

# Vitamine D et cancer de la Prostate

*Forum sur la Prostate (Volume 9 -2)*

## Points à discuter :

- Au cours de ces dernières années il y a eu des avancées majeures dans notre compréhension de la vitamine D
- La meilleure estimation courante de la dose journalière en vitamine D est de 4 à 5000 UI.
- La meilleure estimation pour ceux d'entre nous qui s'exposent régulièrement au soleil serait de 2000 UI.
- Les hommes présentant des dommages rénaux » ou de plus de 80 ans ont besoin très vraisemblablement d'administration de calcitriol plutôt que de vitamine D
- S'il s'avère impossible de maintenir les taux sanguins en calcitriol au dessus de 40 pg/ml, j'envisagerais de basculer sur l'administration de calcitriol.

La Vitamine D est devenue un sujet d'intérêt et à la fois dans le domaine général de la santé que dans l'étude de la santé de la prostate. Mais quand on en vient aux suppléments il est important de se rappeler qu'au Forum sur la Prostate nous avons considéré que tous les outils disponibles présentant un aspect bénéfique pour la santé étaient équivalents et que ce n'était pas différent pour les suppléments. En fait il est réconfortant de savoir qu'il y a de simples modifications du régime alimentaire que vous pouvez entreprendre qui peuvent avoir une influence considérable sur votre santé et si vous êtes dans le contexte d'une maladie potentiellement mortelle, telle que le cancer de la prostate, vous pouvez vous soumettre à un type de style de vie qui a le pouvoir potentiel de vous permettre de vivre plus longtemps et d'améliorer votre qualité de vie.

Alors que nous avons examiné complètement la vitamine D et son rôle dans le contrôle du cancer de la prostate, particulièrement pour les hommes Africains américains et d'autres peuples de couleur, il y a eu des avancées majeures lors des années passées dans notre compréhension du rôle de la vitamine D. Ceci a conduit à une conférence NIH récente sur la vitamine D et à beaucoup de discussions sur le cancer de la prostate dans les groupes de discussion sur le Web. Aussi considérons nous qu'il est temps pour nous de passer en revue ces découvertes. Dans cette démarche, nous discuterons de la vitamine D et de ses liens spécifiques avec le cancer de la prostate. Nous discuterons aussi de ce facteur et de son application à la santé en général, lors de la publication en mai de « Vivre plus longtemps, vivre mieux ».

Tout d'abord les opinions ont beaucoup évolué sur les doses journalières nécessaires. La dose journalière recommandée de 400 UI était basée sur la dose pour éviter le rachitisme. Naturellement, ces études concernaient les jeunes enfants et c'était une énorme erreur, pour les autorités officielles en fonction de penser que cette dose était adéquate pour des adultes. Il est toujours risqué de mettre en exergue un seul document pour changer tout un domaine, mais il y a actuellement un papier publié en 1999 dans le journal de la nutrition clinique par Reinhold Vieth de Toronto, Canada, qui a révolutionné la façon de voir le rôle de la vitamine D. Dans cet article, Vieth avançait que la dose journalière de 400 UI n'était pas adéquate. Cependant, la vitamine D est bien connue pour sa capacité à prévenir le rachitisme chez les enfants, et aussi pour réduire le risque d'ostéoporose, diabète, maladies de cœur, faiblesse musculaire, bien d'autres maladies. Vieth a souligné que les hommes exposés au soleil, peuvent fabriquer, très rapidement, d'énormes quantités de Vitamine D bien au-delà de 400 UI. En fait, après 20 minutes d'exposition au soleil d'été les individus produisent jusqu'à 20000 UI. Il est aussi clair que les gens ne développent pas d'effets toxiques à la suite d'une exposition au soleil d'été, aussi pouvons nous supporter des quantités de Vitamine D bien supérieures à un simple dose de 400 UI. Vieth aussi argumenté sur le fait qu'il était peu probable que nous ayons développé cette capacité de production de Vitamine D si nous n'en avions pas besoin. La nouvelle interprétation de cette capacité de production est la suivante : les hommes ont la faculté de produire de grande quantité de Vitamine D en été et de stocker les excès dans les tissus graisseux. Ces stockages permettent ainsi de réduire le risque de déficience en Vitamine D en hiver.

