

Le GEMVI dans les congrès

La vitamine D dans tous ses états et nouvelles recommandations de prise en charge de l'ostéoporose

Vitamine D et aspects pratiques : quel dosage ? Pour qui ? Quelle supplémentation ?

Dr. Etienne Cavalier

[Pour consulter le diaporama complet, cliquer sur ce lien](#)

La vitamine D n'est pas une simple vitamine mais une pro-hormone.

En effet, la peau peut la synthétiser à partir *du 7-déhydrocholesterol* sous l'effet de certains rayonnements UVB (dont la longueur d'onde est comprise entre 290 et 315 nm) (1).

En situation d'exposition intense à un ensoleillement important, l'excès de prévitamine D3 formé est transformé en composé inactif et il n'y a pas d'intoxication à la vitamine D suite à une exposition trop forte au soleil.

La vitamine D existe sous deux formes, **la vitamine D3** (cholécalférol) qui est la molécule synthétisée par la peau sous l'influence des UVB ou retrouvée dans les rares sources alimentaires animales (poissons gras en particulier), et **la vitamine D2** (ergocalciférol) qui est la vitamine D des plantes.

Parmi les spécialités médicamenteuses, certaines sont de la vitamine D2 et d'autres sont de la vitamine D3.

Qu'elle soit synthétisée par la peau ou apportée par l'alimentation ou la supplémentation, la vitamine D (D2 ou D3) est transportée dans le sang par une protéine porteuse, la « vitamin D binding protein » (DBP), jusqu'au foie où elle est hydroxylée sur le carbone 25 pour former **la 25 hydroxy-vitamine D** (25OHD).

Cette hydroxylation n'est pas régulée, c'est-à-dire que plus la quantité de vitamine D synthétisée ou ingérée est importante, plus la quantité de 25OHD formée est grande. La 25OHD circule dans le sang avec **une demi-vie de l'ordre de 3-4 semaines**.

Elle entre dans les cellules du tubule proximal rénal et est hydroxylée sur le carbone 1 pour former **la 1,25 dihydroxy vitamine D** [1,25(OH)2D] ou calcitriol grâce à une enzyme, la 1-alpha hydroxylase.

Cette hydroxylation rénale est étroitement régulée et est stimulée principalement par la PTH, par une hypophosphatémie ou de faibles apports alimentaires en calcium, et est inhibée par le FGF 23 et une hyperphosphatémie (1).

La **1,25(OH)2D est le métabolite actif de la vitamine D**, et **sa demi-vie dans le sérum est de 4 heures** environ.

C'est néanmoins la 25OHD, représentant le stock de vitamine D de l'organisme, qui doit être dosée pour savoir si un patient a ou non une insuffisance en vitamine D (2).

Cependant, de nombreux experts ont montré que les valeurs de référence de 25OHD sont inadaptées (trop basses) et que les suppléments recommandés sont insuffisants (2-5), ce qui a amené une nouvelle approche pour l'établissement de ces valeurs de référence.

En effet, voici les différentes approches utilisées pour définir les concentrations de 25OHD associées à un statut vitaminique D optimal et par conséquent pour définir l'insuffisance en

vitamine D. On peut les séparer en plusieurs catégories :

1. *Etude de la relation entre les concentrations sériques de 25OHD et de PTH* (ou entre les variations des concentrations de PTH et celles des concentrations de 25OHD) dans des populations apparemment en bonne santé.

Il s'agit ici de définir la concentration de 25OHD au-dessous de laquelle il peut exister une hyperparathyroïdie secondaire.

2. *Evaluation des concentrations de 25OHD pour lesquelles l'absorption intestinale du calcium est optimale.*

3. *Etude de la relation entre les concentrations de 25OHD et la fréquence de certaines maladies.*

4. *L'étude des concentrations moyennes de 25OHD atteintes (quand on les a !) dans les études d'intervention* qui ont montré des effets positifs de la vitamine D sur la réduction du risque de fractures, la réduction du risque de chutes, la réduction du risque de cancer, la réduction du risque de chute des dents et la réduction de la pression artérielle.

Les résultats (même variés) de ces quatre différentes approches sont cohérents avec la proposition faite en 2005 par 5 des 6 experts réunis dans une table ronde, **de définir l'insuffisance en vitamine D par des concentrations de 25OHD < 30 ng/mL** (« ..it is important to ensure that the serum 25OHD level obtained after vitamin D supplementation in individual patients reaches this new threshold. ») (6).

Les deux conséquences principales de cette nouvelle définition du seuil d'insuffisance en vitamine D sont :

1) ***L'insuffisance en vitamine D est très fréquente*** : à des latitudes > 40° (l'Europe par exemple) et suivant les populations testées et la période de l'année, 50 à presque 100% des individus ne recevant pas de supplémentation ont une concentration sérique de 25OHD <30 ng/mL (7,8).

