



Quelle est l'utilité de la vitamine D dans la prévention des exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive ?

Référence

Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax* 2019;74:337-45. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-212092

Analyse de

Gert Laekeman, Klinische Farmacologie en Farmacotherapie, KU Leuven

Les virus et les bactéries sont des causes d'inflammation des voies respiratoires (1). Une recherche expérimentale a montré que les métabolites de la vitamine D peuvent atténuer cette réponse inflammatoire (2,3). Dans Minerva, nous avons déjà discuté d'une synthèse méthodique avec méta-analyses sur la base de données de patients individuels qui montrait que les suppléments de vitamine D pouvaient prévenir les infections aiguës des voies respiratoires (4,5). Les patients chez qui l'avantage était le plus important étaient ceux qui présentaient un déficit grave en vitamine D et ceux qui en recevaient une dose quotidienne ou hebdomadaire (4,5).

Une synthèse méthodique avec méta-analyses sur données individuelles de patients provenant de trois études randomisées contrôlées a été menée plus récemment pour examiner l'effet de l'ajout de vitamine D comme unique nutriment supplémentaire, par comparaison avec un placebo, chez 469 patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (6). Deux auteurs ont recherché des études randomisées contrôlées pertinentes dans PubMed, Embase, le registre central Cochrane des essais contrôlés (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*, CENTRAL) et Web of Science jusqu'au 5 octobre 2017. L'extraction des données a été effectuée par trois auteurs, et l'évaluation de la qualité méthodologique au moyen de l'outil « Risque de biais » de la Cochrane Collaboration, par deux auteurs indépendants. Les trois études incluses dans la méta-analyse présentaient un faible risque de biais pour tous les domaines.

Les résultats montrent que l'incidence des exacerbations modérées à sévères de BPCO (principal critère de jugement) n'est pas différente entre les patients qui recevaient une supplémentation en vitamine D et ceux qui n'en recevaient pas. Chez les patients avec un taux sérique de 25-hydroxyvitamine D < 25 nmol/l à l'entrée de l'étude (n = 87) ayant reçu une supplémentation en vitamine D, une diminution de l'incidence des exacerbations modérées à sévères de BPCO est constatée. Le ratio des taux d'incidence (**incidence rate ratio, IRR**) est de 0,55 (avec IC à 95% de 0,36 à 0,84 ; p = 0,006) après correction pour tenir compte de l'âge, du sexe et du stade selon la classification proposée par les recommandations internationales relatives à la prise en charge de la BPCO (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, GOLD). Les suppléments de vitamine D n'ont pas eu d'influence sur l'incidence des exacerbations modérées à sévères de BPCO chez les patients qui avaient un taux sérique en 25-hydroxyvitamine D ≥ 25 nmol/l à l'entrée de l'étude (n = 382).

Ce résultat correspond à celui de deux méta-analyses antérieures qui examinaient l'utilité de la vitamine D en prévention des exacerbations de l'asthme (7) et des infections aiguës des voies respiratoires (4,5). En conséquence, les auteurs recommandent de systématiquement déterminer le taux sérique de 25-hydroxyvitamine D chez les patients BPCO et, s'il est inférieur à 25 nmol/l, d'ajouter des suppléments de vitamine D. À cet égard, ils soulignent la forte prévalence du déficit en vitamine D parmi les patients atteints de BPCO. Cela ne correspond toutefois pas avec l'examen de la population étudiée ici : seulement 87 patients sur un total de 469 avaient un taux sérique inférieur à 25 nmol/l (19%). Cette faible prévalence du déficit en vitamine D est d'ailleurs peut-être la raison pour laquelle certaines études observationnelles n'ont pas constaté d'association entre une carence en vitamine D et un risque accru d'exacerbations (8).

Les résultats n'étaient pas influencés par le stade GOLD, un traitement par corticoïdes inhalés, la posologie de la vitamine D (quotidiennement ou en bolus), le BMI ou le génotype. En ce qui concerne les critères de jugement secondaires (pourcentage de patients avec au moins une exacerbation de BPCO modérée à sévère ou avec au moins une poussée de BPCO sévère, délai jusqu'à la première exacerbation de BPCO modérée à sévère), aucune différence entre la vitamine D et le placebo n'a été observée. Pour le reste, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes d'étude quant aux effets indésirables graves ou à l'hypercalcémie.

