

La vitamine D revisitée

La vitamine D (VD) suscite actuellement une curiosité sans précédent, non seulement dans le domaine de la sclérose en plaques (SEP), mais dans des pathologies très diverses: cardiovasculaires, cancéreuses, auto-immunitaires, neurodégénératives, mentales...

L'action antirachitique de la VD a longtemps monopolisé l'intérêt. En fait, elle n'est pas une vitamine mais une hormone (sécostéroïde). Son activité hormonale se traduit par des effets anti-inflammatoires, anti-infectieux, immunomodulateurs et antiprolifératifs. Elle concerne donc de nombreuses pathologies. D'autre part, on constate actuellement une carence importante et chronique de VD dans les pays industrialisés. Or, des études épidémiologiques ont mis en évidence le rôle de cette carence dans la prédisposition à développer diverses maladies (dont la SEP) et dans la dégradation de l'état de santé général de nos populations. Ces observations récentes posent le problème d'une nouvelle appréciation des besoins journaliers en VD.

Que sont les vitamines D?

Le métabolisme de la VD est complexe. Chez l'homme et les animaux, la VD endogène est synthétisée au niveau de la peau par l'action des rayons ultraviolets B (UV-B) sur un dérivé du cholestérol pour former une cascade de métabolites: le cholécalficérol communément appelé «VD3», le calcidiol (métabolite stable mais inactif biologiquement), le calcitriol (métabolite actif, «hormonal»). Un quatrième métabolite, le 24,25-dihy-

droxy-cholécalficérol, régule l'activité du calcidiol et du calcitriol. Il pourrait avoir d'autres activités biologiques spécifiques. Les métabolites de la VD ont une demi-vie de quelques heures, à l'exception du calcidiol dont la demi-vie est de 15 jours, ce qui facilite son dosage et permet de l'utiliser comme mesure standard de nos réserves en VD. La VD a également une origine exogène, végétale: la «Vitamine D2» (ergocalcicérol) qui participe peu à notre apport en VD.

La principale source de VD endogène est donc dans les cellules de la peau, d'où l'importance de l'exposition au soleil et du lieu de séjour dans la fréquence de certaines maladies. Une partie de la VD est synthétisée par d'autres cellules de l'organisme et maintient un taux minimal notamment pendant l'hiver. Cette production est programmée et transmise génétiquement. Les apports alimentaires et ceux ajoutés dans de nombreux produits sont très insuffisants. Les doses optimales de VD dans le sang définies actuellement sont manifestement trop basses et 2/3 des personnes vivant dans les pays industrialisés ont un taux inférieur à 50 nanomoles/Litre. A ce taux, elles utilisent toute la VD produite et sont en déficit chronique. On estime actuellement que les taux sériques de VD devraient atteindre au moins

100 nmol/L. Les mécanismes d'action de la VD font l'objet de nombreuses recherches dans le domaine de la SEP. Au niveau des tissus, la VD agit par l'intermédiaire de ses «récepteurs», présents sur diverses cellules du système immunitaire et du cerveau. Les cibles immunitaires préférentielles de la VD sont les cellules dendritiques et les lymphocytes T régulateurs (Treg) avec pour résultat de dévier certains médiateurs chimiques (cytokines, interleukines) d'une activité pro-inflammatoire vers une fonction anti-inflammatoire. L'effet favorable de ces réactions immunitaires corrèle significativement avec des taux élevés de VD. Au niveau du système nerveux, la VD agit sur les facteurs de développement cellulaire. Elle pourrait donc jouer un rôle important en période de croissance et au stade de réparation des lésions.

Les taux sanguins de VD sont souvent plus bas chez les patients atteints de SEP, notamment au cours des poussées, mais ce n'est pas une règle absolue. Ils sont légèrement plus faibles chez la femme mais la différence entre les deux sexes n'est pas significative. La VD passe difficilement dans le cerveau et celle qui y est détectée est vraisemblablement produite localement. La concentration dans le liquide céphalorachidien (LCR) ne dif-



Des moyens pour la recherche

La SEP concerne 1 personne sur 1.000 en Belgique, où 430 nouveaux cas sont recensés chaque année. Pour comprendre la SEP et mettre au point de nouvelles thérapies, la recherche est indispensable. Mais pour avancer, elle a besoin de fonds.

