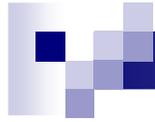


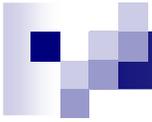
Actualités sur la vitamine D

Erick Legrand
CHU et Université, Angers



De nombreuses études épidémiologiques montrent qu'une carence en vitamine D est associée avec

- Le risque de chute et de fracture**
- La mortalité générale**
- Le risque de survenue de certains cancers**
- Le risque de survenue de certaines maladies inflammatoires ou auto-immunes (DID, SEP)**
- Le risque d'IDM et de syndrome métabolique**



Concentration sérique de la Vitamine D

Individu

Génétique

7-DHC réductase, 25 OH ase, 24 OH ase

Age, sexe, IMC, phototype

Mode de vie

Alimentation, Tabac

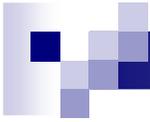
Vêtements, Activités

extérieures, Sport

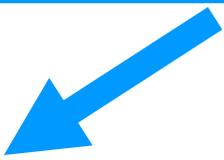
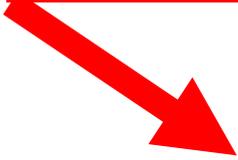
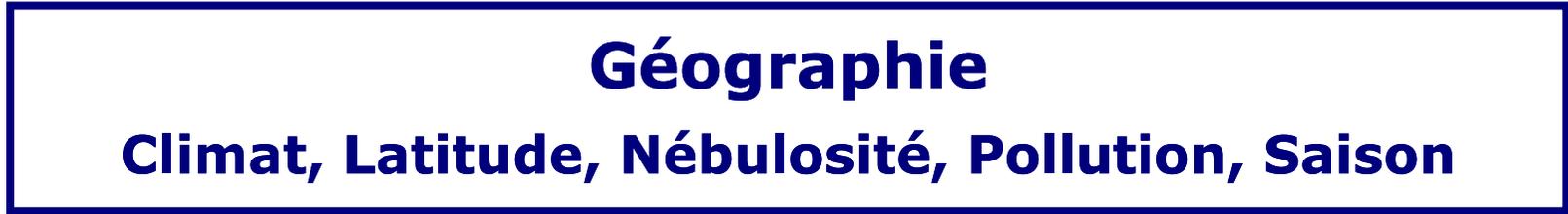
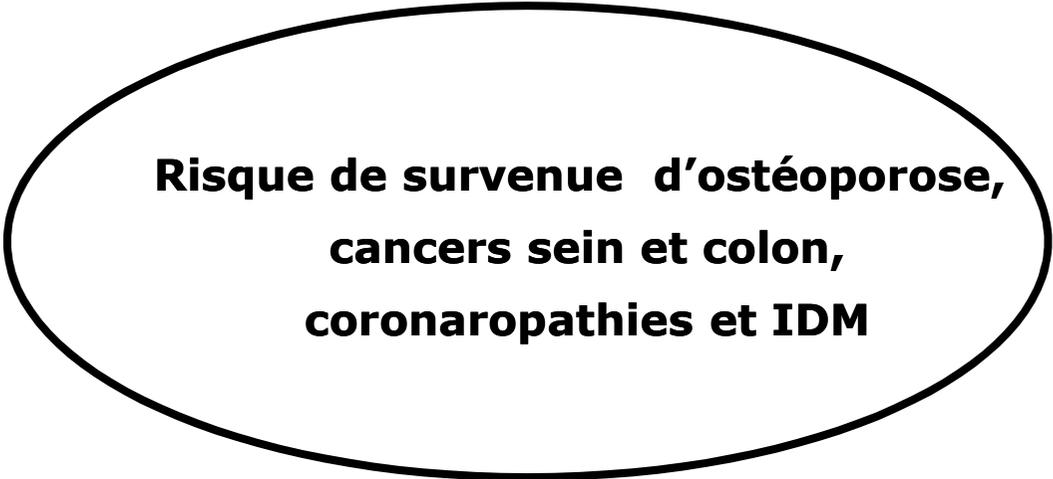
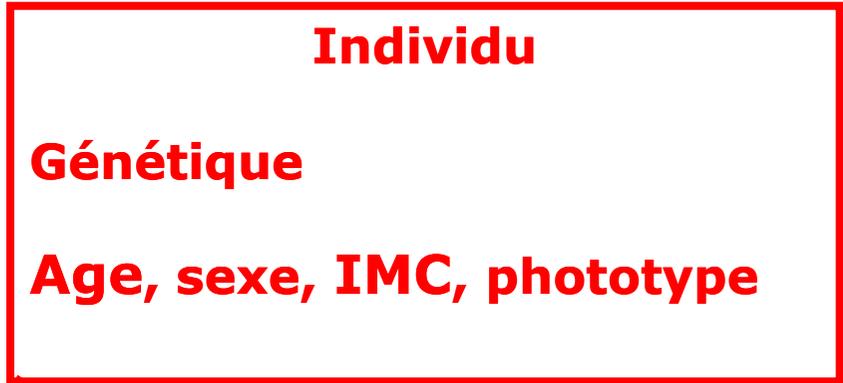
Concentration sérique
de la Vitamine D

Géographie

Climat, Latitude, Nébulosité, Pollution, Saison



Risque de survenue des grandes pathologies : ostéoporose, cancers sein et colon, syndrome métabolique, coronaropathies et IDM





Les individus qui ont, dans une population donnée (par ex 1000 femmes de 45 à 65 ans), ont les concentrations sériques de Vitamine D les plus élevées sont

- ❖ les plus jeunes +++**
- ❖ les plus minces +++**
- ❖ les plus sportives +++**
- ❖ les non fumeuses**
- ❖ et celles qui consomment du poisson**

→ avec un risque plus faible de pathologie osseuses, tumorale, cardiovasculaire



Deux hypothèses, qui ne s'excluent pas...

