

## VITAMIN D, VITAMIN OR HORMONE ? LA VITAMINE D, VITAMINE OU HORMONE ?

### Vitamine D et santé osseuse

Véronique Coxam<sup>1,2,3,\*</sup>, Marie-Jeanne Davicco<sup>1,2,3</sup> et Yohann Wittrant<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> INRA, UMR 1019, UNH, CRNH Auvergne, 63009 Clermont-Ferrand, France

<sup>2</sup> Clermont Université, Université d'Auvergne, Unité de Nutrition Humaine, BP 10448, 63000 Clermont-Ferrand, France

<sup>3</sup> Équipe Alimentation, Squelette et Métabolismes

Reçu le 31 janvier 2014 – Accepté le 18 février 2014

**Résumé** – Le calcium est l'élément déterminant de la qualité du squelette parce qu'il lui confère ses propriétés de rigidité. Ainsi, en raison de l'enjeu majeur de santé publique représenté par les atteintes de l'appareil locomoteur chez les séniors, l'optimisation du statut calcique doit donc être assurée par la couverture des besoins définis par les apports nutritionnels conseillés, mais aussi par une potentialisation de sa biodisponibilité. Par conséquent, toute stratégie capable de favoriser l'absorption calcique doit être considérée. C'est pourquoi, la consommation alimentaire de calcium, ainsi que toute calcithérapie, doit être associée à la vitamine D qui, sous sa forme di-hydroxylée, intervient dans le mécanisme de transport actif du minéral à travers la paroi entérocytaire. Ce concept bénéficie d'un consensus et est solidement établi. D'autre part, des études récentes indiquent que la 25(OH)D pourrait directement moduler les cellules osseuses qui possèdent, non seulement des récepteurs spécifiques (VDR), mais aussi la 1 $\alpha$ -hydroxylase nécessaire à la transformation de la molécule en son métabolite actif. En ce qui concerne la démonstration des effets osseux de la vitamine D, il est évident que l'hyperparathyroïdisme secondaire qui se développe lors d'une déficience du statut en vitaminique D est extrêmement délétère puisque qu'elle engendre une accélération de la résorption. C'est la raison pour laquelle, en situation de carence, une supplémentation peut améliorer le remodelage et la masse osseuse. Toutefois, l'effet reste faible. En revanche, les scientifiques s'accordent à considérer qu'une supplémentation associant calcium et vitamine D peut réduire le risque de fracture, l'intensité dépendant notamment du seuil initial de consommation, de la dose prescrite et bien sûr de l'observance du traitement. Plusieurs méta-analyses ont pu confirmer ces travaux initiaux. Cette apparente disparité entre la masse osseuse et le risque fracturaire pourrait s'expliquer par le cumul des effets de la vitamine sur le squelette avec l'impact exercé sur des cibles extra-osseuses comme, par exemple, le muscle, puisque le risque de chute diminue lors d'une prise en charge vitaminique. En outre, selon des données récentes, la vitamine D pourrait également réduire la masse adipeuse et l'insulino-résistance qui sont aussi des facteurs de risque pour la santé osseuse. En résumé, même si tous les mécanismes cellulaires et moléculaires ne sont pas totalement élucidés, le bénéfice d'une supplémentation en vitamine D est réel chez la personne carencée (en particulier le sujet âgé). Il est donc évident qu'il faut être vigilant au respect des recommandations. De plus, une correction des déficiences éventuelles devrait précéder ou accompagner toute thérapeutique en matière de pathologies osseuses.

**Mots clés** : Vitamine D / santé osseuse / risque de chute / risque de fracture

**Abstract** – **Vitamin D and bone health.** Calcium is the key determinant of the quality of the skeleton because it gives it its stiffness properties. Thus, because of the major public health concern represented by impairment of the musculoskeletal system among seniors, optimizing the calcium status must be ensured by covering the needs identified by the recommended dietary intake, but also by potentiation of its bioavailability. Therefore, any strategy that can promote calcium absorption must be considered. This is why food source of calcium and calcitherapy must be associated with vitamin D, which in its di-hydroxylated form is involved in the transport of the mineral through the enterocyte in the digestive tract. This concept is well established. On the other hand, recent studies indicate that 25 (OH)D may directly modulate bone cells that possess not only specific receptors (VDR), but also the 1 $\alpha$ -hydroxylase necessary for the transformation of the molecule into its active metabolite. Regarding the demonstration of the skeletal effects of vitamin D, it is clear that secondary hyperparathyroidism that develops in a situation of vitamin D deficiency is extremely harmful because it causes an acceleration of bone resorption. This is why, in such a situation, supplementation may improve bone mass and remodeling, even though the effect is small. However, scientists agree that supplementation combining calcium and vitamin D may reduce the risk of fracture, depending on the intensity of the initial consumption

\* Correspondance : [coxam@clermont.inra.fr](mailto:coxam@clermont.inra.fr)

threshold, the prescribed dose and course of treatment adherence. This apparent disparity between bone mass and fracture risk could be explained by the cumulative effects of the vitamin on the skeleton with the impact on extra-osseous targets, eg, muscle, since the risk of falling decreases when taking in vitamin. In addition, according to recent data, vitamin D may also reduce body fat and insulin resistance which are also risk factors for bone health. In summary, even if all the cellular and molecular mechanisms are not fully understood, the benefit of vitamin D supplementation is real in case of deficiency (especially in the elderly). It is therefore obvious that we must be vigilant in respect of the recommendations. In addition, a correction of any deficiencies should precede or accompany any therapy targeting bone disease.

