

# Nouvelles indications pour de vieilles vitamines

## *New proposals for old vitamins*

**E. Cogan**

Service de Médecine Interne, Hôpital Erasme

### RESUME

*En dehors de leurs actions métaboliques spécifiques, plusieurs vitamines sont actuellement proposées pour des propriétés nouvelles, insoupçonnées dans le passé.*

*A côté de son rôle crucial pour l'absorption du calcium, la vitamine D a des effets bénéfiques dans certaines maladies autoimmunes, dans les maladies cardiovasculaires, dans la prévention de certains cancers. Elle renforce en outre la force musculaire et prévient les chutes.*

*L'administration de faibles doses de vitamine K constitue une nouvelle indication de cette vitamine en cas de mauvais équilibre de traitement anticoagulant par coumariniques. L'administration orale de vitamine B12 est une alternative inattendue à l'administration parentérale en cas d'anémie pernicieuse.*

*Par contre, les effets bénéfiques en vitamine A et E proposées pour leurs vertus antioxydantes, sont fermement remis en question compte tenu d'une surmortalité associée à leur consommation.*

*Rev Med Brux 2008 ; 29 : 368-72*

### ABSTRACT

*Complementary to their specific metabolic actions, several vitamins are given for new previously unsuspected properties. In addition to its role in calcium absorption, vitamin D has been proven to possess beneficial effects for some autoimmune diseases, several cancers and cardiovascular illnesses. It also increases muscle strength and prevents falls particularly in elderly people. Low dose oral vitamin K supplementation is a new indication for people with unstable coumarinic anticoagulant treatment. Oral vitamin B12 administration is an alternative to the classical parenteral intramuscular administration in pernicious anemia.*

*However, the possible antioxidant beneficial effects of vitamin A and E are largely disputed taking into account an increased mortality associated to their consumption.*

*Rev Med Brux 2008 ; 29 : 368-72*

*Key words : vitamin D, vitamin A, vitamin K, vitamin B12, antioxidant*

### INTRODUCTION

La consommation de suppléments vitaminiques a explosé au cours de ces dernières années.

Aux Etats-Unis, 30 % de la population consomme régulièrement des compléments minéraux ou vitaminiques sans que leurs bienfaits supposés en termes de prévention du cancer, des maladies cardiovasculaires ou de maladies dégénératives n'aient été démontrés<sup>1</sup>. De plus, les définitions et les compositions des produits disponibles sur le marché et largement consommés par le public restent pour la plupart indéterminées<sup>2</sup>. Il est important d'informer le public - et les patients - de ce que l'absorption non contrôlée de ces vitamines est susceptible d'entraîner des effets indésirables et en particulier d'interférer avec de nombreux médicaments<sup>2</sup>.

Parallèlement au développement d'une surconsommation inappropriée de vitamines, sont

apparues dans la littérature médicale au cours de ces 10 dernières années, des propriétés nouvelles, inattendues, de vitamines dont on pensait tous les mystères résolus. Le but de ce travail est de faire le point sur les nouvelles indications ou nouveaux modes d'administration de vitamines courantes ainsi que de mettre en garde vis-à-vis de notions fausses concernant les bienfaits de vitamines aux effets antioxydants.

### VITAMINE D

Le rachitisme chez l'enfant et l'ostéomalacie chez l'adulte constituent les manifestations classiques de la carence grave en vitamine D. Cependant, sont apparues au cours de ces dernières années, trois notions fondamentales : le taux sanguin de vitamine D considéré comme limite inférieure de la normale a été revu à la hausse ; de nouvelles manifestations de carence sont apparues ; l'administration de la vita-

mine D a été suggérée pour la prévention de nombreuses affections non liées au métabolisme osseux.

### **Définition et prévalence de la déficience en vitamine D**

Bien qu'il n'y ait pas de consensus concernant les taux sériques optimaux de 25-hydroxyvitamine D, la déficience en vitamine D est définie par la plupart des experts comme un taux sérique de 25-hydroxyvitamine D inférieur à 20 ng/ml<sup>3</sup>. Néanmoins, comme l'absorption intestinale de calcium augmente de 45 à 65 % lorsque le taux de vitamine D s'accroît<sup>4</sup> de 20 à 32 ng/ml, on considère que des taux compris entre 20 et 30 ng/ml correspondent à un état de déficience relative.

Compte tenu d'une valeur seuil de 30 ng/ml, on estime à 1 milliard le nombre de personnes déficientes en vitamine D dans le monde ; plus de la moitié des patientes ménopausées traitées pour ostéoporose sont déficientes en vitamine D. En Europe, peu d'aliments sont enrichis en vitamine D expliquant que tant les enfants que les adultes sont à risque de déficience. Les femmes enceintes et allaitantes sont également à risque de déficience en vitamine D en dépit de la prise de suppléments vitaminés recommandés contenant de l'ordre de 400 UI de vitamine D par jour.