En plus des trois études randomisées contrôlées incluses dans la méta-analyse, la recherche dans la littérature a relevé une étude supplémentaire avec un effet positif de la vitamine D dans la prévention des exacerbations sévères à très sévères de la BPCO (9). Cependant, cette étude était de petite taille, présentait des lacunes méthodologiques importantes et ne disposait pas des données individuelles nécessaires sur les patients pour être incluse dans la méta-analyse. Les résultats d'une étude récente dans laquelle la vitamine D a été administrée à titre préventif à 240 patients atteints de BPCO ne sont pas encore connus (10). L'ajout des données individuelles des patients de cette étude à la méta-analyse actuelle permettra peut-être d'améliorer la puissance de certaines analyses de sous-groupes intéressantes.

Que disent les guides de pratique clinique ?

Dans les guides de pratique clinique actuels, l'administration systématique de vitamine D n'a pas sa place chez les patients atteints de BPCO (11,12). Toutefois, les recommandations GOLD (12) s'appuient sur la synthèse méthodique et méta-analyse dont il a été question ici pour préconiser une supplémentation en vitamine D chez les patients atteints de BPCO qui ont un faible taux sérique de 25-hydroxyvitamine D.

Conclusion

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse incluant trois études randomisées contrôlées chez des patients BPCO, qui a été menée correctement d'un point de vue méthodologique, permet de tirer comme conclusion que l'ajout systématique de vitamine D ne réduit pas le nombre d'exacerbations modérées à sévères, par comparaison avec un placebo. Dans un sous-groupe de petite taille composé de patients avec un taux sérique de 25-hydroxyvitamine D < 25 nmol/l, une diminution statistiquement significative de l'incidence des exacerbations modérées à sévères de BPCO a néanmoins été observée par rapport à un placebo. Une étude randomisée, contrôlée, correctement conduite, avec stratification en fonction d'un taux sérique de 25-hydroxyvitamine D < 25 nmol/l et y compris un grand groupe d'individus ayant un taux sérique de 25-hydroxyvitamine D < 25 nmol/l doit encore être menée pour confirmer ce résultat.

Références

1. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007;370:786-96. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61382-8
2. Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients* 2015;7:4240-70. DOI: 10.3390/nu7064240
3. Greiller CL, Suri R, Jolliffe DA, et al. Vitamin D attenuates rhinovirus-induced expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and platelet-activating factor receptor (PaFr) in respiratory epithelial cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2019;187:152-9. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2018.11.013
4. Laekeman G. Un supplément de vitamine D permet-il de prévenir les infections aiguës des voies respiratoires ? *MinervaF* 2017;16(6):154-7.
5. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017;356:i6583. DOI: 10.1136/bmj.i6583
6. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax* 2019;74:337-45. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-212092
7. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med* 2017;5:881-90. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30306-5
8. Kunisaki KM, Niewoehner DE, Connett JE; COPD clinical research network. Vitamin D levels and risk of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:286-90. DOI: 10.1164/rccm.201109-1644OC
9. Zendedel A, Gholami M, Anbari K, et al. Effects of vitamin D intake on FEV1 and COPD exacerbation: a randomized clinical trial study. *Glob J Health Sci* 2015;7:243-8. DOI: 10.5539/gjhs.v7n4p243
10. Rafiq R, Aleva FE, Schrumpf JA, et al. Prevention of exacerbations in patients with COPD and vitamin D deficiency through vitamin D supplementation (PRECOVID): a study protocol. *BMC Pulm Med* 2015;15:106. DOI: 10.1186/s12890-015-0101-4
11. Aanpak van acute exacerbaties van COPD. Ebpracticenet. BAPCOC 1/10/2008. Laatste contextnazicht: 6/02/2020. (Ce guide de pratique clinique belge est uniquement disponible en néerlandais.)
12. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease - 2020 report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease November 2019 (p.53).