

La vitamine D et le rôle qui la lie à la douleur, à la force musculaire et aux chutes

Reinhold Vieth, Ph.D

professeur, Faculté des sciences de la nutrition, Université de Toronto, et directeur général, Laboratoire des os et minéraux, Service de médecine de laboratoire et pathologie, Hôpital Mount Sinai, Toronto, Canada

Des preuves récentes associent la vitamine D à la douleur, à la force musculaire et aux chutes. Dans ce numéro, nous dresserons un bilan des preuves récentes à l'appui.

La vitamine D a beaucoup retenu l'attention au cours des dernières années. Qu'elle provienne de la lumière du soleil, de l'alimentation ou de suppléments, elle est automatiquement métabolisée dans le foie pour former la 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D]. Plus le corps absorbe de vitamine D, plus la concentration sérique de 25(OH)D est élevée. Bien que les actions classiques de la vitamine D soient liées à la gestion du calcium, il est maintenant reconnu que 25(OH)D est un substrat utilisé par les tissus de tout le corps pour produire une molécule signal locale. Il s'agit de 1,25-dihydroxyvitamine D [1,25(OH)2D], soit la même molécule que l'hormone produite et sécrétée par les reins en réponse au besoin de stimuler l'absorption active du calcium dans l'appareil digestif.

Le rôle des concentrations sériques de 25(OH)D constitue la facette la plus difficile à comprendre de la nutrition fournie par la vitamine D car, en soi, la molécule est inactive. L'effet d'un apport amélioré de 25(OH)D sur le corps humain est, en majeure partie, caché à l'intérieur des tissus qui l'utilisent pour produire la 1,25(OH)2D. Le système de la vitamine D est à la fois semblable et différent de celui des hormones stéroïdes. La vitamine D est une molécule qui ressemble à celle du cholestérol et ses métabolites sont liposolubles. Bon nombre de règles de base entourant le métabolisme sont différentes en regard de la vitamine D. 25(OH)D circule en concentrations nanomolaires, alors que le cholestérol circule en concentrations millimolaires, une différence d'un million. Les enzymes du système de la vitamine D se comportent comme des usines qui roulent à train réduit, faute de matières premières (25(OH)D). Conséquemment, la quantité de 25(OH)D disponible dans les cellules joue un rôle majeur dans l'état de santé d'une personne, car sa disponibilité influence la capacité qu'auraient bon nombre de tissus partout dans le corps à produire la 1,25(OH)2D. Par opposition, les enzymes qui produisent les hormones stéroïdes sont comme des usines qui roulent à fond de train et qui jouissent de quantités excessives de matières premières, le cholestérol. Par conséquent, la régulation des hormones stéroïdes est plus simple que celle de 1,25(OH)2D.

CARACTÉRISTIQUES DE L'ACTION DE LA VITAMINE D SUR LA DOULEUR ET LA FONCTION NEUROMUSCULAIRE

Une fonction musculaire lourdement endommagée est le premier, et souvent le seul, signe de carence en vitamine D. Ce phénomène survient généralement avant qu'une maladie osseuse ne se développe. Le rétablissement complet d'une myopathie peut prendre jusqu'à six mois, à compter du moment où une forme de nutrition en vitamine D est instaurée¹.

Il faut que la carence en vitamine D soit relativement grave (25(OH)D sérique <30 nmol/L) pour qu'une atteinte à la fonction neuromusculaire soit enregistrée et que l'ostéomalacie soit constatée. On croit que le mécanisme

de l'effet perçu au muscle met en cause l'interaction de 1,25(OH)2D avec ses récepteurs nucléaires dans les cellules musculaires. Cela améliore la fonction du muscle et fait augmenter le nombre relatif et la taille des fibres musculaires de type II (contraction rapide)^{2,3}. La vitamine D fait également augmenter le captage de calcium ATP-dépendant par les organelles intracellulaires et à travers la membrane plasmique des cellules musculaires⁴. La libération de calcium des stocks intracellulaires est nécessaire à la contraction musculaire et la diminution des réserves de calcium qui sont disponibles pour être libérées vers le fluide intracellulaire des cellules musculaires peut compter pour la faiblesse musculaire que la personne connaît en cas de carence en vitamine D¹.

La carence en vitamine D est caractérisée par la douleur neuromusculaire et la myopathie. Les pédiatres décrivent de façon typique les enfants qui souffrent de rachitisme comme présentant un « syndrome de bébé faible et mou, qui pleure ». Ces enfants pleurent car le simple fait d'être pris ou porté leur cause une douleur neuromusculaire. La carence en vitamine D constitue une partie du diagnostic différentiel du syndrome qui peut être traitée.

