

RÔLE DE LA VITAMINE D DANS L'INFECTION PAR LE VIH :

revue des connaissances actuelles

B.F. PIROTTE (1), M. RASSENFOSSE (2), R. COLLIN (2), A. DEVOEGHT (2), M. MOUTSCHEN (3), E. CAVALIER (4)

RÉSUMÉ : La vitamine D possède des propriétés sur le métabolisme phosphocalcique mais aussi dans diverses pathologies telles que les maladies auto-immunes, les cancers, les maladies cardio-vasculaires, l'excès de poids ou encore certaines infections. Nous nous intéressons ici aux relations frappantes qui existent entre la vitamine D et le VIH. Cette hormone joue assurément un rôle important dans l'infection par le VIH, tant au niveau squelettique qu'au niveau de l'évolution de la maladie elle-même. Nous remarquons en effet qu'un déficit en vitamine D est très souvent associé à l'infection par le VIH. De plus, un taux indétectable de cette hormone chez les patients séropositifs est associé à une infection cliniquement plus avancée et à une mortalité accrue. Ainsi, le déficit en vitamine D doit être considéré comme un cofacteur important de la progression de l'infection par le VIH. En effet, la vitamine D augmente l'activité des macrophages, entre autres via le processus d'autophagie, ce qui permet d'inhiber l'infection par le VIH-1. Nous parlerons ensuite de l'impact de certains traitements antirétroviraux sur l'altération du métabolisme de la vitamine D. Nous évaluerons enfin le bénéfice d'une supplémentation en vitamine D chez ces patients.

MOTS-CLÉS : *Vitamine D - VIH - Supplémentation - Antirétroviraux*

INTRODUCTION

A la fin de l'année 2010, le rapport de la Commission mondiale sur le VIH (ONUSIDA) a estimé qu'environ 34 millions de personnes (31,6 millions-35,2 millions) vivaient avec le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) dans le monde entier, l'Afrique sub-saharienne restant la région la plus touchée (environ 68% de personnes infectées).

Par ailleurs, la vitamine D (VTD) est sans conteste un sujet d'actualité. Les nombreux articles parus ces dernières années sur cette molécule en attestent.

Cet engouement de la part de la communauté scientifique s'explique en partie par les propriétés que possède cette vitamine sur le métabolisme phosphocalcique, mais aussi dans diverses pathologies telles que les maladies auto-immunes, les cancers, les maladies cardio-vasculaires, l'excès de poids ou encore certaines infections.

(1) Assistant, (3), Chef de Service, Service de Médecine Interne-Maladies infectieuses, CHU de Liège, Professeur, Université de Liège.

(2) Etudiant, Université de Liège.

(4) Chef de Service, Service de Chimie Médicale, CHU de Liège. Chargé de cours, Université de Liège.

Role of vitamin D in HIV infection

SUMMARY : Besides its role in bone metabolism, vitamin D shows properties on autoimmune, oncological, cardiovascular, metabolic, or infectious diseases. In this article, we talk about interpellant relationships between vitamin D and HIV. This hormone plays an important role in HIV infection, as much at a skeletal level than in the course of the disease itself. First, we notice that a low vitamin D status is currently associated with HIV infection. Moreover, it is now known that low rate of 1,25-dihydroxyvitamin D in HIV patients is associated with advanced clinical HIV infection and increased mortality. Thus, vitamin D deficiency has to be considered as an important factor in HIV progression. Indeed, vitamin D increases macrophage activity, in some way through autophagy, and this process can inhibit HIV-1 infection. Then we consider the implications of antiretroviral therapies on vitamin D metabolism. We finally evaluate the benefits of a vitamin D supplementation in HIV + patients.

Keywords : *Vitamin D - Vitamin D deficiency - HIV - Dietary supplements - Antiretroviral Therapy - Highly Active*

Nous nous intéresserons ici plus particulièrement aux relations qui existent entre la vitamine D et le VIH, nous tenterons de dresser le bilan actuel des connaissances à ce sujet et d'évaluer les recommandations concernant la supplémentation en vitamine D chez les patients infectés par le VIH.

