



Vitamine D et foie

Vitamin D and liver

Pierre Toulemonde

Clinique Saint-Jean Languedoc
pierre.toulemonde@wanadoo.fr

Résumé

Le rôle de la vitamine D sur l'organisme en général et sur le foie en particulier, dépend d'une part, d'un héritage génétique et d'autre part, de facteurs environnementaux, notamment l'exposition solaire et dans une moindre mesure, des apports alimentaires. Le principal rôle de la vitamine D concerne le métabolisme phosphocalcique et osseux mais, agissant sur l'activité de plus de 200 gènes, elle intervient également dans l'immunité non spécifique et acquise, dans le système cardiovasculaire, le foie et les infections. Concernant le foie, la carence est fréquente dans les hépatopathies chroniques et un déficit sévère pourrait être impliqué dans l'aggravation de l'état hépatique. Des essais thérapeutiques sont néanmoins nécessaires pour préciser l'intérêt, l'efficacité et le mode optimal d'une supplémentation. La Haute autorité de santé (HAS) a rappelé en octobre 2013 les règles de bonnes pratiques et limite le dosage de la vitamine D à certains cas bien définis : diagnostics de rachitisme ou d'ostéomalacie, prescription de certains médicaments contre l'ostéoporose, adultes transplantés rénaux ou après une chirurgie de l'obésité, personnes âgées victimes de chutes répétées et, éventuellement, présentant un risque élevé de fractures. Dans toutes les autres situations, les données actuellement disponibles ne permettent pas de déterminer l'utilité clinique du dosage de la vitamine D. Enfin, compte tenu de la fréquence du déficit en population générale, il serait peut-être intéressant de redéfinir dans un avenir proche des seuils de normalité et de revoir les apports journaliers recommandés.

Mots-clés

Vitamine D ; Besoins quotidiens et rôle extra osseux ; Hépatites ; Cirrhose

Abstract

The role of vitamin D in the organism in general and on the liver particularly, firstly depends on the genetic heritage and also on environmental factors, especially sun exposure and in lesser measure on dietary intakes. The main part of vitamin D is related to phosphocalcic and bone metabolism but, as it affects the activity of more than 200 genes, it is also involved in nonspecific acquired immunity in the cardiovascular system, liver and infections. Regarding the liver, deficiency is frequently observed in chronic hepatic diseases and severe deficiency might be involved in the worsening of liver condition. Clinical trials are nevertheless necessary to assess the interest, the efficiency and the optimal mode of supplementation. The HAS reminded in October 2013 the rules of good practice and limits the dosage of vitamin D to well-defined cases: diagnosis of rickets and osteomalacia, some drug prescription against osteoporosis, adult kidney transplant or after obesity surgery, elderly who are victims of repeated falls and eventually at high risk of fractures. In all other situations, currently available data is inadequate to determine the clinical usefulness of vitamin D dosage. Finally, taking into account the frequency of the deficit, it might be interesting to redefine, in a near future, the thresholds of normality and review the recommended daily intake.

Keywords

Vitamin D; Daily requirements and role in extra-osseous processes; Hepatitis; Cirrhosis



Introduction

La vitamine D anime chaque jour davantage la communauté scientifique.

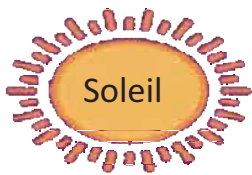
Le rôle le mieux connu de la vitamine D concerne le métabolisme phosphocalcique et osseux. Toutefois, depuis quelques années, de nombreux effets potentiellement bénéfiques de la vitamine D ont été mis en évidence, comme dans la sclérose en plaques, la maladie de Parkinson, les infections nosocomiales, les maladies cardio-vasculaires, le cancer et le diabète de type 1. Devant ces nombreux effets, un engouement extraordinaire pour cette vitamine est né, attesté par le nombre croissant de publications qui y sont consacrées, passées de 5 000 à plus de 15 000 par an entre 1993 et 2005.

Depuis 2005, les dosages continuent à progresser, avec un volume qui a augmenté de 250 % entre 2007 et 2009 et a été multiplié par 10 depuis 2005. Le montant remboursable du dosage de cette vitamine s'élève actuellement à 52 millions d'euros.

