

La vitamine D : une nouvelle cible pour les réanimateurs ?

Vitamin D: a new tool in critically ill patients?

D. du Cheyron · O. Lucidarme

Reçu le 24 février 2011 ; accepté le 25 mars 2011
© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Résumé La mise en évidence de la présence d'un récepteur ubiquitaire de la vitamine D dans l'organisme a permis, au cours des dernières années, d'accroître considérablement les connaissances sur les différents rôles joués par la vitamine D. En plus des effets osseux bien connus de cette hormone, des effets pléiotropiques extraosseux ont été rapportés et suggèrent un rôle majeur de la vitamine D dans le contrôle métabolique et la fonction immunitaire de l'homme. À ce jour, l'impact de l'insuffisance vitaminique D a été essentiellement étudié dans la population générale. Des études récentes ont toutefois rapporté une forte prévalence de l'insuffisance en vitamine D chez les patients de réanimation. Des données récentes mais parcellaires suggèrent également une association entre la carence en vitamine D et l'hypocalcémie, la déminéralisation osseuse ou la mortalité dans le contexte des soins intensifs. Compte tenu de son rôle dans l'immunité innée ou adaptative, il n'est pas exclu que la vitamine D joue un rôle dans la cascade inflammatoire du patient de réanimation et que sa carence soit alors associée à un risque accru de morbidité. Ces hypothèses demandent confirmation par des études cliniques sur de plus grands effectifs de malades de réanimation. De même, un éventuel effet bénéfique de la supplémentation vitaminique D, associée ou non à un apport calcique, reste à démontrer dans ce contexte aigu. *Pour citer cette revue : Réanimation 20 (2011).*

Mots clés Vitamine D · 25-hydroxyvitamine D · Insuffisance en vitamine D · Hypocalcémie · Soins intensifs

D. du Cheyron (✉) · O. Lucidarme
Service de réanimation médicale,
CHU de Caen, avenue Côte-de-Nacre,
F-14000 Caen, France
e-mail : ducheyron-d@chu-caen.fr

D. du Cheyron
UPRES EA 2128,
Université Caen Basse-Normandie,
F-14000 Caen, France

Abstract The detection of an ubiquitous vitamin D receptor in humans in the recent years has dramatically increased our knowledge regarding vitamin D effects. Besides its bone effects, pleiotropic effects of vitamin D have been reported in humans suggesting a key role for this hormone in metabolic control and immunity. To date, the impact of vitamin D insufficiency has been studied in the general population. However, recent studies have reported a high prevalence of vitamin D insufficiency in critically ill patients. Some data also suggest an association between vitamin D deficiency and hypocalcemia, bone demineralization, and mortality rate in the intensive care setting. Due to its role in immunity, we cannot rule out the possibility that vitamin D contributes enhance severe illness-related pro-inflammatory status resulting in increased morbidity and mortality. However, these hypotheses need to be assessed by large clinical studies in the intensive care setting. Furthermore, a possible beneficial effect of vitamin D supplementation, with or without associated calcium, remains to be demonstrated in well-designed randomized controlled trials. *To cite this journal: Réanimation 20 (2011).*

Keywords Vitamin D · 25-hydroxy-vitamin D · Vitamin D insufficiency · Hypocalcemia · Intensive care unit

Introduction

Des données récentes suggèrent qu'un certain nombre de patients admis en réanimation présentent, à un moment donné de leur séjour, un déficit en vitamine D. Quel peut être l'impact de ce déficit ? Faut-il « screener » tous les patients de réanimation sur leur statut en vitamine D, et si oui à quel moment ? Faut-il supplémenter les patients de réanimation en vitamine D, et si oui à quelle dose ? Le présent article va s'attacher à faire le point sur les données de la littérature disponibles concernant le rôle potentiel de la vitamine D en unités de soins intensifs.

Généralités

La vitamine D, qui s'apparente plus à une prohormone liposoluble qu'à une vitamine, est formée au niveau de la peau à partir du 7-déhydrocholestérol qui, sous l'effet des ultraviolets (UV), est transformé en prévitamine D3 (Fig. 1). L'importance de la production de prévitamine D3 est dépendante de l'intensité de l'exposition solaire, de la pigmentation de la peau (avec une corrélation négative avec l'importance de la pigmentation) et de la concentration épidermique en déhydrotachystérol (qui diminue avec l'âge). Dans l'organisme, la vitamine D existe sous deux formes, la vitamine D3 (cholécalférol) qui est issue de la transformation par isomérisation de la prévitamine D3, qui elle-même trouve son origine dans les rares sources alimentaires animales comme le poisson gras en plus des UVB, et la vitamine D2 (ergocalciférol) qui est d'origine végétale. Ainsi, dénutrition et déficit d'exposition solaire sont les principales sources de carence en vitamine D. Quelle que soit sa forme ou son origine, la vitamine D est transportée dans le sang par une protéine porteuse de 52 à 58 000 Da de grande affinité, la *vitamin D binding protein* (DBP), jusqu'au foie où elle est hydroxylée sans restriction pour former la 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D), dont la demi-vie est de