RAPPEL SUR LE MÉTABOLISME DE LA VITAMINE D

La vitamine D est une hormone* synthétisée à partir de 7-déhydrocholestérol au niveau de la peau sous l'effet des rayonnements ultraviolets

*NOTE : La vitamine D aurait été découverte par le Professeur Wildiers de l'Université de Louvain en 1900 sur des extraits de lysats de levures (1). En 1925, la production endogène de vitamine D fut suggérée dans les travaux du Docteur Alfred Hess, mais c'est douze ans plus tard que Windaus et Block identifient et isolent le précurseur endogène de la vitamine (1). Enfin, les travaux de Fraser D.R., Lawson D.E.M. et Kodicek E., notamment, déterminent les transformations métaboliques entre le précurseur cutané et la vitamine D active extraite du rein (2,3). En 1971, ces auteurs présenteront la vitamine D comme une hormone rénale contrôlant le métabolisme calcique (3). C'est d'une part, son accumulation dans certains tissus à distance du rein, tels que les cellules intestinales, et d'autre part, son action modulatrice sur la synthèse d'ADN/ARN, à l'instar d'autres hormones stéroïdiennes, qui postulent que le 1,25-dihydroxycholécalférol est une hormone (3).

de type B. L'apport exogène alimentaire, qu'il soit animal (cholécalférol ou vitamine D3) ou végétal (ergocalciférol ou vitamine D2), représente une source mineure. Ceci explique la baisse du taux de vitamine D lors d'une faible exposition solaire, en hiver, chez les personnes à peau fortement pigmentée ou dans les pays de hautes latitudes (4, 5).

La vitamine D est hydroxylée une première fois au niveau du foie pour former la 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D ou calcidiol). C'est cette forme de vitamine D qui sera dosée dans le sang pour estimer une carence vitaminique (6). Une seconde hydroxylation a lieu dans le rein par la 1α -hydroxylase permettant la production de vitamine D active, la 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25(OH)₂D ou calcitriol). L'enzyme 1α -hydroxylase est également présente au niveau d'autres tissus dont les macrophages humains (4).

VITAMINE D, PROPRIÉTÉS SUR LE MÉTABOLISME PHOSPHOCALCIQUE ET DANS DIVERSES PATHOLOGIES

La vitamine D a montré des propriétés intéressantes sur diverses affections.

Plusieurs études attestent du bénéfice d'une supplémentation en VTD sur les fractures en mettant en relation le taux de 25-hydroxyvitamine D avec la diminution de fractures osseuses (4, 6, 7). En outre, les performances des muscles striés squelettiques sont améliorées par l'apport en VTD, et le risque de chutes est diminué chez les personnes âgées (4, 6, 7).

Par ailleurs, la déficience en VTD est considérée comme un facteur de risque cardio-vasculaire (4, 6, 8). En effet, un des effets positifs de la supplémentation en VTD réside dans la diminution de la pression artérielle chez les hypertendus (4, 6).

Sur le plan métabolique, Jennifer L Rosenblum et coll. (9) ont démontré récemment que la supplémentation en calcium et en vitamine D est associée à une diminution du tissu adipeux viscéral abdominal chez les adultes en surpoids et obèses.

Sur le plan oncologique, de nombreuses études mettent en évidence un lien de causalité entre le taux de vitamine D et le risque de cancer (du côlon notamment). En effet, bien que d'autres recherches seront nécessaires pour élucider le rôle physiopathologique exact de cette hormone, il est probable qu'un déficit en 25-hydroxyvitamine D augmente le risque de cancer. Le bénéfice d'une supplémentation en

VTD devra donc aussi être évalué sur ce plan (4).

Quant aux maladies auto-immunes telles que la sclérose en plaques, le diabète de type 1 et la maladie de Crohn, on observe une prévalence accrue de ces pathologies dans les pays des hautes latitudes (au-dessus du 35^{ème} degré) et une réduction du taux d'apparition de sclérose en plaques a été démontrée avec une supplémentation en VTD (4, 6).

La vitamine D joue également un rôle dans la défense contre les infections.

Dans le cadre de la tuberculose, il a été montré qu'un faible taux sérique de vitamine D pouvait non seulement augmenter le risque de développer une tuberculose active, mais pouvait aussi être lié aux piètres résultats du traitement chez ces patients (10).

En ce qui concerne l'infection par le VIH, nous verrons que la vitamine D est impliquée à plusieurs niveaux, des comorbidités au décours physiopathologique de la maladie elle-même.