**Keywords:** Vitamin D / bone health / risk of falling / risk of fracture

## 1 Introduction

Le rôle majeur exercé par la vitamine D sur le squelette est pressenti de longue date. En effet, dès 1865, dans son manuel de médecine, le Dr. Trousseau recommande la consommation d'huile de foie de morue et l'exposition au soleil, principales sources de la molécule, sans toutefois fournir une explication rationnelle de l'effet santé. En fait, la réelle découverte de la vitamine D est issue des travaux de Mc Collum et Mellanby (1922) mettant en exergue la conservation des propriétés anti-rachitiques de l'huile de foie de morue après destruction de la vitamine A, et démontrant une protection du rachitisme par une exposition au soleil. La molécule fut ensuite isolée par Windaus (vitamine D<sub>2</sub> en 1932 et vitamine D<sub>3</sub> en 1936), puis synthétisée par Woodward en 1952, ce qui lui valut d'ailleurs l'obtention du prix Nobel en 1965. Les métabolites actifs n'ont été identifiés que plus tardivement par de Luca (25(OH)D) et Kodicek et Fraser (1,25(OH)<sub>2</sub>D). Ce n'est qu'au cours des 20 dernières années que le mode d'action et la régulation de la production de la vitamine D par la parathormone et le FGF23 (*fibroblaste growth factor*) ont été compris. De fait, si les premières recherches dans ce domaine ont été exclusivement centrées sur la cible squelettique, ce qui explique que le dossier scientifique concernant l'impact de la vitamine D sur la santé osseuse soit relativement bien étoffé, il s'avère que ce composé exerce un rôle plus complexe, notamment plus ubiquitaire (plus de 3 % de nos gènes peuvent être modulés par le 1,25(OH)<sub>2</sub>D et quasiment tous les tissus de l'organisme expriment son récepteur spécifique (VDR) ; certains sont même capables de produire le 1,25(OH)<sub>2</sub>).

## 2 Effets osseux de la vitamine D (expression clinique de l'effet de la vitamine D sur le squelette)

La vitamine D stimule l'absorption intestinale du calcium. Elle joue donc un rôle fondamental dans l'homéostasie phosphocalcique et, par conséquent, dans les processus de croissance et le métabolisme osseux.

Un déficit en cette molécule risque donc d'engendrer un défaut de minéralisation du squelette, à l'origine du rachitisme chez l'enfant. Cette pathologie se traduit effectivement par des anomalies squelettiques : un « chapelet costal » qui indique la présence de nodosités osseuses bilatérales et symétriques, des déformations orthopédiques (incurvation concave en dedans des membres inférieurs, genu varum ou valgum, coxa vara,

pieds plats, cyphose exagérée) et l'élargissement des extrémités inférieures du radius et du tibia. On constate également un retard de fermeture des fontanelles, un retard de dentition, une hypotonie musculaire avec météorisme abdominal, une hernie ombilicale, une ptôse hépatique, un délai au maintien de la tête, à la position assise et à la marche, ainsi qu'un retard de croissance, voire une petite taille. Ces altérations physiologiques peuvent, à terme, engager le pronostic vital.

Chez l'adulte, la carence en vitamine D engendre un phénomène d'ostéomalacie qui correspond à une ostéopathie généralisée, caractérisée par un défaut de minéralisation primaire de la matrice osseuse, à l'origine d'une accumulation anormale de tissu ostéoïde et donc d'une fragilité. Sur le plan clinique, le diagnostic est basé sur l'apparition de douleurs osseuses chroniques (au niveau dorsal, thoracique, ou pelvien), un tassement de la colonne vertébrale, ainsi qu'une importante fatigue musculaire pouvant entraîner des troubles de la démarche.

Enfin, chez la personne âgée, l'insuffisance vitaminique D peut être à l'origine d'une ostéoporose qui résulte d'une réduction de la masse osseuse et d'une altération de la micro-architecture trabéculaire. La pathologie s'exprime par des tassements vertébraux successifs asymptomatiques évoluant en fractures, ainsi que par des fractures de l'extrémité inférieure du radius et de la tête ulnaire (fractures de Pouteau-Colles) ou des fractures du col fémoral.

Bien que la pathologie soit souvent banalisée, seulement 25 % des patients maintiennent une qualité de vie équivalente à celle antérieure à l'intervention chirurgicale. Les complications incluent des douleurs dorsales ainsi que des troubles de la posture (réduction de la taille, cyphose) qui peuvent entraîner, dans les cas extrêmes, une gêne respiratoire, une satiété précoce associée à des problèmes digestifs et donc une dénutrition. Des séquelles psychologiques sont également décrites : perte de l'estime de soi, désocialisation, anxiété, problèmes de sommeil, voire une dépression. Ceci conduit très souvent à une accélération de l'entrée en dépendance, voire à une surmortalité dans 30 % des cas (Coxam et Horcajada, 2004).

