



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

 www.em-consulte.com



Mise au point

Analyse critique du déficit en vitamine D[☆]

Maurice Audran^{a,*}, Karine Briot^b

^a Inserm U 922, service de rhumatologie, pôle ostéoarticulaire, faculté de médecine et UNAM, CHU d'Angers, 4, rue Larrey, 49933 Angers cedex 9, France

^b Service de rhumatologie, hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 23 septembre 2009

Disponible sur Internet le 27 janvier 2010

Mots clés :

Vitamine D

Dosage 25-hydroxy-vitamine D

Effets osseux de la vitamine D

Effets extra-osseux

Recommandations de supplémentation en vitamine D

RÉSUMÉ

La vitamine D connaît aujourd'hui un regain d'intérêt, non seulement en raison de ses effets osseux intéressants dans la prévention des fractures ostéoporotiques que de ses effets extra-osseux protéiformes (réduction du risque de cancer, de maladies inflammatoires et même de taux de mortalité...) observés dans larges études observationnelles. La mesure du taux de la 25-hydroxy-vitamine D est aujourd'hui une méthode très fiable pour évaluer les réserves à l'échelon individuel. Néanmoins, des questions demeurent dans la pratique clinique quotidienne. Elles concernent les seuils considérés comme normaux ou plus exactement « souhaitables ». Le seuil de 75 nmol/l est actuellement proposé comme une référence en termes de bénéfice osseux, mais des taux supérieurs pourraient être nécessaires pour l'obtention de certains effets extra-osseux. La forme naturelle de la vitamine D est de loin la plus largement utilisée pour corriger une insuffisance (et les dérivés hydroxylés n'ont que des indications très limitées et spécifiques...), mais ses modalités de prescription restent débattues. Des interrogations persistent en effet quant à la forme à administrer (vitamine D2 ou D3 ?), quant au rythme de prescription (quotidienne ou plus espacée, voie orale ou injectable...). Une posologie minimale de 800 UI/j de vitamine D3 apparaît nécessaire « en entretien » pour protéger l'os; des doses plus fortes (100 000 à 200 000 UI tous les deux mois, pendant six mois par exemple) peuvent en revanche être requises pour corriger un déficit franc. Dans ces cas, un contrôle du taux de 25-hydroxy-vitamine D à quatre ou six mois permet de s'assurer de la correction de l'insuffisance et d'adapter la supplémentation ultérieure. Mais au-delà de ces considérations pratiques, le message actuel est de prendre en compte la fréquence du déficit en vitamine D, tant dans la population générale que plus spécifiquement chez les patient(e)s à risque d'ostéoporose, d'en vérifier l'intensité et de la corriger. Un apport quotidien minimal de 800 UI/j apparaît aujourd'hui comme un pré-requis utile et sûr en termes de santé publique.

© 2009 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

La vitamine D, qui n'est pas stricto sensu une vitamine, puisque sa synthèse est possible sous forme de vitamine D3 à partir du 7-déhydrocholestérol, connaît depuis peu un spectaculaire regain d'intérêt, en raison de ses effets osseux « classiques », mais également extra-osseux [1,2]. S'interroger sur les actions osseuses ou générales de la vitamine D c'est aussi essayer de caractériser les termes « carence » « insuffisance », « réplétion », et d'en donner une définition « opérationnelle ». C'est cette analyse critique que nous proposons dans cette revue, non exhaustive ! La vitamine D est délivrée soit sous forme d'ergocalciférol (d'origine végétale), transformé après les passages hépatique et rénal en 25hydroxy-vitamine D2 [25(OH) D2] puis en 1,25 dihydroxy-vitamine D2 [1,25(OH)₂ D2], soit sous forme de cholécalférol, transformé en 25(OH)D3, puis [1,25(OH)₂ D3] selon les mêmes

étapes [1,3,4]. Le cholécalférol, présent dans quelques aliments (foie de poisson...) est souvent proposé comme supplément pharmacologique, seul ou associé au calcium. Sa synthèse s'obtient aussi au soleil sous l'effet des UVB (290–315 nm) par transformation du 7-déhydrocholestérol en prévitamine D3 dans les couches profondes de l'épiderme [4,5].

1. Comment évaluer les réserves de l'organisme en vitamine D ?

Avant l'avènement des mesures biologiques, la clinique permettait de reconnaître les manifestations douloureuses, de fatigabilité musculaire, d'impotence, dues à une ostéomalacie carentielle. Ce diagnostic reste encore parfois ignoré, la symptomatologie étant attribuée à une polyarthrose, voire à la « sénescence ». Le dosage direct de la vitamine D a donc pris une importance considérable.

1.1. Le dosage direct de la 25(OH)D

Le taux de la 25(OH)D reflète les stocks en vitamine D. Quand on la dose, il faut s'assurer que le dosage reconnaisse les deux formes

[☆] Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais sa référence anglaise dans le même volume de *Joint Bone Spine* (doi: 10.1016/j.spin.2009.12.003).