Une journée de recherche fondamentale représente 84€.

Une petite somme pour une grande cause !

84€

**Soutenez la recherche:
faites un don**

BE34 6760 9000 9090

Fondation Charcot

Fondation d'utilité publique • NN 468 831 484 • Avenue Huart Hamoir, 48 à 1030 Bruxelles
Tél.: 02/426.49.30 • Fax: 02/426.00.70 • info@fondation-charcot.org • www.fondation-charcot.org

fière pas des personnes saines et ne cor-
règle pas avec l'évolution de la maladie.
Par contre, le taux de la VD3 associée à
la protéine qui la transporte est significa-
tivement plus faible dans le LCR des
patients ayant une forme à poussées et
rémissions et plus élevé dans les formes
progressives.

Vitamine D et sclérose en plaques

Historique

Les principaux éléments concernant les
interactions entre la VD et la SEP sont
connus depuis 37 ans: risque de SEP plus
élevé chez les personnes peu exposées
au soleil (1974), effets positifs de la VD
sur les réactions immunitaires (1984)
premier essai clinique après administra-
tion d'huile de foie de morue (1986), ré-
sultats favorables dans le modèle expé-
rimental de la SEP, l'encéphalomyélite
allergique expérimentale (EAE-1991).
Ces publications n'ont guère retenu
l'attention des neurologues à l'époque
et 26 travaux seulement concernaient le
sujet avant 2000. Par contre, depuis le
début du siècle, près de 400 articles
ont été publiés dont les deux tiers au
cours de ces trois dernières années.

Effets de la VD sur l'incidence de la SEP

On sait que la SEP est d'autant plus fré-
quente que l'on s'éloigne du 40° parallèle
vers le nord et inversement dans l'hémis-
phère Sud. Cet effet de la latitude a été
attribué à divers facteurs et notamment
à un ensoleillement plus faible dans les
régions septentrionales et australes. Les
nombreuses corrélations entre la SEP et la
VD plaident en faveur d'une action pré-
dominante de la VD plutôt que des UV-B

dans ces observations. Les taux sériques
de VD varient en fonction des saisons. Ils
sont plus bas en février (sortie de l'hiver,
période peu ensoleillée) et plus élevés en
novembre (après la période d'ensoleille-
ment de l'été).

Parallèlement, on a constaté que
les poussées et les lésions actives ou
nouvelles en imagerie par résonance
magnétique (IRM) sont plus fréquentes
au printemps qu'en automne. De faibles
taux de VD dans le jeune âge prédispo-
sent à la SEP. Deux enquêtes épidémi-
ologiques rétrospectives portant sur plus
de 100 000 infirmières et sur 7 millions
de militaires dont on disposait, soit des
données concernant la prise de VD, soit
des taux sériques de VD avant l'appari-
tion de la maladie, ont montré un risque
significativement plus élevé chez ceux
qui avaient un régime pauvre en VD ou
qui avaient un faible taux sérique de VD.
Depuis lors, plusieurs observations ont
confirmé ces données et précisé que le
risque de SEP est particulièrement faible
si l'exposition aux UV-B s'est faite avant
l'âge de 15 ans et qu'elle retarderait l'âge
de début de la maladie.

VD et grossesse

L'influence saisonnière se marque éga-
lement pendant la gestation. Le risque de
SEP est plus élevé chez les enfants nés
de mères carencées en VD pendant la
grossesse, particulièrement pendant le
premier trimestre. Ceci expliquerait que
davantage de patients SEP naissent au
printemps et moins en automne. Ces
corrélations sont plus nettes dans les cas
familiaux (porteurs d'un plus grand ris-
que génétique) suggérant que l'interac-
tion entre les gènes et l'environnement

se fait pendant la gestation ou peu après
la naissance. Les taux sériques de VD au
cours du premier trimestre de la grossesse
pourraient déterminer non seulement
le risque de SEP mais aussi le fonction-
nement des processus immunitaires qui
se mettent en place à ce moment.