## 3 Mécanismes d'action de la vitamine D sur la cible osseuse

### 3.1 Aspects systémiques

#### 3.1.1 Régulation du métabolisme du calcium

Le calcium est l'élément déterminant de la qualité du squelette parce qu'il lui confère ses propriétés de rigidité.

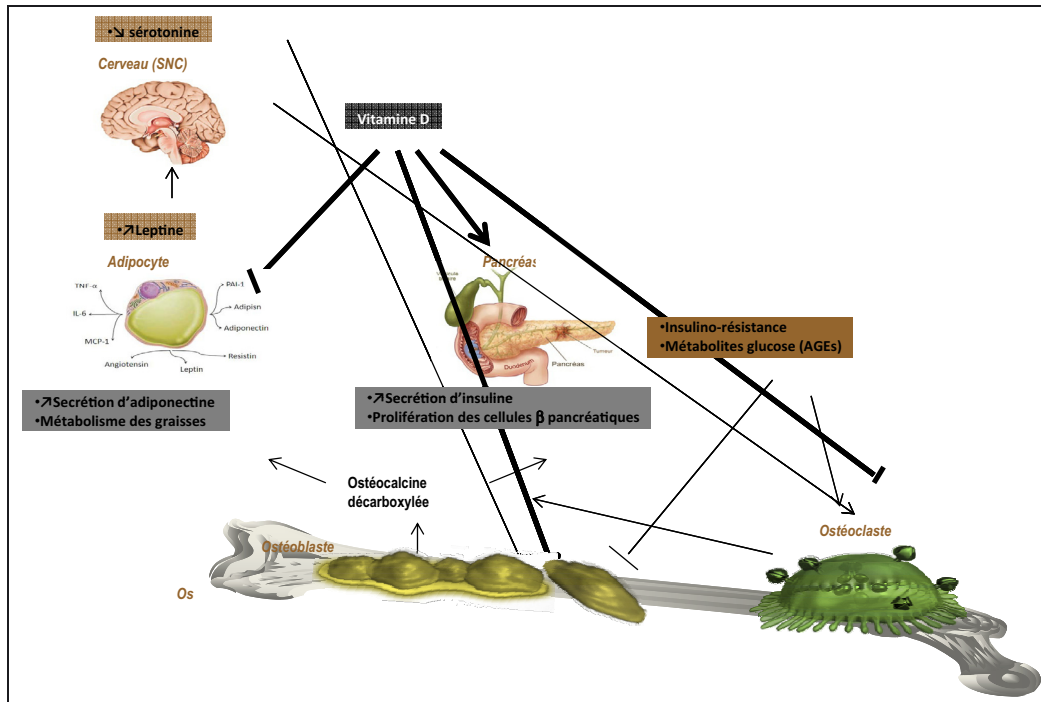


Fig. 1. Effets indirects de la vitamine D sur le métabolisme osseux via le tissu adipeux et le pancréas.

L'optimisation du statut calcique est donc fondamentale. Elle est assurée par la couverture des besoins définis par les apports nutritionnels conseillés (ANC), mais aussi par l'amélioration de sa biodisponibilité. C'est pourquoi les professionnels de santé recommandent que toute calcithérapie (qu'elle soit nutritionnelle ou médicamenteuse) soit associée à une prescription de vitamine D. Ce rôle indirect de la vitamine D sur la santé osseuse est historique.

La 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25-(OH) $_2$ D ou calcitriol) régule l'absorption intestinale du calcium en ciblant le transport actif du minéral au niveau de la barrière entérocytaire. Elle contrôle l'expression du gène codant pour la CaBP en induisant la synthèse de cette protéine, potentialisant ainsi la migration du calcium à travers l'entérocyte. Le calcitriol est également capable d'activer la Ca-ATPase et d'accroître alors la perméabilité membranaire aux ions  $Ca^{++}$  (Bellaton *et al.*, 1992; Bronner, 1992). Il existe une corrélation négative entre le transport calcique intestinal actif (absent chez le nouveau-né pendant les premières semaines de vie postnatale) et l'ingestion. Le nombre et l'activité des récepteurs intestinaux au calcitriol diminuent au cours du vieillissement. Il en est de même pour la 1 $\alpha$ -hydroxylase rénale, qui contrôle la synthèse du calcitriol (Krishnan et Feldman, 1997). Il faut cependant noter que quelques protéines membranaires ou cytosoliques vectrices du calcium ne sont pas vitamine D-dépendantes. C'est le cas de la calmoduline et de certaines protéines alimentaires telles que l' $\alpha$ -lactalbumine, dont les études *in vitro* ont mis en évidence une modalité d'action identique à celle de la calmoduline (Bellaton *et al.*, 1992).

La vitamine D peut également moduler indirectement le statut calcique, *via* une régulation de la synthèse de parathormone (PTH, celle-ci augmente lorsque le taux de 25(OH)D devient inférieur à 75 nmol/L) (Bischoff-Ferrari *et al.*, 2006).