### **Ostéoporose fracturaire**

Le risque de fracture non vertébrale chez des patients ostéoporotiques âgés n'est pas modifié par une prise quotidienne de 400 UI de vitamine D ; une dose quotidienne de 800 UI (correspondant à une ampoule de 25.000 UI par mois) est associée à une réduction très modérée du risque de fracture du col fémoral. Compte tenu de la relation entre le taux de 25 OH Vitamine D et le risque de fracture, nous recommandons de contrôler le taux sérique de la vitamine et de s'assurer qu'il soit au moins de 30 ng/ml. Dans le cas contraire, il conviendrait d'augmenter la dose quotidienne de vitamine D et de s'interroger sur une diminution éventuelle de l'absorption voire du catabolisme de la vitamine D (cf. prise d'anticonvulsivants, de glucocorticoïdes). L'obésité est également une cause fréquente de diminution de la biodisponibilité de la vitamine D<sup>5</sup>.

### **Chutes et force musculaire**

La carence en vitamine D est une cause classique de faiblesse musculaire<sup>6</sup>. La force musculaire s'accroît parallèlement à la correction des taux de 25 OH vitamine D entre 6 et 40 ng/ml<sup>3</sup>. L'administration de vitamine D prévient significativement le risque de chutes pour autant que la dose de vitamine D administrée soit au moins de 800 UI par jour, une dose de 400 UI étant insuffisante<sup>3</sup>. Dans une étude réalisée chez des patients âgés vivant dans des homes, l'administration quotidienne de 800 UI de vitamine D réduit les chutes de 75 % déjà après 5 mois<sup>7</sup> !

### **Immunité et cancer**

La 1,25-dihydroxyvitamine D contrôle plus de 200 gènes, en particulier ceux responsables de la régulation de la prolifération cellulaire, l'apoptose et l'angiogenèse ; elle témoigne aussi de propriétés immunomodulatrices impliquant les monocytes et macrophages. Ces effets pourraient expliquer une prévalence accrue de tuberculose grave associée à une déficience en vitamine D<sup>8</sup>.

Les études épidémiologiques, toutes concordantes, indiquent que des taux de 25-hydroxyvitamine D inférieurs à 20 ng/ml sont associés à un risque accru de cancer du côlon, du sein et de la prostate de l'ordre de 30 à 50 %. L'administration de vitamine D réduit ce risque significativement. Ces effets seraient secondaires à une production cellulaire locale de 1,25 dihydroxyvitamine D qui aurait pour effets d'une part de majorer l'apoptose des cellules tumorales et d'autre part d'interférer avec les mécanismes d'angiogenèse.

La prévalence de la sclérose en plaques est indirectement corrélée avec le taux de 25-hydroxyvitamine D<sup>9</sup> et des suppléments de vitamine D réduisent ce risque même pour des doses quotidiennes faibles de l'ordre de 400 UI<sup>10</sup>.

Des observations identiques ont été faites pour l'arthrite rhumatoïde et le diabète de type 1. Par ailleurs, et dans les mêmes considérations concernant le rôle immunomodulateur de la vitamine D dans le diabète de type 1, on note une réduction de la production d'autoanticorps dirigés contre les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans chez les nouveau-nés de femmes ayant reçu des suppléments de vitamine D durant la grossesse<sup>11</sup>.

### **Maladies cardiovasculaires**

Les effets bénéfiques de l'exposition au soleil sur la normalisation des chiffres tensionnels chez des patients hypertendus est associée à une augmentation significative des taux de 25-hydroxyvitamine D tandis que la carence en vitamine D est associée à l'insuffisance cardiaque et à des valeurs plus élevées des paramètres biologiques inflammatoires dont on connaît les effets délétères au niveau des vaisseaux artériels.

### **Autres maladies**

La carence en vitamine D est associée à une incidence accrue de schizophrénie et de dépression. Dans cette optique, éviter une carence en vitamine D durant la vie intra-utérine et dans la prime enfance semble déterminant.

### **Recommandations concernant l'administration de vitamine D**

Les recommandations détaillées sont

particulièrement claires dans la revue consacrée au sujet par un des spécialistes reconnus dans le domaine, M. Holick<sup>5</sup>.

L'examen de ces recommandations, comparées aux attitudes largement pratiquées sur le terrain, permet de constater que les suppléments que nous proposons aux patients (par exemple, une ampoule de D cure™ par mois, soit 25.000 UI) sont souvent très insuffisants. A titre d'exemple, un adulte déficient en vitamine D devrait recevoir 50.000 UI de vitamine D par semaine pendant 2 mois. Cette dose devrait être répétée si le taux de 25-hydroxyvitamine D reste inférieur à 30 ng/ml. Les mesures préventives visant à éviter la survenue d'une déficience en vitamine D font appel à des doses de l'ordre de 1.000 à 2.000 UI par jour en particulier dans l'obésité, le syndrome néphrotique, la grossesse ou l'allaitement.