EFFET DE L'INFECTION PAR LE VIH SUR LE TAUX DE VITAMINE D

L'infection par le VIH est souvent associée à un déficit en 25 OH D (10) et le taux de 1,25-(OH)₂D₃, la forme active de la 25 OH D, est plus faible chez les patients séropositifs que dans la population générale (12-14).

Tout d'abord, les patients séropositifs combinent souvent les facteurs de risque de déficit en vitamine D comme une moindre exposition solaire due aux hospitalisations plus fréquentes, une origine africaine, une utilisation de drogues intraveineuses et de traitements antirétroviraux (15). De plus, les traitements antirétroviraux, de même que le climat pro-inflammatoire, sont à l'origine d'une hydroxylation rénale déficiente de la VTD (13, 16). En effet, en cas d'infection avancée par le VIH, on observe un climat proinflammatoire. Certaines cytokines (INF- γ , IL-4) qui sont alors sécrétées, interagissent avec le cytochrome CYP27B1 qui est un catalyseur de la 1α -hydroxylase rénale (17).

Ensuite, on remarque une consommation accrue de vitamine D dans l'infection par le VIH. En effet, cette hormone est utilisée lors de la différenciation des cellules du système immunitaire, or ces cellules subissent un «turn-over» plus important lors de l'infection par le VIH (13).

D'après plusieurs études, 29 à 73% des patients VIH positifs sont carencés en vitamine D (16-19).

EFFET D'UN DÉFICIT EN VITAMINE D SUR L'INFECTION PAR LE VIH

Parallèlement à ces observations, on remarque qu'un taux de 1,25-(OH)₂D indétectable chez les patients séropositifs est associé à une infection VIH clinique avancée avec des événements liés au SIDA plus fréquents, un faible taux de CD4, un taux élevé de Tumor Necrosis Factor- α (TNF α) et une mortalité accrue (13, 20). Une étude réalisée par Viard et coll. chez 1985 patients séropositifs met en évidence une association entre le déficit en 25(OH)D (<12 ng/ml) et un risque accru de mortalité toutes causes confondues (événements liés ou non au SIDA) (21).

Cependant, les effets de la vitamine D sur la charge virale restent à déterminer et une corrélation positive entre CD4 et 1,25(OH)₂ D a été retrouvée dans plusieurs études (18, 22, 23), mais pas dans toutes (20).

Ces résultats pourraient donc faire penser qu'il existe un lien entre la 1,25(OH)₂ D et la progression de l'infection par le VIH.

En effet, certains considèrent le déficit en vitamine D comme un cofacteur important de la progression de l'infection par le VIH (21). L'évolution de la maladie pourrait donc être ralentie par une supplémentation vitaminique, de même que le risque de transmission du virus (20, 24).

HYPOTHÈSES D'EXPLICATION

Plusieurs hypothèses ont été émises et testées pour expliquer ce lien entre vitamine D et progression de l'infection par le VIH. Nous envisagerons successivement les effets de la vitamine D sur l'autophagie dans les macrophages, puis sur la translocation bactérienne et développerons les liens possibles avec l'évolution de la maladie.

Le VIH-1 est un parasite intracellulaire obligatoire dont la survie dépend de sa capacité à exploiter les mécanismes de réplication de la cellule hôte tout en détournant les processus cellulaires qui empêchent sa progression. Lors de l'infection par le VIH, on observe une dysfonction du système immunitaire. Celle-ci est due au fait que le virus a pour cibles les lymphocytes T, les macrophages et les cellules dendritiques. Les macrophages jouent un rôle primordial au début de l'infection alors que le virus n'infecte préférentiellement les lymphocytes T que dans les derniers stades de la maladie.

L'intérêt porté aux différentes actions de la vitamine D sur l'infection par le VIH est lié aux découvertes récentes soulignant son action sur le plan immunitaire. En effet, le récepteur intranucléaire de la VTD (VDR) ne se retrouve pas uniquement dans les tissus impliqués dans l'homéostasie du calcium, mais aussi dans plusieurs cellules du système immunitaire inné et adaptatif, entre autres, au niveau des lymphocytes CD4 et des macrophages (25).

La 1,25-(OH)₂D augmente particulièrement l'activité des macrophages (24) et fait partie des molécules régulatrices synthétisées par ces cellules. Celles-ci expriment d'ailleurs une 1 alpha-hydroxylase et ont la capacité de produire du 1,25(OH)₂D lorsqu'elles sont stimulées par le TNF alpha et IFN gamma (27, 28).