En pratique, l'efficacité de l'absorption du calcium s'accroît en fonction du statut en vitamine D, jusqu'à l'atteinte d'un maximum pour des valeurs de 25(OH)D de 80 nmol/L (Heaney, 2007).

Outre cet effet au niveau du tube digestif, la vitamine D est également active sur les reins puisqu'elle est capable de stimuler la réabsorption du calcium dans le tubule contourné distal et le tubule connecteur. Plus précisément, elle induit l'expression des protéines de transport du calcium (les calbindines-D 28 K), ainsi que celle du récepteur TRPV5 (*transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 5*), elle-même potentialisée par l'induction de la production de la protéine Klotho (Friedman et Gesek, 1993).

### 3.1.2 Impact sur d'autres tissus cibles

La vitamine D peut moduler l'activité pancréatique. La présence d'une 1 $\alpha$ -hydroxylase dans les cellules  $\beta$  suggère effectivement un possible contrôle de la production d'insuline par la vitamine D. D'ailleurs, dans ces cellules, la vitamine D régule les calbindines impliquées dans les flux calciques (Chertow *et al.*, 1983). Ceci explique qu'en cas de déficit en 1,25(OH) $_2$ D une résistance à l'insuline peut s'installer. C'est pourquoi des formes plus sévères de diabète sont décrites chez les patients souffrant d'hypovitaminose D (Alvestrand *et al.*, 1989).

Ainsi, la vitamine D est susceptible de mettre en jeu des boucles de régulation complexes pouvant ultimement impacter la santé osseuse. En effet, les recherches récentes de physiologie intégrative ont permis d'identifier une interdépendance entre le métabolisme du glucose, le métabolisme énergétique

et le métabolisme osseux (Booth *et al.*, 2013 ; Lee et Karsenty, 2008 ; Wei et Ducy, 2010) (Fig. 1).

### 3.2 Effets directs sur le tissu osseux

Il semblerait que la principale mission physiologique de la vitamine D soit le maintien de l'homéostasie calcique. Ceci explique le rôle ambigu exercé par cette molécule car elle inhibe directement le processus de minéralisation au niveau de l'os en augmentant les concentrations locales en pyrophosphate (pour maintenir la calcémie) (Lieben *et al.*, 2012). Ceci explique que des traitements vitaminiques à forte dose puissent être délétères en terme de masse osseuse, voire de risque fracturaire (Ebeling *et al.*, 2001).

Quoi qu'il en soit, les effets directs de la vitamine D sur les cellules osseuses sont bien décrits. La réponse biologique est initiée par la liaison du 1,25(OH)2D sur son récepteur, le VDR, qui appartient à la super famille des récepteurs nucléaires. Ceci déclenche une hétérodimérisation avec le RXR (*retinoid X receptor*). Des travaux récents ont permis de révéler que le complexe VDR et RXR forme une architecture ouverte avec le domaine de liaison de la vitamine D, orientée presque perpendiculairement au domaine de liaison à l'ADN. Cette structure suggère une coopération entre les deux domaines, qui agiraient ensemble pour induire une régulation très fine de l'expression des gènes cibles (Orlov *et al.*, 2012), après recrutement de co-activateurs ou co-répresseurs. De nombreuses protéines de la matrice osseuse, telles que notamment l'ostéocalcine, l'ostéopontine, ou encore le collagène de type 1, possèdent des éléments de réponse au VDR et constituent donc des cibles de régulation pour la vitamine D.

Toutefois, bien que le paradigme de la régulation du métabolisme osseux par la vitamine D concerne principalement la 1,25(OH)2D, considérée comme le métabolite actif de la molécule, des données récentes ont permis d'identifier d'autres modalités d'effet biologique (Thomas et Briot, 2013). La mise en évidence d'une forte relation entre la densité minérale osseuse et les taux sériques en 25(OH)D, alors qu'il n'existe aucune corrélation avec les concentrations plasmatiques en 1,25(OH)2D, ainsi que la constatation qu'une baisse modérée des taux circulants de 25(OH)D soit associée à une incidence accrue d'ostéoporose, même si la production de 1,25(OH)2D et l'absorption intestinale calcique restent normales, sont à l'origine de ce nouveau concept. En fait, la 25(OH)D pourrait directement intervenir sur les cellules osseuses (*via* sa fixation au VDR), puisque celles-ci disposent de l'équipement enzymatique permettant l'hydroxylation locale du 25(OH)D (Anderson et Atkins, 2011). Ainsi, cette production *in situ* du métabolite actif constituerait probablement la principale voie de régulation du remodelage osseux.

## 4 Intérêts thérapeutiques de la vitamine D dans le domaine de la santé osseuse

### 4.1 Effets sur le remodelage

Les patients ayant des concentrations plasmatiques en 25(OH)D inférieures à 50 nmol/L présentent un hyperparathyroïdisme secondaire, un remodelage accéléré, des phénomènes

d'ostéopénie, voire des déficits de minéralisation. À l'inverse, diverses études ont mis en évidence une répercussion favorable d'une amélioration du statut vitaminique sur l'orientation métabolique du tissu osseux.