Malheureusement, la plupart d'entre nous reçoivent moins de soleil que nos ancêtres. La plupart d'entre nous n'ont plus à chasser ou cultiver pour se nourrir. L'Américain moyen passe la majeure partie de son temps à l'intérieur. Et dès que le soleil passe à travers une vitre, il perd son pouvoir de générer de la Vitamine D dans votre peau. Plus la peau d'une personne est sombre plus la quantité de Vitamine D produite pour une exposition donnée est faible. Certains aliments sont riches en Vitamine D dont le poisson, et le lait enrichi en Vitamine D. Cependant beaucoup de gens ne mangent pas de poisson et ne tolèrent pas les produits laitiers. En conséquence beaucoup d'Américains présentent des niveaux de Vitamine D bien inférieurs au niveau optimum.

### **Tableau 1**

Maladies améliorées par la Vitamine D.  
Nombreux cancers, cancer de la prostate inclus.  
Diabète  
Maladies de cœur  
Hypertension,  
Ostéoporose et ostéopénie  
Ostéoarthrite,  
Faiblesse musculaire (équilibre et risques de chute)  
Sclérose multiple,  
Maladies mentales  
Myalgie diffuse (douleurs musculaires)

Mais combien de vitamine D devez-vous prendre si vous ne prenez jamais de soleil ? Les meilleures estimations courantes sont de 4 à 5000 IU par jour. La meilleure estimation pour ceux d'entre nous qui s'exposent régulièrement au soleil serait de 2000 UI. Cependant je soulignerais que ces chiffres ne sont que des estimations ; nous ne disposons pas d'essais aléatoires contrôlés, de durée suffisante pour établir la dose nécessaire à l'obtention d'effets bénéfiques.

### **Que fait la Vitamine D**

La Vitamine D n'agit pas directement. Le nom scientifique de la Vitamine D est cholécalciférol. Ce produit est transformé dans le foie en 25hydroxy-cholécalciférol (calcidiol) qui est la forme principale de la Vitamine D dans le sang. En fait le niveau de calcidiol dans le sang est la meilleure et seule façon de mesurer le taux de Vitamine D pour savoir s'il est suffisant. En général, le manque de vitamine D est défini à partir d'un niveau de calcidiol inférieur à 20-40 nmol/L. Mais c'est bien loin de l'optimum. L'une des fonctions clés de la Vitamine D est de faciliter l'absorption du calcium dans les intestins ; une augmentation de 20-40 nmol/l à 100 nmol/L traduit une augmentation très significative de l'absorption de calcium. Bien que le calcidiol soit la forme dominante de la vitamine D dans le sang, ce n'est pas la forme responsable des effets bénéfiques sur la santé énumérés ci-dessus. La transformation clé dans ce processus est la transformation du calcidiol en calcitriol. La majeure partie du calcitriol est produite par les reins. C'est pourquoi les gens qui présentent de graves problèmes de reins n'ont souvent pas assez de calcitriol pour éviter les problèmes osseux. Dans ces cas, la Vitamine D et ou le calcidiol ne sont pas suffisants car l'individu ne peut pas les transformer en calcitriol. Tandis que la majeure partie de la conversion du calcidiol en calcitriol se fait dans les reins, des conversions considérables se produisent aussi dans d'autres tissus tels que la peau. Le calcitriol apparaît en effet très important pour la santé de la peau.