En outre, la forme active de la vitamine D (vitamine D₃ ou 1,25-dihydroxycholecalciférol) stimule l'autophagie dans ces mêmes macrophages (29). Ce mécanisme d'autophagie est une voie d'auto-digestion essentielle pour le maintien de l'homéostasie cellulaire et la dégradation des pathogènes intracellulaires. Ces pathogènes, comme le virus du VIH, sont engloutis par des autophagosomes, qui fusionnent ensuite avec des lysosomes, formant des autolysosomes, pour enfin dégrader ces composants. L'autophagie est donc un mécanisme antimicrobien contribuant à la destruction des pathogènes intracellulaires.

Le virus du VIH, lui, tente de réduire ce phénomène d'autophagie et le nombre d'autophagosomes en régulant à la baisse la protéine Beclin-1 et les chaînes légères des protéines associées aux microtubules 1-3B II (LC3B-II) (30-32).

Cependant, il est également dépendant de l'autophagie pour sa croissance. En effet, il en détourne les mécanismes pour sa propre réplication grâce aux protéines associées à l'autophagie (ATG-7) et aux microtubules (ATG-12 et ATG-16L2) (29).

L'autophagie diminue donc le nombre de virus en les dégradant, mais participe paradoxalement à leur multiplication.

Une étude réalisée par Campbell et Spector en 2011 (29), démontre finalement que l'autophagie, favorisée par la vitamine D₃ dans les macrophages humains, permet d'inhiber l'infection par le VIH-1.

Il est intéressant de noter ici que la vitamine D joue aussi un rôle dans la défense contre le bacille de la tuberculose par ce biais de l'autophagie.

En effet, une étude réalisée par Yuk et coll. en 2009 montre un lien direct entre l'autophagie et l'induction par la 1,25 vitamine D3 de la cathélicidine (peptide antimicrobien) dans la réponse antimicrobienne contre *M. tuberculosis* (33).

Les découvertes associées aux interactions entre la vitamine D et le phénomène d'autophagie sont donc primordiales pour comprendre les mécanismes permettant de lutter contre l'infection par le VIH et par *M. tuberculosis*, et pourront peut-être contribuer à la création de nouvelles cibles thérapeutiques dans le futur.

Une autre hypothèse, qui pourrait expliquer le lien entre le déficit en vitamine D et la progression de l'infection par le VIH, fait intervenir le phénomène de translocation bactérienne.

La translocation bactérienne se définit par le passage de bactéries à travers la barrière épithéliale (du tube digestif vers l'hôte). Celle-ci est en relation avec le biotome, la masse de bactérie qui, de manière physiologique, colonise le système digestif de façon croissante du jéjunum au côlon. Actuellement, les recherches tentent de montrer un lien entre cette translocation et un état inflammatoire chronique (34, 35) qui favoriserait de nombreuses pathologies telles que le diabète de type 2 (34, 36), la cirrhose hépatique, l'encéphalopathie hépatique... (37). Le lien semble aussi frappant au niveau du VIH. En effet, chez certains patients, la translocation bactérienne pourrait être mise en cause dans la sévérité et l'agressivité de l'infection du SIDA (38-40) via son action sur l'état inflammatoire (35) mais aussi ses manifestations sur l'activité immunitaire (38). Les recherches tentent de comprendre l'origine de cette translocation, qu'elle soit naturelle (41) ou influencée par certains ARV tels les inhibiteurs de protéase (42), quelles sont ses causes, ses conséquences. Pour ce faire, on a recours à la mesure de marqueurs inflammatoires tels l'IL 1 et l'IL 6 (43) ainsi que le sCD 14 qui permet de mesurer l'impact de cette translocation et ses conséquences sur la mortalité (43). Par ailleurs, on a montré le rôle intrinsèque qu'avait la vitamine D dans l'intégrité de la barrière physique (épithélium) (44, 45) ainsi que dans les mécanismes moléculaires de l'immunité innée (46, 47). La compréhension de l'interaction entre la vitamine D, la translocation bactérienne, ainsi que la sévérité du VIH peut être la clef de découverte de nouvelles stratégies thérapeutiques associées ou non à la supplémentation en vitamine D.