trois à quatre semaines et dont la concentration circulante devient de fait le meilleur index des réserves naturelles en vitamine D [1,2]. À l'inverse, des données de la littérature suggèrent qu'il existe une relation négative entre l'augmentation de la concentration en 25(OH)D et sa concentration de départ dans le cadre d'une supplémentation thérapeutique en vitamine D [3]. Une faible quantité de la 25(OH)D est ensuite routée vers la cellule tubulaire proximale soit sous forme libre, soit liée à la DBP, et internalisée en se liant à une protéine de surface, la mégaline [4]. La 25(OH)D subit alors une deuxième hydroxylation via la 1-alpha hydroxylase (CYP28B1) qui la transforme en 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25(OH)₂D) ou calcitriol, qui est le métabolite actif de la vitamine D et dont la demi-vie sérique est de l'ordre de quelques heures. Cette dernière étape rénale est étroitement régulée sous l'influence de la parathormone (PTH), de faibles apports alimentaires en calcium ou par une hypophosphatémie qui stimulent l'hydroxylation de la 25(OH)D, alors que la production du *fibroblast growth factor* 23 (FGF-23) et une hyperphosphatémie inhibent cette étape. Enfin, il existe une voie d'inactivation intrarénale de la vitamine D active via la 24-hydroxylase (CYP24R1) qui transforme le calcitriol en composé inactif 24,25(OH)₂D3 [2].

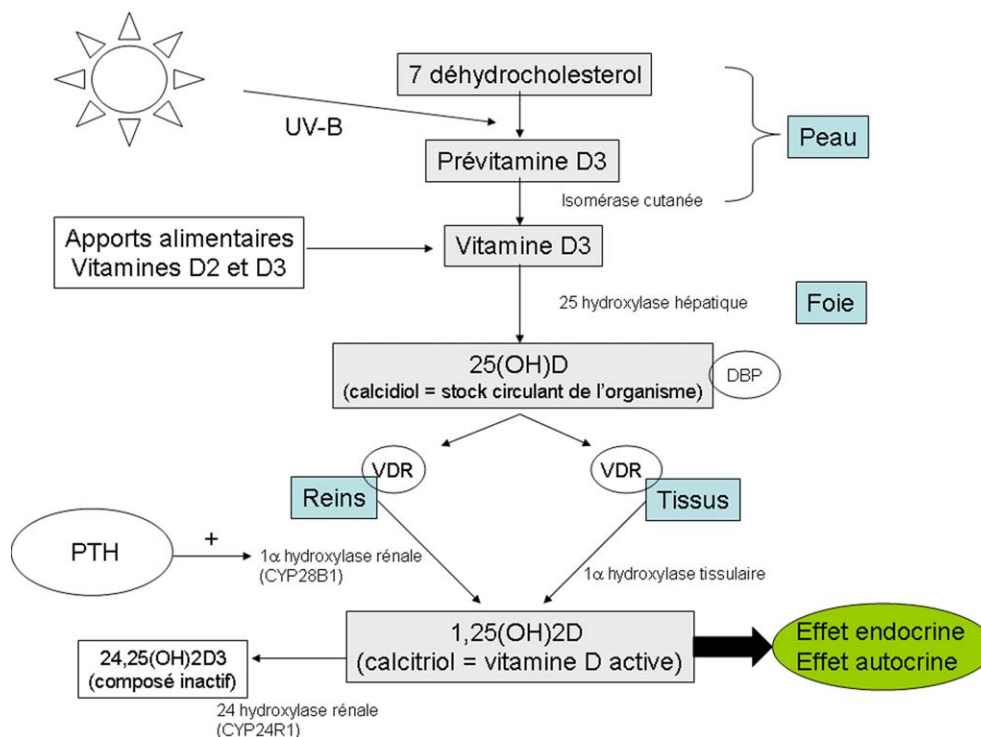


Fig. 1 Synthèse de la vitamine D

DBP : *vitamin D binding protein* ; VDR : *vitamin D receptor* ; PTH : parathormone.

Effets chroniques de la vitamine D

L'augmentation récente des connaissances des effets de la vitamine D en fait un nouvel acteur majeur de la santé. Si son rôle d'hormone à tropisme phosphocalcique et osseux est largement connu, de nouveaux travaux ont mis en évidence des effets « extra-osseux » de première importance de la vitamine D dans le domaine de l'immunité, de l'infectiologie, de la cancérologie ou de la pathologie cardiovasculaire. Après transport sanguin du rein vers les tissus cibles, l'action endocrine de la 1,25(OH)₂D se fait via le *vitamin D receptor* (VDR) dont l'expression est largement ubiquitaire, puisque ce récepteur a été mis en évidence sur de nombreuses cellules comme celles du tissu osseux, de l'intestin, des reins, du cartilage, de la thyroïde et des parathyroïdes, de l'hypophyse, des surrénales, des testicules, des ovaires, du pancréas, des cellules immunitaires, des muscles, du cerveau... Des effets autocrines sont également possibles, puisque la 1-alpha-hydroxylase, comme le VDR, a été mise en évidence dans de nombreux tissus permettant d'imaginer une hydroxylation locale de la 25(OH)D, puis une action locale. Dans la cellule, après liaison avec le VDR, la 1,25(OH)₂D est dirigée vers le noyau où elle s'associe au récepteur de l'acide arétinoïque (RXR). Ce complexe RXR-VDR-1,25(OH)₂D se lie à l'ADN en des sites de régulation appelés « éléments de réponse à la vitamine D » (VDRE), proches de gènes codant pour des protéines dont l'expression est alors régulée [1,2].