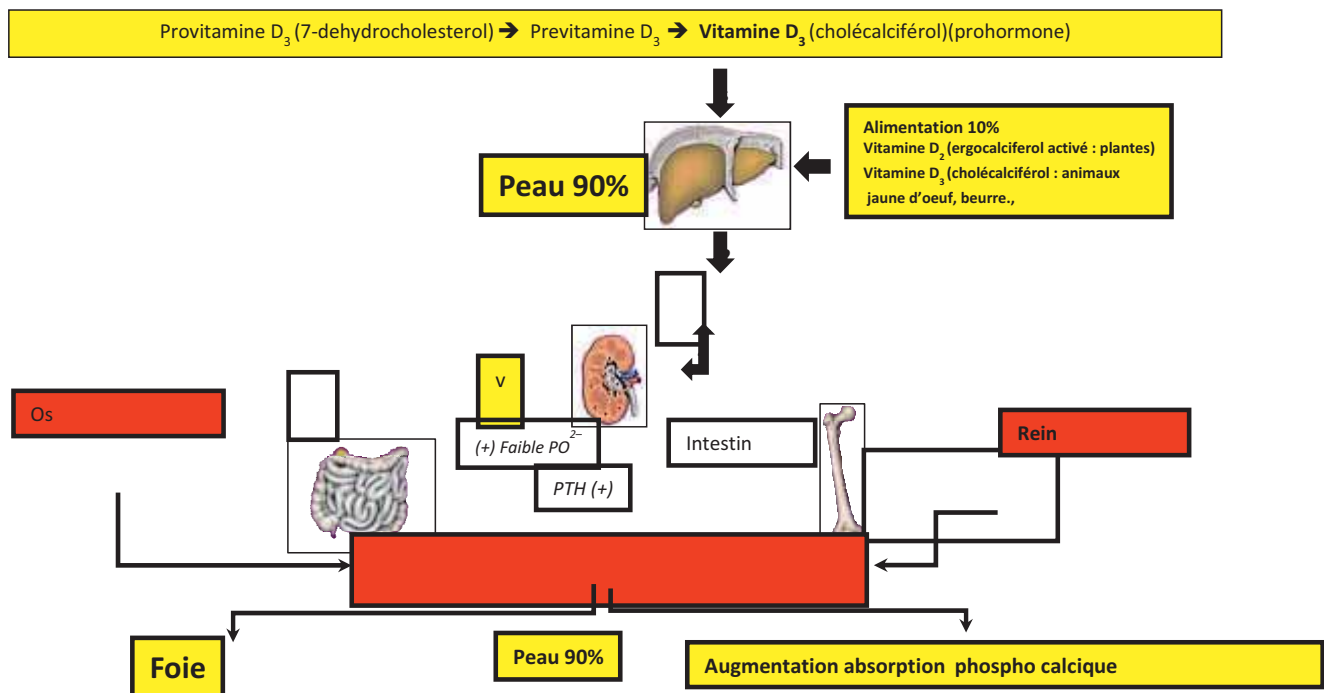
Devant cette augmentation très importante et peut-être disproportionnée des dosages, la caisse nationale d'assurance maladie et des travailleurs salariés (CNAMTS) et la direction générale de la santé (DGS) ont souhaité que la Haute Autorité de Santé (HAS) précise les indications du dosage de cette vitamine.

Le texte de l'HAS a été remis en octobre 2013 [1]. Il essaie de répondre aux questions de l'utilité clinique du dosage de la vitamine D dans de nombreuses situations cliniques et dans certaines pathologies.

Généralités sur la vitamine D



UVB





La vitamine D est contrairement à ce que son nom l'indique une hormone stéroïde principalement synthétisée par la peau.

Le foie est un organe charnière dans le métabolisme de la vitamine D. La vitamine D a donc deux origines : la peau (90 %) et l'alimentation (10 % des apports). La vitamine D3 est principalement synthétisée par la peau sous l'influence des ultraviolets (UVB).

Une fois absorbée dans l'organisme, la vitamine D subit 2 hydroxylations : dans le foie en 25-hydroxyvitamine D, la forme circulante de la vitamine D.

La 25-hydroxyvitamine D, biologiquement inerte à des concentrations physiologiques, est ensuite hydroxylée dans le rein en 1-25 dihydroxyvitamine D (calcitriol), la principale forme biologiquement active de la vitamine D.

