

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

### Actualités sur la vitamine D<sup>★</sup>

Jean-Claude Souberbielle<sup>★★</sup>

Service d'explorations fonctionnelles, hôpital Necker-Enfants malades, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris, France

Reçu le 23 decembre 2012 – Accepté le 9 janvier 2013

**Résumé** – Le déficit et l'insuffisance en vitamine D, définis respectivement par des concentrations sériques de 25 hydroxyvitamine D (25OHD) inférieures à 20 ng/ml et entre 20 et 30 ng/ml, sont des situations très fréquentes qui sont associées à une augmentation du risque de développer différentes pathologies, pas seulement osseuses. Les effets d'une supplémentation en vitamine D sur la diminution du risque de fractures et de chutes sont documentés par différentes études d'intervention. Les autres effets potentiels extra-osseux de la vitamine D sont principalement documentés par des études observationnelles et expérimentales. Même s'il n'existe pas encore de consensus sur les besoins en vitamine D, tous les experts s'accordent pour considérer que les AJR (200 UI/J en France) sont très insuffisants et doivent être augmentés. Cet article aborde successivement le métabolisme de la vitamine D et ses effets, la définition du statut vitaminiq ue D basée sur la concentration sérique de 25OHD, les indications du dosage de la 25OHD (qui ne doit pas être prescrit à tout le monde) et propose des modalités de traitement.

**Mots clés** : Vitamine D / 25 hydroxy-vitamine D / calcitriol / supplémentation / ostéoporose

**Abstract – Update on vitamin D.** Vitamin D deficiency and insufficiency defined by a 25 hydroxyvitamin D (25OHD) serum level < 20 ng/ml and between 20 and 30 ng/ml, respectively, are two highly frequent conditions that are associated with an increased risk of developing several pathologies, not only of the skeleton. While decreasing the risk of fractures and falls with vitamin D supplementation is well-documented by intervention studies, the other potential effects of vitamin D are mostly documented by observational and experimental studies. Even if a consensus on the optimal requirement does not exist, all experts agree on the fact that the current recommended dietary intakes (200 IU/day in France) are extremely insufficient and must be increased. The present review describes the metabolism and effects of vitamin D, discusses the way the definitions of vitamin D deficiency/insufficiency are established, as well as the patients in whom 25OHD should be measured. Finally it proposes different protocols to supplement/treat with vitamin D.

**Keywords:** Vitamin D / 25-hydroxyvitamin D / calcitriol / supplementation / osteoporosis

### 1 Métabolisme de la vitamine D

La vitamine D est très importante pour la croissance et la santé osseuse. À côté de ses effets classiques bien connus sur le métabolisme phospho-calcique et osseux, la vitamine D a des effets de mieux en mieux documentés sur bien d'autres fonctions de l'organisme.

Quand on parle de vitamine D, on considère indifféremment la vitamine D<sub>3</sub> ou cholécalciférol, d'origine humaine ou animale, et la vitamine D<sub>2</sub> ou ergocalciférol d'origine végétale.

\* Cet article est paru en 2013 dans les *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 48 : 63-74, reproduit avec l'aimable autorisation de la Société Française de Nutrition.

\*\* Correspondance :  
[jean-claude.souberbielle@nck.aphp.fr](mailto:jean-claude.souberbielle@nck.aphp.fr)

Le terme « vitamine », c'est-à-dire un produit « vital » que l'organisme ne peut pas produire, est très largement inapproprié pour la vitamine D. En effet, bien qu'il existe quelques rares sources alimentaires de vitamine D<sub>3</sub>, principalement les poissons gras marin (Tab. 1), et que des suppléments sous forme de vitamine D<sub>3</sub> ou de vitamine D<sub>2</sub> soient disponibles, la peau, à partir du 7-dehydrocholestérol, peut synthétiser de la vitamine D<sub>3</sub> sous l'action des rayonnements UVB et il s'agit là de la source naturelle principale de vitamine D (Holick *et al.*, 2007). Ces UVB ne sont présents en France que quelques mois par an (entre avril et octobre à Paris par exemple) et ce n'est qu'à ces périodes que la synthèse cutanée de vitamine D<sub>3</sub> est possible. Pendant ces périodes, la capacité à synthétiser de la vitamine D<sub>3</sub> est toutefois dépendante de différents facteurs. Elle est diminuée chez les sujets âgés (du fait d'un appauvrissement cutané en 7-dehydrocholestérol), chez

**Tableau 1.** Les principales sources alimentaires de vitamine D (1 µg = 40 UI).

|  |
|--|
| <p><i>Vitamine D<sub>2</sub></i></p> <p>Les sources alimentaires de vitamine D<sub>2</sub> sont très peu nombreuses. Les seules significatives sont les champignons séchés au soleil. Le « champignon du monde » est le champignon Shitake séché qui apporte environ 20–25 µg (800–1000 UI) pour 100 g.</p> <p><i>Vitamine D<sub>3</sub></i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Huile de foie de morue : environ 500 µg (20 000 UI) pour 100 ml.</li> <li>– Saumon, hareng, ou thon sauvage : 15–25 µg (600–1000 UI) pour 100 g.</li> <li>– Saumon d'élevage : 7–10 µg (280–400 UI) pour 100 g.</li> <li>– Sardines à l'huile en boîte : environ 7,5 µg (300 UI) pour 100 g.</li> <li>– Huitres : environ 10 µg (400 UI) pour 100 g.</li> <li>– Truite : environ 5 µg (200 UI) pour 100 g.</li> <li>– Sole : environ 2 µg (80 UI) pour 100 g.</li> <li>– Brochet : environ 2 µg (80 UI) pour 100 g.</li> <li>– Jaune d'œuf : environ 2–3 µg (80–120 UI) pour 100 g.</li> <li>– Foie de veau : environ 0,5 µg (20 UI) pour 100 g.</li> <li>– Laitages ou céréales enrichis en vitamine D : 1,25 µg (50 UI) pour 100 g ou 100 ml.</li> </ul> |
|--|

les sujets à peau pigmentée (la pigmentation agissant comme un filtre pour les UVB), ou en cas de pollution atmosphérique ou de couverture nuageuse (du fait d'une moindre disponibilité des UVB). Le port de vêtements couvrants ou l'utilisation de crèmes solaires empêchent la synthèse de vitamine D. Le fait de vivre dans une région ensoleillée n'est donc pas obligatoirement synonyme de production optimale de vitamine D. La vitamine D (D<sub>2</sub> ou D<sub>3</sub>) doit être transformée au niveau hépatique puis au niveau rénal pour devenir pleinement active en se liant à un récepteur présent dans des tissus cibles qu'elle atteint *via* la circulation sanguine. Elle peut donc être considérée plutôt comme une « pré-pro-hormone » que comme une vitamine.

La vitamine D (D<sub>2</sub> ou D<sub>3</sub>) est transportée dans le sang par la « vitamin D binding protein » (DBP) et est hydroxylée dans le foie pour former la 25-hydroxy vitamine D (25OHD). Cette hydroxylation hépatique est très peu régulée et, plus on ingère ou plus on synthétise de la vitamine D, plus on fait de la 25OHD. La demi-vie de la 25OHD est de l'ordre de trois semaines et sa concentration sérique représente le statut vitaminique D d'un individu. Ceci est un consensus.

Cette 25OHD est de nouveau hydroxylée sous l'action d'une enzyme, la 1 $\alpha$ -hydroxylase, pour faire de la 1,25 dihydroxy vitamine D (1,25OH<sub>2</sub>D) ou calcitriol, le métabolite actif de la vitamine D dont la demi-vie est courte (environ 4 h). Cette seconde hydroxylation se fait classiquement dans les cellules du tubule proximal rénal, mais on sait aujourd'hui qu'elle est possible dans de très nombreux autres tissus. L'hydroxylation par la 1 $\alpha$ -hydroxylase rénale est très étroitement régulée par les hormones du métabolisme phospho-calcique. Elle est stimulée en particulier par la PTH et inhibée par le FGF23 et le calcitriol lui-même. Elle permet de produire la 1,25OH<sub>2</sub>D « hormone » qui va passer dans le sang et aller agir sur des tissus cibles où elle se lie au récepteur de la vitamine D (VDR) situé dans le cytosol de ces cellules.