Au cours de la grossesse, les taux de
VD augmentent progressivement, attei-
gnant une concentration maximale au troi-
sième trimestre et chutent après l'accou-
chement. Ces variations expliqueraient le
faible nombre de poussées pendant la ges-
tation et leur fréquence particulièrement
élevée en post-partum chez environ 30%
des patientes. A noter qu'une publication
récente ne confirme pas ces observations.
D'autre part les œstrogènes, dont les taux
évoluent de façon strictement parallèle
pendant la grossesse, ont également un
rôle protecteur. Dans l'EAE, une synergie
entre la VD et les œstrogènes augmente
leur efficacité respective. En réalité, leur
interaction semble plus complexe car des
taux élevés d'œstrogènes augmentent la
synthèse de VD alors que la VD diminue
la production d'œstrogènes.

Effets de la VD sur la maladie

Des études statistiques rétrospectives
montrent que les taux sériques élevés
de VD sont associés à une faible fré-
quence des poussées tant dans la forme
adulte que pédiatrique. Chez l'adulte,
chaque augmentation du taux de 10
nmol/L correspond à une diminution
de la fréquence de 12%. En général,
les patients très handicapés ont des
taux sériques faibles de VD. Une pu-
blication récente étudie le turnover des
métabolites de la VD grâce au rapport
entre le calcidiol et le 24,25-dihydroxy-



www.fondation-charcot.org

Que trouverez-vous sur le site de la Fondation Charcot?

- > L'actualité de la recherche
- > Le contenu des bulletins précédents
- > Le détail de tous les travaux subsidiés par le Fonds Charcot
- > Le livre «SEP, maladie, espoirs et réalités». Les versions française et néerlandaise sont intégralement téléchargeables via notre site
- > Des informations générales sur la Fondation et son fonctionnement
- > Des liens utiles

www.fondation-charcot.org • Soutenez nos actions: BE34 6760 9000 9090

cholécalférol. Un faible turnover des métabolites de la VD corrèle avec un handicap plus important et avec davantage de lésions cérébrales en IRM. L'effet protecteur sur le handicap serait plus marqué chez la femme. En laboratoire, la VD réduit davantage l'activité inflammatoire de cellules immunitaires isolées chez des patientes par comparaison avec celles prélevées chez des patients, et augmente nettement plus le nombre de cellules protectrices (Treg).

Bases génétiques de la VD dans la SEP

La région du génome la plus fréquemment associée à la SEP, et donc considérée comme le facteur de risque majeur, concerne les gènes programmant le fonctionnement de l'immunité. Deux études récentes ont mis en évidence une nouvelle région du génome fréquemment associée à la SEP. Le gène concerné conditionne la synthèse de l'enzyme transformant la forme biologiquement inactive de la VD en forme active. Ces constatations confirment le rôle de la VD dans la pathogénie de la SEP.

La VD interfère avec le génome humain en se connectant à des endroits appelés «éléments de réponse». Tout récemment, un élément de réponse spécifique de la VD a été localisé à proximité de la région impliquée dans les réactions immunitaires. Cette proximité permet des interactions entre les risques liés au système immunitaire et ceux liés à la SEP. Il a même été suggéré que le facteur de risque génétique immunitaire ne pourrait s'exprimer qu'en cas de carence en VD. Ces observations sont importantes car elles viennent d'identifier un des mécanismes biomoléculaires responsable de l'interaction entre gènes et environnement.

Quel est le rôle de la VD dans l'incidence et le traitement de la SEP?

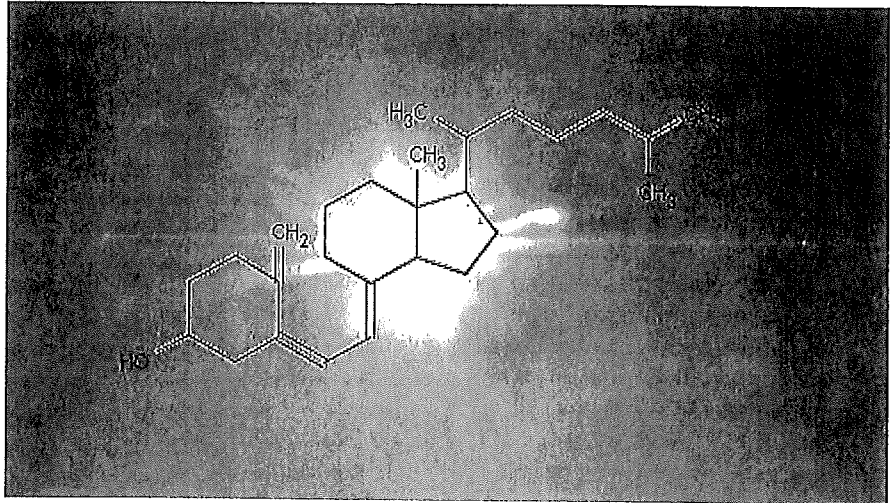
Jusqu'à présent, les données pouvant répondre à cette question sont essentiellement épidémiologiques et rétrospectives. Si l'on en croit les statistiques, maintenir les taux de VD au-dessus de 100 nmol/L à partir de l'adolescence, diminuerait l'incidence de la SEP de près de 70%. De même, augmenter les taux de VD chez les patients en début de maladie réduirait le risque des poussées de 50%, ce qui équivaut à l'efficacité des immunomodulateurs actuels.