La production de 1,25 dihydroxyvitamine D est régulée par la parathormone (PTH) et les phosphates.

Lorsque les concentrations en vitamine D sont suffisantes, la 1,25 dihydroxyvitamine D augmente l'absorption intestinale de calcium et de phosphore. Elle agit aussi de concert avec la PTH pour mobiliser les réserves osseuses de calcium et de phosphore afin de maintenir l'homéostasie calcique, les fonctions métaboliques et neuromusculaires.

La vitamine D exerce une action endocrine en concourant au maintien de l'homéostasie phospho-calcique par augmentation de l'absorption intestinale de calcium et de phosphore et rétro contrôle négatif de la sécrétion de parathormone. Lors d'une carence en vitamine D, les manifestations les plus connues sont le rachitisme (enfant) et l'ostéomalacie (adulte). Pour ces deux pathologies, le dosage de la 25 hydroxy vitamine D est un acte indispensable au diagnostic étiologique.

Une carence fréquente

Selon une étude parue en 2007 dans le *New England* [2], 40 à 100 % des patients dans le monde ont un déficit en vitamine D car les apports alimentaires en vitamines D2 et D3 sont insuffisants et l'exposition solaire restreinte chez les citadins.

De même, selon l'Étude nationale Nutrition Santé réalisée en France en 2006 [3], 8 Français sur 10, au nord comme au sud, sont carencés, comme d'ailleurs les autres Européens et les Américains. Cette étude menée sur un échantillon national et sur l'ensemble de l'année montre que le risque d'insuffisance en vitamine D est fréquent surtout en fin d'hiver et au début du printemps. Le risque de déficit sévère est peu élevé et concerne des populations particulièrement vulnérables (faible statut socio-économique et exposition solaire réduite).

Comment un déficit vitaminique peut-il être si fréquent dans nos pays développés où la nourriture est accessible et variée et les apports en vitamine D normalement supérieurs aux besoins ?

En fait, l'alimentation, sauf les poissons gras sauvages (saumon, morue, flétan, etc.), en apporte très peu. Seule l'exposition au soleil permet d'en fabriquer dans les couches profondes de l'épiderme.

Or, dans l'hémisphère nord, d'octobre à mars, la longueur d'ondes du rayonnement UVB ne permet cette synthèse que pour ceux qui travaillent à l'extérieur ou qui résident dans le sud de la France, soit à peine 10 % de la population. Les trois quarts des Français, sédentaires et vivant dans des régions trop peu ensoleillées, encourent donc un risque de déficit modéré, surtout lorsqu'ils n'ont pas les moyens de partir en vacances ou s'ils vivent seuls, l'isolement étant un facteur connu de moindre activité en extérieur.

L'exposition solaire peut également être diminuée par l'usage de crèmes solaires, la pollution atmosphérique, la présence de nuages, la vie en milieu urbain et les vêtements. La pigmentation de la peau intervient également, en effet, les sujets à peau noire ont une concentration sérique plus basse en vitamine D que les sujets blancs.

Par ailleurs, il existe d'autres facteurs pouvant faire varier le taux de vitamine D : obésité, âge, intoxication éthylo-tabagique et certains traitements.



Enfin, de par les mécanismes relatifs à la synthèse de la vitamine D, on comprend qu'une malabsorption (entéropathie ou après chirurgie pour obésité), une insuffisance rénale ou une insuffisance hépatique puisse faire diminuer le taux circulant de vitamine D.

Problèmes des dosages

La 25-hydroxyvitamine D est la forme que l'on dose.

Le dosage de la 1,25 dihydroxy vitamine D n'est demandé qu'en deuxième ou troisième intention dans des indications restreintes : hypercalcémie et/ou hypercalciurie avec PTH basses, rachitisme vitamino-résistant, diabète phosphaté primitif et insuffisance rénale.

Le taux de 25-hydroxyvitamine D sérique doit être supérieur à 75 nmol/l (ou 30 ng/ml) pour admettre un statut vitaminique normal selon la majorité des auteurs.

| | |
|-------------|----------------|
| > 30 ng/ml | normal |
| 20-30 ng/ml | insuffisance |
| < 20 ng/ml | déficitaire |
| < 10 ng/ml | déficit sévère |

1 ng/ml = 2,496 mmol/l

Actuellement, la valeur optimale des dosages pour définir un déficit ne semble pas consensuelle et les « situations dites de carences » sont probablement surestimées.