En effet, les travaux de Prestwood *et al.* (1996) ont permis de mettre en évidence une réduction de 50 % de l'excrétion urinaire de NTX, un indicateur de la résorption osseuse, ainsi que de deux marqueurs de l'activité ostéoblastique (baisse de 20 % de l'ostéocalcine et de 10 % de la phosphatase alcaline, respectivement) après une supplémentation en vitamine D (1000 UI/j) et calcium (1500 mg/j). L'arrêt de la consommation se traduit par une augmentation de ces composés à des niveaux identiques à ceux mesurés en début de l'étude. Ces données sont conformes aux résultats publiés par Kamel *et al.* (1996) mettant en exergue, chez la femme âgée, un ralentissement du catabolisme (chute du CTX urinaire de 50 %) après 6 mois d'un traitement combinant vitamine D (800 UI/j) et calcium (1000 mg/j). De même, dans l'étude conduite par Kuchuk *et al.* (2009) chez des femmes ménopausées, une augmentation des taux sériques de 25(OH)D de < 25 à > 75 nmol/L est associée à une réduction de l'ostéocalcinémie (marqueur d'accrétion, 30,8 vs. 34,1 ng/ml ;  $P < 0,01$ ) et des concentrations de CTX (reflétant l'activité de résorption ostéoclastique, 0,52 vs. 0,56 ng/ml ;  $P < 0,01$ ). Dans l'étude de Lasa, une normalisation des taux d'ostéocalcine et de DPD (reflétant la résorption) est obtenue lorsque la concentration plasmatique en 25(OH)D est stabilisée à la valeur de 40 nmol/L (Kuchuk *et al.*, 2009). Dans l'essai clinique conduit par von Hurst *et al.* (2010), une correction du CTX est obtenue après la prise de vitamine D (4000 IU) chez les femmes de plus de 49 ans. Enfin, la méta-analyse de Tang *et al.* (2007), portant sur plus de 4000 femmes et hommes âgés de plus de 50 ans, démontre une réduction significative du remodelage osseux.

### 4.2 Optimisation de la masse osseuse

De nombreuses investigations cliniques ont ciblé l'impact de la vitamine D (en majorité en association avec le calcium) sur la masse osseuse. Ainsi, dans l'étude populationnelle NHANES (portant sur 13 432 volontaires), une relation positive est démontrée entre les concentrations plasmatiques en vitamine D et la densité minérale osseuse, dans la plage de valeurs plasmatiques de 25(OH)D de 22,5 à 94 nmol/L (Bischoff-Ferrari *et al.*, 2004). La méta-analyse portant sur 24 essais publiée en 2007 par Tang *et al.* met aussi en évidence l'efficacité d'une supplémentation calcique ou associant calcium et vitamine D pour la prévention de l'ostéopénie au niveau de la hanche et de la colonne (déméralisation diminuée de 0,54 % et 1,19 %, respectivement).

En outre, dans une méta-analyse très récente basée sur 23 études de supplémentation (retenues après sélection), dont la durée moyenne est de 23,5 mois, impliquant 4082 participants (92 % étant des femmes, l'âge moyen étant de 59 ans), Reid *et al.* (2013) ont identifié six essais cliniques positifs, deux rapportaient des effets délétères et les autres études étaient non significatives. Ils font cependant remarquer que dans 10 de ces études, les doses quotidiennes étaient inférieures à 800 UI. Ils concluent à un bénéfice modéré sur la

densité minérale osseuse au niveau du col fémoral, mais pas sur la hanche totale. Selon Grimnes *et al.* (2012), une dose de 6500 UI/j n'est pas plus efficace qu'une dose de 800 UI/j.

En résumé, l'impact d'une supplémentation en vitamine D sur la densité minérale osseuse est avéré mais modeste. Il ne permet pas d'expliquer totalement la prévention du risque fracturaire.

#### 4.3 Réduction du risque fracturaire

De façon générale, le risque de fracture de la hanche est inversement corrélé aux taux sériques de 25(OH)D. Tel est le cas notamment dans la Women's Health Initiative study, des valeurs supérieures à 30 ng/ml étant considérées protectrices (Cauley *et al.*, 2008).