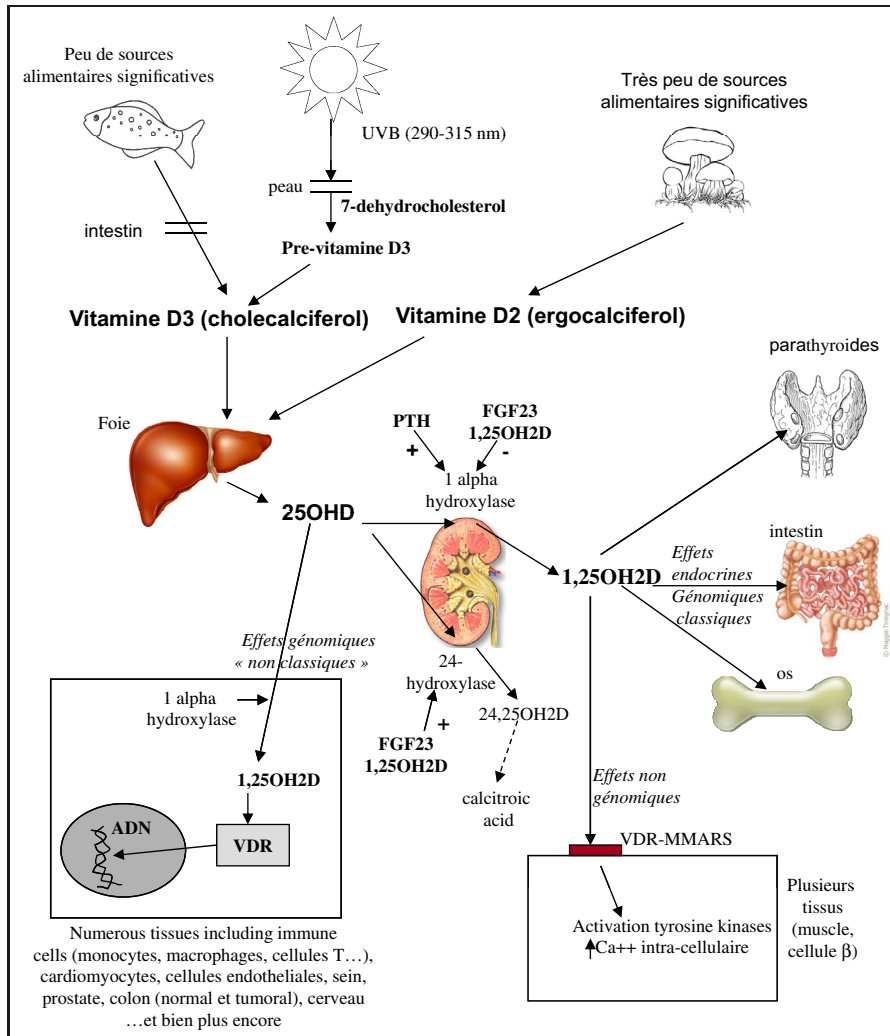
Ce mécanisme hormonal est la base des effets « classiques » phospho-calciques et osseux de la vitamine D. Il s'agit d'effets génomiques où, une fois qu'il a lié le calcitriol, le VDR s'associe à une autre protéine, le récepteur de l'acide rétinolique (RXR) et se lie ensuite à l'ADN en des sites spécifiques

appelés éléments de réponse à la vitamine D (VDRE), stimulant (ou inhibant) ainsi la synthèse de protéines. Les principaux tissus cibles du calcitriol circulant sont la cellule intestinale où il stimule l'absorption du calcium et du phosphate, l'ostéoblaste où il stimule la synthèse du RANKL, une cytokine dont le rôle dans la résorption osseuse est fondamental, le rein où il contrôle l'expression dans le tubule distal de la protéine TRPV5 nécessaire à la réabsorption du calcium, et les parathyroïdes où il contrôle la sécrétion de PTH.

On peut noter qu'il existe par ailleurs une voie d'inactivation de la vitamine D *via* la formation de composés hydroxylés sur le carbone 24 grâce à une 24-hydroxylase. L'expression de la 24-hydroxylase dans le tubule proximal est stimulée par le FGF23 et le calcitriol. Son importance a été récemment mise en exergue avec la démonstration que des mutations inactivatrices du gène codant pour cette enzyme (CYP24A1) étaient responsables d'une « hypersensibilité à la vitamine D » avec hypercalcémie néonatale sévère (Schlingmann *et al.*, 2011).

De très nombreux tissus n'ayant rien à voir avec le métabolisme phospho-calcique et osseux expriment le VDR, la 1-alpha-hydroxylase et la 24-hydroxylase. La 25OHD pénètre dans ces tissus où elle est transformée en calcitriol qui agit localement après liaison au VDR, hétérodimérisation avec le RXR et liaison à des VDRE. Ce calcitriol produit localement ne ressort pas de la cellule et ne participe donc pas au métabolisme phospho-calcique. Cette production « périphérique » de calcitriol ne semble pas régulée par les hormones calcitropes (la PTH, le FGF23... ) mais dépend d'une concentration suffisante de 25OHD dans le liquide extra-cellulaire de ces tissus. C'est la base des effets génomiques « non-classiques » de la vitamine D qu'on peut qualifier d'intracrine, par opposition aux effets classiques endocrines. On sait maintenant que le calcitriol circulant peut exercer aussi des effets non génomiques sur certains tissus (activation de tyrosines kinases, modification du flux de calcium intracellulaire... ) après liaison à des protéines membranaires mal identifiées, probablement un (ou des) variant(s) du VDR (Nemere *et al.*, 1998).

La Figure 1 résume les étapes principales du métabolisme de la vitamine D.



**Fig. 1. Résumé du métabolisme de la vitamine D.** La vitamine D<sub>2</sub> et la vitamine D<sub>3</sub> sont transportées dans le sang par la DBP. La vitamine D (D<sub>2</sub> ou D<sub>3</sub>) est hydroxylée dans le foie pour former de la 25OH D dont la concentration sérique représente le statut vitaminique d'un individu. Cette hydroxylation hépatique est très peu régulée et, plus on ingère ou plus on synthétise de la vitamine D, plus on produit de la 25OH D. Cette 25OH D est de nouveau hydroxylée pour faire de la 1,25OH<sub>2</sub>D, le métabolite actif de la vitamine D. Cette seconde hydroxylation peut se faire soit dans les cellules tubule proximal rénal, soit dans de très nombreux autres tissus. L'hydroxylation rénale, qui est très étroitement régulée par des hormones du métabolisme phospho-calcique comme la PTH ou le FGF23, permet de produire la 1,25OH<sub>2</sub>D « hormone » (c'est-à-dire qui va passer dans le sang et aller agir sur des tissus cibles où elle se lie au VDR), alors que l'hydroxylation « périphérique » est indépendante de la régulation phospho-calcique et produit de la 1,25OH<sub>2</sub>D qui agit localement (de manière « intracrine ») et ne participe pas au métabolisme phospho-calcique. De manière intéressante, la production rénale proximale de 1,25OH<sub>2</sub>D est inversement proportionnelle à la concentration de 25OH D circulante du fait d'une hyperparathyroïdie secondaire lorsqu'il existe une « insuffisance » en vitamine D (sauf si il y a trop peu de 25OH D auquel cas la production de 1,25OH<sub>2</sub>D diminue), alors que la production « périphérique » est, elle, proportionnelle à la concentration de 25OH D circulante.

## 2 Effets « classiques et « non-classiques » de la vitamine D

### 2.1 Effets « classiques »

Les différents effets endocrines de la vitamine D sont nécessaires à la minéralisation osseuse. Un déficit profond en vitamine D peut causer des pathologies caractérisées par un défaut de minéralisation osseuse, le rachitisme chez l'enfant et l'ostéomalacie chez l'adulte (Holick, 2006). Un déficit moins profond n'entraînera pas de défaut de minéralisation évident mais pourra favoriser une ostéoporose, surtout au-niveau de

l'os cortical. Dans des études observationnelles, le déficit en vitamine D est associé à des densités minérales osseuses basses et à une augmentation du risque relatif de fractures ostéoporotiques (Bischoff-Ferrari *et al.*, 2004). La supplémentation en vitamine D (le plus souvent associée à du calcium), réduit le risque de fractures non vertébrales chez les sujets de plus de 65 ans à condition que les doses de vitamine D soient d'au moins 800 UI par jour (Bischoff-Ferrari *et al.*, 2009b). Enfin, les traitements de fond de l'ostéoporose inhibant la résorption osseuse, et en particulier les bisphosphonates, sont moins efficaces en terme d'épargne fracturaire s'ils sont administrés à des patients déficitaires en vitamine D (Adami *et al.*, 2009).

Pour toutes ces raisons, corriger un déficit vitamino-calcique est un préalable à la mise sous traitement de fond de l'ostéoporose (Benhamou *et al.*, 2011).

## 2.2 Effets « non-classiques »

De très nombreuses études ont rapporté une association entre déficit en vitamine D et de nombreuses maladies ou anomalies.