Parmi 1 569 adultes français en bonne santé, près de 15% présentaient des valeurs de vitamine D sérique inférieures au seuil de 30 nmol/l (12 ng/ml) (7). L'étude DHEAge, réalisée en France, a relevé un taux de 25OHD inférieur à 30 nmol/l chez 59,6% des sujets hommes et femmes, âgés de 60 à 79 ans (9) ;

2) Malgré leur récente révision par l'Institute of Medicine, ***les apports nutritionnels conseillés (ANC) pour la vitamine D (600 U/J pour les sujets de moins de 70 ans et 800 U/J pour ceux de plus de 70 ans) sont insuffisants pour atteindre cette cible minimale de 30 ng/mL de 25OHD*** et il faut donc envisager des doses plus importantes.

En effet, ces doses sont établies pour un taux optima de 20 ng/mL.

Il est légitime alors de se poser la question d'un éventuel surdosage.

La vitamine D est en effet potentiellement toxique. Un excès de vitamine D a pour conséquence une augmentation de l'absorption intestinale du calcium.

La tendance hypercalcémique qui en résulte freine la sécrétion de PTH ce qui augmentera la calciurie avec des risques rénaux potentiels (lithiase, néphrocalcinose).

L'étape suivante sera caractérisée *par une hypercalcémie, parfois très sévère, surtout si la fonction rénale est altérée.*

Cette situation est néanmoins rare. Les différentes revues de la littérature concernant les cas d'intoxications à la vitamine D n'ont jamais montré de signes d'intoxication pour des concentrations de 25OHD < 150 ng/mL.

Plusieurs études ont par ailleurs démontré que des doses journalières de vitamine D largement supérieures aux ANC (plus de 4000 UI/J) sont sans conséquence sur la calciurie ou la calcémie (10,11). Cependant, une étude récemment publiée a montré un risque plus important de chutes, surtout au premier trimestre, chez des patientes âgées ayant reçu une dose massive (500.000 UI en une prise) de vitamine D, par rapport au placebo (12).

Les valeurs de référence de la 25OHD doivent donc définir le statut vitaminique D optimal.

Dans nos laboratoires, nous les appelons *valeurs «souhaitables»*.

Elles sont de **30 à 80 ng/mL** (soit 75 à 200 nmol/L).

La limite supérieure a été choisie arbitrairement pour être suffisamment éloignée de la zone de toxicité potentielle.

Etant attentif à la littérature scientifique (abondante), nous n'excluons pas que ces valeurs souhaitables puissent « évoluer » en fonction des données publiées.

Par ailleurs, nous n'indiquons (surtout) pas sur nos feuilles de résultats les valeurs retrouvées dans une population apparemment en bonne santé car cela peut être très perturbant pour le clinicien prescripteur.

Une supplémentation en vitamine D peut se faire sur une base quotidienne, hebdomadaire ou mensuelle.

Elle s'effectue en fonction des taux de départ observés chez le patient :

- Si la 25OHD est < 20 ng/mL, on partira d'une dose de charge de 100.000 IU et puis 25.000 UI par semaine ou 100.000 UI par mois pour arriver à une dose totale de 400.000 UI.

- Si les taux de départ sont < 30 ng/mL, la dose de charge reste la même, mais la dose totale sera de 200.000 UI.

Ensuite, les taux doivent être maintenus au-dessus de 30 ng/mL avec ***des doses quotidiennes de 800 à 2000 UI/jour*** (ou équivalent mensuel).

Si possible, ***il faut préférer la vitamine D3 à la vitamine D2*** comme moyen de supplémentation.

Le contrôle des taux peut raisonnablement s'envisager après 3 mois, avant la prise de la dose. Ensuite, un contrôle annuel afin de vérifier la bonne observance du patient peut s'envisager.

Références :

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007; 357:266-281
2. Heaney RP. Vitamin D: how much do we need, and how much is too much? Osteoporos Int 2000; 11:553-555
3. Holick MF. Too little vitamin D in premenopausal women: why should we care? Am J Clin Nutr 2002; 76:3-4

4. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr* 135:317-322, 2005
5. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003; 89:552-572
6. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005; 16:713-716
7. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997; 7:439-443
8. Lips P, Duong T, Oleksik A et al. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1212-1221
9. Souberbielle JC, Cormier C, Kindermans C et al. Vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3086-3090
10. Heaney RP, Davies KM, Chen TC et al. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:204-210
11. Vieth R, Chan PC, MacFarlane GD Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level. *Am J Clin Nutr* 2001; 73:288-294
12. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303:1815-1822

Effets extra-osseux de la vitamine D

Dr. Catherine Cormier

[Pour consulter le diaporama complet, cliquer sur ce lien](#)

L'incidence du rachitisme/ostéomalacie, en l'absence de supplémentation, est plus fréquente dans les pays à un faible ensoleillement.