D'autre part, plusieurs études de supplémentation ciblant le risque fracturaire ont été publiées. Les premiers travaux sont français. En effet, Chapuy *et al.* (1992 et 1994) ont démontré l'efficacité d'une dose vitaminique journalière de 800 UI (additionnée de 1,2 g de calcium) sur la normalisation de la parathormonémie, ainsi que sur le taux fracturaire des personnes institutionnalisées (réduction de 23 % des fractures du col du fémur après 3 ans). De même, dans l'étude finlandaise de Heikkinen *et al.* (1992) portant sur une population de 1186 femmes et hommes, d'un âge moyen 82,8 ans et vivant de façon indépendante ou étant institutionnalisés, une réduction de 25 % de l'incidence d'épisodes fracturaires a été obtenue avec une injection annuelle de 150 000 à 300 000 UI (pendant 4 ans). En revanche, chez 2 578 sujets hollandais, dont 25 % étaient des hommes, ingérant quotidiennement 868 mg de Ca, l'injection de 400 UI/j n'a eu aucun impact sur l'incidence des fractures de la hanche ou des membres (Lips *et al.*, 1996). La supplémentation en vitamine D (en association avec le calcium) réduit le risque relatif de fractures non vertébrales chez les personnes de plus de 65 ans, pour des doses supérieures à 800 UI/j (Benhamou *et al.*, 2011). Une récente méta-analyse conduite sur plus de 30 000 personnes a permis de mettre en exergue qu'une supplémentation en vitamine D (supérieure à 790 UI/j) permet de réduire le risque de fracture (de 30 % au niveau de la hanche et de 14 % toutes les fractures non vertébrales) (Bischoff-Ferrari *et al.*, 2012).

En résumé, la cible pour laquelle la supplémentation exerce un effet avéré concerne les personnes âgées et déficientes en calcium et vitamine D, en particulier les personnes institutionnalisées. La plupart des méta-analyses recommandent des doses de 700 à 800 UI/j de vitamine D, en combinaison avec 1000 à 1200 mg de calcium ; l'objectif étant d'atteindre des taux circulants de 25(OH)D de l'ordre de 20–30 ng/ml (50–75 nmol/L).

#### 4.4 Réduction du risque de chute

L'importance de la vitamine D dans la gestion de la fonctionnalité musculaire est admise (Bischoff-Ferrari, 2012 ; Girgis *et al.*, 2014). En effet, une déficience est associée à des douleurs musculaires diffuses, ainsi qu'à une faiblesse musculaire et donc une réduction des performances motrices (Janssen *et al.*, 2002). Il semblerait qu'une atrophie des fibres de type

II soit en cause. À l'inverse, la force musculaire, ainsi que l'équilibre postural et dynamique sont améliorés en cas de supplémentation (Bischoff-Ferrari, 2012). Ainsi, dans une étude conduite chez des séniors (> 65 ans), il ressort que les personnes dans le plus faible quartile de concentrations plasmatiques en 25(OH)D (< 36 nmol/L) présentent une mobilité fonctionnelle réduite, ainsi qu'un déclin cognitif (Gschwind *et al.*, 2013). Ceci explique qu'une méta-analyse portant sur huit essais randomisés (soit 2426 personnes) ait montré que le risque de chute soit réduit de 19 % et 23 %, respectivement, en cas de supplémentation vitaminique D de 700–1000 UI/j, ou lorsque les taux sériques de 25(OH)D sont supérieurs à 24 ng/ml. Aucun bénéfice n'est décrit pour des doses plus faibles (Bischoff-Ferrari *et al.*, 2009). De même l'étude Cochrane de Avenell *et al.* (2009) indique que les personnes institutionnalisées peuvent bénéficier d'une supplémentation en calcium et vitamine D. Ces données ont été corroborées par une autre méta-analyse publiée en 2010 par Kalyani *et al.* qui montre qu'une vitaminothérapie (200–1000 UI) réduit le risque de chute de 14 %, comparativement à un placebo ou un traitement calcique, chez des personnes âgées de plus de 80 ans vivant en communauté. Plus récemment, une revue systématique/Méta-analyse menée par Murad *et al.* (2011) sur 26 études éligibles (45 782 sujets) conclut également à une protection vis à vis de la chute. Toutefois, une supplémentation calcique simultanée est indispensable.

En résumé, l'effet protecteur de la vitamine D sur le risque fracturaire est avéré. Toutefois, il implique des doses quotidiennes supérieures à 700 UI et une association avec une calcithérapie. Cette action de la vitamine D sur la fonctionnalité musculaire, et donc sur le risque de chute, contribue très fortement à la prévention du risque de fracture car l'impact d'une supplémentation vitaminique sur la masse osseuse reste modeste.

#### 4.5 Impact sur la mortalité

Outre ces répercussions physiopathologiques de la carence en vitamine D, une augmentation générale de la morbi-mortalité est observée. (Rizzoli *et al.*, 2013). Il semblerait effectivement que la consommation de vitamine D soit corrélée à la mortalité totale (Autier *et al.*, 2007). D'ailleurs, une revue systématique publiée par ce même groupe démontre qu'une supplémentation en vitamine D (20 µg/j) permet de réduire sensiblement le risque de mortalité (toutes causes confondues) chez la personne âgée, alors qu'aucun effet n'est démontré sur des populations plus jeunes (Autier *et al.*, 2013).

### 5 En pratique

La vitamine D suscite actuellement un regain d'intérêt en raison du panel de tissus cibles qu'elle est susceptible de moduler de par son rôle ubiquitaire dans l'organisme.