Il convient d'être plus prudent dans les maladies granulomateuses comme la sarcoïdose compte tenu du risque d'hypercalciurie ou plus rarement d'hypercalcémie. Dans ces situations, il est préférable de « viser » un taux de 25-hydroxyvitamine D compris entre 20 et 30 ng/ml<sup>5</sup>.

## VITAMINE K

Les indications des traitements anticoagulants à base de dérivés coumariniques antagonisant les effets de la vitamine K se sont élargies au cours des 20 dernières années. En particulier, les recommandations concernant la prise en charge de la fibrillation auriculaire ont induit une prescription accrue d'antivitamine K.

Une déficience même relative en vitamine K augmente la sensibilité aux anticoagulants coumariniques et donc le risque de saignements.

Bien que la déficience en vitamine K soit rare, l'administration prolongée d'antibiotiques, la malnutrition ou des états de malabsorption exposent à des taux limites de vitamine K qui dans le cadre d'un traitement aux antivitamines K peuvent être responsables de fluctuations importantes de l'INR.

Il est démontré qu'une alimentation pauvre en vitamine K peut être associée à un plus grand risque d'instabilité de l'INR<sup>12</sup>.

Le bénéfice d'un apport complémentaire en vitamine K en termes de meilleur équilibre de l'INR a été initialement démontré dans une étude portant sur 8 patients anticoagulés avec de la warfarine et dont l'instabilité de l'INR ne s'expliquait pas par des modifications de l'alimentation, des maladies intercurrentes ou une interaction médicamenteuse, phénomènes habituellement responsables de variations de l'INR<sup>13</sup>. L'administration de 100 µg de vitamine K à ces 8 patients a réduit de façon très significative les

fluctuations de l'INR. Cette étude préliminaire a justifié la réalisation d'une étude contrôlée en double insu portant sur 76 patients anticoagulés par warfarine depuis au moins 9 mois et répondant à des critères d'instabilité de l'anticoagulation<sup>14</sup>.

L'administration quotidienne de 150 µg de vitamine K a permis de stabiliser l'INR dans 54 % des cas contre 21 % dans le groupe placebo.

Compte tenu de ces résultats, l'administration de 150 µg de vitamine K est recommandée chez des patients présentant une instabilité de l'INR et chez qui les causes habituelles d'équilibration difficile de l'INR ont été exclues.

Il faut noter que la dose de coumarinique devra être majorée mais dans une faible mesure (de l'ordre de 16 %)<sup>14</sup>.

## VITAMINE B12

Le traitement chronique de l'anémie pernicieuse (anémie de Biermer) fait typiquement appel à l'administration intramusculaire mensuelle de 1.000 µg de vitamine B12 (cyanocobalamine) bien que des doses plus faibles (de l'ordre de 100 µg) seraient suffisantes. La voie intramusculaire est la conséquence pratique de la physiopathologie de cette affection caractérisée par l'absence de facteur intrinsèque indispensable à l'absorption de vitamine B12 au niveau de l'iléon terminal. Les autres causes de malabsorption de vitamine B12 - en particulier celles qui sont associées à une atteinte de l'iléon terminal - répondent aux mêmes stratégies thérapeutiques.

Une alternative tout aussi efficace fait appel à l'administration orale de doses élevées de vitamine B12. Le rationnel de cette approche est l'existence d'une voie d'absorption alternative de la vitamine B12 - toutefois moins efficace - qui ne nécessite ni la présence de facteur intrinsèque ni celle d'un iléon terminal fonctionnel.

La dose requise, 1.000 à 2.000 µg par jour, est largement supérieure à la dose quotidienne requise pour des individus normaux et très significativement plus élevée que le contenu en vitamine B12 de la plupart des préparations multivitaminiques disponibles (généralement < 100 µg).

Ceci nécessite une prescription magistrale de cyanocobalamine qui est plus coûteuse pour le patient. Par ailleurs, il est bien entendu déterminant d'obtenir une compliance parfaite du patient qui sera vérifiée par des mesures régulières du taux de vitamine B12.

L'administration orale quotidienne de 2 mg de cyanocobalamine apparaît même plus efficace que le traitement classique (administration mensuelle intramusculaire de 1 mg de cyanocobalamine)<sup>15</sup>.