1- La 25 OH vitamine D circulante n'est qu'un simple marqueur de l'état de santé général.

2- La 25 OH vitamine D exerce, par elle-même, des effets protecteurs (quand la concentration est élevée) ou des effets délétères (quand elle est basse).

Pour départager ces deux théories, il faut réaliser des essais thérapeutiques randomisés avec de grand effectifs dans des populations carencées....



Influence of Vitamin D Status and Vitamin D3 Supplementation on Genome Wide Expression of White Blood Cells: A Randomized Double-Blind Clinical Trial

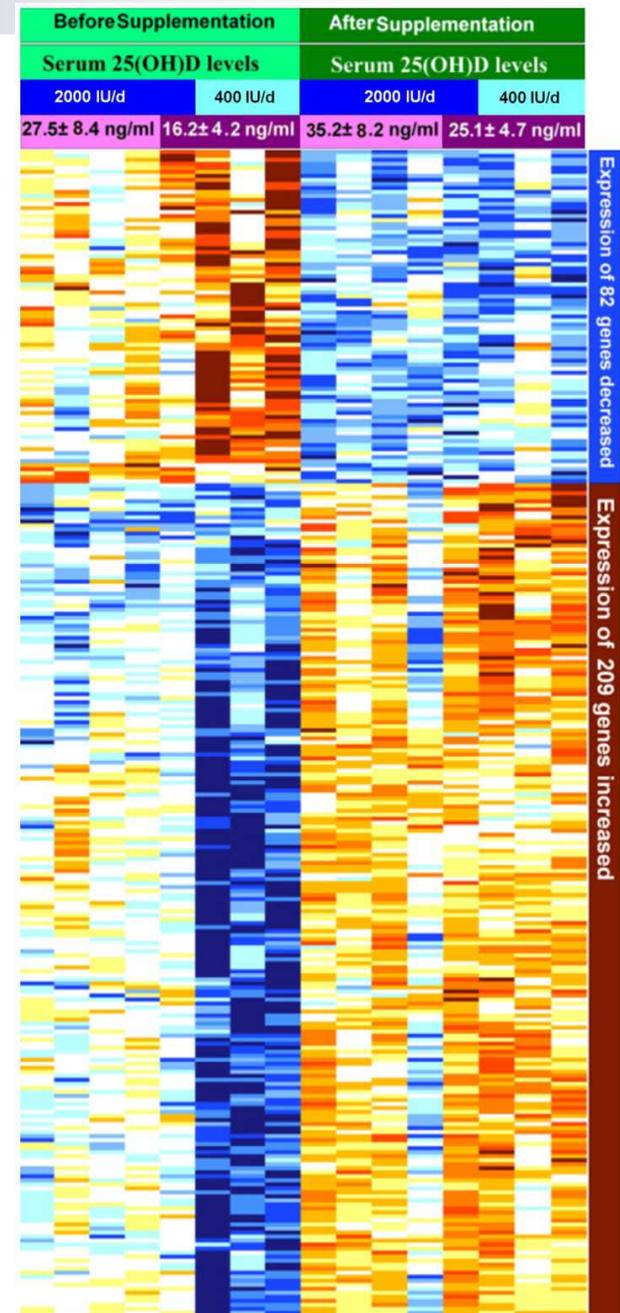
Etude pilote 8 patients

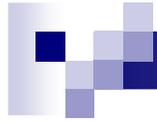
- 3 reçoivent 400 UI de vitamine D, 8 semaines**
- 5 reçoivent 2000 UI de vitamine D, 8 semaines**
- Etude de l'ensemble du génome par des puces à ADN**
- Comparaison entre les sujets carencés ou non à baseline**
- Comparaison avant et après traitement**

**Influence of Vitamin D Status and Vitamin D3 Supplementation on
Genome Wide Expression of White Blood Cells: A Randomized
Double-Blind Clinical Trial**

- **La Vit D modifie l'expression de 291 gènes**
- **L'expression de 66 gènes est différente a baseline entre les sujets carencés ou non**
- **Elle devient identique après traitement**
- **17 nouveau gènes identifiés, répondant à la vitamine D impliqués dans les fonctions immunes, la réponse au stress et la réparation de l'ADN**