- Le déficit en vitamine D est associé à la sarcopénie chez le sujet âgé. La vitamine D a une action démontrée sur le muscle et un traitement par vitamine D (800 UI/j au moins) associé à du calcium réduit le risque relatif de chute chez les sujets âgés (ce qui peut expliquer en partie la diminution du risque de fractures périphériques) (Bischoff-Ferrari *et al.*, 2009a).
- Un déficit en vitamine D est associé à une augmentation du risque relatif de développer différents cancers, surtout colo-rectaux (Feskanich *et al.*, 2004) et du sein (Garland *et al.*, 2007).
- Un déficit en vitamine D est associé à un risque accru d'événements cardio-vasculaires mais aussi de mortalité cardio-vasculaire (Pilz *et al.*, 2009). Les mécanismes sont complexes et concernent des effets directs de la vitamine D sur les cellules endothéliales vasculaires, mais aussi des effets indirects car la vitamine D contrôle la sécrétion de l'insuline et la sensibilité à l'insuline, diminue l'inflammation, contrôle des protéines impliquées dans la formation de calcifications vasculaires, réduit la sécrétion d'hormone parathyroïdienne, et contrôle le gène de la rénine ce qui lui confère des propriétés anti-hypertensives.
- La vitamine D est un immunomodulateur. Globalement, 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. Cette inhibition de l'immunité acquise par la 1,25(OH)2D semble bénéfique dans un certain nombre de pathologies auto-immunes (ou à composante auto-immune) comme la sclérose en plaques, le diabète de type 1, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus... (Arnson *et al.*, 2007). La modulation de l'immunité innée suggère des propriétés anti-infectieuses de la vitamine D. On sait maintenant que les macrophages ou les monocytes exposés à un agent infectieux comme le bacille de la tuberculose, surexpriment le « Toll-like receptor 2 », le VDR et la 1-alpha hydroxylase. À condition que la concentration de 25OHD dans le liquide extracellulaire de ces cellules soit suffisante, elles vont former de la 1,25(OH)2D qui va induire la production de peptides « antimicrobiens », en particulier la cathélicidine, que l'on peut considérer comme des antibiotiques naturels, et qui vont contribuer à détruire l'agent infectieux (Liu *et al.*, 2006).
- Le déficit en vitamine D en début de grossesse a été associé à un risque accru de prééclampsie (Bodnar *et al.*, 2007) et de diabète gestationnel (Poel *et al.*, 2012).
- Chez l'insuffisant rénal non dialysé, le déficit en vitamine D est associé à une progression plus rapide de la maladie rénale (Bieniaime *et al.*, 2013).
- Plus globalement, le déficit en vitamine D est associé à une mortalité plus précoce dans différentes études

observationnelles prospectives (Zitterman *et al.*, 2012), mais aussi interventionnelles (Autier et Gandini, 2007).

Ces effets classiques et non classiques de la vitamine D dépendent en partie des spécificités génétiques des individus. Il existe en effet différents polymorphismes du VDR et de la 1-alpha hydroxylase ayant potentiellement des conséquences sur les actions du calcitriol, ou la capacité à synthétiser ce métabolite.

## 2.3 Niveau de preuves

« Association » ne veut toutefois pas dire « causalité », et en dehors de la réduction des chutes qui est documentée par plusieurs études d'intervention positives qui ont fait l'objet de méta-analyses, les autres effets « non-classiques » de la vitamine D mentionnés ci-dessus sont surtout documentés par des études d'observation et des études expérimentales. Il existe toutefois, en plus des essais montrant une diminution du risque de chutes et de fractures non vertébrales, des essais contrôlés récents (une quarantaine, sans compter les études, très nombreuses, où l'administration de vitamine D a fait baisser la PTH et/ou les marqueurs biologiques du remodelage osseux). Ils ont montré des effets bénéfiques sur le risque relatif de cancer (une étude (Lappe *et al.*, 2007)), sur des paramètres intermédiaires associés à la « santé cardio-vasculaires » (réduction de la concentration de cytokines pro-inflammatoires (Schleithoff *et al.*, 2006), de paramètres biologiques témoignant de la résistance à l'insuline chez des patients intolérants au glucose (Mitri *et al.*, 2011), de la pression artérielle chez des patients hypertendus (Witham *et al.*, 2009), ou encore de la rigidité artérielle (Dong *et al.*, 2010)), ou sur certaines pathologies infectieuses (Camargo *et al.*, 2012 ; Urashima *et al.*, 2010) ou leurs complications (Nimer *et al.*, 2012). Les résultats de ces études ne sont toutefois pas obligatoirement transposables à la population générale et des grands essais d'intervention restent donc nécessaires. Par ailleurs, de nombreuses autres études n'ont pas montré d'effets bénéfiques et une seule étude, où une très forte dose (500 000 UI de vitamine D<sub>3</sub>) a été administrée annuellement pendant trois ans à des femmes ostéoporotiques de 80 ans environ, a rapporté des résultats plus mauvais dans le groupe traité par vitamine D que dans le groupe placebo avec un excès transitoire (pendant les trois mois qui suivaient l'administration) de chutes et de fractures (Sanders *et al.*, 2010).

Les raisons pouvant potentiellement expliquer les discordances entre ces différentes études d'intervention sont multiples. Certaines sont les mêmes que les raisons expliquant la réussite ou la non-réussite d'un essai d'intervention avec un médicament. Il s'agit par exemple de l'utilisation de doses trop faibles du produit à tester ou d'une mauvaise observance qui diminue la puissance statistique. Un excellent exemple illustrant parfaitement ces deux points est la grande étude WHI (Jackson *et al.*, 2006) où plus de 36 000 femmes américaines ménopausées ont été randomisées pour recevoir soit un placebo, soit 1000 mg de calcium et 400 UI de vitamine D<sub>3</sub> par jour. L'objectif principal était d'évaluer l'effet de cette intervention sur le risque relatif de fractures ostéoporotiques. En intention de traiter, il n'a pas été observé de diminution du risque de fracture pendant la période de 6 ans. Dans cette étude, l'observance était de 50 % ce qui a diminué fortement la puissance

statistique. Il a par ailleurs été bien montré dans les méta-analyses qui ont stratifié les différentes études en fonction de la dose de vitamine D reçue qu'une dose journalière de 800 UI au moins était nécessaire pour réduire le risque relatif de fractures (Bischoff-Ferrari *et al.*, 2009b) et de chutes (Bischoff-Ferrari *et al.*, 2009a). On notera toutefois que dans une analyse per-protocole de l'étude WHI, le risque de fracture de hanche était diminué significativement chez les femmes qui avaient reçu la vitamine D et le calcium et dont l'observance avait été supérieure à 80 % par rapport au groupe placebo. Une autre raison pouvant expliquer des résultats contradictoires entre deux études est l'état clinique de base des patients inclus. On peut prendre comme exemple deux études récentes contrôlées contre placebo où la même dose de vitamine D<sub>3</sub> (20 000 UI par semaine) a été donnée pendant la même durée (1 an) à des patients atteints de sclérose en plaques vivant en Finlande (dans les deux études). Dans la première étude (Kampman *et al.*, 2012), l'intervention n'a pas modifié les paramètres cliniques et d'imagerie des patients, alors que dans la seconde (Soilu-Hänninen *et al.*, 2012) les lésions T1 à IRM et le score d'évolutivité (EDSS) ont été significativement améliorés. Le nombre de patients dans les deux études était le même et la seule chose qui différait était le taux de poussées annualisé qui était de 0,1 dans la première étude (soit grossièrement une poussée tous les 10 ans) et de 0,5 dans la seconde (soit grossièrement une poussée tous les deux ans).

Mais la vitamine D n'est pas vraiment un médicament comme les autres et certaines discordances entre études peuvent probablement s'expliquer par des raisons comparables à celles que l'on peut discuter lors d'un essai d'un nutriment contre un placebo. En effet, lors de l'essai d'un médicament, la concentration de ce médicament dans le sang des participants à l'inclusion est (par définition) nulle. Ce n'est pas le cas pour la vitamine D dont la concentration sanguine dépend de la population étudiée (voir plus loin le Tab. 3). On peut prendre comme exemple deux études très récentes où une supplémentation en vitamine D a permis de réduire de moitié l'incidence des infections respiratoires dans la première étude (Camargo *et al.*, 2012) mais n'en a pas modifié l'incidence dans la seconde étude (Murdoch *et al.*, 2012). L'explication la plus probable est que dans la deuxième étude, les sujets inclus avaient une concentration initiale de 25OHD que l'on peut considérer comme « normale » (29 ng/ml en moyenne – voir ci-après) alors que dans la première étude ils étaient franchement déficitaires (7 ng/ml en moyenne). Dans un autre essai d'intervention récent (3000 UI de vitamine D<sub>3</sub> par jour *versus* placebo) (Larsen *et al.*, 2012) dont l'objectif principal était la réduction de la pression artérielle enregistrée sur 24 h chez des patients modérément hypertendus traités par ARA2 ou IEC, l'analyse en intention de traiter n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes (même si un objectif secondaire, la pression artérielle mesurée au cabinet du médecin, était amélioré dans le groupe « vitamine D ») alors que dans une analyse post-hoc, l'objectif principal était significativement amélioré si on ne considérait que les sujets qui à l'entrée dans l'étude avaient une concentration sérique de 25OHD < 32 ng/ml (ce qui correspondait à plus des 3/4 des patients). Un autre aspect particulier aux essais avec la vitamine D est la possibilité, dans certaines études, que les patients inclus continuent à prendre

les suppléments de vitamine D qu'ils prenaient avant l'étude. Ceci a bien été illustré dans une récente analyse « poolée » d'essais d'intervention visant à démontrer l'effet de la vitamine D sur le risque de fractures (Bischoff-Ferrari *et al.*, 2012) où, paradoxalement, certaines patientes des groupes placebo avaient reçu plus de vitamine D pendant l'étude que certaines patientes du groupe « vitamine D ».