THÉRAPIES ANTIRÉTROVIRALES : QUELLES RELATIONS AVEC LA VITAMINE D ?

Nous allons maintenant nous intéresser aux relations entre vitamine D et traitements antirétroviraux (ARV).

Nous montrerons premièrement que, étant donné la plus longue espérance de vie des patients infectés par le VIH, ils sont susceptibles de présenter plus de comorbidités. La vitamine D interagira alors à plusieurs niveaux, comme dans la population générale.

Nous parlerons ensuite de l'interaction directe entre ARV et métabolisme de la vitamine D.

Le traitement antirétroviral hautement actif (Highly Active Antiretroviral Therapy, HAART), instauré dans les années 1990, est une polythérapie d'antirétroviraux qui a permis de réduire considérablement la morbi-mortalité associée aux infections opportunistes. Suite à l'avènement de ces traitements, les patients séropositifs vivent donc de plus en plus vieux. Par contre, on retrouve, chez eux, de plus en plus de pathologies rénales, hépatiques, cardiovasculaires, métaboliques et osseuses.

On retrouve, par exemple, un taux de fractures plus élevé que dans la population générale (48, 49). Cette observation s'explique par le fait que le climat inflammatoire qu'induit le VIH pourrait être la cause d'une accélération de la destruction osseuse, en favorisant l'activité des ostéoclastes et l'apoptose des ostéoblastes (22). La vitamine D pourrait de nouveau trouver son indication ici, mais il existe encore peu d'études randomisées contrôlées montrant les effets d'une supplémentation en vitamine D sur les fractures chez les patients VIH en particulier.

Par ailleurs, Rosenblum et coll. ont démontré que la supplémentation en calcium et en vitamine D est associée à une diminution du tissu adipeux viscéral abdominal chez les adultes en surpoids et obèses (9). Cette observation n'a pas encore été démontrée dans la population séropositive pour le VIH, mais mérite un intérêt tout particulier chez ces individus. En effet, outre le problème de lipodystrophie (lipotrophie et lipoaccumulation) et d'anomalies métaboliques chez les patients traités par ARV, l'excès de poids doit désormais être considéré et recherché chez ces patients, et ce, de façon similaire à la population générale, comme le démontre une étude publiée en 2010 mettant en évidence l'augmentation de poids chez les patients séropositifs entre les années 1985 et 2004, probablement grâce à l'allongement de la

durée de vie depuis l'apparition des ARV (50). D'autre part, certains ARV sont associés à des altérations du métabolisme de la vitamine D.

Ainsi, par exemple, le ténofovir, un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse, a été associé à une diminution de la densité osseuse (14) et une corrélation positive entre l'utilisation de ténofovir et des taux élevés de 1,25(OH)₂D (51) a été démontrée. L'hypophosphatémie induite par le médicament (18) pourrait stimuler la 1-hydroxylation, ce qui pourrait expliquer ces résultats (19). Malgré tout, l'effet du ténofovir sur la vitamine D est encore incertain et d'autres études seront nécessaires afin d'élucider les interactions exactes de ce traitement avec la vitamine D. En effet, une étude récente sur l'évolution de la 1,25(OH)₂D après instauration d'une polythérapie d'ARV contenant du ténofovir montre que les taux de 1,25(OH)₂D restent stables (52).

D'autre part, des taux significativement plus faibles de 25(OH)D sont retrouvés lors de l'utilisation d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, nNRTI (15, 53, 54). Enfin, le switch d'un nNRTI (efavirenz, zidovudine) vers un inhibiteur de protéase, PI (darunavir, ritonavir) en monothérapie a été associé à une augmentation du niveau de 25OH vitamine D (48).

TRAITEMENT D'UNE INSUFFISANCE EN VITAMINE D CHEZ LE PATIENT VIH

Pour terminer, penchons-nous sur les recommandations actuelles en termes de supplémentation en vitamine D chez les patients infectés par le VIH.

Selon l'Endocrine Society, les patients séropositifs devraient suivre le même schéma de supplémentation que la population générale.

La probabilité de déficience en VTD dans la population générale étant importante, une supplémentation *a minima* de 600 UI/j (800 UI/j chez les plus de 75 ans) est recommandée chez tout le monde (55). Cette supplémentation *a minima* n'entraîne aucun risque toxique et ne doit pas être monitorée.