Hossein-Nezhad, PLoS One, 2013



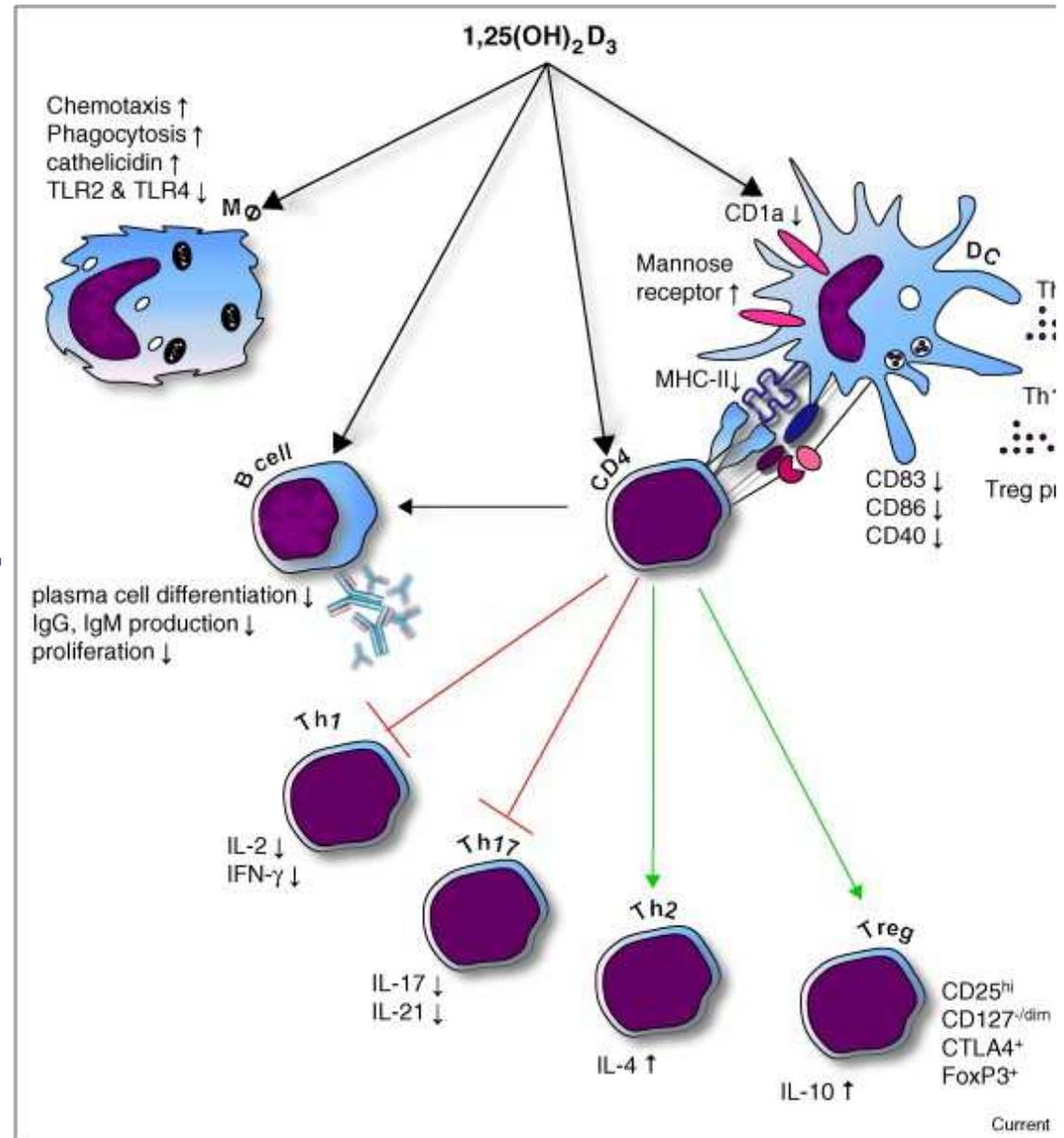


Vitamine D et Maladies inflammatoires

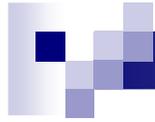
Vitamine D et Immunité Adaptative

La 1-25 OH Vitamine D

- **inhibe la différenciation des cellules dendritiques myéloïdes**
- **les rend immatures et tolérogènes**
- **inhibition des Th1 et Th17**
- **induction des T rég/Th2**