Ce que je veux dire par les lignes qui précèdent c'est que l'analyse en intention de traiter nécessaire à une évaluation fiable des médicaments selon le concept de l'evidence-based medicine ne devrait pas obligatoirement s'appliquer systématiquement à l'évaluation des effets de la vitamine D (ou de n'importe quel autre nutriment), ou, tout du moins, devrait être adaptée. Cela dit, les essais contrôlés resteront le « *gold standard* » permettant de convaincre les sceptiques (et les autorités sanitaires) et il me semble donc important de définir des conditions pour ces études permettant d'éviter au mieux les biais d'interprétation (voir le Tab. 2 pour une tentative de liste).

### 3 Définition de l'insuffisance en vitamine D

Le paramètre biologique qui définit le statut vitaminique D est la concentration sérique de 25OHD (et surtout pas la concentration de calcitriol). De nombreux experts considèrent qu'une concentration inférieure à 20 ng/ml (soit 50 nmol/L) correspond à un déficit en vitamine D (c'est-à-dire ce qu'il faut éviter chez tout le monde) et qu'une concentration de 20 à moins de 30 ng/ml (soit 50–75 nmol/L) correspond à une insuffisance en vitamine D (c'est-à-dire ce qu'il faut éviter pour – au moins – un certain nombre de patients) (Adams et Hewison, 2010 ; Benhamou *et al.*, 2011 ; Bischoff-Ferrari *et al.*, 2006 ; Dawson-Hughes *et al.*, 2005, 2010 ; Holick *et al.*, 2011 ; Perez-Lopez, 2012 ; Vieth, 2004). Cette valeur seuil de 30 ng/ml était basée initialement sur la relation entre la 25OHD et la PTH retrouvée dans des populations en bonne santé apparente (concentration de 25OHD au-dessous de laquelle la PTH peut s'élever). Il faut cependant souligner que les différents travaux qui ont étudié cette relation ont abouti à des conclusions quelque peu discordantes (Aloia *et al.*, 2006). En effet, la sécrétion de PTH est avant tout influencée par la calcémie ionisée et, si elle est bien dépendante du statut en vitamine D, elle dépend également de nombreux autres facteurs comme les apports calciques, l'absorption digestive du calcium, le statut en magnésium ou la fonction rénale. Cette valeur de 30 ng/ml est cohérente avec une étude récente où des signes subtils de défaut de minéralisation osseuse détectés sur des biopsies osseuses (augmentation du volume ostéoïde) étaient retrouvés pour des concentrations de 25OHD jusqu'à 30 ng/ml (Priemel *et al.*, 2010), ainsi qu'avec une autre étude récente où, après administration de vitamine D, la PTH a baissé chez les patients dont le taux initial de 25OHD était inférieur ou égal à 28 ng/ml (Okazaki *et al.*, 2011). Elle est également compatible avec les concentrations de 25OHD retrouvées dans les groupes « vitamine D » des essais cliniques qui ont démontré un effet positif de la vitamine D par rapport à un placebo pour diminuer le risque relatif de fractures (Bischoff-Ferrari *et al.*, 2009b) et de chutes (Bischoff-Ferrari *et al.*, 2009a). Il faut reconnaître que cette concentration minimale de 30 ng/ml ne fait pas l'objet d'un consensus

**Tableau 2.** Paramètres et conditions à contrôler pour une évaluation efficace des effets de la vitamine D dans des études d'intervention contrôlées contre placebo.

|  |  |
|--|--|
| <i>Conditions permettant d'optimiser la puissance statistique (conditions communes aux essais de médicaments et de nutriments)</i>   |  |
| – La taille de l'échantillon et la durée de l'essai doivent être calculés de manière appropriée en fonction de la fréquence de l'événement étudié dans la population recrutée. Elles dépendent de l'état clinique de base des patients (échantillon plus grand et/ou durée plus longue si la maladie étudiée est peu active chez les patients recrutés). |  |
| – L'adhérence/observance doit être optimisée (les nouvelles technologies permettent de rappeler aux patients l'importance de prendre bien le traitement auquel ils ont été assignés).  |  |
| <i>Conditions particulières à un essai avec la vitamine D</i>  |  |
| – Privilégier la vitamine D <sub>3</sub> par rapport à la vitamine D <sub>2</sub> .  |  |
| – S'assurer que les apports calciques des patients sont corrects.  |  |
| – Administrer des doses journalières ou des doses « espacées ». Si le choix se porte sur des doses espacées, les doses ne doivent pas être trop fortes (< ou = 100 000 UI) et pas trop espacées (idéalement < ou = 1 mois).  |  |
| – Le choix de la dose à administrer dépendra de la pathologie à étudier (voir dans la littérature). La dose devra être au moins égale à 800 UI/jour (souvent plus).  |  |
| – Les éventuels suppléments de vitamine D pris par les patients avant l'étude devront être arrêtés.  |  |
| – Il sera important de recruter des patients ayant des taux bas de 25OHD (en tous cas des taux bien inférieurs aux concentrations qui seront ciblées dans l'étude) afin d'observer une franche élévation de ce paramètre biologique d'une part, et d'avoir un groupe placebo « déficitaire » d'autre part.   |  |

**Tableau 3.** Facteurs environnementaux influençant le statut vitaminiq ue D.

|                               | Les études épidémiologiques montrent que la concentration sérique de 25OHD est en général plus basse |
|-------------------------------|--|
| Âge                           | Chez les sujets âgés que chez les jeunes   |
| Pigmentation                  | Chez les sujets à la peau foncée que chez les sujets à la peau claire                                |
| Sexe                          | Chez les femmes que chez les hommes  |
| Masse grasse                  | Chez les obèses ou les sujets en surpoids que chez les « maigres »                                   |
| Habitudes vestimentaires      | Chez les sujets qui portent des vêtements couvrants  |
| Temps passé en extérieur      | Chez les sujets qui ont très peu d'activité en « extérieur »   |
| Politiques de supplémentation | Dans les pays où l'alimentation n'est pas supplémentée   |
| Saison                        | En hiver   |
| Latitude                      | Dans les pays situés loin de l'Équateur  |

absolu et que certains auteurs comme les membres du groupe de l'Institute of Medicine nord-américain (IOM) considèrent qu'une concentration de 20 ng/ml (50 nmol/L) est largement suffisante en population générale (Ross *et al.*, 2011) alors que d'autres militent pour une valeur minimale de 40 ng/ml (100 nmol/L) (Hollis, 2005).

De toutes les façons, toutes les études épidémiologiques montrent que, quel que soit le seuil choisi pour définir l'insuffisance en vitamine D (20, 30, ou 40 ng/ml), celle-ci est très fréquente dans la population générale (Mithal *et al.*, 2009) et que le statut vitaminiq ue D est dépendant de nombreux facteurs environnementaux et génétiques (Tab. 3). Une étude publiée dans le cadre du programme national Nutrition-Santé (ENNS) montre qu'en France, en population générale, environ 80 % des participants ont une concentration sérique de 25OHD inférieure à 30 ng/ml et presque la moitié une concentration inférieure à 20 ng/ml (Vernay *et al.*, 2012). On peut alors se demander comment il est possible que dans des pays comme la France, où la nourriture est largement accessible et variée, un déficit en une vitamine puisse être aussi fréquent. La réponse

est très simple et a été suggérée plus haut : la vitamine D n'est pas une vraie vitamine ! La source principale est la synthèse cutanée lors de l'exposition aux UVB et l'accès (où tout du moins l'exposition) à cette source est de plus en plus limité du fait du mode de vie moderne.

On réserve en général le terme de « carence » (c'est-à-dire la possibilité d'apparition de la maladie aigüe due à une défic iet profond en vitamine D : le rachitisme ou l'ostéomalacie) pour des concentrations de 25OHD inférieures à 10–12 ng/ml (Holick, 2006).

La limite supérieure acceptable aujourd'hui pour définir un statut vitaminiq ue satisfaisant se situe entre 60 et 80 ng/ml. Cette zone de valeur correspond en effet aux concentrations maximales retrouvées dans des populations qui s'exposent généreusement à un soleil apportant des UVB toute l'année (par exemple chez les Massais, une minorité vivant en permanence sur les hauts plateaux Tanzaniens ou Kenyans, proches de l'Équateur qui ont une concentration moyenne de 25OHD de 46 ng/ml avec des extrêmes compris entre 25 et 75 ng/ml (Luxwolda *et al.*, 2012)). Elle est

par ailleurs suffisamment éloignée de la concentration minimale associée à une possible intoxication à la vitamine D (150 ng/ml) (Hathcock *et al.*, 2007). Il faut aussi souligner le fait que dans de très rares études observationnelles, la relation entre concentration de 25OHD et risque relatif de la maladie étudiée était au mieux représentée par une courbe en U (ou en J inversé) ce qui veut dire un risque plus élevé pour les valeurs basses, mais aussi pour les valeurs élevées, avec une élévation du risque pour des concentrations à partir de 50 ng/ml (Tuohimaa *et al.*, 2004 ; Stolzenberg-Solomon *et al.*, 2010).