Effets osseux

La 1,25(OH)₂D joue un rôle majeur dans le métabolisme phosphocalcique et dans l'homéostasie calcique par une action simultanée sur les parathyroïdes, le rein et l'intestin. La vitamine D stimule la réabsorption tubulaire du calcium au niveau rénal, et également l'absorption du calcium et du phosphore au niveau intestinal, permettant le maintien d'un état de normocalcémie nécessaire à une minéralisation osseuse adéquate. Mais la 1,25(OH)₂D n'a pas d'effet direct sur la minéralisation osseuse. Cependant, elle exerce une action au niveau ostéoblastique en stimulant la sécrétion de nombreuses protéines spécifiques, telles que la *RANK ligand* ou l'ostéocalcine, et une action au niveau ostéoclastique en stimulant la différenciation des précurseurs myélomonocytaires en lignées ostéoclastiques. Elle inhibe également la synthèse de la PTH, hormone hypercalcémiant et phosphaturiant [1]. Une carence en vitamine D est associée au rachitisme de l'enfant ou à l'ostéomalacie de l'adulte dont les incidences sont plus élevées dans les pays traditionnellement à faible ensoleillement, et en l'absence de supplémentation en vitamine D. Des effets toxiques de la vitamine D tels que

l'hypercalcémie et l'hyperphosphatémie sont exceptionnels et se voient pour des taux sériques de 25(OH)D de plus de 200 ng/ml, le plus souvent d'origine iatrogène.

Effets « extra-osseux »

Vitamine D et maladies chroniques

Le fait d'avoir mis en évidence la présence du VDR sur la majorité des tissus de l'organisme a permis de supposer l'existence d'effets « extra-osseux » divers et variés, appelés pléiotropiques, de la vitamine D.

De fait, une incidence plus élevée dans les pays recevant un faible ensoleillement a été observée pour un certain nombre de pathologies comme l'insulinorésistance [5], le cancer de la prostate [6,7], du côlon [8] ou du sein [9], ou encore l'hypertension artérielle [10,11], et cela alors même qu'il n'existait aucun élément évocateur de pathologies osseuses. De façon similaire, un certain nombre d'études cas-témoins et d'études de cohortes suggèrent un effet bénéfique de la supplémentation en vitamine D et/ou en calcium pour :

- réduire l'incidence du diabète de type 1 chez les enfants des pays nordiques [12] ;
- réduire de presque 60 % le risque relatif de cancers [13] ;
- ou améliorer la force musculaire des patients âgés carencés en vitamine D et atteints de sarcopénie [14], et diminuer le risque relatif de chutes du sujet âgé [15].

De manière plus générale, la carence en vitamine D a été associée à un excès de mortalité dans la population générale [16], tandis que la supplémentation en vitamine D (D2 ou D3) à une dose quotidienne moyenne de 528 UI était associée à une diminution de la mortalité dans une méta-analyse incluant 18 études randomisées comparant la supplémentation en vitamine D ($n = 28\,500$ patients) à un placebo ($n = 28\,811$ patients) [17].

Il faut noter du point de vue physiopathologique que les concentrations sériques de 25(OH)D varient fortement en fonction de la latitude et de la saison, alors que les taux circulants de 1,25(OH)₂D sont relativement stables, notamment grâce à l'action de la PTH qui est stimulée lorsque les taux circulants de 25(OH)D sont trop bas. L'absence d'effet endocrine de la vitamine D active ne peut donc expliquer à elle seule l'incidence élevée des maladies nommées ci-dessus en cas de déficit en 25(OH)D sérique, et il apparaît probable que

- la vitamine D joue un rôle important via ses effets auto-crines au niveau des tissus cibles ;
- l'activation de la 1-alpha-hydroxylase au niveau de ces organes nécessite des taux circulants de 25(OH)D supérieurs à ceux nécessaires au maintien du métabolisme phosphocalcique [1,2].

Vitamine D et système immunitaire

Comme pour les maladies chroniques évoquées ci-dessus, des arguments forts suggèrent un rôle important de la vitamine D dans l'immunité du patient, aussi bien via une action endocrine que par l'intermédiaire d'une action autocrine, entraînant une inhibition de l'immunité acquise et une stimulation de l'immunité innée. En effet, le VDR est présent dans les cellules immunitaires telles que les lymphocytes T et B, les macrophages et les cellules présentatrices d'antigène [18], alors que la 1-alpha-hydroxylase a également été mise en évidence dans ces cellules. L'action immunorégulatrice de la vitamine D pourrait, entre autres, être liée à une stimulation de la synthèse de TGFβ1 et d'interleukine-4 (IL-4), dépendante du calcium [19,20].