Ainsi, aux Etats-Unis, la position de l'Endocrine Society s'oppose à l'Institute of Medicine. La première préconise une valeur optimale à 75 nmol/l et la seconde à 50 nmol/l, en population générale. Les différences observées peuvent s'expliquer par la méthode retenue pour déterminer les valeurs optimales.

Il semble ainsi souhaitable dans un avenir proche, de développer en France une méthode de référence de dosage de la 25-OHD afin de pouvoir harmoniser les résultats obtenus.

Apports conseillés

En dehors de toute pathologie, les apports quotidiens conseillés sont de 400 à 800 UI/jour.

La dose de 400 UI/jour (40 unités internationales équivalent à 1 millionième de gramme) actuellement recommandée semble, pour certains experts, très inférieure aux besoins, mais vieille de plus de 90 ans, cette recommandation actuellement remise en cause, pénalise l'ensemble de la population française. En effet, médecins et pharmaciens hésitent à délivrer des doses supérieures. Surtout, les doses autorisées pour l'enrichissement des aliments en vitamine D (lait et produits laitiers essentiellement) sont tellement faibles qu'elles ne servent à rien.

Certains experts recommandent ainsi des apports plus élevés, notamment chez les sujets à risque de carence allant de 600 à 2 000 UI/jour [4].

Les apports quotidiens en vitamine D doivent tenir compte de l'âge et de la saison et le déficit en vitamine D corrigé par une supplémentation uniquement par voie orale.

Concernant la supplémentation, la vitamine D est, en France, recommandée aux femmes enceintes ou allaitantes, aux jeunes enfants (jusqu'à 2 ans, voire 5 ans pour ceux à peau noire) et, en association avec du calcium, aux personnes âgées vivant en institution. En pratique, tous ceux qui ont des besoins accrus en vitamine D et qui s'exposent peu au soleil.

Ces recommandations ne tiennent pas compte de la pathologie de l'individu, c'est-à-dire des maladies hépatiques, rénales, intestinales ou osseuses.



Les effets extra squelettiques de la vitamine D

Parallèlement aux effets osseux de la vitamine D, des actions non impliquées dans le métabolisme osseux ont été suggérées d'une part en raison de l'expression du récepteur de la vitamine D par de nombreuses cellules de l'organisme (avec une production locale de 1 α hydroxylase capable de transformer le calcidiol en calcitriol) et d'autre part, par l'existence d'études observationnelles qui ont relié de faibles taux sériques de la 25-hydroxyvitamine D avec l'incidence de pathologies diverses.

La vitamine D exerce également une action au niveau du système immunitaire, avec une stimulation des défenses innées et une modulation lymphocytaire Th2. Son action immuno modulatrice pourrait jouer un rôle dans certaines maladies auto-immunes telles par exemple que le diabète de type 1 et la sclérose en plaque.

Sclérose en plaques (SEP)

La répartition de la SEP n'est pas uniforme dans les différentes régions du globe. En effet, le nombre de personnes atteintes de la maladie est plus élevé dans les régions éloignées de l'équateur. On retrouve ainsi une plus forte prévalence de la SEP dans les zones moins ensoleillées. Le taux sanguin de vitamine D étant lié à l'exposition au soleil, les scientifiques se sont intéressés à un potentiel lien entre le risque de survenue de la SEP et une carence en vitamine D.

Ainsi, une étude américaine [5] a mis en évidence que la vitamine D pourrait jouer un rôle protecteur vis-à-vis de la SEP. Pour la première fois, une étude à large échelle établit un lien entre le taux sanguin de vitamine D et le risque de sclérose en plaques. Cette étude a été menée au sein de l'armée américaine sur 257 membres du personnel. Dans ce travail, les sujets dont les taux sériques se situaient dans la partie supérieure avaient un risque d'avoir une sclérose en plaques inférieur à 62 %. Chaque élévation de 20 ng/ml de 25(OH)D est associée à une réduction de 41 % du risque de SEP chez des militaires américains.

En outre, l'apport de vitamine D ou l'exposition aux UVB retarde ou empêche l'expression de la maladie sur des modèles animaux de SEP.