Baeke F et al.
*Current opinion
in pharmacology* 2010

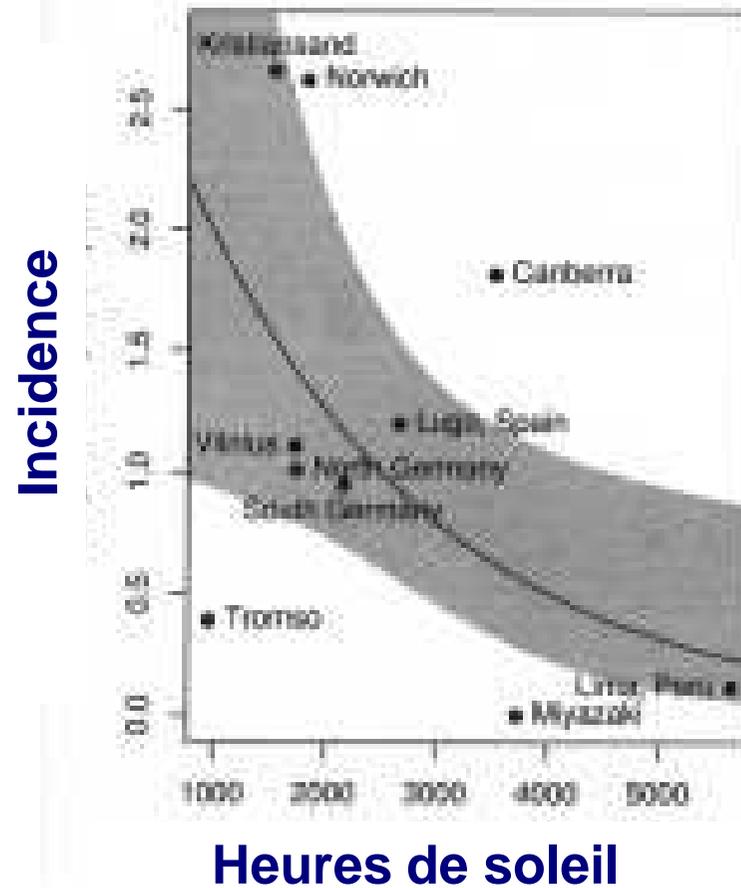


La carence en Vitamine D est fréquente au cours des myopathies inflammatoires

- **149 patients**
- **290 témoins appariés pour le sexe, le mois de prélèvement**
- **La 25 OH Vit D est plus basse (m = 39 vs 69 nmol/l)**
- **65% des patients ont une carence en vitamine D (< 25 nmol/l) vs 21% des témoins**

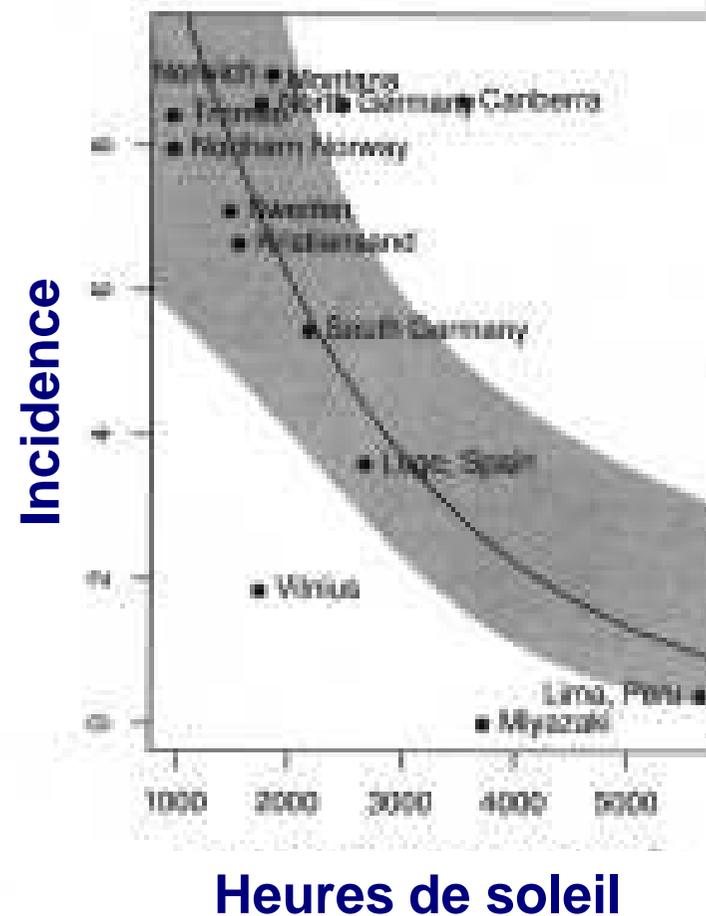
Les vascularites systémiques sont plus fréquentes si l'ensoleillement est plus faible

Churg Strauss



Les vascularites systémiques sont plus fréquentes si l'ensoleillement est plus faible

Wegener





Polyarthrite Rhumatoïde

Les résultats des études, imparfaites sur le plan méthodologiques, sont discordantes

Il n'existe pas de preuves convaincantes que le déficit en Vitamine D influence

- Le risque de survenue,**
- L'évolution inflammatoire**
- La gravité de la PR**



Vitamine D, lipides et Sd métabolique au cours de la PR

- **499 patients avec une PR**
- **Participant à une étude sur le Golimumab**
- **La 25 OH Vit D est corrélée négativement
avec les LDL et les TG**
- **La carence en vitamine D est associée avec**
 - **la dyslipidémie (RR : 1.7)**
 - **le Sd métabolique (RR : 3.4)**