Une supplémentation plus importante, jusqu'à 2.000 UI/j, sera recommandée lorsqu'un déficit en vitamine D a été objectivé, ou chez des patients présentant des problèmes de santé particuliers (ostéomalacie, rachitisme, ostéoporose ou risque d'ostéoporose, obésité, insuffisance rénale ou hépatique, hyperparathyroïdie primaire ou secondaire, femmes enceintes, allaitant ou en période pré-conceptionnelle,

malabsorption intestinale, troubles neuromusculaires, certains médicaments). Chez ces patients, il est par contre nécessaire de s'assurer que le taux de vitamine D se corrige avec le traitement, et d'adapter la posologie le cas échéant (55).

Les patients séropositifs devraient donc suivre ces recommandations. Cependant, les patients sous antirétroviraux devraient recevoir des doses 2 à 3 fois plus importantes que celles recommandées pour leur groupe d'âge et leur statut en VTD. En effet, ces médicaments accélèrent parfois le métabolisme de la vitamine D (55) et ont été associées à une faible densité osseuse et à un déficit en vitamine D (56).

Les recherches concernant les effets de la vitamine D chez les patients séropositifs seront encore nombreuses et les évidences ne sont pas encore suffisantes pour permettre de recommander un schéma de supplémentation spécifique chez les patients VIH.

CONCLUSION

En conclusion, malgré une avancée considérable dans les connaissances des effets immunologiques de la vitamine D, son implication dans l'infection par le VIH reste encore mal comprise. Cette hormone joue assurément un rôle important dans l'infection par le VIH, tant au niveau squelettique qu'au niveau de l'évolution de la maladie elle-même.

L'Endocrine Society ne considère pas l'infection par le VIH comme facteur de risque à part entière de déficit en vitamine D qui justifierait une supplémentation plus importante que celle recommandée pour la population générale.

En effet, d'autres études seront nécessaires pour élucider le rôle physiopathologique exact de cette hormone dans l'infection par le VIH et évaluer le bénéfice d'une supplémentation en vitamine D chez les patients séropositifs.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cavalier E, Delanaye P, Chapelle J-P, et al.— Current status and perspectives. *Clin Chem Lab Med*, 2009, **47**, 120-127.
2. Fraser DR, Kodicek E.— Unique Biosynthesis by Kidney of a Biologically Active Vitamin D Metabolite. *Nature*, 1970, **228**, 764-765.
3. Lawson DEM, Fraser DR, Kodicek E.— Identification of 1,25-dihydroxycholecalciferol, a new kidney hormone controlling calcium metabolism. *Nature*, 1971, **230**, 228-230.
4. Holick MF.— Vitamin D Deficiency. *New Engl J Med*, 2007, **357**, 266-281.

5. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, et al.— Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int*, 2009, **20**, 1807-1820.
6. Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, et al.— Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer : recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev*, 2010, **9**, 709-715.
7. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y.— Vitamin D and autoimmunity : new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis*, 2007, **66**, 1137-1142.
8. Lai H, Gerstenblith G, Fishman EK, et al.— Vitamin D deficiency is associated with silent coronary artery disease in cardiovascularly asymptomatic African Americans with HIV infection. *Clin Infect Dis*, 2012, **54**, 1747-1755.
9. Rosenblum JL, Castro VM, Moore CE, et al.— Calcium and vitamin D supplementation is associated with decreased abdominal visceral adipose tissue in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr*, 2012, **95**, 101-108.
10. Sato S, Tanino Y, Saito J, et al.— The relationship between 25-hydroxyvitamin D levels and treatment course of pulmonary tuberculosis. *Respir Invest*, 2012, **50**, 40-45.
11. Manolagas SC, Jilka RL.— Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med*, 1995, **332**, 305-311.
12. Kim JH, Gandhi V, Pseudos G, et al.— Evaluation of Vitamin D Levels among HIV-Infected Patients in New York City. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2011, **28**, 235-241.
13. MF. Holick.— Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*, 2004, **80**, 1678-1688.
14. Calmy A, Fux CA, Norris R, et al.— Low bone mineral density, renal dysfunction, and fracture risk in HIV infection : a cross-sectional study. *J Infect Dis*, 2009, **200**, 1746-1754.
15. Van Den Bout-Van Den Beukel CJ, Fievez L, Michels M, et al.— Vitamin D deficiency among HIV type 1-infected individuals in the Netherlands : effects of antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2008, **24**, 1375-1382.
16. Cozzolino M, Vidal M, Arcidiacono MV, et al.— HIV-protease inhibitors impair vitamin D bioactivation to 1,25-dihydroxyvitamin D. *AIDS*, 2003, **17**, 513-520.
17. White J.— Regulation of intracrine production of 1,25-dihydroxyvitamin D and its role in innate immune defense against infection. *Arch Biochem Biophys*, 2012, **523**, 58-63.
18. Kinai E, Hanabusa H.— Renal tubular toxicity associated with tenofovir assessed using urine-beta 2 microglobulin, percentage of tubular reabsorption of phosphate and alkaline phosphatase levels. *AIDS*, 2005, **19**, 2031-2033.
19. Portale AA, Halloran BP, Morris RC Jr.— Physiologic regulation of the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D by phosphorus in normal men. *J Clin Invest*, 1989, **83**, 1494-1499.
20. Kuller LH, Tracy R, Bellosso W, et al.— Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med*, 200, **5**, e203.
21. Viard JP, Souberbielle JC, Kirk O et al.— Vitamin D and clinical disease progression in HIV infection: results from the Euro. *SIDA study*, 2011, **25**, 1305-1315.
22. Teichmann J, Stephan E, Lange U, et al.— Osteopenia in HIV-infected women prior to highly active antiretroviral therapy. *J Infect*, 2003, **46**, 221-227.
23. Teichmann J, Stephan E, Discher T, et al.— Changes in calciotropic hormones and biochemical markers of bone metabolism in patients with human immunodeficiency virus infection. *Metabolism*, 2000, **49**, 1134-1139.
24. Rodger AJ, Fox Z, Lundgren JD, et al.— Activation and coagulation markers are independent predictors of the development of opportunistic disease in patients with HIV infection. *J Infect Dis*, 2009, **200**, 973-983.
25. Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF.— Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys*, 2000, **374**, 334-338.
26. Thomasset M.— Vitamin D and the immune system. *Pathol Biol*, 1994, **42**, 163-172.
27. Adams JS, Gacad MA.— Characterization of 1 alpha-hydroxylation of vitamin D3 sterols by cultured alveolar macrophages from patients with sarcoidosis. *J Exp Med*, 1985, **161**, 755-765.
28. Dusso AS, Finch J, Brown A, et al.— Extrarenal production of calcitriol in normal and uremic humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991, **72**, 157-164.
29. Campbell GR, Spector SA.— Hormonally active vitamin D3 (1alpha,25-dihydroxycholecalciferol) triggers autophagy in human macrophages that inhibits HIV-1 infection. *J Biol Chem*, 2011, **286**, 18890-18902.
30. Espert L, Varbanov M, Robert-Hebmann V, et al.— Differential role of autophagy in CD4 T cells and macrophages during X4 and R5 HIV-1 infection. *PLoS One*, 2009, **4**, e5787.
31. Blanchet FP, Moris A, Nikolic DS, et al.— Human immunodeficiency virus-1 inhibition of immunoamphosomes in dendritic cells impairs early innate and adaptive immune responses. *Immunity*, 2010, **32**, 654-669.
32. Zhou D, Spector SA.— Human immunodeficiency virus type-1 infection inhibits autophagy. *AIDS*, 2008, **22**, 695-699.
33. Yuk JM, Shin DM, Lee HM, et al.— Vitamin D3 induces autophagy in human monocytes/macrophages via cathelicidin. *Cell Host Microbe*, 2009, **6**, 231-243.
34. Nakamura YK, Omaye ST.— Metabolic diseases and pro- and prebiotics: Mechanistic insights. *Nutr Metab*, 2012, **9**, publié online le 19/06/2012.
35. Armah KA, McGinnis K, Baker J, et al.— HIV Status, Burden of Comorbid Disease, and Biomarkers of Inflammation, Altered Coagulation, and Monocyte Activation. *Clin Infect Dis*, 2012, **55**, 126-136.
36. Amar J, Chabo C, Waget A, et al.— Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes : molecular mechanisms and probiotic treatment. *EMBO Mol Med*, 2011, **3**, 59-72.
37. Lata J, Jurankova J, Kopacova M et al. - Probiotics in hepatology. *World J Gastroenterol*, 2011, **17**, 2890-2896.
38. Cunningham-Rundles S, Ahrné S, Johann-Liang R et al.— Effect of probiotic bacteria on microbial host defense, growth, and immune function in human immunodeficiency virus type-1 infection. *Nutrients*, 2011, **3**, 1042-1070.