La SEP, mais également d'autres maladies auto-immunes comme le diabète de type 1 ou la polyarthrite rhumatoïde sont plus fréquentes dans les pays éloignés de l'Equateur et dans les groupes de personnes avec des apports en vitamine D faibles, surtout avant l'âge de 20 ans.

Cependant, les informations actuelles ne permettent pas d'établir avec certitude le rôle joué par la vitamine D dans la réduction du risque de survenue de la SEP. De la même manière, les données sont insuffisantes pour déterminer si un apport supplémentaire en vitamine D aurait une influence sur le risque d'apparition ou sur l'évolution de la maladie auto-immune.

Mortalité cardio-vasculaire

Un déficit en vitamine D pourrait être associé à un risque relatif augmenté de maladies et de mortalité cardio-vasculaires. Plusieurs études d'interventions montrent un effet bénéfique de la vitamine D versus placebo sur la survenue d'événements cardio-vasculaires majeurs. Deux études de synthèse [6] ont montré une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires et de mortalité globale liés à des taux faibles de vitamine D. En l'état actuel des connaissances scientifiques, l'intervalle idéal de concentration sanguine en vitamine D semble être entre 40 et 80 nmol/l.

Cependant, les différentes définitions des normes de vitamine D compliquent l'interprétation des données. Des données expérimentales supplémentaires sont nécessaires afin de mieux définir le déficit en vitamine D en lien avec la santé cardiovasculaire.

Cancer

La vitamine D agit sur l'activité de plus de 200 gènes, dont certains sont impliqués dans le développement du cancer. Ainsi, la vitamine D sérique participe au blocage du cycle de multiplication des cellules qui freine le processus cancéreux. Plusieurs études observationnelles ont retrouvé une diminution des



risques relatifs de cancer du côlon, du sein, de la prostate et du pancréas chez des sujets ayant une concentration en 25-OH vitamine D dans les valeurs souhaitables comparées aux sujets témoins. Une seule étude d'intervention a montré une réduction du risque de cancer du sein chez des femmes saines en ménopause qui avaient reçu 1 100 unités par jour de vitamine D pendant 4 ans par rapport à un groupe placebo [7]. Le nombre de cancers a diminué de 60 % chez les femmes qui prenaient les suppléments. L'étude n'a toutefois pas tenu compte des femmes qui ne prenaient que des suppléments de vitamine D et avait en outre pour objectif principal de mesurer l'incidence de fractures plutôt que l'incidence du cancer. Il est dès lors difficile d'en tirer des conclusions adéquates sur l'effet de l'apport de vitamine D sur le risque de cancer. En outre, une méta-analyse récente [8] ne montre pas de lien statistique net entre la supplémentation en vitamine D et la prévention du cancer du sein chez les femmes ménopausées.

Tuberculose

Une méta-analyse d'études observationnelles suggère une association entre les concentrations basses en 25-hydroxyvitamine D et l'existence d'une tuberculose active (SMD : 0.68 ; IC 95% (0.43-0.93)), mais cette association n'est pas confirmée dans les méta-analyses d'études d'intervention [9]. En outre, ces dernières montrent un effet statistiquement significatif d'une supplémentation en vitamine D avec des infections du tractus respiratoire en population générale et en population pédiatrique mais aucune donnée ne permet de définir un seuil de concentration en 25-hydroxy- vitamine D au-delà duquel le risque d'infection du tractus respiratoire est diminué.

Infections nosocomiales

Une étude américaine vient de montrer que les infections nosocomiales à l'hôpital sont deux fois plus fréquentes chez les personnes carencées en vitamine D [10]. L'HAS considère cependant que les données actuelles de la littérature ne sont pas suffisantes pour indiquer le dosage de la vitamine D en prévention des infections.

Vitamine D et foie

Les études interventionnelles de bonne qualité étudiant l'effet d'une supplémentation en vitamine D chez les patients ayant une maladie chronique du foie sont pour l'instant très peu nombreuses.

En ce qui concerne l'hépatite C, l'arrivée récente et l'efficacité accrue des nouveaux traitements anti viraux rend futile une éventuelle supplémentation en vitamine D mais cette dernière pourrait avoir une place dans le traitement des patients ayant une cirrhose, une hépatite B, une maladie alcoolique du foie ou une stéatopathie dysmétabolique.