Concernant l'immunité adaptative, il a été démontré in vitro sur des cellules mononucléées de sang périphérique que la 1,25(OH)₂D réduit la prolifération lymphocytaire et la production de certaines cytokines telles que l'interleukine-2 (IL-2) et l'interféron-gamma (IFN-γ) [21]. De même, sur des modèles animaux principalement murins, il a été démontré que la vitamine D active permettait d'atténuer, voire de prévenir différentes maladies auto-immunes telles que la sclérose en plaques, le lupus ou la polyarthrite rhumatoïde [22–24]. In vivo, de nombreuses études épidémiologiques ont confirmé un lien entre certaines pathologies comme le rejet du greffon dans la transplantation rénale [25] ou certaines maladies auto-immunes telles que la sclérose en plaques [26] et la polyarthrite rhumatoïde [27], et soit de faibles apports de vitamine D, soit des concentrations basses de 25(OH)D.

Le rôle de la défense innée et des macrophages, sous l'effet de la vitamine D, a été bien étudié dans l'infection à *Mycobacterium tuberculosis*. Après contact avec le bacille de Koch (BK), les monocytes ou les macrophages surexpriment le *toll-like-receptor 2*, le VDR et la 1-alpha-hydroxylase. Lorsque la concentration extracellulaire de 25(OH)D est suffisante, les cellules vont former la 1,25(OH)₂D qui va induire la production de protéines telles que l'α-défensine 2 et les cathélicidines qui possèdent une activité antimicrobienne directe permettant de détruire l'agent infectieux [28]. Cette action se fait via un processus cellulaire d'autophagie incluant la formation d'autophagosomes et leur fusion avec les lysosomes macrophagiques [29]. Parallèlement, la 1,25(OH)₂D entraîne une diminution de l'expression de métalloprotéinases (MMP) par les macrophages permettant d'éviter une destruction tissulaire excessive liée au BK [29]. Ces données expérimentales sur l'immunité innée, dépendante en partie de la vitamine D, sont confirmées par des études épidémiologiques qui ont identifié un lien entre des taux bas de 25(OH)D et une augmentation du risque de maladie tuberculeuse [30].

Évaluation du statut en vitamine D

Dans la population générale

Le métabolite actif de la vitamine est la 1,25(OH)₂D mais pour différentes raisons, son dosage ne semble pas approprié pour évaluer le statut vitaminique D des patients. En effet, le stock de vitamine D de l'organisme est représenté par la 25(OH)D qui présente des concentrations circulantes 500 à 1 000 fois plus élevées que la vitamine D active [31]. Les valeurs de 25(OH)D s'expriment en nanomoles par litre (= 2,5 ng/ml). Elles diminuent en hiver alors que les taux augmentent en été [1,2]. L'évaluation du stock en vitamine D de l'organisme est le meilleur moyen de détecter une éventuelle insuffisance en vitamine D, car les phénomènes de régulation d'une carence en vitamine D active, responsable d'une éventuelle tendance hypocalcémique par diminution de l'absorption intestinale du calcium, mettent en jeu une hyperparathyroïdie secondaire ou compensatrice qui va stimuler la 1-alpha-hydroxylase et augmenter en conséquence les concentrations circulantes de 1,25(OH)₂D sérique [32]. On voit bien ainsi qu'une insuffisance même modérée en vitamine D peut être associée à des valeurs basses, normales ou élevées de 1,25(OH)₂D, rendant l'interprétation du résultat difficile [1,2].

Le fait que la 25(OH)D soit le meilleur marqueur biologique du statut vitaminique D ne résout hélas pas tous les problèmes.

- Il existe de grandes variations individuelles qui sont liées entre autres aux conditions d'environnement (latitude et saisonnalité), au degré de pigmentation cutanée, à l'âge et au poids du patient et à ses habitudes alimentaires [1]. Des taux de vitamine D plus faibles ont par exemple été rapportés chez le sujet obèse du fait d'un stockage de la vitamine D dans le tissu adipeux [33] ;
- il n'existe pas de valeur seuil de référence, et les mesures de 25(OH)D rapportées dans la littérature ont été obtenues selon des méthodes différentes générant des résultats peu comparables [34,35].

Pour illustrer les deux points précédents, on peut dire qu'une limite inférieure de 10 nmol/l chez des sujets de race noire, prélevés en hiver et vivant à des latitudes supérieures à 40°, correspond à une valeur de 50 nmol/l ou même 75 nmol/l pour des Caucasiens ayant vécu sous un ensoleillement intense pendant une période prolongée [36] !

C'est ainsi qu'en 2005 des experts réunis dans une table ronde ont proposé de définir l'insuffisance en vitamine D par des concentrations de 25(OH)D inférieures à 75 nmol/l (30 ng/ml), quelle que soit la méthode de dosage utilisée. Cette valeur seuil était justifiée par le fait qu'à l'échelon individuel toute insuffisance en vitamine D pourrait être

corrigée par une supplémentation vitaminique D respectant les recommandations en cours [37].

En se fondant sur cette nouvelle définition l'insuffisance en vitamine D est très fréquente à des latitudes supérieures à 40°, comme en Europe par exemple. Selon les populations testées et la saison, 50 à 100 % des individus non supplémentés en vitamine D ont en effet une insuffisance en vitamine D [1,2].