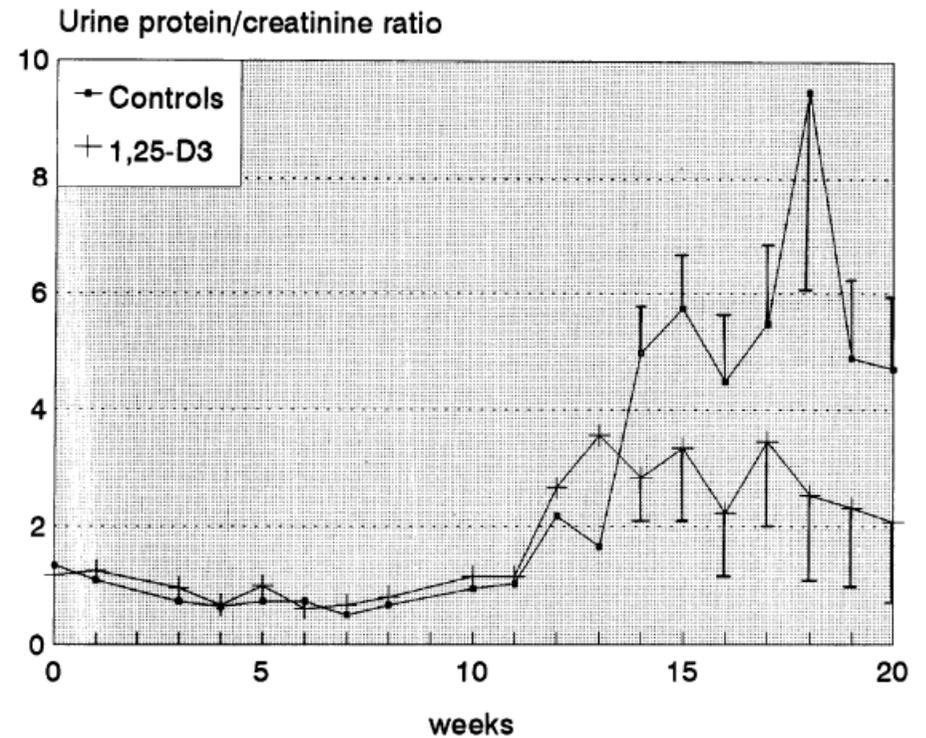
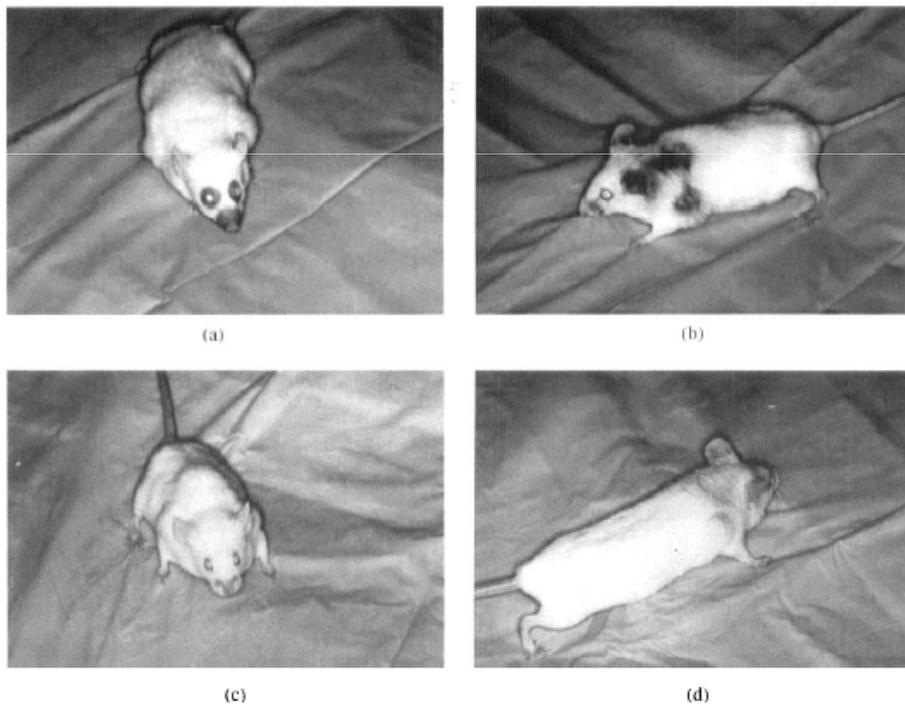


L'évaluation de l'activité de la PR peut être faussée par la carence en vitamine D

- **176 patients, évaluation du DAS 28**
- **Mesure de la 25OH Vit D**
- **Pas de corrélation entre les éléments objectifs du DAS**
- **Mais, corrélation négative entre la Vit D et l'évaluation du patient (r 0.25, p 0.013)**
- **Plus la vit D est basse, plus le DAS 28 est « élevé » en raison d'une modification par le patient de la perception de des douleurs et de la maladie**

Modèle murin de lupus érythémateux disséminé MRL/1

L'administration de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ prévient le développement des lésions cutanées et réduit la protéinurie