## LES VITAMINES AUX PROPRIETES ANTIOXYDANTES : VITAMINE A, VITAMINE C, VITAMINE E

Le stress oxydatif semble jouer un rôle pathogénique important dans la plupart des maladies. Depuis ces vingt dernières années, un nombre croissant de personnes consomme des antioxydants dans l'idée d'améliorer leur santé et de prévenir les maladies comme le suggéraient plusieurs études observationnelles publiées fin des années '80 début des années '90. Plusieurs vitamines sont caractérisées par des propriétés antioxydantes : les vitamines A, C et E, bien qu'une controverse demeure concernant la vitamine A. Ces vitamines sont généralement consommées seules ou dans des associations comprenant souvent du sélénium ou du  $\beta$ -carotène. Les doses sont également très variables et laissées à l'imagination des très nombreuses compagnies pharmaceutiques intéressées par un marché extrêmement juteux. Les effets bénéfiques de ces vitamines sont actuellement largement remis en question. En effet, il ressort d'une méta-analyse récemment publiée<sup>16</sup> les éléments suivants.

Le bêta carotène, la vitamine A et la vitamine E données seules ou en association avec d'autres antioxydants augmentent significativement la mortalité. Il n'y a aucune preuve que l'absorption régulière de vitamine C pourrait augmenter la longévité. Par contre, le sélénium a tendance à réduire la mortalité. Les auteurs estiment par ailleurs qu'il doit exister un nombre important d'études non publiées concernant la consommation de compléments alimentaires. Les résultats de ces études non publiées sont le plus probablement non significatifs voire négatifs plutôt que d'avoir montré des effets bénéfiques. Compte tenu de cela, l'évaluation d'une surmortalité de l'ordre de 5 % est probablement sous-estimée. Il convient toutefois de nuancer quelque peu ces résultats. Les populations étudiées proviennent dans la toute grande majorité des cas de régions à très faible prévalence de carence en ces compléments vitaminiques. Dès lors, il reste possible qu'un effet bénéfique puisse exister dans des populations présentant des déficiences spécifiques.

Dans la plupart des essais cliniques, les doses de compléments vitaminiques utilisées sont très largement supérieures à celles retrouvées dans un régime équilibré et dépassent parfois le niveau maximal de tolérabilité. La question d'effets bénéfiques de doses plus « naturelles » reste posée.

En conclusion, les résultats de cette méta-analyse sont donc clairement en contradiction avec les premières études observationnelles qui avaient conclu que les antioxydants améliorent la santé<sup>17,18</sup>.

Toutefois, il convient de remarquer que toutes les études analysées concernaient des compléments d'antioxydants synthétiques. Les résultats ne peuvent

donc être étendus aux effets potentiellement favorables de fruits ou légumes riches en ces compléments.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Balluz LS, Kieszak SM, Philen RM, Mulinare J : Vitamin and mineral supplement use in the United States. Results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Fam Med* 2000 ; 9 : 258-62
2. Yetley EA : Multivitamin and multimineral dietary supplements : definitions, characterization, bioavailability, and drug interactions. *Am J Clin Nutr* 2007 ; 85 : 269S-76S
3. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B : Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006 ; 84 : 18-28
4. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A : Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003 ; 22 : 142-6
5. Holick MF : Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 266-81
6. Holick MF : Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006 ; 116 : 2062-72
7. Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari HA, Holick MF, Kiel DP : A higher dose of vitamin d reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc* 2007 ; 55 : 234-9
8. Liu PT, Stenger S, Li H *et al.* : Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006 ; 311 : 1770-3
9. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A : Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006 ; 296 : 2832-8
10. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E *et al.* : Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004 ; 62 : 60-5
11. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF : Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004 ; 79 : 820-5
12. Cushman M, Booth SL, Possidente CJ, Davidson KW, Sadowski JA, Bovill E : The association of vitamin K status with warfarin sensitivity at the onset of treatment. *Br J Haematol* 2001 ; 112 : 572-7
13. Reese AM, Farnett LE, Lyons RM, Patel B, Morgan L, Bussey HI : Low-dose vitamin K to augment anticoagulation control. *Pharmacotherapy* 2005 ; 25 : 1746-51
14. Sconce E, Avery P, Wynne H, Kamali F : Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to warfarin. *Blood* 2007 ; 109 : 2419-23
15. Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J : Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998 ; 92 : 1191-8
16. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C : Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007 ; 297 : 842-57
17. Machlin LJ, Bendich A : Free radical tissue damage : protective role of antioxidant nutrients. *Faseb J* 1987 ; 1 : 441-5
18. Diplock AT : Antioxidants and disease prevention. *Mol Aspects Med* 1994 ; 15 : 293-376

**Correspondance et tirés à part :**

E. COGAN  
Hôpital Erasme  
Service de Médecine Interne  
Route de Lennik 808  
1070 Bruxelles  
E-mail : ecogan@ulb.ac.be

Travail reçu le 18 juillet 2008 ; accepté dans sa version définitive  
le 18 juillet 2008.