Chez l'adulte, la carence en vitamine D s'inscrit également dans le diagnostic différentiel des syndromes de douleur vague. La myopathie conséquente à la carence en vitamine D est souvent diagnostiquée à tort comme une maladie rhumatismale non spécifique, un trouble psychoneurotique ou une fibromyalgie¹. L'effet est relié au muscle comme tel, ainsi qu'à une réduction des vitesses de conduction moteur-nerf⁵. Il est important de comprendre que le déclin de la force musculaire se produit de façon si graduelle que lorsque le patient se plaint de faiblesse musculaire, sa capacité de marcher ou de se lever, sans aide, à partir d'une position assise, peut être déjà détériorée. Les muscles touchés par la myopathie ostéomalacique présentent une distribution proximale caractéristique. Par conséquent, la démarche est dandinante et les muscles des cuisses peuvent s'avérer trop faibles pour soutenir l'effort requis pour se lever d'une chaise sans s'appuyer sur les bras de la chaise pour pousser sur les genoux.

La nature de la douleur ostéomalacique et de la faiblesse musculaire est souvent vague et peut mener à un mauvais diagnostic. Toutefois, il n'y a rien à perdre à donner à ces patients un supplément de vitamine D; on peut même y gagner une cure potentielle. Au besoin, il est possible d'établir un diagnostic en évaluant les concentrations sériques de 25(OH)D. Sous les 25 nmol/L, une telle concentration pourrait être un signe de myopathie.

RACHITISME, OSTÉOMALACIE ET OSTÉOPOROSE

Le rachitisme et l'ostéomalacie comptent parmi les symptômes classiques de carence en vitamine D. Ils résultent d'une disponibilité inadéquate de calcium.

Lorsque l'apport en calcium est marginal (moins de 300 mg/j. chez l'adulte), il faut compter une quantité plus élevée de vitamine D pour améliorer l'efficacité de l'absorption du calcium provenant de l'alimentation⁶. En situation de manque de calcium, il est impossible de minéraliser l'ostéoïde, la matrice protéique de l'os. Chez les nourrissons et les enfants, ce problème de minéralisation se manifeste sous forme de rachitisme. En cas de rachitisme, des parcelles intactes d'os sont molles et déminéralisées. Le poids les fait plier, ce qui entraîne l'image classique des jambes arquées. Chez les adultes, on parle d'ostéomalacie. Elle se manifeste sous forme de zones ostéoïdes non minéralisées qui ressemblent à des pixels et qui sont distribuées discrètement à plusieurs endroits sur le squelette. L'évaluation de la teneur minérale de l'os n'arrive pas à faire la distinction entre les maladies résultant de carence en vitamine D, l'ostéomalacie et la perte osseuse à long terme, que l'on appelle ostéoporose. Il est important de noter que l'ostéomalacie peut être traitée, alors que le traitement de l'ostéoporose se limite à prévenir d'autres pertes osseuses. Lorsque qu'un patient est traité pour ostéomalacie à l'aide de calcium et de vitamine D, on enregistre un gain initial en densité osseuse, lorsque les os affamés par l'ostéomalacie absorbent le calcium.

La distinction entre l'ostéomalacie et l'ostéoporose n'est pas toujours claire, car les deux conditions peuvent se retrouver chez la même personne. Par conséquent, la réplétion en calcium et en vitamine D peut s'avérer particulièrement bénéfique chez un patient qui présente une faible densité osseuse car les médicaments destinés au traitement de l'ostéoporose comme telle ne guérissent pas l'ostéomalacie. L'incapacité prolongée de minéraliser la matrice protéique de l'os qui résulte de l'ostéomalacie cèdera éventuellement la place à l'os poreux de l'ostéomalacie. Ces maladies ostéopéniques ne s'inscrivent pas tant comme des entités distinctes que dans le cadre d'un continuum de progression de la maladie⁷.

CHUTES ET FRACTURES OSTÉOPOROTIQUES

Plus de 90 % des fractures chez les personnes âgées sont le résultat d'une chute⁸. Certaines chutes pourraient être prévenues en améliorant l'équilibre d'une personne par la voie de la conduction neuromusculaire ou de la fonction musculaire. Et en cas de chute, la force des muscles protégerait alors l'os. Une diminution de l'incidence de fractures ostéoporotiques se ferait sentir, sans aucune intervention directe sur l'os. En réalité, les personnes âgées qui sont plus susceptibles aux chutes présentent des quadriceps plus faibles, un rendement fonctionnel ralenti, un temps de réaction plus lent et un mauvais équilibre en comparaison avec des sujets en santé du même âge⁹. De plus, chacune de ces évaluations musculaires est statistiquement reliée à de faibles concentrations sériques de 25(OH)D (< 30 nmol/L)⁹. Toutefois, il s'agit là

de relations transversales et il est difficile d'en cerner la cause et l'effet. Est-ce que le bilan en vitamine D améliore réellement la fonction musculaire ou est-ce qu'une meilleure fonction musculaire entraîne un plus haut taux d'activité à l'extérieur et, par conséquent, un meilleur bilan en vitamine D ?