#### 4 Doit-on doser la 25OHD avant de traiter, et si oui, chez qui ?

Le nombre considérable d'articles sur la vitamine D publiés récemment a attisé l'intérêt de la communauté médicale et scientifique avec, parmi les conséquences, une augmentation très importante du nombre de dosages de vitamine D prescrits en pratique clinique. Comme ces dosages sont remboursés par l'assurance maladie (B65, soit 17.55 Euros en France fin 2012), il est légitime d'évaluer si ces prescriptions sont réellement justifiées.

Il n'y a pas aujourd'hui de recommandations fermes issues de sociétés savantes ou d'une autorité sanitaire définissant les indications du dosage de 25OHD. Les propositions ci-dessous ne doivent donc être considérées que comme reflétant mon opinion actuelle (qui peut changer en fonction de l'évolution des données publiées).

On peut proposer de doser la 25OHD chez les patients ayant une maladie (ou une anomalie) pour laquelle une concentration cible de 25OHD est définie avec un niveau de preuves suffisant.

La notion de niveau de preuves suffisant peut être soumise à controverse. Elle signifie pour moi un niveau de 25OHD basé sur les concentrations mesurées dans les groupes ayant reçu de la vitamine D dans des essais d'intervention contrôlés qui ont montré des effets positifs (résultats meilleurs dans le groupe vitamine D que dans le groupe placebo). Il faut reconnaître que ce type d'information n'est réellement disponible que pour les effets musculo-squelettiques (effet sur les chutes et les fractures non vertébrales) et phospho-calciques (contrôle de la calcémie/phosphatémie et de la sécrétion de PTH) de la vitamine D. Dans ces situations, la concentration cible minimale de 30 ng/ml (75 nmol/L) s'applique à mon avis. Il s'agit des patients ayant :

- un rachitisme ou une ostéomalacie ;
- une ostéoporose (avec ou sans fracture) ;
- un risque accru d'ostéoporose (ou de perte osseuse accélérée), car ils reçoivent des traitements potentiellement délétères pour l'os comme par exemple des corticoïdes au long cours (à partir de 7 mg d'équivalent prednisone par jour), des anti-aromatases chez des femmes ayant eu un cancer du sein ou un analogue de la GnRH chez des patients ayant eu un cancer de la prostate ;
- un risque accru d'ostéoporose (ou de perte osseuse accélérée), car ils ont une malabsorption (maladie coeliaque, mucoviscidose, maladie de Crohn, etc.) ;
- une chirurgie bariatrique et en particulier un bypass gastrique. Les obèses sont très fréquemment déficitaires en

vitamine D mais n'ont en général pas d'ostéoporose. Cependant après bypass gastrique, on observe en général une perte osseuse accélérée. Ces patients cumulent deux raisons d'être déficitaires en vitamine D :

- même s'ils ont perdu 50 kg, ils sont très souvent encore obèses et séquestrent donc une partie de leur vitamine D dans leur masse grasse,
  - ils ont un certain degré de malabsorption due à l'acte chirurgical lui-même et peuvent présenter un défaut d'absorption de la vitamine D mais aussi du calcium ;
- une insuffisance rénale chronique (IRC) aux stades 3-5 (c'est-à-dire avec un DFG < 60 ml/mn/1,73 m<sup>2</sup>), mais aussi les patients dialysés et ceux ayant eu une transplantation rénale. Doser la 25OHD chez les IRC et corriger un éventuel déficit comme on le fait en population générale est une recommandation des derniers guidelines pour la prise en charge des anomalies du métabolisme osseux et minéral des IRC (KDIGO, 2009). Une hyperparathyroïdie secondaire est très fréquente dans l'IRC avec un certain nombre de conséquences néfastes. Il faut rappeler que, jusqu'à une période récente, les néphrologues étaient habitués à traiter leurs patients par des dérivés actifs de la vitamine D (des analogues du calcitriol) et pas par de la vitamine D « native » pour contrôler la sécrétion de PTH. Ils pensaient en effet qu'en raison de la baisse (ou de l'absence) de fonctionnalité du rein, la vitamine D native ne pouvait pas être activée en calcitriol. Des études récentes ont montré qu'une supplémentation par vitamine D<sub>2</sub> ou D<sub>3</sub> permettait de faire baisser modestement mais significativement la PTH des IRC y compris chez les dialysés (Jean *et al.*, 2009) et les transplantés rénaux (Courbebaisse *et al.*, 2009). Par ailleurs, plusieurs études prospectives observationnelles et quelques études d'intervention ont associé le déficit en vitamine D à un excès de mortalité chez les IRC dialysés ou non (Pilz *et al.*, 2011), à une diminution accélérée du DFG (Bienaime *et al.*, 2013), et à un excès d'albuminurie (Kim *et al.*, 2011). Les choses ont donc changé et la supplémentation en vitamine D des IRC est devenue une pratique courante ;
- une hyperparathyroïdie primitive. Si ces patients sont très souvent déficitaires en vitamine D et ostéoporotiques, ils sont aussi hypercalcémiques. Administrer à des patients hypercalcémiques un produit qui augmente l'absorption de calcium et qui, lorsqu'il est administré à des doses extrêmement fortes peut induire une hypercalcémie, une hypercalciurie et des calcifications extra-squelettiques a longtemps été considéré avec suspicion par le corps médical. Il a été montré en 2005 que l'administration de relativement fortes doses de vitamine D<sub>3</sub> (50 000 UI par semaine pendant un mois puis 50 000 UI par mois les 11 mois suivants) à des patients ayant une hyperparathyroïdie primitive et une calcémie inférieure à 3 mmol/L n'avait pas fait augmenter la calcémie ou la phosphatémie et avait permis de faire baisser la concentration de PTH d'environ 30 % (Grey *et al.*, 2005). Cette étude princeps a été suivie par d'autres études rapportant des résultats similaires (Souberbielle *et al.*, 2010) si bien que le groupe d'experts qui a rédigé les dernières recommandations sur la prise en charge de l'hyperparathyroïdie primitive asymp-

tomatique recommande de traiter par vitamine D tous les patients hyperparathyroïdiens qui sont aussi déficitaires en vitamine D (Eastell *et al.*, 2009). Il est également recommandé de compléter tous ces patients par vitamine D (et calcium si besoin) après parathyroïdectomie afin d'éviter le « hungry bone syndrom » d'une part et d'améliorer leur densité osseuse d'autre part (Souberbielle *et al.*, 2010).

Chez les patients qui ont une granulomatose et en particulier une sarcoïdose, il est conseillé de maintenir la concentration de 25OHD entre 15 et 20 ng/ml afin d'éviter d'une part les risques d'hypercalcémie due à une synthèse non contrôlée de calcitriol et d'autre part un déficit sévère en vitamine D, fréquent chez ces patients en raison de la peur d'induire une hypercalcémie.

On peut aussi conseiller de doser la vitamine D chez ceux présentant des symptômes persistant et compatibles avec un déficit profond en vitamine D (par exemple douleurs musculaires diffuses, sujets âgés faisant des chutes à répétition sans explication...) ou une intoxication à la vitamine D (par exemple calcifications extra-squelettiques, nephrocalcinose ou lithiase rénale à répétition) ainsi que chez ceux recevant un traitement connu pour modifier le métabolisme de la vitamine D (certains anticonvulsivants et barbituriques comme le phénobarbital ou anti-fongiques comme le ketokonazole). Chez ces patients il n'y a pas de cible particulière à recommander mais il est logique de considérer que pour des concentrations entre 20 et 60 ng/ml la probabilité pour que la vitamine D soit impliquée dans ces symptômes est extrêmement faible.

Enfin, et plus généralement, le dosage de la 25OHD est utile chez n'importe quel patient chez qui une exploration du métabolisme phospho-calcique incluant au moins la calcémie, la phosphatémie et la PTH est prescrite quelle qu'en soit la raison. La concentration de 25OHD sera particulièrement importante lorsqu'une concentration élevée de PTH sera détectée en présence d'une calcémie normale. Elle permettra d'aider à différencier une hyperparathyroïdie secondaire (dont l'une des causes les plus fréquentes est le déficit en vitamine D) d'une hyperparathyroïdie primitive normo-calcémique (Lowe *et al.*, 2007).

## 5 Traitement par la vitamine D

Comme on l'a vu plus haut, l'insuffisance en vitamine D est très fréquente. Pour maintenir une concentration de 25OHD au-dessus de 20 ng/ml, les recommandations de l'IOM sont de consommer 600 UI par jour quand on a moins de 70 ans et 800 UI par jour quand on a plus de 70 ans (Ross *et al.*, 2011). Cependant, la majorité des experts considèrent que ces recommandations sont trop faibles (Heaney et Holick, 2011) ce qui est confirmé par une étude récente de meta-régression montrant que pour que 95 % de la population ait une concentration de 25OHD supérieure à 20 ng/ml, 1000 UI par jour environ sont nécessaires (Cashman *et al.*, 2011). Les experts de l'Endocrine Society (Holick *et al.*, 2011) considèrent que les besoins moyens pour maintenir une concentration de 25OHD supérieure à 30 ng/ml sont de 1500 à 2000 UI/J (ce qui veut dire qu'environ la moitié de la population a une concentration inférieure à 30 ng/ml avec ces apports). En France, les apports journaliers recommandés (AJR) sont toujours de 200 UI/J et les apports nutritionnels conseillés (ANC) pour les adultes

sont de 400 UI/J au-dessous de 70 ans et 600 UI/J au-dessus. L'étude de l'ENNS citée plus haut montre que les apports moyens en population générale française sont de 92 UI/J. Il y a donc de vraies raisons pour améliorer (augmenter) la consommation de vitamine D en France. Cela peut se faire par une modification des politiques de supplémentation (modalités à définir consensuellement) ou/et par le traitement médicamenteux.

