médicaments anti-VIH.

**Un guide pratique des effets secondaires des médicaments anti-VIH**—Cet ouvrage fait le point sur les effets secondaires des traitements. En plus de décrire une gamme de problèmes allant de la perte de l'appétit aux troubles sexuels, le guide offre des conseils pour combattre et prévenir les effets secondaires.

*Également dans la série de guides pratiques :*

- **Un guide pratique de la nutrition**
- **Un guide pratique des thérapies complémentaires**
- **Un guide pratique des plantes médicinales**

**Vision positive**—Santé holistique, informations et perspectives à l'intention des PVVIH/sida.

**Feuillets d'information et suppléments alimentaires** Ces documents offrent un aperçu concis des troubles, des symptômes, des médicaments, des effets secondaires, des thérapies complémentaires, des vitamines et des plantes médicinales, entres autres.

**pré\*fix**—Un guide sur la réduction des méfaits à l'intention des consommateurs de drogues séropositifs.

### Communiquez avec nous

par courrier électronique : [info@catie.ca](mailto:info@catie.ca)  
via le Web : [www.catie.ca](http://www.catie.ca)  
par téléphone : 416.203.7122  
(sans frais) 1.800.263.1638  
par télécopieur : 416.203.8284  
par la poste : 555, rue Richmond Ouest,  
bureau 505  
Toronto (Ontario) M5V 3B1  
Canada