Le calcium et la vitamine D présentent au moins trois modes d'action qui pourraient faire diminuer le taux de fracture : augmentation possible de la densité osseuse, amélioration possible de la qualité des os, amélioration possible de la fonction neuromusculaire, ce qui réduirait le nombre de chutes ou contribuerait à protéger l'os en cas de chute.

MÊTA-ANALYSES

Lorsque les essais cliniques sont mis ensemble pour former une méta-analyse, la combinaison vitamine D et calcium est associée à une amélioration modérée de la densité osseuse à la hanche et à la colonne vertébrale, ainsi qu'à une réduction du nombre de fractures¹⁰. Les résultats d'essais cliniques ne sont pas aussi conséquents en ce qui concerne les chutes. Il est impossible de savoir exactement si la vitamine D seule ou si le calcium seul pourraient produire de façon constante les bienfaits liés aux fractures, vu que pratiquement tous les essais cliniques ont combiné 800 U.I. de vitamine D3 à 1 000–1 200 mg de calcium chaque jour. Toutefois, si l'on regarde strictement l'effet de la vitamine D pour diminuer le risque de chute chez une personne âgée, il semble que les besoins en calcium ne soient pas si élevés que ceux qui sont nécessaires pour maximiser l'effet sur les os (soit >512 mg calcium/j.)¹¹.

Un seul essai d'envergure a vu la vitamine D administrée sans calcium, à une dose de plus de 400 U.I./j. Dans cet essai, les rapports de fractures ont diminué d'environ 25 %, mais il n'y avait aucune différence entre le taux de chute dans le groupe qui recevait un placebo et celui qui recevait de la vitamine D¹². Le manque d'effet enregistré par la vitamine D sur les chutes ne devraient pas surprendre car l'étude comprenait des sujets qui ne présentaient pas un risque accru de chute inattendues.

Les preuves présentées par l'Université d'Ottawa et analysées par Cranney et al. constituent la tentative la plus rigoureuse entreprise jusqu'à maintenant pour analyser le rôle de la vitamine D dans la santé des os¹⁰. Les analystes ont conclu que la vitamine D, prise avec du calcium, améliore la densité osseuse et que, selon des études mettant en présence des personnes âgées vivant en institutions, cette combinaison fait diminuer le risque de fractures; les données sont moins positives pour les

personnes âgées qui vivent dans la communauté. Il est important de se rappeler que l'efficacité accrue enregistrée parmi les personnes en institutions est en partie attribuée au meilleur taux d'adhésion au protocole de traitement que les professionnels des soins de santé sont en mesure d'assurer. La même méta-analyse a été effectuée pour se pencher sur l'effet de la vitamine D sur les taux de chute, mais les auteurs ont été incapables d'en venir à une conclusion.

Une méta-analyse antérieure réalisée par Bischoff-Ferrari et al. a tranché en conclusion que la vitamine D et le calcium préviennent les chutes¹¹. Il devient frustrant, bien entendu, de voir diverses méta-analyses menées à un niveau relativement superficiel en venir à des conclusions différentes. La différence entre les perspectives de l'Université d'Ottawa et celles de Bischoff-Ferrari reposent largement dans la sélection des études incluses dans la méta-analyse. Celle de l'Université d'Ottawa était moins restrictive quant à la sélection des études incluses et, par conséquent, plus de résultats d'essais cliniques pointaient vers des résultats négatifs.