Une répartition géographique similaire a été identifiée pour un certain nombre de pathologies : le diabète de type I, la sclérose en plaques ou les cancers de la prostate, du colon et du sein. L'hypothèse que l'insuffisance en vitamine D pouvait avoir un rôle dans la genèse de ces maladies ou d'autres comme l'hypertension artérielle ou l'insuffisance cardiaque a donc été émise.

Alors que le déficit en vitamine D a été défini en termes d'effets osseux, de nombreux tissus n'ayant rien à voir avec le métabolisme de l'os ou du calcium, expriment le récepteur à la vitamine D (VDR) et répondent à la 1,25(OH)₂-vitamine D (par ex. les cellules prostatique ou du tissu hématopoïétique).

Toutefois, alors que les concentrations de 25OHD sériques varient fortement avec la latitude ou la saison, les concentrations de 1,25(OH)₂-vitamine D sont relativement stables (du fait d'une hyperparathyroïdie secondaire quand la 25OHD est trop basse) et *l'effet endocrine de la vitamine D ne peut donc pas expliquer cette variabilité géographique dans l'incidence de ces maladies.*

En fait, *les cellules de nombreux organes expriment la 1-alpha hydroxylase*, qui permet la

synthèse de 1,25(OH)₂-vitamine D à partir de la 25OHD, et utilisent la 25OHD circulante pour fabriquer leur propre 1,25(OH)₂D qui agit ensuite de manière autocrine.

Les déterminants de la 1-alpha hydroxylase extrarénale sont probablement différents de ceux de l'enzyme rénale et le niveau de vitamine D optimal pour ces organes est inconnu mais est probablement supérieur au niveau requis pour éviter les pathologies osseuses.

On peut donc supposer que certaines pathologies puissent être influencées par une insuffisance en vitamine D, même en l'absence de signes osseux.

1. Vitamine D et fonction musculaire :

Le rachitisme/ostéomalacie s'accompagne de douleurs et faiblesse musculaires.

Plusieurs études d'observation ont retrouvé une association très significative entre des concentrations sériques basses de 25OHD et une sarcopénie, surtout chez les sujets âgés. Ceci ne veut toutefois pas dire qu'il y a une relation de causalité et ***la 25OHD basse pourrait être un marqueur d'un mauvais état général.***

Mais plusieurs études d'intervention ont montré ***qu'un apport en vitamine D améliorerait les performances musculaires des sujets âgés carencés et réduisait le risque relatif de chutes*** (1).

Cet effet bénéfique de la vitamine D pourrait être lié d'une part à un effet direct sur la taille des fibres musculaires de type 2, et d'autre part à une activation de la protéine kinase C qui favorise l'augmentation du pool calcique intra-cellulaire nécessaire à la contraction musculaire.

2. Vitamine D et cancers :

De très nombreuses études observationnelles ont montré ***une relation entre latitude et prévalence de nombreux cancers*** (plus on s'éloigne de l'équateur, plus certains cancers sont fréquents) et que les sujets qui avaient les plus forts apports en vitamine D et/ou les plus fortes concentrations de 25OHD, avaient un risque relatif de cancers (surtout colo-rectaux, mais aussi prostate, pancréas, poumon,...) significativement plus faible (souvent environ de moitié) que les sujets qui, au contraire, avaient des faibles apports de vitamine D et/ou des concentrations de 25OHD basses.

Une étude récente (2) chez plus de 1100 femmes ménopausées ayant reçu soit un placebo, soit du calcium, soit du calcium + de la vitamine D à la dose de 1100 U/J, ***a montré une réduction de 60% environ du risque de cancers*** (différents cancers) dans le groupe calcium+vitamine D par rapport au groupe placebo.

Cependant, d'une part, cette étude n'était pas initialement prévue pour étudier le risque de cancer, et d'autre part, le nombre de cas de cancers (20/288 soit 6.9% dans le groupe placebo et 13/446 soit 2.9% dans le groupe calcium+vitamine D) était faible.

Ces résultats nécessitent donc d'être confirmés dans de nouvelles études qui utiliseront des doses « fortes » de vitamine D avec et sans calcium, pour des durées les plus longues possibles.