39. Dandekar S, George MD, Bäumlér AJ.— Th17 cells, HIV and the gut mucosal barrier. *Curr Opin HIV AIDS*, 2010, **5**, 173-178.
40. Pilakka-Kanthikeel S, Huang S, Fenton T, et al.— Increased gut microbial translocation in HIV-infected children persists in virologic responders and virologic failures after antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*, 2012, **31**, 583-591.
41. Lewis VG, Ween MP, McDevitt CA.— The role of ATP-binding cassette transporters in bacterial pathogenicity. *Protoplasma*, publié online le 13/01/2012.
42. Zhou H.— HIV protease inhibitors induce endoplasmic reticulum stress and disrupt barrier integrity in intestinal epithelial cells. *Methods Enzymol*, 2011, **490**, 107-119.
43. Netanya G, Sandler Handan Wand, et al.— Study Group Plasma Levels of Soluble CD14 Independently Predict Mortality in HIV Infection. *J Infect Dis*, 2011, **203**, 780-790.
44. Kong J, Zhang Z, Musch MW, et al.— Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2008, **294**, 208-216.
45. Zhao H, Zhang H, Wu H, et al.— Protective role of 1,25(OH)₂vitamin D₃ in the mucosal injury and epithelial barrier disruption in DSS-induced acute colitis in mice. *BMC Gastroenterol*, 2012, **12**, publié online le 30/05/2012
46. Wu S, Liao AP, Xia Y, et al.— Vitamin D receptor negatively regulates bacterial-stimulated NF-kappaB activity in intestine. *Am J Pathol*, 2010, **177**, 686-697.
47. Sadeghi K, Wessner B, Laggner U, et al.— Vitamin D₃ down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. *Eur J Immunol*, 2006, **36**, 361-370.
48. Landriscina M, Altamura SA, Roca L, et al.— Reverse transcriptase inhibitors induce cell differentiation and enhance the immunogenic phenotype in human renal clear-cell carcinoma. *Int J Cancer*, 2008, **122**, 2842-2850.
49. Fox J, Peters B, Prakash M, et al.— Improvement in vitamin D deficiency following antiretroviral regime change: Results from the MONET trial. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2011, **27**, 29-34.
50. Mueller NJ, Fux CA, Ledergerber B, et al.— High prevalence of severe vitamin D deficiency in combined antiretroviral therapy-naïve and successfully treated Swiss HIV patients. *AIDS*, 2010, **24**, 1127-1134.
51. Focà E, Motta D, Borderi M, et al.— Prospective evaluation of bone markers, parathormone and 1,25-(OH)₂ vitamin D in HIV-positive patients after the initiation of tenofovir/emtricitabine with atazanavir/ritonavir or efavirenz. *BMC Infect Dis*, 2012, **12**, publié online le 14/02/2012.
52. Welz, T, Childs K, Ibrahim F, et al.— Efavirenz is associated with severe vitamin D deficiency and increased alkaline phosphatase. *AIDS*, 2010, **24**, 1923-1928.
53. Dao CN, Patel P, Overton ET, et al.— Low vitamin D among HIV-infected adults: prevalence of and risk factors for low vitamin Levels in a cohort of HIV-infected adults and comparison to prevalence among adults in the US general population. *Clin Infect Dis*, 2011, **52**, 396-405.
54. Crum-Cianflone N, Roediger MP, Eberly L, et al.— Increasing rates of obesity among HIV-infected persons during the HIV epidemic (Infectious Disease Clinical Research Program HIV Working Group). *PLoS One*, 2010, **5**, e10106.
55. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al.— Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency : an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, **96**, 1911-1930.
56. Childs K, Welz T, Samarawickrama A, et al.— Effects of vitamin D deficiency and combination antiretroviral therapy on bone in HIV positive patients. *AIDS*, 2012, **26**, 253-262.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au
Pr M. Moutschen, Service de Médecine Interne-Maladies Infectieuses, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique
E-mail : michel.moutschen@chu.ulg.ac.be