En effet, la carence en vitamine D au cours des maladies chroniques du foie, en particulier au cours des maladies cholestasiantes (cirrhose biliaire primitive, cholangite sclérosante primitive) et au cours de la cirrhose, est connue de longue date. Elle participe à « l'ostéodystrophie hépatique » qui associe une ostéoporose et une ostéomalacie et qui peuvent être associées à des fractures et à une altération de la qualité de vie des patients malades du foie.

Les recommandations européennes dictées depuis 2009 préconisent dans cette population de patients une supplémentation calcique de 1 000 mgr/jour et de 400 à 800 unités par jour de vitamine D [11].

Hépatite C

Plusieurs études interventionnelles montrent un lien entre le niveau de vitamine D et la sévérité de la fibrose chez des patients ayant une hépatite chronique C et ceci quel que soit le génotype viral [12, 13, 14].

L'insuffisance en 25-hydroxyvitamine D (inférieure à 30 ngr/ml) semble associée à une fibrose hépatique plus sévère au cours de l'hépatite chronique virale C. Elle pourrait également être associée à une diminution de la réponse virologique soutenue après bithérapie par Interféron Pégylé et Ribavirine chez les patients ayant une hépatite C.

Néanmoins, à ce jour, l'intérêt de la vitamine D dans l'amélioration de la réponse virologique soutenue n'est pas clairement démontré dans la prise en charge de l'hépatite C.



Hépatite B

Contrairement à l'hépatite C, beaucoup moins d'études ont été réalisées dans le cadre de l'hépatite B. Une étude allemande [15] portant sur 203 patients naïfs de tout traitement, a montré une corrélation inverse entre la charge virale B et la 25-OH vitamine D. Une variation saisonnière inverse entre les taux de 25-OH vitamine D et la charge virale B était notée. De plus, les patients antigènes HBe positifs avaient des taux significativement plus bas de 25-OH vitamine D comparés aux patients antigènes HBe négatifs. Il y avait plus de sujets avec un déficit sévère en 25-OH vitamine D (taux inférieur à 10 gr/ml) chez les patients antigènes HBe positifs que chez les patients antigènes HBe négatifs. L'effet « boostant » de l'immunité de la vitamine D est illustré également par le fait que la vaccination virale était moins efficace chez 200 patients insuffisants rénaux sévères pré terminaux qui recevaient 3 injections à 40 microgrammes d'antigène HBs recombinant. En effet, les patients avec un déficit sévère en 25-OH vitamine D avaient un taux de séroconversion HBs de 35,5 % versus 64 % ($P=0,01$) chez les non sévèrement déficitaires. Un déficit sévère en vitamine D et la présence d'un diabète étaient les deux facteurs inversement associés à la séroconversion HBs après vaccination de façon indépendante [16]. La vitamine D favoriserait ainsi la réponse immune anti hépatite B.

Stéatopathie dysmétabolique (NAFLD)

Une carence en 25-hydroxyvitamine D augmenterait la sévérité des lésions histologiques au cours de la NAFLD. Une méta-analyse des différentes études observationnelles ayant évalué la 25-OH vitamine D chez les patients présentant un NAFLD montre que ces patients avaient des taux de 25-OH vitamine D plus bas que ceux des groupes contrôles [17]. Les données de la littérature manquent ; plusieurs des études disponibles n'ont été présentées qu'en congrès.

Cirrhose

Le risque d'infections semble augmenter chez le cirrhotique fortement carencé en vitamine D. L'étude de Trépo [18] étudie 254 patients cirrhotiques alcooliques, 142 sont sévèrement déficitaires en vitamine D et 112 ne sont pas sévèrement déficitaires. La comparaison entre les deux groupes est faite en analyse multivariée ajustée sur la saison de prélèvement sanguin et le score de Meld. La présence d'une infection du liquide d'ascite (15,7 % vs 6,9 %, $p=ns$) ou d'une hémorragie digestive (13,5 % vs 12,9 %, $p=ns$) était similaire entre les deux groupes. En revanche, la présence d'une décompensation ascitique, d'une encéphalopathie hépatique ou d'un syndrome hématorénal est significativement plus fréquente dans le groupe sévèrement déficitaire. Le travail d'Anti [19] portant sur 88 patients cirrhotiques tente d'établir une association entre un déficit en vitamine D et la survenue d'infections chez le patient cirrhotiques puis d'établir un lien entre ce déficit et la mortalité. En analyse multivariée, la carence en 25-OH vitamine D apparaît comme un facteur associé à l'infection chez les patients cirrhotiques, indépendamment du score de Child.