Quelques études cliniques prospectives ont utilisé le VD3 pour augmenter les taux sériques du témoin de nos réserves en VD, le calcidiol. L'administration pro-

longée de fortes doses est bien supportée et n'entraîne pas d'hypercalcémie. Une seule étude a utilisé la forme active de la VD (calcitriol) mais elle a entraîné une hypercalcémie importante chez plusieurs patients. Ces traitements semblent avoir un effet favorable sur les poussées et les lésions actives en IRM. L'effet sur la progression du handicap est moins évident. Ces données encourageantes doivent être interprétées avec prudence étant donné le faible nombre de patients inclus.

Que peut-on attendre de la vitamine D dans la SEP?

Les études épidémiologiques sont très utiles pour générer des hypothèses mais elles ne peuvent en prévoir l'exactitude. Plusieurs raisons rendent difficile de prédire l'impact sur la SEP d'un apport complémentaire de VD. En premier lieu, elle n'est pas le seul facteur de risque (prédisposition génétique, mononucléose infectieuse, tabac, obésité...) et ces facteurs



La mise en œuvre de nouvelles études cliniques devra résoudre plusieurs problèmes: UV-B thérapie ou administration de VD, choix du métabolite, de la dose efficace et bien tolérée, fréquence d'administration (quotidienne ou intermittente), voie orale ou parentérale, association ou non de calcium, période optimale d'administration, analogues de la VD mieux tolérés, agonistes du récepteur de la VD, association avec d'autres traitements (deux études sont en cours combinant IFN β et VD).

Du fait que l'incidence de la maladie est relativement faible, il faudrait suivre des milliers d'enfants recevant un apport adéquat et ininterrompu de VD jusqu'à l'âge adulte, pour observer une diminution significative du nombre d'entre eux qui développeront une SEP. Une approche plus réaliste pourrait concerner des adolescents exposés à un risque familial ou des patientes SEP en début de grossesse afin de réduire le risque chez le nouveau-né.

Pour démontrer l'efficacité sur la fréquence des poussées et la progression du handicap, le choix pourrait concerner des personnes ayant présenté pour la première fois des symptômes isolés pouvant faire craindre l'apparition ultérieure d'une SEP de même que celles chez qui le diagnostic de SEP vient d'être posé.

peuvent s'influencer entre eux. Ensuite, la VD n'est qu'un des nombreux mécanismes neuroprotecteurs endogènes mis en place au cours de l'évolution et dont les plus connus du public sont les vitamines C et E. Enfin, les corrélations entre VD et SEP ne lui sont pas spécifiques. Elles ont été observées dans des affections vasculaires, auto-immunitaires et neurodégénératives ainsi que dans certains cancers. La carence en VD apparaît donc comme un facteur de risque presque «universel».

Une publication récente estime que le bénéfice potentiel d'un apport supplémentaire de VD sur la morbidité en général, réduirait les frais de santé de 37,5 milliards d'euros en Allemagne. Pour évaluer objectivement le rôle préventif de la VD, une étude contre placebo financée par le ministère américain de la Santé a enrôlé depuis juillet 2010, 20.000 citoyens âgés de plus de 60 ans, n'ayant jamais présenté de problèmes cardiaques, vasculaires cérébraux ou de cancer. Les résultats sont prévus pour 2016. En attendant les résultats d'études randomisées, une grande prudence est de règle concernant d'éventuels effets spectaculaires de la VD tant dans la SEP que dans des pathologies diverses. \blacktriangleleft

Dr Richard E. Gonsette

Les références de toutes les études citées sont disponibles sur demande.