Si la voie médicamenteuse est choisie, différentes études publiées récemment permettent d'établir un certain nombre de règles pour le traitement par vitamine D.

### 5.1 Peut-on utiliser indifféremment de la vitamine D<sub>2</sub> et de la vitamine D<sub>3</sub> ?

Lorsqu'on prescrit des doses « espacées », il est maintenant clair que la vitamine D<sub>3</sub> est supérieure à la vitamine D<sub>2</sub>. En effet, la demi-vie de la 25OHD<sub>3</sub> est nettement plus longue que celle de la 25OHD<sub>2</sub> permettant de maintenir un statut vitaminiq ue D satisfaisant plus longtemps (Armas *et al.*, 2004). L'explication proposée est que la DBP (qui transporte les métabolites de la vitamine D) a une affinité plus forte pour la 25OHD<sub>3</sub> que pour la 25OHD<sub>2</sub> et permet ainsi de maintenir plus longtemps la concentration circulante de 25OHD.

Lorsque le traitement est prescrit en doses journalières, il n'y a pas de données suffisamment solides aujourd'hui pour favoriser la vitamine D<sub>3</sub> par rapport à la vitamine D<sub>2</sub> (Holick *et al.*, 2008).

### 5.2 Peut-on prescrire indifféremment un traitement journalier et des doses « espacées »

Alors qu'un traitement journalier peut paraître plus physiologique, un traitement « espacé » peut permettre de favoriser l'adhérence. Une attitude pragmatique peut être de faire choisir les patients en leur expliquant les avantages et inconvénients des deux types de traitement. Dans notre expérience, environ 85 % des patients préfèrent des doses « espacées » et donc environ 15 % optent pour un traitement journalier (le plus souvent par peur d'oublier les doses espacées). Ce qui est maintenant bien accepté, c'est que si on choisit un traitement intermittent, il ne faut pas trop espacer les prises et qu'elles ne soient pas trop fortes. En effet, dans un essai d'intervention contrôlé récent, des patientes ayant reçu une dose annuelle de 500 000 UI de vitamine D<sub>3</sub> pendant trois ans ont fait plus de chutes et de fractures que les patientes ayant reçu le placebo (Sanders *et al.*, 2010). Même si les raisons ne sont pas claires, ce précédent a modifié les pratiques. En terme de maintien d'une concentration stable de 25OHD, nous avons la démonstration qu'une dose mensuelle de vitamine D<sub>3</sub> et le 1/30<sup>e</sup> de cette dose administré tous les jours aboutissent à la même concentration de 25OHD (par exemple 1500 UI par jour *versus* 45 000 UI par mois (Ish-Shalom *et al.*, 2008)). Nous savons aussi que des patients qui ont reçu 200 000 UI de vitamine D<sub>3</sub> augmentent plus leur concentration de 25OHD que ceux qui ont reçu 100 000 UI (l'augmentation n'est toutefois pas du double) mais qu'au bout de trois mois, les deux groupes ont la même concentration de 25OHD.

Donc, en cas de traitement intermittent, il est conseillé de ne pas donner de doses trop fortes et trop espacées. Si, par exemple, on choisit une posologie de 1500 à 2000 UI par



**Tableau 4.** Spécialités pharmaceutiques de vitamine D disponibles en France début janvier 2013. Il ne s'agit que des spécialités de vitamine D native (D<sub>2</sub> ou D<sub>3</sub>). Les formes hydroxylées disponibles, 25OHD (Dedrogyl®), 1-OH vitamine D (un-alfa®) et 1,25OH<sub>2</sub> vitamine D (Rocaltrol®) ne sont à utiliser que dans le cadre de maladies particulières : maladies hépatiques sévères ou malabsorptions pour la 25OHD, hypoparathyroïdies, pseudohypoparathyroïdies, diabète phosphaté avec ostéomalacie, insuffisance rénale chronique pour la 1-OH, et la 1,25OH<sub>2</sub> vitamine D.

|  |
|--|
| <p><i>Vitamine D<sub>2</sub> (ergocalciférol)</i></p> <p>Sterogyl 15A (ou 15H) : 1 ampoule = 600 000 UI de vitamine D<sub>2</sub>.<br/>           Sterogyl gouttes : 1 goutte = 400 UI de vitamine D<sub>2</sub>.<br/>           Uvestérol : 2 types de doses = 400 ou 2000 UI de vitamine D<sub>2</sub>.<br/>           Frubiose D : 1 dose = 1000 UI de vitamine D<sub>2</sub>.</p> <p><i>Vitamine D<sub>3</sub> (cholecalciférol)</i></p> <p>– Zyma D : 2 types d'ampoules : 80 000 ou 200 000 UI de vitamine D<sub>3</sub>.<br/>           – Zyma D gouttes : 1 goutte = 300 UI de vitamine D<sub>3</sub>.<br/>           – Uvedose : 1 ampoule = 100 000 UI de vitamine D<sub>3</sub>.<br/>           – Vitamine D<sub>3</sub> BON : 1 ampoule = 200 000 UI de vitamine D<sub>3</sub>.</p> <p>Nombreuses associations calcium/vitamine D<sub>3</sub> mais aussi bisphosphonate/vitamine D<sub>3</sub> en doses hebdomadaires.</p> |
|--|

jour de vitamine D comme le recommande l'Endocrine Society (Holick *et al.*, 2011), on peut proposer 100 000 UI tous les deux mois ou, mieux encore lorsque cette posologie sera disponible en France, 50 000 UI tous les mois.

## 6 Protocoles de traitement par la vitamine D

Comme on peut le deviner en lisant les lignes ci-dessus, il n'existe pas de « recette » universelle. Par ailleurs, les pratiques de supplémentation dans un pays donné sont dépendantes des spécialités pharmaceutiques disponibles dans ce pays (voir Tab. 4 pour les spécialités disponibles en France). Plusieurs possibilités sont proposées en séparant les situations où on traite sans dosage préalable de celles où on traite en fonction des résultats du dosage de 25OHD.

### 6.1 Traitement sans dosage préalable de 25OHD

- La première possibilité est de donner 800 UI de vitamine D<sub>2</sub> ou de vitamine D<sub>3</sub> par jour ou bien une ampoule de 100 000 UI de vitamine D<sub>3</sub> tous les trois mois. Il s'agit d'une solution « *a minima* » qui ne permettra d'atteindre une concentration sérique de 25OHD de 30 ng/ml que chez un nombre restreint de sujet. Elle pourrait s'appliquer chez le sujet jeune (< 50 ans ?), sans pathologie, et s'exposant raisonnablement au soleil en été et, pourquoi pas, être interrompue pendant les mois d'été.
- La seconde possibilité va s'appliquer aux sujets plus âgés ou qui ne s'exposent que très peu au soleil et correspond à la prise en continu d'une ampoule de 100 000 UI de vitamine D<sub>3</sub> tous les deux mois pour les sujets dont l'indice de masse corporelle (IMC) est normal (< 25 kg/m<sup>2</sup>) et une ampoule par mois pour ceux dont l'IMC est supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup>. Elle est à conseiller en particulier pour les résidents des « maisons de retraite » (EHPAD) ou des établissements de soins de suite et de réadaptation (SSR). En particulier, elle facilitera sensiblement le travail des personnels soignants car il est plus facile de donner une dose tous les mois ou tous les deux mois à tous les patients d'un service, plutôt que de leur donner un certain nombre de gouttes tous les jours.

### 6.2 Traitement en fonction des résultats du dosage de 25OHD

On sait que la concentration de 25OHD atteinte après la prise d'une même dose ponctuelle de vitamine D est très variable d'un patient à un autre. Deux déterminants très importants de l'augmentation de la concentration sérique de 25OHD lorsqu'on donne une dose ponctuelle de vitamine D sont la concentration initiale de 25OHD et le poids du patient. Une équipe hollandaise a établi très récemment une équation permettant de calculer, en fonction de ces deux paramètres, la dose cumulée à donner en prises hebdomadaires de 25 000 UI pour atteindre en moyenne une concentration de 75 nmol/L (soit 30 ng/ml) 10 jours après la dernière prise de 25 000 UI (Opdenoort (2010)). Leurs calculs ont abouti à la formule suivante :

Dose à administrer (UI) = 40 (75–25OHD sérique) × poids corporel.