Les apports nutritionnels recommandés (ANC) pour la vitamine D, habituellement de 400 UI/j pour un sujet de moins de 65 ans à 600 UI/j pour un sujet de plus de 65 ans, sont insuffisants pour atteindre cette cible minimale de 30 ng/ml de 25(OH)D [38]. Il faut donc envisager des doses journalières plus importantes, mais des études complémentaires sont nécessaires pour définir la meilleure stratégie de supplémentation de vitamine D et/ou de calcium permettant d'obtenir des valeurs de 25(OH)D « optimales » mais éloignées de la zone de toxicité potentielle, habituellement associée à des valeurs supérieures à 150 ng/ml [39].

En résumé, une insuffisance chronique en vitamine D peut donc être la conséquence de plusieurs facteurs liés au terrain, à l'environnement ou à la présence de pathologies chroniques, tels que [1,33] :

- une diminution de la synthèse au niveau cutané : défaut d'exposition solaire, défaut de pigmentation cutanée, âges extrêmes de la vie, saison (hiver) ;
- une diminution de la biodisponibilité de la prévitamine D : obésité, malabsorption, dénutrition ;
- une diminution de la synthèse de vitamine D active : insuffisance rénale chronique ;
- des pathologies héréditaires ou acquises de la biosynthèse de la vitamine D.

Chez les patients de réanimation

Des données récentes suggèrent qu'une grande proportion de patients admis en réanimation souffre d'une insuffisance vitaminique D. Une première étude de Van den Berghe et al. a montré, sur 22 patients admis en réanimation (sujets « cas ») et appariés sur l'âge à 22 sujets sains (sujets « témoins »), que les concentrations sériques moyennes de 25(OH)D et de 1,25(OH)₂D étaient étudiées de près de 50 % à l'admission en réanimation par rapport à celles des sujets sains (respectivement 10,9 ± 4,2 vs 20,1 ± 8,9 µg/l pour la 25(OH)D et 21,7 ± 12,6 vs 50,0 ± 10,8 pg/ml pour la 1,25(OH)₂D) comme d'ailleurs les concentrations de DBP [40]. Parmi les sujets « cas », les concentrations de 25(OH)D et de 1,25(OH)₂D étaient significativement plus basses chez les patients admis pour chirurgie abdominale ou cardiothoracique que chez les neuro-/polytraumatisés, lesquels présentaient entre autres caractéristiques un âge moins avancé que les autres.

Plus récemment, deux études ont rapporté une prévalence de plus de 50 % de l'insuffisance vitaminique D chez les patients majoritairement médicaux de réanimation. Dans une étude observationnelle incluant 42 patients admis en unité de soins intensifs et après catégorisation des résultats biologiques du statut vitaminique en quartiles, la répartition des patients s'établissait comme suit : 7 %, avec une concentration normale (> 60 nmol/l) ; 55 %, avec une insuffisance vitaminique (entre 30 et 60 nmol/l) ; 38 %, avec une carence vitaminique (entre 15 et 30 nmol/l) et 17 %, avec des concentrations indétectables de 25(OH)D (< 15 nmol/l) [41]. Il n'existait pas d'informations relatives à la saisonnalité et à la pigmentation de la peau dans cette étude. Une autre étude prospective observationnelle, portant sur un plus large effectif ($n = 134$) de patients admis en réanimation durant une période de six mois couvrant le printemps et l'été et utilisant la même répartition en quartiles des valeurs de 25(OH)D, a confirmé cet état de fait avec le constat que 79 % des patients présentaient une concentration de 25(OH)D inférieure à 60 nmol/l à l'admission en réanimation (32 %, entre 30 et 60 nmol/l ; 26 %, entre 15 et 30 nmol/l et 21 %, < 15 nmol/l) [42]. Il s'agissait, dans cette dernière étude, d'une population caucasienne avec un sex-ratio M/F de 1,6 et un âge médian de 66 ans. De plus, des facteurs de risque indépendants de carence vitaminique D, tels que la dénutrition ou l'hémodilution (hypoalbuminémie), le manque d'exposition solaire (printemps = sortie de l'hiver) ou la gravité de la maladie aiguë (IGS II élevé), ont été identifiés par analyse multivariée [42].

Deux des principales limites dans l'interprétation des dosages rapportés de 25(OH)D, communes à ces trois études observationnelles, proviennent du fait que :

- les conditions de prélèvement, notamment par rapport à une éventuelle expansion volumique, ne sont pas précisées ;
- des dosages répétés de 25(OH)D permettant d'apprécier la cinétique sérique (déficit transitoire ou non par exemple) de 25(OH)D au cours du séjour en réanimation n'ont pas été réalisés.

Des réponses à ces questions sont apportées par Krishnan et al. qui ont étudié, chez 19 patients d'un âge moyen de 59±12 ans soumis à une chirurgie cardiaque programmée avec circulation extracorporelle (CEC), les variations des concentrations sériques de 25(OH)D et de 1,25(OH)₂D en fonction de l'expansion volumique et en fonction du temps sur une période de cinq jours débutant à la mise en route de la CEC [43]. Cinq prélèvements étaient réalisés au cours du suivi (T1, juste avant de débiter la CEC ; T2, cinq minutes après le départ en CEC ayant nécessité un remplissage significatif ; T3, à l'admission en réanimation immédiatement en postopératoire ; T4, à H24 et T5, à j5 postopératoire). Concernant la 25(OH)D, respectivement 47 puis 89 % des patients présentaient une insuffisance vitaminique D à T1

puis à T2 définie par une concentration sérique inférieure à 60 nmol/l. Les valeurs retournaient à leur valeur basale à T5 où 47 % des patients avaient encore une insuffisance vitaminique D. Une cinétique comparable en tous points était observée pour les valeurs de 1,25(OH)₂D. Cette étude démontre le caractère potentiellement transitoire de la carence vitaminique D et sa relation avec l'hémodilution induite par les thérapeutiques délivrées à la phase aiguë de la prise en charge de ces malades de réanimation.