En se basant sur de nombreuses études expérimentales, il apparaît que l'explication la plus probable de cet effet anti-tumoral est lié au fait que dans certains tissus, ***la 1,25(OH)₂-vitamine D régule certains gènes qui contrôlent la prolifération cellulaire, et stimule d'autres gènes qui, eux, inhibent l'angiogénèse et induisent l'apoptose des cellules tumorales.***

3. Vitamine D et système immunitaire :

De nombreuses études expérimentales sont en faveur *d'une inhibition de l'immunité acquise et d'une stimulation de l'immunité innée par la vitamine D*. Le VDR et la 1 alpha-hydroxylase sont présents dans les lymphocytes T et B, les macrophages et les cellules présentatrices d'antigène.

Les études montrent que la 1,25(OH)₂-vitamine D réduit la prolifération lymphocytaire et la production de certaines cytokines et peut atténuer ou même prévenir différentes maladies dans des modèles animaux, principalement murins d'encéphalomyélite (modèle de la sclérose en plaques), de lupus, de polyarthrite rhumatoïde, de diabète de type 1...

Le mécanisme de ces effets immuno-régulateurs est en partie lié à la stimulation de la synthèse de TGFβ₁ et d'IL-4 et nécessite la présence de calcium.

Ces résultats sont cohérents avec ceux d'études épidémiologiques montrant *une relation entre une plus grande fréquence de certaines maladies auto-immunes, diabète de type 1, sclérose en plaques, polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie et, soit de faibles apports de vitamine D, soit des concentrations basses de 25OHD*.

Concernant l'immunité innée, on sait maintenant que les macrophages ou les monocytes exposés à un agent infectieux comme le bacille de la tuberculose, sur-expriment le « Toll-like receptor 2 », le VDR et la 1-alpha hydroxylase.

A condition que la concentration de 25OHD dans le liquide extra-cellulaire de ces cellules soit suffisante, *elles vont former de la 1,25(OH)₂-vitamine D qui va induire la production de protéines, en particulier la cathélicidine, que l'on peut considérer comme des antibiotiques naturels*, et qui vont détruire l'agent infectieux. Ce mécanisme explique la relation entre la fréquence de la tuberculose et des concentrations basses de 25OHD dans des études épidémiologiques.

4. Vitamine D et système cardio-vasculaire :

Plusieurs études d'observation rapportent *une association entre risque cardiovasculaire et concentrations basses de 25OHD*.

Certaines ont confirmé cette association après ajustement statistique pour des facteurs confondants, obésité, l'inactivité physique, la consommation d'alcool ou de tabac. Ce point est important car ces facteurs sont tous des facteurs de risque cardiovasculaires et certains (l'obésité et la sédentarité) sont particulièrement associés à des concentrations basses de 25OHD.

Parmi les mécanismes qui pourraient expliquer un effet de la vitamine D sur le risque cardio-vasculaire (3), on peut noter :

- *un effet de la vitamine D sur la pression artérielle.*

En effet, la 1,25(OH)₂-vitamine D contrôle l'expression du gène de la rénine et les souris dont le gène du VDR est invalidé ont une hypertension artérielle avec rénine élevée. Des études d'intervention ont montré qu'une exposition à des rayonnements UVB ou la prise de vitamine D pouvait réduire significativement la pression artérielle chez des patients hypertendus.

- un effet possible de l'insuffisance en vitamine D sur le risque de diabète de type 2 avec modification de la sensibilité à l'insuline et de l'intolérance au glucose.

- un effet lié à la relation entre élévation de la parathormone et risque cardiovasculaire.

- un lien entre *taux faible de vitamine D et risque augmenté de calcifications vasculaires.*

5. Vitamine D et mortalité :

Une méta-analyse colligeant les essais vitamine D montre ***une réduction de 7 % de la mortalité*** dans les groupes vitamine D par rapport aux groupes placebo.

En conclusion, de très nombreuses données épidémiologiques et expérimentales sont en faveur d'un rôle dans la prévention de nombreuses affections (certains cancers et maladies auto-immunes, évènements cardio-vasculaires et hypertension,...), **mais les études d'intervention sont encore trop peu nombreuses pour conseiller une supplémentation généralisée.**

Références

1. Bischoff-Ferrari, Dawson-Hughes B, Staehelin H, Orav J, Stuck A, Theiler R, Wong J, Egli A, Kiel D, Henschkowski J. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D. a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med* 2010; 152 :JC1-3.
2. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker R, Heaney R. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:1586-91.
3. Cormier C, Courbebaisse M, Maury E, Thervet E, Souberbielle JC. Effect of vitamin D deficiency on cardiovascular risk. *J Mal Vasc.* 2010; 35:235-41.

Etienne Cavalier (Liège), Catherine Cormier (Paris)