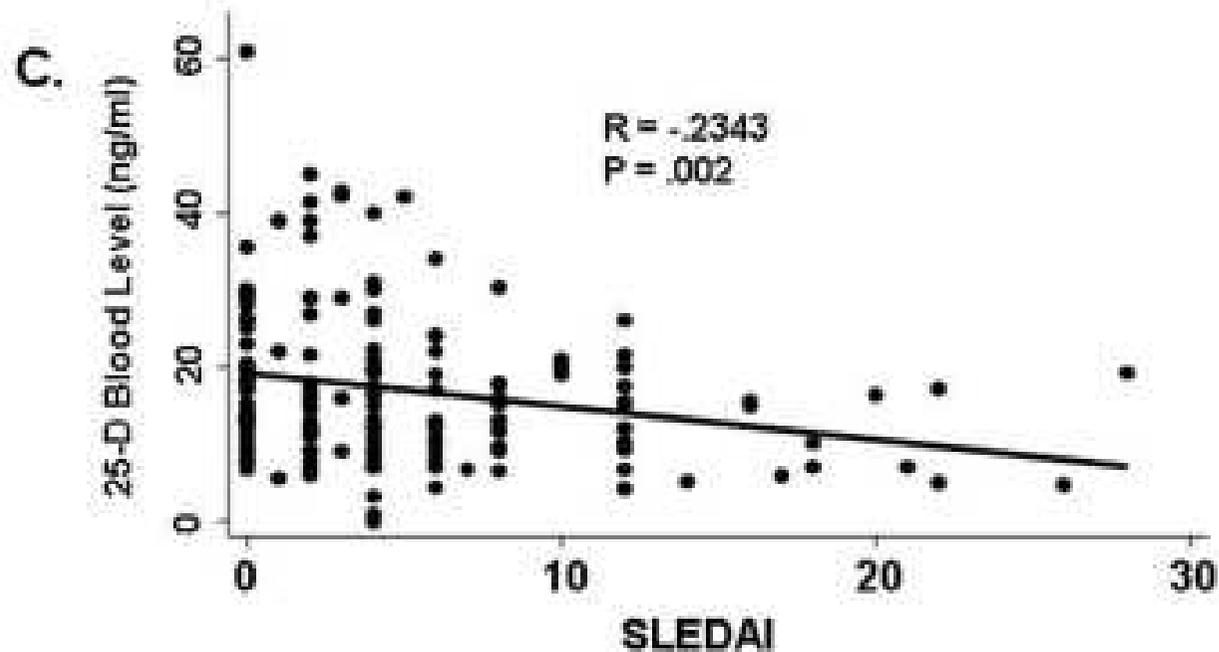
Lemire JM et al. *Autoimmunity* 1992

Ben-Zvi I et al. *PLoS One* 2010

198 patients lupiques

La carence en vitamine D est fréquente au cours du LED
→ 40 à 60% des patients < 25 nmol

Elle influe sur l'activité de la maladie

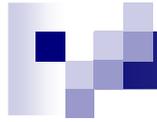




La vitamine D pour améliorer le LED?

Abou-Raya, A J Rheumatol 2013

- 267 patients lupiques : Randomisation (2/1) : Vit D 2000 UI/ Placebo
- Baseline
 - 25 OH Vit D moyenne : 19.8 ng (LED) versus 28.7 ng (témoins)
 - 69% des Lupus sont < 75 nmol, 39% sont < 25 nmol
- Après un an, dans le groupe traité, amélioration de
 - ❖ la 25 OH VitD (38 ng)
 - ❖ du score SLEDAI (4.9→3.2)
 - ❖ des paramètres biologiques : C4, anti SM, anti DNA, fibrinogène, plusieurs cytokines.



Vitamine D et Cancers



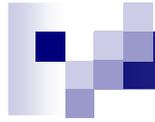
Des données expérimentales solides

La vitamine D inhibe la prolifération des cellules en les bloquant en phase G1, en activant la synthèse des protéines p21 et p 27

Elle module la production de certains proto-oncogènes et favorise l'apoptose de certaines cellules cancéreuses en bloquant la protéine Bcl-2

Elle favorise la différenciation des cellules tumorales, réduit l'angiogénèse et le risque de dissémination métastatique..

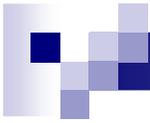
**Ooi LL, Cancer Res. 2010;70:1835-44.
Bouillon R, J Bone Miner Res. 2008;23:974-9.**



Absence de lien démontré entre la concentration sérique de 25OH vitamine D et

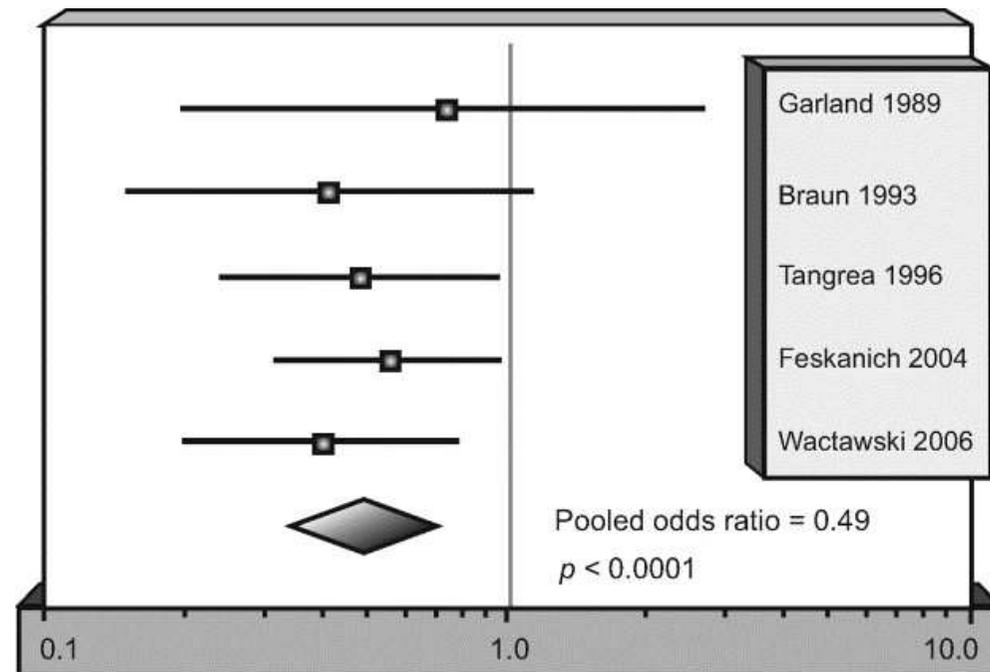
- Le risque de survenue de cancer de prostate**
- Le risque de survenue du cancer du pancréas**