En résumé, une insuffisance aiguë en vitamine D peut donc être la conséquence de plusieurs facteurs liés aux pathologies aiguës, tels que [1,33] :

- une augmentation du catabolisme de la vitamine D : traitements par anticonvulsivants, glucocorticoïdes, traitements antirétroviraux et traitements antirejets de greffe d'organe... ;
- une diminution de la synthèse de 25(OH)D en cas d'insuffisance hépatocellulaire aiguë ;
- une diminution de la biodisponibilité de la 25(OH)D en cas d'hémodilution ;
- une augmentation de la perte urinaire de la 25(OH)D en cas de syndrome néphrotique ou une augmentation de l'élimination extrarénale en cas d'épuration extrarénale continue, de plasmaphérèses.

Morbidité et mortalité associées à une insuffisance vitaminique D en réanimation

À ce jour, peu de travaux ont étudié l'impact d'une insuffisance vitaminique D chez les patients de soins intensifs. Quelques éléments ressortent toutefois des études focalisant sur le déficit en vitamine D des patients de réanimation.

Hypocalcémie et déminéralisation osseuse

Toutes les études rapportent une corrélation positive entre la profondeur du déficit en vitamine D et la calcémie ionisée ou corrigée [40–43]. L'hypocalcémie, souvent associée à une hyperparathyroïdie quand la PTH a été dosée et que l'hypocalcémie est profonde [40,43], est associée à un mauvais pronostic du malade de réanimation [44–46]. Toutefois, les principales études ayant étudié l'association entre la calcémie et le pronostic des patients de réanimation n'ont pas examiné le statut vitaminique D des patients, et seul un lien indirect entre insuffisance vitaminique D, hypocalcémie et morbidité peut être avancé à ce jour. Dans toutes ces études, les résultats sont par ailleurs discordants sur les phosphatémies observées ne permettant pas de conclure à une association entre vitamine D et phosphatémie.

La déminéralisation osseuse est un phénomène fréquent chez les patients hospitalisés et alités de façon prolongée en réanimation, parfois potentialisée par les traitements à

base de cortisone délivrés pour diverses raisons à ces malades à risque. Un lien entre déminéralisation osseuse et carence vitaminique D a été rapporté par Van den Berghe et al. chez des patients hospitalisés en réanimation pour une durée supérieure à dix jours [40]. Dans cette étude, la 25(OH)D des marqueurs de l'inflammation (protéine C réactive [CRP], TNF- α , IL-1 et IL-6), de la résorption osseuse (tels que la *carboxy terminal cross-linked telopeptide of type 1 collagen* [β CTX] et la déoxyypyridinoline [DPD]) et de la fonction ostéoblastique (ostéoprotégérine [OPG]) ont été dosées de façon répétée tout au long du séjour en réanimation, et leur cinétique a été analysée en fonction du temps et des apports en vitamine D (faibles [200 UI/j] et fortes [500 UI/j] doses de vitamine D). Brièvement, les résultats montrent qu'il existe une carence prolongée en vitamine D chez ces patients, non corrigée par la supplémentation en vitamine D à faibles ou fortes doses. De plus, cette carence vitaminique D est associée à une hyperrésorption osseuse et à une baisse de la fonction ostéoblastique, comme en témoignent l'augmentation de la β CTX et la baisse de l'OPG au fil du temps. Ces effets osseux étaient de plus indépendants du statut inflammatoire des patients.

Déficit immunitaire

Un potentiel déficit immunitaire, lié au déficit en stock de vitamine D ne permettant pas d'assurer les fonctions endocrines et autocrines liées à cette hormone, demeure à ce jour purement théorique et spéculatif [47]. Toutefois, les données de la littérature sur le rôle de la vitamine D dans l'immunité innée et/ou adaptative laissent penser que l'insuffisance en vitamine D circulante pourrait contribuer à une dysfonction métabolique (hyperglycémie par insulino-résistance par exemple) et immune, source de défaillances d'organe en conditions de stress par sepsis, une dysfonction cardiaque et une altération de la fonction endothéliale...

Mortalité

À ce jour, seuls Lee et al. ont rapporté une association entre déficit en vitamine D et augmentation du risque de mortalité [41]. La petite taille de l'effectif ($n = 42$ patients) ne permet pas de conclure quant à la robustesse de cette association, mais permet de soulever des interrogations quant au rôle délétère éventuel de l'insuffisance en vitamine D en réanimation et à un éventuel bénéfice d'une supplémentation « à bonnes doses » en vitamine D chez ces patients.