### **La santé de la Prostate et la Vitamine D**

Les cellules normales de la prostate sont issues d'endroits où le calcidiol se transforme en calcitriol. C'est important pour la santé de la Prostate car lorsque les niveaux en Vitamine D sont trop bas, le risque d'hypertrophie bénigne de la Prostate ((BPH) s'accroît. Pourquoi ? Le calcitriol ralentit bien la croissance de la Prostate, conservant ainsi à la glande sa taille normale.

L'une des très intéressantes observations récentes est que les cellules prostatiques cancéreuses perdent cette capacité à convertir le calcidiol en calcitriol. Il est maintenant d'une évidence patente que le calcitriol supprime la croissance des cellules cancéreuses. Quand les cellules de la Prostate deviennent cancéreuses, elles perdent leur faculté de fabriquer du calcitriol à partir du calcidiol. Etant donné que beaucoup de cellules prostatiques cancéreuses ne fabriquent pas leur propre calcitriol, la seule façon d'obtenir une exposition à ce composé est l'injection de calcitriol dans le sang. Ceci explique pourquoi les études épidémiologiques établissent un lien entre le calcitriol et le risque métastatique ou de mort du cancer de la prostate. En fait, Giovannucci et ses collègues de l'Ecole de Santé Publique de Harvard ont découvert que le risque de métastases était plus bas, de façon significative si la teneur du sang dépassait 40 pg/ml.

Alors que le calcitriol seul peut ralentir la croissance du cancer de la prostate chez les patients, cette forme active de la Vitamine D modifie aussi le cancer en ce sens qu'elle le rend plus sensible à d'autres formes de traitements. L'exemple le plus saisissant est l'effet du calcitriol sur l'activité du Taxotère (Docetaxel).

Le fait d'ajouter une forte dose de calcitriol un jour avant le taxotère double presque le taux de réponse de cette chimiothérapie avec une faible augmentation des effets secondaires.

Quand le cancer de la prostate touche les os, cela provoque une augmentation de la quantité de calcium déposée sur le site concerné ; cette augmentation se fait au dépend du reste du squelette. Pour cette raison de l'ostéopénie ou de l'ostéoporose dans le reste de leur squelette. Dans les formes avancées de cancer de la prostate, le débit de calcium aux endroits osseux concernés peut être si élevé que les patients souffrent d'un niveau de calcium dans le sang anormalement bas. Le corps répond à ce challenge en produisant une hormone parathyroïdique qui brise les os pour libérer assez de calcium pour rétablir un taux sanguin normal de ce minéral. Non seulement ce processus accélère la destruction des os qui ne sont pas concernés par le cancer mais il provoque des douleurs osseuses. Le calcitriol est un traitement efficace pour une élévation du niveau de l'hormone parathyroïdique et une réduction significative des fractures osseuses mais aussi une atténuation de l'inconfort osseux général. Pour toutes ces raisons, je ne crois pas qu'il y ait discussion sur le fait qu'il soit important, chez les patients souffrant d'un cancer de la Prostate, de maintenir un niveau sanguin adéquat en .calcitriol.. La discussion principale porte sur la meilleure façon de le faire.

## Calcitriol & cancer de la Prostate

Jusqu'à une époque récente, les études classiques publiées sur le cancer de la prostate se sont focalisées sur la meilleure façon d'administrer le calcitriol pour en tirer le meilleur bénéfice ; Cependant, l'administration de calcitriol entraîne la production par le corps d'une protéine qui peut le détruire : le 24-hydroxylase ; Ceci a conduit à plusieurs propositions sur la façon de protéger le calcitriol une fois qu'il est dans le sang. Les docteurs Peehl et Feldman de l'université de Stanford ont proposé une idée intéressante Ces auteurs ont remarqué que le ketoconazole, un médicament utilisé pour traiter les infections fongiques, inhibait la faculté du 24-hydroxylase de détruire le calcitriol. Tandis que le calcitriol est utilisé à des doses aussi hautes que 400mg toutes les huit heures comme traitement pour le cancer de la prostate, une dose de 200 mg ou moins par jour peut être suffisante pour bloquer la protéine intervenant dans la destruction du calcitriol.