- Le risque de rechute du cancer de la prostate traité**



International Agency for Research on Cancer Working group on Vitamin D and Cancer. Lyon 2008

**Il existe un lien
entre une faible
concentration
en 25 OH Vit D
et le risque de
cancer colique**





Fedirko, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2012

Cohorte EPIC, 52000 participants, 23 centres
Recueil de données personnelles + prélèvements
biologiques

1202 patients avec un cancer colique

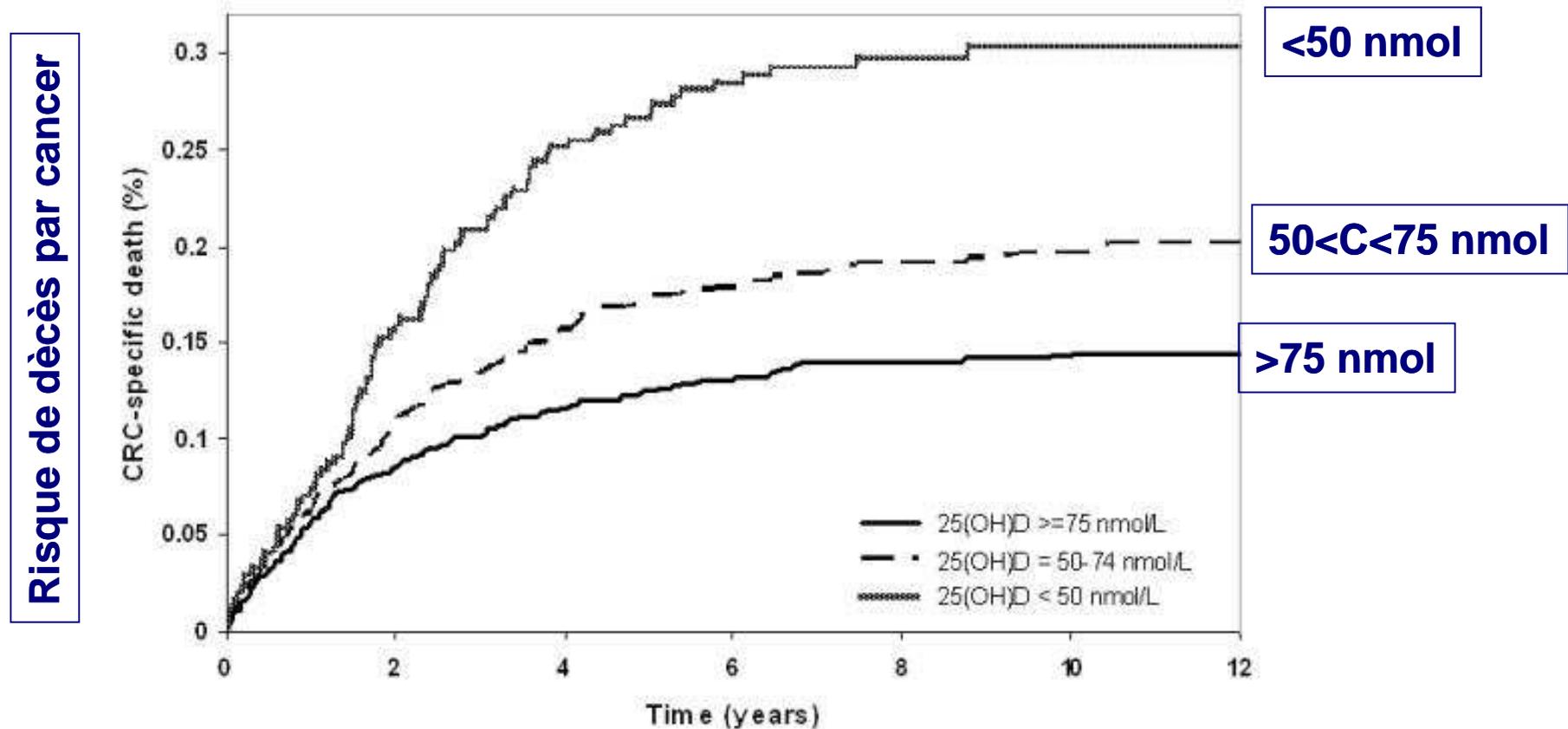
Suivi moyen 6 ans

Survenue de 541 décès

dont 444 liés au cancer colique

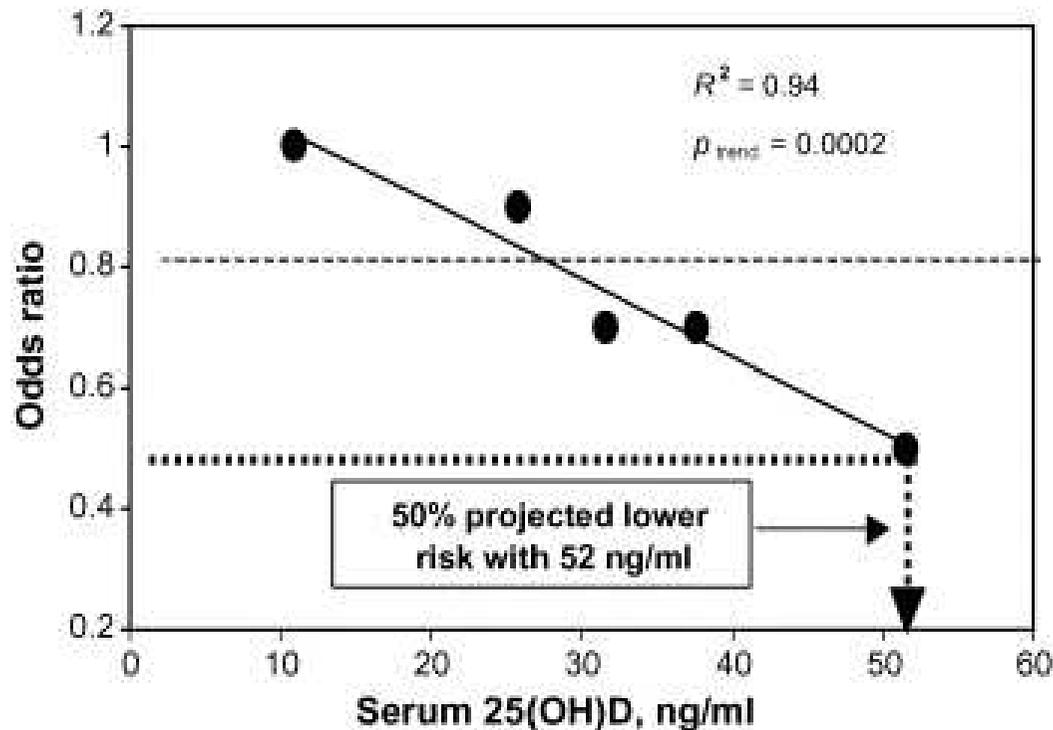
Analyse de la survie en fonction de la concentration
sérique de vit D, obtenue avant le diagnostic

Une concentration élevée de vitamine D est associée à un meilleur pronostic du cancer colique



Les patients situés dans le quintile supérieur de vit D (>76.8 nmol) ont un risque de décès par cancer diminué de 30%

Le risque de cancer du sein pourrait décroître avec l'élévation de la concentration sérique de la 25 OH Vitamine D



L'administration de 2000 UI de 25OH Vitamine D par jour réduirait de 66000 le nombre de cancer du sein / an aux USA

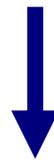


**Le risque de rechute du cancer du sein diminue si la 25
OH Vit D >75 nmol/l**
B Bouvard, soumis JCO

462 patientes avec un cancer du sein RE+