ADHÉSION ET OBSERVANCE AU TRAITEMENT PAR LE CALCIUM ET LA VITAMINE D

Plus que jamais, il est clair que l'efficacité clinique de tout traitement ou de toute mesure préventive passe par l'adhésion au traitement¹³⁻¹⁵. Le taux de réduction du risque de fractures démontré en essais cliniques se trouve en forte corrélation avec l'adhésion des participants à l'étude¹⁵. Plus l'étude dure longtemps, plus le taux d'observance décroît et, par surcroît, la capacité de démontrer l'efficacité du traitement diminue également¹⁴. Malheureusement, même si le calcium et la vitamine D sont sécuritaires et abordables, l'adhésion au traitement

est remarquablement mauvaise parmi les patients souffrant d'ostéoporose au Canada. La grande majorité de ces patients ont déclaré avoir cessé de prendre du calcium et de la vitamine D dans une période de 12 mois après avoir été traités pour une fracture de la hanche¹⁶. Les personnes qui se portent volontaires pour des essais cliniques sont présumées relativement bien motivées, et même parmi celles-ci, le taux d'adhésion (proportion de personnes qui prennent 80 % des doses) est couramment de 50 à 60 % dans des essais cliniques d'envergure^{14,17,18}. Les principales raisons de l'abandon du traitement sont les symptômes d'ordre gastro-intestinal et la difficulté d'avaler les comprimés¹⁷.

Il est nécessaire d'instaurer des stratégies pratiques pour aider les adultes à adhérer à la prise de calcium ou de vitamine D, ou mieux encore, des deux. La supplémentation en vitamine D a été si fortement liée à celle du calcium qu'il est courant pour les patients d'abandonner les deux traitements à la fois¹⁶. Si l'apport en calcium est diminué, les patients ont alors besoin de recevoir plus de vitamine D, et non moins^{6,19}. Il faut prêter une plus grande attention à l'offre d'approches alternatives pour chaque élément nutritif séparément. Les patients peuvent trouver qu'ils tolèrent mieux les suppléments de calcium qui ne ressemblent pas à des pilules, comme les formules à mâcher, par exemple. Pour ce qui est de la vitamine D, sa pharmacologie se prête bien à un dosage intermittent. Bischoff-Ferrari avancent que les patients suivraient peut-être mieux le traitement si la posologie d'administration de la vitamine D pouvait passer d'un dosage quotidien à une dose plus élevée, mais prise de façon intermittente (comme 100 000 U.I.) tous les 4 mois¹⁵. D'une façon ou d'une autre, il y a beaucoup à gagner à encourager les patients à prendre des suppléments de vitamine D.

La Revue Whitehall-Robins est une publication de Wyeth soins de santé inc. qui aborde les questions d'actualité reliées à la place des vitamines et des minéraux dans la prévention de la maladie et la promotion de la santé. Des exemplaires gratuits du document sont distribués aux professionnels de la santé qui s'intéressent à la nutrition.

Rédaction : Wyeth soins de santé inc.

Pour nous faire parvenir des commentaires ou faire ajouter son nom à la liste d'envoi de La Revue Whitehall-Robins, prière d'écrire à l'adresse suivante:

La rédaction, La Revue Whitehall-Robins, 5975 Whittle Road, Mississauga, ON L4Z 3M6

Pour les numéros précédents ou pour de plus amples renseignements, veuillez consulter la section professionnelle Centrum, sur notre site Internet à www.centrum.ca.

© 2008 – Juin. On peut reproduire des extraits de ce document, à condition d'en mentionner la source.

- Références** 1. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L et al. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *J Intern Med* 2000;247:260-8. 2. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxy vitamin d levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med* 2004;116:634-9. 3. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int* 2002;13:187-94. 4. Boland R. Role of vitamin D in skeletal muscle function. *Endocr Rev* 1986;7:434-48. 5. Skaria J, Katiyar BC, Srivastava TP, Dube B. Myopathy and neuropathy associated with osteomalacia. *Acta Neurol Scand* 1975 Jan 1975;37-58. 6. 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. 7. Heaney RP. Lessons for nutritional science from vitamin D [editorial; comment]. *Am J Clin Nutr* 1999;69:825-6. 8. Cummings SR, Nevitt MC. A hypothesis: the causes of hip fractures. *J Gerontol* 1989 Jul 1989;M107-M111. 9. Dhesei JK, Bearne LM, Moniz C et al. Neuromuscular and psychomotor function in elderly subjects who fall and the relationship with vitamin D status. *J Bone Miner Res* 2002;17:891-7. 10. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2007;1-235. 11. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004;291:1999-2006. 12. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003;326:469-75. 13. Kruk ME, Schwalbe N. The relation between intermittent dosing and adherence: preliminary insights. *Clin Ther* 2006;28:1989-95. 14. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:657-66. 15. Bischoff-Ferrari HA. How to select the doses of vitamin D in the management of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2007;18:401-7. 16. Petrella RJ, Jones TJ. Do patients receive recommended treatment of osteoporosis following hip fracture in primary care? *BMC Fam Pract* 2006;7:31. 17. Grant AM, Avenell A, Campbell MK et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1621-8. 18. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006;354:669-83. 19. Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA* 2005;294:2336-41.