En ce qui concerne la cible osseuse, une augmentation des apports alimentaires en calcium et en vitamine D est susceptible d'exercer un effet avéré sur le risque fracturaire, c'est pourquoi la correction d'un déficit vitamino-calcique est un préalable indispensable à la prescription d'un traitement de

fond de l'ostéoporose. De fait, les bisphosphonates perdent en efficacité lorsqu'ils sont administrés à des patients dont le statut en vitamine D est déficient (Benhamou *et al.*, 2011). La contribution d'une supplémentation en vitamine D est d'autant plus importante que la personne est carencée. Or, bien que les taux circulants en 25(OH)D varient en fonction du lieu géographique, de la culture et de la législation en vigueur dans le pays considéré (réglementation sur l'enrichissement alimentaire), une déficience est très largement répandue, que ce soit au niveau national (Vernay *et al.*, 2012) ou mondial (Hilger *et al.*, 2013). En outre la problématique du statut vitaminique D devient plus drastique au cours du vieillissement et il est évident que l'hyperparathyroïdisme secondaire qui se développe au cours de la sénescence est, en partie, lié à une déficience du statut en vitamine D. En effet, avec l'âge, l'efficacité de l'absorption intestinale du calcium s'atténue, en raison d'une diminution des apports alimentaires, et d'une insuffisance du statut vitaminique D (résultant simultanément d'une carence alimentaire, d'une anhélie, d'une raréfaction des récepteurs à la vitamine D). Un hyperparathyroïdisme compensatoire (pour éviter une hypocalcémie) se développe et engendre une ostéopénie.

Sur cette base, en France, le GRIO (Groupe de recherche et d'information sur l'ostéoporose) recommande la valeur de 30 ng/ml (75 nmol/L), comme concentration sérique minimale de 25(OH)D pour que la vitamine D puisse exercer des effets squelettiques. Pour atteindre ce seuil, il faut savoir que 40 UI de vitamine D<sub>3</sub> permettent d'accroître ce paramètre de 0,5 ng/ml (1,2 nmol/L), si le taux initial est de 28 ng/ml (70 nmol/L). Si la concentration basale est supérieure, alors l'augmentation n'est que de 0,7 nmol/L (0,3 ng/ml). Au niveau européen, l'ESCEO (European society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis) recommande des taux systémiques de 25(OH)D supérieurs à 20 ng/ml (50 nmol/L) pour une santé osseuse optimale. En dessous de cette limite, une supplémentation quotidienne est conseillée à hauteur de 800–1000 UI, de façon à atteindre des concentrations plasmatiques en 25(OH)D supérieures à 30 ng/ml (75 nmol/L) pour une prévention efficace des fractures ; la limite de sécurité étant de 10 000 UI/j (Rizzoli *et al.*, 2013).

## Références

- Alvestrand A, Mujagic M, Wajngot A, Efendic S. 1989. Glucose intolerance in uremic patients: the relative contributions of impaired beta-cell function and insulin resistance. *Clin. Nephrol.* 31: 175–183.
- Anderson PH, Atkins GJ, Turner AG, Kogawa M, Findlay DM, Morris HA. 2011. Vitamin D metabolism within bone cells: effects on bone structure and strength. *Mol. Cell. Endocrinol.* 347: 42–47.
- Autier P, Boniol M, Mullie P. 2014. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2: 76–89.
- Autier P, Gandini S. 2007. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.* 167: 1730–1737.
- Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. 2009. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 15: CD000227.
- Bellaton C, Roche C, Remy C, Pansu D. 1992. Absorption du calcium. Données physiologiques récentes. Conséquences diététiques. *Gastroentérol. Clin. Biol.* 16: 239–247.
- Benhamou CL, Souberbielle JC, Cortet B, Fardellone P, Gauvain JB, Tomas T. 2011. La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO. *Presse Med.* 40: 673–682.
- Bischoff-Ferrari HA. 2012. Relevance of vitamin D in muscle health. *Rev. Endocr. Metab Disord.* 13: 71–77.
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, *et al.* 2009. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 339: b3692.
- Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. 2004. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am. J. Med.* 116: 634–639.
- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. 2006. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am. J. Clin. Nutr.* 84: 18–28.
- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, *et al.* 2012. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N. Engl. J. Med.* 367: 40–49.
- Booth SL, Centi A, Smith SR, Gundberg C. 2013. The role of osteocalcin in human glucose metabolism: marker or mediator? *Nat. Rev. Endocrinol.* 9: 43–55.
- Bronner F. 1992. Current concepts of calcium absorption: an overview. *J. Nutr.* 122: 641–643.
- Cauley JA, Lacroix AZ, Wu L, Horwitz M, Danielson ME, Bauer DC, *et al.* 2008. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk for hip fractures. *Ann. Intern. Med.* 149: 242–250.
- Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. 1994. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ* 308: 1081–1082.
- Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, *et al.* 1992. Vitamin D<sub>3</sub> and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl. J. Med.* 327: 1637–1642.
- Chertow BS, Sivitz WI, Baranetsky NG, Clark SA, Waite A, Deluca HF. 1983. Cellular mechanisms of insulin release: the effects of vitamin D deficiency and repletion on rat insulin secretion. *Endocrinology* 113: 1511–1518.
- Coxam V, Horcajada MN. 2004. Prévention nutritionnelle de l'ostéoporose, Paris : Lavoisier, 166 p.
- Ebeling PR, Wark JD, Yeung S, Poon C, Salehi N, Nicholson GC, *et al.* 2001. Effects of calcitriol or calcium on bone mineral density, bone turnover, and fractures in men with primary osteoporosis: a two-year randomized, double blind, double placebo study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86: 4098–4103.
- Friedman PA, Gesek FA. 1993. Vitamin D<sub>3</sub> accelerates PTH-dependent calcium transport in distal convoluted tubule cells. *Am. J. Physiol.* 265: F300–F308.
- Heaney RP. 2007. Vitamin D. *Endocrine physiology. J. Bone Miner. Res.* 22: V25–V257.
- Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Turner N, Lau SL, Gunton JE. 2014. Effects of vitamin D in skeletal muscle: falls, strength, athletic performance and insulin sensitivity. *Clin. Endocrinol.* 80: 169–181.