Place de la supplémentation en vitamine D en réanimation

Un des moyens de confirmer les effets délétères de l'insuffisance vitaminique D rapportés ci-dessus serait de démontrer

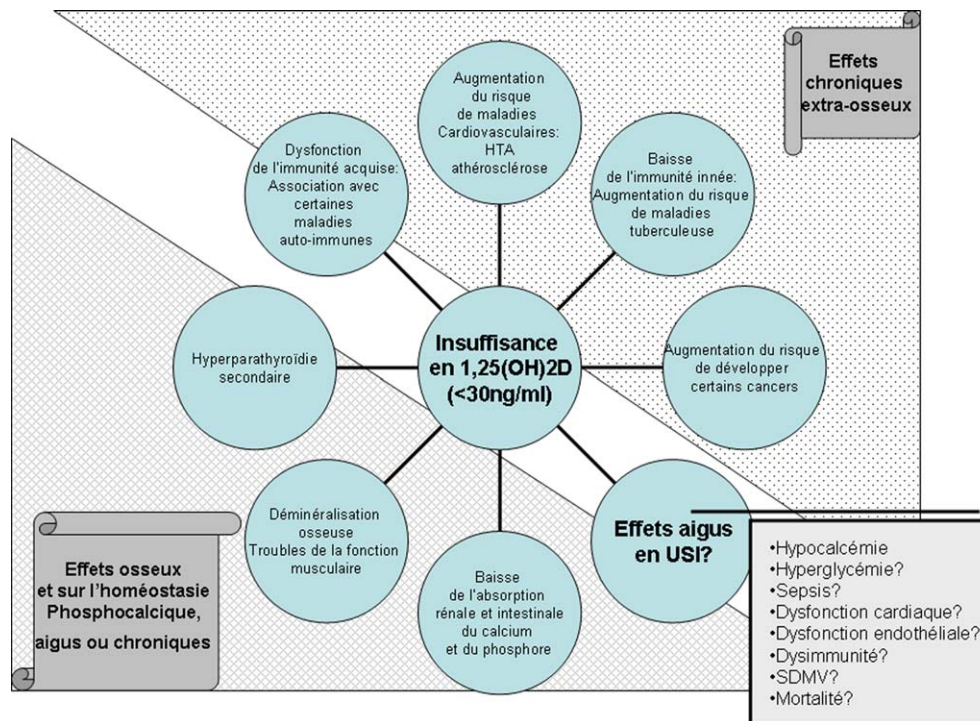


Fig. 2 Effets pléiotropiques de la vitamine D.

USI : unité de soins intensifs ; SDMV : syndrome de défaillance multiviscérale.

un effet bénéfique d'une supplémentation vitaminique D chez les malades de réanimation par une étude randomisée comparant la supplémentation vitaminique D quotidienne « à doses adéquates » vs placebo. À ce jour, aucune étude ne permet de conclure quant à l'intérêt de la supplémentation vitaminique D et quant à la dose quotidienne ou hebdomadaire nécessaire, ainsi que la voie d'administration adéquate. Seule l'étude de Van den Berghe et al. suggère que les doses de 500 UI/j sont insuffisantes pour restaurer des taux circulants « normaux » de 25(OH)D [40]. Il n'est pas impossible que la dose adéquate varie en fonction d'un certain nombre de facteurs liés à l'environnement (saison, latitude), au malade (âge, sexe, race, poids, état nutritionnel) et/ou à la maladie aiguë et les comorbidités associées. Sachant que l'apport parentéral de calcium n'a pas fait à ce jour la preuve de son efficacité sur le devenir du patient de réanimation [48], la supplémentation calcique associée à celle en vitamine D devra elle aussi être testée à l'avenir.

Conclusion

L'amélioration des connaissances sur les effets pléiotropiques de la vitamine D (Fig. 2) au cours des dernières années a entraîné un regain d'intérêt sur cette hormone chez le patient de réanimation. À ce jour, il apparaît que l'insuffisance vitaminique D est fréquente en réanimation. Le potentiel impact négatif de cette carence hormonale sur le

pronostic des malades hospitalisés en soins intensifs justifie la conduite d'études cliniques complémentaires incluant de gros effectifs et réalisées avec une méthodologie rigoureuse. Une des étapes principales de ses investigations sera la réalisation d'un essai multicentrique, randomisé, comparant l'effet sur la morbidité de la supplémentation vitaminique D (associée ou non à un apport calcique) vs placebo. Le faible coût de cette supplémentation est un atout majeur pour conduire avec succès ces études dans les années à venir.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Holick MF (2007) Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357: 266–81
2. Rosen CJ (2011) Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med* 364:248–54
3. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, et al (2003) Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 77:204–10
4. Nykjaer A, Dragun D, Walther D, et al (1999) An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D₃. *Cell* 96:507–15
5. Chiu KC, Chu A, Go VL, et al (2004) Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 79:820–5

6. Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L, et al (2000) Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels (Finland). *Cancer Causes Control* 11:847–52
7. Hanchette CL, Schwartz GG (1992) Geographic patterns of prostate cancer mortality. Evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer* 70:2861–9
8. Grant WB (2002) An estimate of premature cancer mortality in the US due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer* 94:1867–75
9. Garland FC, Garland CF, Gorham ED, et al (1990) Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: a hypothesis involving exposure to solar radiation. *Prev Med* 19:614–22
10. Judd SE, Tangpricha V (2009) Vitamin D deficiency and risk for cardiovascular disease. *Am J Med Sci* 338:40–4
11. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, et al (2001) Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1633–7
12. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, et al (2001) Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 358:1500–3
13. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, et al (2007) Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 85:1586–91
14. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al (2004) Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 291:1999–2006
15. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, et al (2005) Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: a randomized controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 20:187–92
16. Melamed ML, Michos ED, Post W, et al (2008) 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 168:1629–37
17. Autier P, Gandini S (2007) Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 167:1730–7
18. Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF (2000) Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys* 374:334–8
19. Cantorna MT, Woodward WD, Hayes CE, et al (1998) 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a positive regulator for the two anti-encephalitogenic cytokines TGF-beta 1 and IL-4. *J Immunol* 160:5314–9
20. DeLuca HF, Cantorna MT (2001) Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J* 15:2579–85
21. Saggese G, Federico G, Balestri M, et al (1989) Calcitriol inhibits the PHA-induced production of IL-2 and IFN- γ and the proliferation of human peripheral blood leukocytes while enhancing the surface expression of HLA class II molecules. *J Endocrinol Invest* 12:329–35
22. Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF (1996) 1,25-dihydroxyvitamin D3 reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:7861–4
23. Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF (1998) 1,25-dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis. *J Nutr* 128:68–72
24. Lemire JM, Ince A, Takashima M (1992) 1,25-dihydroxyvitamin D3 attenuates the expression of experimental murine lupus of MRL/l mice. *Autoimmunity* 12:143–8
25. Zittermann A, Schleithoff SS, Gotting C, et al (2009) Calcitriol deficiency and 1-year mortality in cardiac transplant recipients. *Transplantation* 87:118–24
26. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, et al (2006) Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 296:2832–8
27. McAlindon TE, Felson DT, Zhang Y, et al (1996) Relation of dietary intake and serum levels of vitamin D to progression of osteoarthritis of the knee among participants in the Framingham Study. *Ann Intern Med* 125:353–9
28. Liu PT, Stenger S, Li H, et al (2006) Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 311:1770–3
29. Yuk JM, Shin DM, Yang CS, et al (2009) Role of apoptosis-regulating signal kinase 1 in innate immune responses by *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guerin. *Immunol Cell Biol* 87:100–7
30. Chan TY (2000) Vitamin D deficiency and susceptibility to tuberculosis. *Calcif Tissue Int* 66:476–8
31. Barger-Lux MJ, Heaney RP, Lanspa SJ, et al (1995) An investigation of sources of variation in calcium absorption efficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 80:406–11
32. McKenna MJ, Freaney R (1998) Secondary hyperparathyroidism in the elderly: means to defining hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 8(Suppl 2):S3–S6
33. Holick MF (2006) High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 81:353–73
34. Lips P, Chapuy MC, Dawson-Hughes B, et al (1999) An international comparison of serum 25-hydroxyvitamin D measurements. *Osteoporos Int* 9:394–7
35. Roth HJ, Schmidt-Gayk H, Weber H, et al (2008) Accuracy and clinical implications of seven 25-hydroxyvitamin D methods compared with liquid chromatography-tandem mass spectrometry as a reference. *Ann Clin Biochem* 45:153–9
36. Souberbielle JC, Prie D, Courbebaisse M, et al (2008) Update on vitamin D and evaluation of vitamin D status. *Ann Endocrinol (Paris)* 69:501–10
37. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, et al (2005) Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 16:713–6
38. Vieth R (2004) Why the optimal requirement for vitamin D3 is probably much higher than what is officially recommended for adults. *J Steroid Biochem Mol Biol* 89–90:575–9
39. Vieth R (1999) Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 69:842–56
40. Van den Berghe G, Van Roosbroeck D, Vanhove P, et al (2003) Bone turnover in prolonged critical illness: effect of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 88:4623–32
41. Lee P, Eisman JA, Center JR (2009) Vitamin D deficiency in critically ill patients. *N Engl J Med* 360:1912–4
42. Lucidarme O, Messai E, Mazzoni T, et al (2010) Incidence and risk factors of vitamin D deficiency in critically ill patients: results from a prospective observational study. *Intensive Care Med* 36:1609–11
43. Krishnan A, Ochola J, Mundy J, et al (2011) Acute fluid shifts influence the assessment of serum vitamin D status in critically ill patients. *Crit Care* 14:R216
44. Desai TK, Carlson RW, Geheb MA (1988) Prevalence and clinical implications of hypocalcemia in acutely ill patients in a medical intensive care setting. *Am J Med* 84:209–14
45. Zaloga GP, Chernow B (1986) Hypocalcemia in critical illness. *JAMA* 256:1924–9
46. Zivin JR, Gooley T, Zager RA, et al (2001) Hypocalcemia: a pervasive metabolic abnormality in the critically ill. *Am J Kidney Dis* 37:689–98
47. Lee P, Nair P, Eisman JA, et al (2009) Vitamin D deficiency in the intensive care unit: an invisible accomplice to morbidity and mortality? *Intensive Care Med* 35:2028–32
48. Forsythe RM, Wessel CB, Billiar TR, et al (2008) Parenteral calcium for intensive care unit patients. *Cochrane Database Syst Rev* CD006163