Une autre approche qui a été proposée consiste à administrer du calcitriol avec de la Vitamine D ou du calcidiol ; l'idée est de neutraliser le 24-hydroxylase. Dans notre clinique, pendant des années, nous avons traité des patients avec du calcitriol a des doses de 0,5 mcg par jour. Chez une grande majorité d'hommes, cette dose est suffisante pour maintenir leur niveau sanguin en calcitriol au dessus de 40pg/ml.. Si nous augmentons la dose de calcitriol à 0,75 ou 1mcg par jour les patients développent ordinairement des niveaux élevés de calcium dans le sang, ce qui est une indication certaine d'un excès de calcitriol. En fait, de nombreux essais cliniques ont montré qu'une limitation majeure relative à l'utilisation du calcitriol pour traiter le cancer c'est que cela élève dangereusement le niveau de calcium dans le sang. .Je considère comme une preuve positive le fait que pour une immense majorité de patients il n'y a pas de problème posé par la délivrance d'autant de calcitriol que le patient peut supporter. Nous avons vu occasionnellement des hommes chez lesquels cela n'était pas adéquat et, rétrospectivement ils évacuaient probablement plus rapidement le calcitriol via le 24-hydroxylase. Mon opinion courante est que ce n'est pas un problème commun et ne limite pas l'utilité du calcitriol. Une autre approche beaucoup plus intéressante a été récemment testée par Reinhold Vieth, l'auteur du papier de 1999 qui a encouragé beaucoup d'entre nous à réévaluer la dose journalière optimale de vitamine D. Vieth a soigné quinze patients qui avaient rechuté après une chirurgie et une thérapie par irradiation avec 2000 UI de vitamine D.

Rappelez-vous que c'est la dose dont la plupart des gens ont besoin d'un point de vue général de santé. Chez neuf patients (60%) le PSA a soit décru soit resté stable pendant 21 mois. Le temps de doublement moyen, un indicateur du taux de croissance du cancer est passé de 14,3 mois avant l'administration de la vitamine D à 25 mois après.

Cette approche a plusieurs avantages sur l'administration de calcitriol. La vitamine D est largement disponible librement, tandis que le calcitriol nécessite un ordonnance. La vitamine D est très bon marché tandis que le calcitriol est très cher : un problème si vous n'êtes pas couvert pour la prescription de médicaments. La vitamine D et son principal métabolite, le calcidiol disparaissent très lentement du corps, tandis que le calcitriol est éliminé très rapidement. En conséquence, si vous manquez plusieurs jours d'administration de la vitamine D, cela a beaucoup moins d'impact qu'avec le calcitriol. Il y a quelques limitations potentielles à l'utilisation de la vitamine D, mais celles-ci sont faciles à surmonter. Si vous absorbez une forte quantité de calcium et/ou de phosphate (comme dans le régime cola et lait), la formation de calcitriol à partir de la vitamine D et du calcidiol décroîtront considérablement. Si vous mangez une quantité de sucre, en particulier le sucre des fruits (fructose) vous pouvez tout d' un coup fabriquer trop de calcitriol, ce qui conduit à des niveaux en calcium dangereux. Ainsi, le calcitriol qui apparaît dans le sang à la suite de l'administration de vitamine D est essentiellement formé dans les reins. Beaucoup d'hommes ayant un cancer de la prostate ont des reins endommagés. Il se peut qu'ils aient eu un blocage

du flot urinaire par le cancer pendant suffisamment longtemps pour que les reins ne fonctionnent plus. Un cathéter peut être à l'origine d'infections bactériennes de la vessie et des reins. Le Zometa, un des médicaments utilisé couramment pour traiter les cancers avancés de la prostate peut endommager les reins. Une forme plus subtile d'endommagement des reins se développe avec l'âge. En moyenne, un homme de 80 ans a la moitié de la fonction rénale d'un homme de 20 ans. Il en résulte que les hommes de plus de 80 ans ne forment pas aussi bien le calcitriol que les patients plus jeunes.