Malgré toutes ces données, l'intérêt d'une supplémentation en vitamine D dans la prévention ou le traitement des complications hépatiques des différentes maladies chroniques du foie et au cours de la cirrhose n'est pas encore solidement démontré.

Vitamine D et VIH

Le déficit en vitamine D existe chez les patients VIH positifs au même titre que dans la population générale. Ces patients traités au long cours sont exposés aux comorbidités liées à l'âge et à la carence en vitamine D, en particulier à l'ostéopénie et à l'ostéoporose dont l'étiologie est multifactorielle : hyper parathyroïde secondaire, précarité et malnutrition et enfin, action propre du virus. Il semble exister une baisse significative de la concentration sérique de 25-hydroxyvitamine D chez les patients traités par certains antirétroviraux comme le Ténofovir ou l'Éfavirenz. Selon les recommandations 2009 de l'European AIDS Clinical Society, il est recommandé de doser la vitamine D au cours du suivi des patients VIH et de les supplémenter en cas de déficit [20].

Méta analyses : résultats discordants

Des épidémiologistes de l'International Prevention Research Institute à Lyon se sont livrés à une importante revue de littérature, portant sur 290 études prospectives et 172 études d'intervention [21]. Si les premières ont montré un lien statistique entre un taux bas de vitamine D et l'incidence de toutes les maladies citées plus haut, les secondes, en revanche, ont échoué à prouver que la supplémentation



avait un effet protecteur. Les conclusions des épidémiologistes mettent en exergue que le taux bas de vitamine D ne serait qu'« un marqueur biologique de détérioration de la santé », provoqué par les processus inflammatoires en jeu dans ces pathologies et que le déficit en vitamine D ne serait pas la cause mais simplement la conséquence d'un mauvais état de santé. Il serait donc inutile de supplémenter l'ensemble de la population, voire dangereux car la vitamine D est toxique à haute dose.

Conclusions

La vitamine D, malgré son rôle découvert récemment sur le système immunitaire et les différents champs d'application que cela suggère, est probablement trop dosée de nos jours en France.

La Haute autorité de santé (HAS) a donc rappelé en octobre 2013, les règles de bonne pratique : le **dosage** de la vitamine D n'est nécessaire que dans **certains cas bien définis** : diagnostics de rachitisme ou d'ostéomalacie, prescription de certains médicaments contre l'ostéoporose, adultes transplantés rénaux ou après une chirurgie de l'obésité, personnes âgées victimes de chutes répétées et éventuellement, présentant un risque élevé de fractures.

Selon l'HAS, concernant toutes les autres situations (cancer, hépatopathies, maladies dysimmunitaires, infections...), **les données disponibles actuelles ne permettent pas de déterminer l'utilité clinique du dosage de la vitamine D.**

En ce qui concerne le **foie**, la carence en vitamine D semble fréquente dans les hépatopathies. Le déficit sévère serait impliqué dans l'aggravation de l'état hépatique et aurait des conséquences extra hépatiques altérant la qualité de la vie voire le pronostic vital des patients. Cependant, l'intérêt et les modalités de la supplémentation restent à éclaircir dans de grands essais thérapeutiques.

Concernant la **supplémentation**, la vitamine D est, en France, recommandée aux femmes enceintes ou allaitantes, aux jeunes enfants (jusqu'à 2 ans, voire 5 ans pour ceux à peau noire) et, en association avec du calcium, aux personnes âgées vivant en institution. En pratique, tous ceux qui ont des besoins accrus en vitamine D et qui s'exposent peu au soleil.

Compte tenu de la **fréquence** du déficit en population générale, sans traduction clinique évidente, il serait peut être intéressant de redéfinir dans un avenir proche **des seuils « de normalité »** et de revoir les apports journaliers recommandés.

Enfin, dans le cadre d'une simple prévention dans nos cabinets de consultation, il semble utile de rappeler aux patients de s'exposer quelques minutes (15 à 30 minutes) régulièrement pendant les mois d'ensoleillement.