Dans cette équation la concentration de 25OHD est en nmol/L. Si on considère un patient de 70 kg ayant une concentration de 25 nmol/L (soit 10 ng/ml), la dose calculée sera donc de 140 000, soit, en pratique, 25 000 UI par semaine pendant 6 semaines (ce qui fera 150 000 UI). Il faut toutefois remarquer que cette valeur de 75 nmol/L était, dans cette étude, une cible moyenne et qu'en pratique, environ la moitié seulement des patients traités atteignent une concentration supérieure ou égale à 75 nmol/L avec cette méthode. Cette étude a au moins le mérite d'ouvrir une piste pour la détermination de la dose de « correction ».

Le protocole de supplémentation que nous utilisons dans nos unités chez les patients chez qui la 25OHD a été dosée (résumé dans le Tab. 5) est basé sur les propositions du Pr Holick dans une revue publiée en 2007 (Holick, 2007). Il consiste en une période de « correction » destinée à faire monter la 25OHD au-dessus de 30 ng/ml suivie d'un traitement « d'entretien » permettant de maintenir la concentration de 25OHD au-dessus de 30 ng/ml. Pour cette phase de maintien (à poursuivre à vie ?) on peut, en fonction de la préférence des patients, donner soit des doses journalières (800 à 4000 UI/J de vitamine D<sub>2</sub> ou de vitamine D<sub>3</sub>) ou bien une ampoule de 100 000 UI ou de 80 000 UI de vitamine D<sub>3</sub> tous les 1, 2, ou 3 mois. Le choix

**Tableau 5.** Exemple de protocole de supplémentation chez des patients chez qui la 25OHD a été dosée. Chez ces patients, la cible de concentration de 25OHD est de 30–60 ng/ml.

| Étape 1  | Étape 2<br>(qui suppose que l'étape 1 ait été effectuée)  | Dosage de la 25OHD sous traitement  |
|--|---|---|
| <p>Correction d'une insuffisance en vitamine D (c'est-à-dire donner de la vitamine D afin de faire monter la concentration sérique de 25OHD au-dessus de 30 ng/ml, soit 75 nmol/L).</p> <p>– Si la concentration sérique de 25OHD est <math>\leq</math> 20 ng/ml prescrire 4 ampoule de 100 000 UI de vitamine D<sub>3</sub> ou 5 ampoules de 80 000 UI à raison d'une ampoule toutes les deux semaines. Lorsque des doses de 50 000 UI seront disponibles, choisir une dose de 50 000 UI par semaine pendant 2 mois (8 doses au total).</p> <p>– Si la concentration sérique de 25OHD est &gt; 20 ng/ml mais &lt; 30 ng/ml prescrire deux ampoules de 100 000 UI de vitamine D<sub>3</sub> espacées de deux semaines.</p> | <p>Maintien d'une concentration sérique de 25OHD &gt; 30 ng/ml. Il faut privilégier l'observance. En fonction des préférences des patients, on peut prescrire :</p> <p>– des doses « espacées » de vitamine D<sub>3</sub> (100 000 UI de vitamine D<sub>3</sub> tous les 1, 2 ou 3 mois par exemple, en fonction de la correction obtenue).</p> <p>– des doses journalières de 800 à 4000 UI de vitamine D<sub>3</sub> ou de vitamine D<sub>2</sub> (en France certaines spécialités permettant ces doses journalières de vitamine D<sub>3</sub> sont des associations calcium + vitamine D<sub>3</sub> et il faut donc préalablement évaluer les apports calciques alimentaires pour ne donner ces spécialités que si les apports calciques sont insuffisants).</p> <p>Signalons par ailleurs les associations bisphosphonate/vitamine D<sub>3</sub> (5600 UI de vitamine D<sub>3</sub> par semaine, soit l'équivalent de 800 UI/jour) prescrites aujourd'hui fréquemment chez les patients ostéoporotiques.</p> | <p>La vérification de l'efficacité du traitement correcteur ou de maintien peut se faire par le dosage de la 25OHD sérique.</p> <p>– Pour vérifier l'efficacité du traitement correcteur (étape 1), doser la 25OHD environ une semaine après la dernière ampoule de vitamine D<sub>3</sub> (par exemple dans le cas d'une suspicion de malabsorption, ou d'une malabsorption connue, ou d'une pathologie hépatique sévère).</p> <p>– Pour vérifier si la fréquence des doses « espacées » du traitement d'entretien (étape 2) est adaptée, doser la 25OHD juste avant la prise d'une ampoule (par exemple si on prescrit une ampoule tous les trois mois, la constatation d'une 25OHD &lt; 30 ng/ml juste avant la prise incitera à prescrire plutôt une ampoule tous les deux mois).</p> <p>– Pour vérifier si la posologie de doses journalières est suffisante, doser la 25OHD après 3–6 mois de traitement journalier (ou hebdomadaire en cas de traitement par association bisphosphonate/vitamine D<sub>3</sub>). En cas de traitement par vitamine D<sub>2</sub>, bien s'assurer auprès du laboratoire que la technique de dosage de 25OHD utilisée mesure bien la 25OHD<sub>2</sub> et la 25OHD<sub>3</sub>. Si la valeur est &lt; 30 ng/ml, augmenter les doses (dans le cas d'un traitement par association bisphosphonate/vitamine D, ou calcium/vitamine D ajouter de la vitamine D à ce traitement).</p> |

de la dose journalière ou de la fréquence d'administration des doses de 100 000 UI dépendra des concentrations de 25OHD mesurées sous traitement. Pour ces doses espacées, notre expérience est que pour obtenir une concentration de 25OHD supérieure à 30 ng/ml, environ 25 % des patients ont besoin d'une prise de 100 000 UI de vitamine D<sub>3</sub> tous les trois mois, environ 50 % ont besoin d'une prise tous les deux mois, et environ 25 % d'une prise tous les mois. La question de quand doser pour adapter la posologie ou la fréquence d'administration est adressée dans Tableau 5.

## 7 Conclusion

Quelle qu'en soit la définition (25OHD < 20 ng/ml ou < 30 ng/ml), l'insuffisance en vitamine D est une situation très fréquente qui est associée à un risque augmenté de développer de nombreuses maladies, pas seulement osseuses. La supplémentation en vitamine D permet de réduire le risque relatif de fractures non vertébrales chez les sujets de plus de 60 ans, et de chutes chez les sujets âgés. Les autres effets potentiels de la vitamine D sont surtout documentés par des

études observationnelles et expérimentales, même si des résultats positifs, principalement sur des critères « intermédiaires », ont été démontrés récemment dans un certain nombre d'études d'intervention de (relativement) petites tailles.

Bien que de très nombreux experts soient en faveur d'une telle mesure, la question du « niveau de preuves » pour proposer une large supplémentation par la vitamine D ou tout du moins une augmentation des AJR/ANC peut donc se poser. Après tout, nous connaissons des exemples relativement récents où plusieurs études observationnelles qui étaient en faveur d'un effet favorable d'une vitamine ou d'une hormone sur le risque de certaines pathologies ont été démenties par les études d'intervention. On pense par exemple au beta-carotène dont plusieurs études observationnelles suggéraient qu'il pouvait réduire le risque de cancer, alors que les études d'intervention ont montré au contraire que ceux qui avaient reçu le produit avaient un risque relatif de cancer plus élevé que ceux qui avaient reçu le placebo (Omenn *et al.*, 1996). Le problème est cependant différent pour la vitamine D selon moi. En effet, ces études avec le beta-carotène ont utilisé des doses très largement supra-physiologiques alors que la

majorité des essais avec la vitamine D n'ont même pas permis d'atteindre les concentrations sériques de 25OHD des sujets qui ont un « plein accès » à la source principale de vitamine D (par exemple des sujets en bonne santé vivant en permanence en zone intertropicale et s'exposant au soleil).

### Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt direct en rapport avec ce texte. Il a écrit un livre sur la vitamine D commandé par la société DiaSorin (fabricant de réactifs pour dosages de métabolites de la vitamine D) et a effectué des prestations ponctuelles (EPU, conférences) pour les laboratoires Roche Diagnostics, DiaSorin, Abbott, Novartis santé famille, Shire, Amgen, Lilly, MSD. Aucune promotion des produits commercialisés par ces différents sponsors n'est apparue, ni dans ce livre, ni dans aucune des prestations ponctuelles déclarées.