## **Quid du bain de soleil ?**

Au début de cet article nous avons discuté du fait qu'une exposition de 10 à 20 minutes au soleil d'été peut produire plus de 10000 UI. Bien plus, l'excès de vitamine D fabriquée en été peut être stocké dans le gras corporel pour être utilisé pendant les mois d'hiver. Il semble facile de s'assurer que vous avez une exposition au soleil d'été suffisante. Cette idée simple est devenue un sujet de vive controverse. Plusieurs livres tels que « L'avantage des UV » de Michel Holick ont essayé de faire de cette approche un cas de controverse très marquée. Les dermatologues, d'autre part soulignent que l'exposition au soleil provoque un vieillissement prématuré de la peau et accroît le risque de cancers variés de la peau. Mon point de vue personnel sur cette question, est que l'exposition au soleil est un bon moyen d'avoir de la vitamine D3 en grande quantité, mais que l'exposition au soleil pose plusieurs problèmes. L'exposition chronique au soleil accélère en effet le vieillissement de la peau. Elle joue aussi un rôle majeur dans le développement de la cataracte. Et même, plus préoccupant, cette exposition au soleil, supprime certaines fonctions du système immunitaire. Dans un papier récent de la revue « Nature Médecine », des investigateurs montrent que l'immuno-déficiência résultant de l'exposition au soleil est assez puissante pour protéger du rejet des greffes d'organes. C'est bien la dernière chose dont un patient cancéreux puisse avoir besoin. En toute honnêteté, je soulignerais que tous ces problèmes sont bien plus importants pour ceux qui n'ont pas de pigment dans leur peau. Peut être que le fait que j'ai des cheveux blonds et une barbe rousse biaise ma vue sur cette controverse. Néanmoins la vitamine D3 est dors et déjà disponible en pilules, bon marché d'ailleurs. La vitamine D3 sous forme orale ne provoque pas de vieillissement de la peau, de cancer de la peau, de cataracte, et d'effondrement majeur du système immunitaire.

Si vous avez la peau sombre, particulièrement si vous êtes Africain Américain, l'exposition au soleil peut être une solution plus attrayante. Les peaux plus sombres sont moins susceptibles d'être endommagées par une exposition modérée au soleil. Aussi, enfin, une étude suggère que le soleil est beaucoup moins susceptible de créer un effondrement immunitaire chez les Africains Américains. Cependant vous devez savoir qu'il faut beaucoup plus d'exposition au soleil pour atteindre des niveaux semblables de production de vitamine D3 et cela peut être plus difficile à concilier avec une vie active. Enfin, la prise orale de la vitamine D3 reste l'approche la plus pratique.

## **Recommandations**

Pour la plupart des hommes ayant un cancer de la prostate et aussi bien pour ceux qui sont intéressés par la prévention de cette maladie, je recommande la prise de 2000 UI de vitamine D par jour. Je mesure régulièrement le PSA tous les trois mois chez les hommes ayant un cancer de la prostate. Enfin, je suis d'avis de mesurer les niveaux sanguins de calcidiol et de calcitriol avec la même fréquence. S'il s'avère qu'il est impossible de maintenir les niveaux sanguins en calcitriol au dessus de 40pg/ml, je suis d'avis de passer au calcitriol.

Les hommes présentant des dommages aux reins et ayant plus de 80 ans relèvent plutôt d'un traitement au calcitriol plutôt qu'à la vitamine D. La dose de départ est de 0,5 mcg/jour. A nouveau je suis d'avis de mesurer les niveaux sanguins en calcitriol et d'ajuster la dose en tant que de besoin pour maintenir le niveau au dessus de 40 pg/ml