Traitement classique + anti aromatases

Suivi pendant 5 ans



**58 rechutes (46 métastases)
34 décès par cancer du sein**

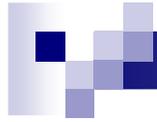
Risque de rechute du cancer du sein et 25 OH Vit D sérique

	< 25nmol/L		25-50 nmol/L		50-74 nmol/L		≥ 75 nmol/L
Nombre (%)	55 (11.9)	p	246 (53.2)	p	101 (21.9)	p	60 (13)
Décès	13 (23.6)	0.01	38 (15.4)	0.06	11 (10.9)	0.07	2 (3.3)
Rechute	8 (14.5)	0.03	34 (13.8)	0.01	14 (13.9)	0.02	2 (3.3)

Après ajustement pour l'âge, l'IMC, la taille tumorale, le statut des GGs, le grade tumoral, la chimiothérapie....

le risque de rechute est divisé par 4 si Vit D > 75 nmol/l

et par 2 si la PTH est < 35



Vitamine D et Fibromyalgie



Vitamine D et fibromyalgie

- **205 patients**
- **205 témoins appariés pour le sexe et le mois de prélèvement**
- **Aucune différence entre les fibromyalgiques et les témoins pour**
 - ✓ **la DMO rachidienne et fémorale**
 - ✓ **le CTX et le P1NP**
 - ✓ **la 25OH vitamine D (23 ng vs 24 ng)**



Conclusions

- **Supplémenter les enfants selon les recommandations pédiatriques et les adolescents en hiver**
- **Doser les patients suivis pour une maladie chronique ou grave ; traiter la carence, vérifier à 6 mois la normalisation biologique et proposer des modifications du mode de vie**
- **Une supplémentation efficace est celle qui permet d'obtenir une concentration sérique > 75 nmol/l**