### References

- Adami S, Giannini S, Bianchi L, *et al.* 2009. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos. Int.* 20: 239–244.
- Adams J, Hewison M. 2010. Update in vitamin D. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95: 471–478.
- Aloia J, Talwar S, Pollack S, *et al.* 2006. Optimal vitamin D status and serum parathyroid hormone concentrations in African American women. *Am. J. Clin. Nutr.* 84: 602–609.
- Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP. 2004. Vitamin D<sub>2</sub> is much less effective than vitamin D<sub>3</sub> in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89: 5387–5391.
- Arns J, Amital H, Shoenfeld Y. 2007. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann. Rheum. Dis.* 66: 1137–1142.
- Autier P, Gandini S. 2007. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.* 167: 1730–1737.
- Benhamou CL, Souberbielle JC, Cortet B, *et al.* 2011. La vitamine D chez l'adulte: recommandations du GRIO. La presse médicale, 7–16.
- Bienaimé F, Girard D, Anglicheau D, *et al.* 2013. Vitamin D, renal function and outcome in renal transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 24: 831–841.
- Bischoff-Ferrari H, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, *et al.* 2009a. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 339: b3692.
- Bischoff-Ferrari H, Dietrich T, Orav EJ, *et al.* 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 H, Giovannucci E, Willett W, *et al.* 2006. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple outcomes. *Am. J. Clin. Nutr.* 84: 18.
- Bischoff-Ferrari H, Willett W, Orav E, *et al.* 2012. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N. Engl. J. Med.* 367: 40–49.
- Bischoff-Ferrari H, Willett W, Wong J, *et al.* 2009b. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency. *Arch. Intern. Med.* 169: 551–561.
- Bodnar L, Catov J, Simham H, *et al.* 2007. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92: 3517–3522.
- Camargo C, Ganmaa D, Frazier L, *et al.* 2012. Randomized trial of vitamin D supplementation and risk of acute respiratory infection in Mongolia. *Pediatrics* 130: 561–567.
- Cashman K, Fitzgerald A, Kiely M, *et al.* 2011. A systematic review and meta-regression analysis of the vitamin D intake-serum 25-hydroxyvitamin D relationship to inform European recommendations. *Br. J. Nutr.* 106: 1617–1627.
- Courbebaisse M, Thervet E, Souberbielle JC, *et al.* 2009. Effects of vitamin D supplementation on the calcium-phosphate balance in renal transplant patients. *Kidney Int.* 75: 646–651.
- Dawson-Hughes B, Heaney R, Holick M, *et al.* 2005. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos. Int.* 16: 713–716.
- Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, *et al.* 2010. IOF position statements: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos. Int.* 21: 1151–1154.
- Dong Y, Stallmann-Jorgensen IS, Pollock NK, *et al.* 2010. A 16-week randomized clinical trial of 2000 international units daily vitamin D<sub>3</sub> supplementation in black youth: 25-hydroxy vitamin D, adiposity, and arterial stiffness. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95: 4584–4591.
- Eastell R, Arnold A, Brandi ML, *et al.* 2009. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94: 340–350.
- Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, *et al.* 2004. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 13: 1502–1508.
- Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, *et al.* 2007. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 103: 708–711.
- Grey A, Lucas J, Horne A, *et al.* 2005. Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90: 2122–2126.
- Hathcock J, Shao A, Vieth R, *et al.* 2007. Risk assessment for vitamin D. *Am. J. Clin. Nutr.* 85: 6–18.
- Heaney R, Holick M. 2011. Why the IOM recommendations for vitamin D are deficient. *J. Bone Miner. Res.* 26: 455–457.
- Holick M. 2006. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J. Clin. Invest.* 116: 2062–2072.
- Holick M. 2007. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 357: 266–281.
- Holick M, Biancuzzo RM, Chen TC, *et al.* 2008. Vitamin D<sub>2</sub> is as effective as vitamin D<sub>3</sub> in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93: 677–681.
- Holick M, Binkley N, Bischoff-Ferrari H, *et al.* 2011. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96: 3908.
- Holick M, Chen T, Lu Z, *et al.* 2007. Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. *J. Bone Miner. Res.* 22: V28–V33.
- Hollis B. 2005. 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.
- Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T, *et al.* 2008. Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D<sub>3</sub> in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93: 3430–3435.
- Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, *et al.* 2006. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N. Engl. J. Med.* 354: 669–683.
- Jean G, Souberbielle JC, Chazot C. 2009. Strategy for vitamin D supplementation. Monthly cholecalciferol administration in

- hemodialysis patients: a simple and efficient strategy for vitamin D supplementation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 24: 3799–3805.
- Kampman MT, Steffensen LH, Mellgren SI, *et al.* 2012. Effect of vitamin D<sub>3</sub> supplementation on relapse, disease progression, and measures of function in persons with multiple sclerosis: exploratory outcomes from a double-blind randomised controlled trial. *Mult. Scler.* 18: 1144–1151.
- KDIGO. 2009. Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int.* 79: S1–S130.
- Kim MJ, Frankel A, Donaldson M, *et al.* 2011. Oral cholecalciferol decreases albuminuria and urinary TGF- $\beta$ 1 in patients with type 2 diabetic nephropathy on established rennin-angiotensin – aldosterone system inhibition. *Kidney Int.* 80: 851–860.
- Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, *et al.* 2007. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 85: 1586–1591.
- Larsen T, Mose F, Bech J, *et al.* 2012. Effect of cholecalciferol supplementation during winter months in patients with hypertension: a randomized, placebo-controlled trial. *Am. J. Hypertens.* 25: 1215–1222.
- Liu PT, Stenger S, Li H, *et al.* 2006. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 311: 1770–1773.
- Lowe H, McMahon DJ, Rubin M, *et al.* 2007. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92: 3001–3005.
- Luxwolda M, Kuiperst R, Kema I, *et al.* 2012. Traditionally living populations in East Africa have a mean serum 25-hydroxyvitamin D concentration of 115 nmol/L. *Br. J. Nutr.* 108: 1557–1561.
- Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, *et al.* 2009. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos. Int.* 11: 1807–1820.
- Mitri J, Dawson-Hughes B, Hu F, *et al.* 2011. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic beta cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the calcium and vitamin D for diabetes mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 94: 486–494.
- Murdoch D, Slow S, Chambers S, *et al.* 2012. Effect of vitamin D<sub>3</sub> supplementation on upper respiratory tract infections in healthy adults. *JAMA* 308: 1333–1339.
- Nemere I, Schwartz Z, Pedrosa H, *et al.* 1998. Identification of a membrane receptor for 1,25dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> which mediates rapid activation of protein kinase C. *J. Bone Miner. Res.* 13: 1353–1359.
- Nimer A, Mouch A. 2012. Vitamin D improves viral response in hepatitis C genotype 2–3 naïve patients. *World J. Gastroenterol.* 18: 800–805.
- Okazaki R, Sugimoto T, Kaji H, *et al.* 2011. Vitamin D insufficiency defined by serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone before and after oral vitamin D<sub>3</sub> supplementation load in Japanese patients. *J. Bone Miner. Metab.* 29: 103–110.
- Omenn GS, Goodman GE, Thomquist MD, *et al.* 1996. Effects of a combination of  $\beta$ -carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 334: 1150–1155.
- Opdenoordt S. 2010. Cholecalciferol loading dose guideline for vitamin D deficient adults. *Eur. J. Endocrinol.* 162: 805–810.
- Perez-Lopez F, Brincat M, Erel T, *et al.* 2012. EMAS position statement: vitamin D and postmenopausal health. *Maturitas* 71: 83–88.
- Pilz S, Iodice S, Zittermann A, *et al.* 2011. Vitamin D status and mortality risk in CKD: a meta-analysis of prospective studies. *Am. J. Kidney Dis.* 58: 374–382.
- Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E. 2009. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat. Rev. Cardiol.* 6: 621–630.
- Poel YHM, Hummel P, Lips P, *et al.* 2012. Vitamin D and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Int. Med.* 23: 465–469.
- Priemel M, von Domarus C, Klatte TO, *et al.* 2010. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J. Bone Miner. Res.* 25: 305–312.
- Ross C, Manson JE, Abrams S, *et al.* 2011. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96: 53–58.
- Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, *et al.* 2010. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 303: 1815–1822.
- Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, *et al.* 2006. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 83: 754–759.
- Schlingmann KP, Pirruccello JP, Do R, *et al.* 2011. Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *N. Engl. J. Med.* 365: 410–421.
- Soilu-Hänninen M, Aivo J, Lindstrom BM, *et al.* 2012. A randomised double-blind, placebo controlled trial with vitamin D<sub>3</sub> as an add on treatment to interferon beta-1b in patients with multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 83: 565–571.
- Tuohimaa P, Tenkanen L, Ahonen M, *et al.* 2004. Both high and low levels of blood vitamin D are associated with a higher prostate cancer risk: a longitudinal, nested case-control study in the Nordic countries. *Int. J. Cancer* 108: 104–110.
- Souberbielle JC, Courbebaisse M, Cormier C, *et al.* 2012. When should we measure vitamin D concentration in clinical practice? *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.* 243: 129–135.
- Souberbielle JC, Maury E, Friedlander G, Cormier C. 2010. Vitamin D and primary hyperparathyroidism (PHPT). *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 121: 199–203.
- Stolzenberg-Solomon RZ, Jacobs EJ, Arslan AA, *et al.* 2010. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer: cohort consortium vitamin D pooling project of rarer cancers. *Am. J. Epidemiol.* 172: 81–93.
- Urashima M, Segawa T, Okazaki M, *et al.* 2010. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am. J. Clin. Nutr.* 91: 1255–1260.
- Vernay M, Sponga M, Salanave B, *et al.* 2012. Statut en vitamine D de la population adulte en France: l'étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006–2007). *BEH*, 189–194.
- Vieth R. 2004. Why the optimal requirement for vitamin D<sub>3</sub> is probably much higher than what is officially recommended for adults. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 89: 575–579.
- Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. 2009. Effect of vitamin D on blood pressure a systematic review and meta-analysis. *J. Hypertens.* 27: 1948–1954.
- Zitterman A, Iodice S, Pilz S, *et al.* 2012. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 95: 91–100.