Références

1. Utilité clinique du dosage de la vitamine D. Rapport d'évaluation, HAS, octobre 2013.
2. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007;357(3):266-81.
3. Vernay M. Statut en vitamine D de la population adulte en France : étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006-2007).
4. Holick MF. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. J Clin Endocrinol Metab 2012;97(4):1153-8.
5. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. JAMA 2006;296(23):2832-8.
6. Cormier C, Courbebaisse M, Maury E, Thervet E, Souberbielle JC. Effect of vitamin D deficiency on cardiovascular risk. J Mal Vasc 2010;35(4):235-41.
7. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. Am J Clin Nutr 2007;85(6):1586-91.
8. Sperati F. Vitamin D supplementation and breast cancer prevention: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. PLoS One 2013 Jul 22;8(7):e69269.
9. Ghosn J, Viard JP. Vitamin D and infectious diseases. Presse Med 2013 Oct;42(10):1371-6.
10. Quraishi SA, Litonjua AA, Moromizato T, Gibbons FK, Camargo CA Jr, Giovannucci E, Christopher KB. Association between prehospital vitamin D status and hospital-acquired bloodstream infections. Am J Clin Nutr 2013;98(4):952-9.
11. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. J Hepatol 2009;51(2):237-67.



12. Lange CM, Bibert S, Kutalik Z, Burgisser P, Cerny A, Dufour JF, Geier A, Gerlach TJ, Heim MH, Malinverni R, Negro F, Regenass S, Badenhoop K, Bojunga J, Sarrazin C, Zeuzem S, Müller T, Berg T, Bochud PY, Moradpour D; Swiss Hepatitis C Cohort Study Group. A genetic validation study reveals a role of vitamin D metabolism in the response to interferon-alfa-based therapy of chronic hepatitis C. *PLoS One* 2012;7(7):e40159.
13. Petta S, Cammà C, Scazzone C, Tripodo C, Di Marco V, Bono A, Cabibi D, Licata G, Porcasi R, Marchesini G, Craxi A. Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2010;51(4):1158-67.
14. Bitetto D, Fattovich G, Fabris C, Ceriani E, Falletti E, Fornasiere E, Pasino M, Ieluzzi D, Cussigh A, Cmet S, Pirisi M, Toniutto P. Complementary role of vitamin D deficiency and the interleukin-28B rs12979860 C/T polymorphism in predicting antiviral response in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2011;53(4):1118-26.
15. Farnik H, Bojunga J, Berger A, Allwinn R, Waidmann O, Kronenberger B, Keppler OT, Zeuzem S, Sarrazin C, Lange CM. Low vitamin D serum concentration is associated with high levels of hepatitis B virus replication in chronically infected patients. *Hepatology* 2013;58(4):1270-6.
16. Zitt E, Sprenger-Mähr H, Knoll F, Neyer U, Lhotta K. Vitamin D deficiency is associated with poor response to active hepatitis B immunisation in patients with chronic kidney disease. *Vaccine* 2012;30(5):931-5.
17. Eliades M, Spyrou E, Agrawal N, Lazo M, Brancati FL, Potter JJ, Koteish AA, Clark JM, Guallar E, Hernaez R. Meta-analysis: vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38(3):246-54.
18. Trépo E, Ouziel R, Pradat P, Momozawa Y, Quertinmont E, Gervy C, Gustot T, Degré D, Vercruysse V, Deltenre P, Verset L, Gulbis B, Franchimont D, Devière J, Lemmers A, Moreno C. Marked 25-hydroxyvitamin D deficiency is associated with poor prognosis in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2013;59(2):344-50.
19. Anty R, Tonohouan M, Panaia-Ferrari P et al. Low levels of 25-Hydroxy-vitamin D are independently associated with the risk of infection in cirrhotic patients. *Hepatology* 2013;58:885A.
20. Lundgren JD, Battegay M, Behrens G, De Wit S, Guaraldi G, Katlama C, Martinez E, Nair D, Powderly WG, Reiss P, Sutinen J, Viganò A; EACS Executive Committee. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV. *HIV Med* 2008;9(2):72-81.
21. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(4):275-6.

Liens d'intérêt : aucun