- Gschwind YJ, Bischoff-Ferrari HA, Bridenbaugh SA, Härdi I, Kressig RW. 2014. Association between serum vitamin D status and functional mobility in memory clinic patients aged 65 years and older. *Gerontology*. 60: 123–129.
- Heikinheimo RJ, Inkovaara JA, Harju EJ, Haavisto MV, Kaarela RH, Kataja JM. 1992. Annual injections of vitamin D and fractures on aged bones. *Calcif. Tissue Int.* 52: 1140–1145.
- Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, *et al.* 2014. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br. J. Nutr.* 111: 23–45.
- Janssen HC, Samson MM, Verhaar HJ. 2002. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am. J. Clin. Nutr.* 75: 611–615.
- Kalyani RR, Stein B, Valiyil R, Manno R, Maynard JW, Crews DC. 2010. Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis. *J. Am. Geriatr. Soc.* 58: 1299–1310.
- Krishnan AV, Feldman D. 1997. Regulation of vitamin D receptor abundance. In: Feldman D, Glorieux FH, Pike JW, Vitamin D. San Diego: Academic Press, pp. 179–200.
- Kuchuk NO, Pluijm SM, van Schoor NM, Looman CW, Smit JH, Lips P. 2009. Relationships of serum 25-hydroxyvitamin D to bone mineral density and serum parathyroid hormone and markers of bone turnover in older persons. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94: 1244–1250.
- Kuchuk NO, van Schoor NM, Pluijm SM, Chines A, Lips P. 2009. Vitamin D status, parathyroid function, bone turnover, and BMD in postmenopausal women with osteoporosis: global perspective. *J. Bone Min. Res.* 24: 693–701.
- Lee NK, Karsenty G. 2008. Reciprocal regulation of bone and energy metabolism. *J. Musculoskelet Neuronal Interact.* 8: 351.
- Lieben L, Masuyama R, Torrekens S, Van Looveren R, Schrooten J, Baatsen P, *et al.* 2012. Normocalcemia is maintained in mice under conditions of calcium malabsorption by vitamin D-induced inhibition of bone mineralization. *J. Clin. Invest.* 122: 1803–1815.
- Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM. 1996. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. *Ann. Intern. Med.* 12: 400–406.
- Murad MH, Elamin KB, Abu Elnour NO, Elamin MB, Alkatib AA, Fatourechi MM, *et al.* 2011. Clinical review: the effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96: 2997–3006.
- Ooms ME, Roos JC, Bezemer PD, van der Vijgh WJ, Bouter LM, Lips P. 1995. Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 80: 1052–1058.
- Orlov I, Rochel N, Moras D, Klaholz BP. 2012. Structure of the full human RXR/VDR nuclear receptor heterodimer complex with its DR3 target DNA. *EMBO J.* 31: 291–300.
- Prestwood KM, Pannullo AM, Kenny AM, Pilbeam CC, Raisz LG. 1996. The effect of a short course of calcium and vitamin D on bone turnover in older women. *Osteoporos Int.* 6: 314–319.
- Reid IR, Bolland MJ, Grey A. 2014. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 383: 146–155.
- Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, Bruyère O, Cooper C, Kanis JA, *et al.* 2013. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr. Med. Res. Opin.* 29: 305–313.
- Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. 2007. 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* 370: 657–766.
- Thomas T, Briot K. 2013. Vitamin D: skeletal and muscular effects. *Presse Med.* 42: 1351–1357.
- Vernay M, Sponga M, Salanave B, Oleko B, Deschamp V, Malon A, Castelbon K. 2012. Statut en vitamine D de la population adulte en France : l'Etude nationale nutrition santé (ENNS, 2006–2007). *Bull. Epidemiol. Hebdom.* 16–17, 189–194.
- Von Hurst PR, Stonehouse W, Kruger MC, Coad J. 2010. Vitamin D supplementation suppresses age-induced bone turnover in older women who are vitamin D deficient. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 121: 293–296.
- Wei J, Ducy P. 2010. Co-dependence of bone and energy metabolisms. *Arch. Biochem. Biophys.* 503: 35–40.

**Cite this article as:** Véronique Coxam, Marie-Jeanne Davicco, Yohann Wittrant. Vitamine D et santé osseuse. OCL 2014, 21(3) D303.