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : MaAudran@chu-angers.fr (M. Audran).

circulantes, 25(OH)D₂ et 25(OH)D₃. Les valeurs de 25(OH)D sont exprimées en nmol/l (= 2,5 × ng/ml). Elles diminuent en hiver et les taux sont plus hauts en été [1,5,6]. Bien que la 1,25(OH)₂D soit la forme active de la vitamine D, il n'y a aucun intérêt à la mesurer en pratique. Le problème des références n'est pas réglé et ce pour plusieurs raisons. Il existe de grandes variations à l'échelon individuel, liées aux conditions d'environnement (exposition solaire, habitudes vestimentaires), au degré de pigmentation, à l'épaisseur de la peau, à l'âge [5], au poids (les sujets en surpoids ont un taux plus faible lié au stockage de la vitamine D dans le tissu adipeux) [1,2]. De plus, les mesures de 25(OH)D rapportées dans la littérature ont été obtenues selon des méthodes différentes, en l'absence de standardisation et cela a une influence sur la définition des normes ou définitions des seuils requis [6,7]. La comparaison de deux méthodes différentes de dosage montre des taux supérieurs de 86% avec l'une des techniques [8]. . . Le terme de « carence » est réservé aux taux de 25(OH)D inférieurs à 25 nmol/l ; entre 25 et 50 nmol/l, il était habituel de parler d'insuffisance [9], mais cette classification est actuellement discutée [1,2].

Quel que soit le seuil utilisé, toutes les études démontrent une forte prévalence de l'insuffisance en vitamine D et ce dans différentes populations. Aux États-Unis, près de 40% des femmes enceintes auraient une insuffisance en vitamine D [10]. Des états de carence ou d'insuffisance existent chez les enfants, les adolescents ou les adultes jeunes. Dans une étude nord-américaine [11], 42% des adolescents vivant en milieu urbain avaient un taux de 25(OH)D inférieur ou égal à 50 nmol/l, 24,1% un taux inférieur ou égal à 37,5 nmol/l et chez 4,6% d'entre eux, les valeurs mesurées étaient inférieures à 20 nmol/l. Chez 175 adolescents de la région parisienne, le taux de 25(OH)D était de 58,5 ± 18,0 nmol/l au sortir de l'été, de 20,6 ± 6,0 nmol/l à la fin de l'hiver ($p = 0,0001$) avec un taux de PTH en plateau pour des valeurs de 25(OH)D supérieures à 82 nmol/l [12]. Sur 1569 femmes françaises en bonne santé, 14% avaient un taux de 25(OH)D inférieur ou égal à 30 nmol/l [13]. Dans un dépistage de l'ostéoporose, 32% des femmes avaient un taux inférieur à 50 nmol/l et 72% un taux inférieur à 75 nmol/l [14]. Chez des femmes ostéoporotiques, le pourcentage de valeurs de 25(OH)D inférieur ou égal à 75 nmol/l était de 64% [15]. Pour une même valeur seuil, le pourcentage atteint même 97% chez des patientes hospitalisées pour fractures ostéoporotiques, 21% d'entre elles ayant même des taux inférieurs à 15 nmol/l [16]. Des observations similaires ont été faites en France chez des femmes ostéoporotiques ou ostéopéniques ; près de neuf sur dix d'entre elles ont un taux de 25(OH)D inférieur à 75 nmol/l, plus d'une sur deux un taux inférieur à 50 nmol/l [17]. Dans un essai thérapeutique international mené sous différentes latitudes, la fréquence de la carence ou de l'insuffisance en vitamine D est confirmée chez 7441 femmes ménopausées [18]. La prévalence globale de la carence, [25(OH)D < 25 nmol/l], est de 5,9% en hiver, de 3% en été ; en hiver, seulement 21,2% des femmes ont un taux supérieur à 75 nmol/l, le pourcentage étant de 27,5% en été. Dans les pays scandinaves, les taux sont plus élevés que dans d'autres pays européens en raison du recours fréquent aux suppléments multivitaminés (voire à l'huile de foie de morue chez les Islandais !) [19].

1.2. Évaluation indirecte selon les effets liés au manque de vitamine D

Pour évaluer la prévalence de l'insuffisance en vitamine D on peut s'intéresser à d'autres seuils que la mesure du taux de 25(OH)D : le seuil pour lequel il existe une hyperparathyroïdie (HPT), celui pour lequel on observe une augmentation du taux de PTH [13], celui pour lequel apparaissent des conséquences cliniques [1,2,20].

1.2.1. Vitamine D et absorption intestinale du calcium

La vitamine D joue un rôle important dans l'absorption intestinale du calcium ; l'un des principaux effets nocifs de sa carence est une altération de ce processus [21]. L'absorption du calcium, mesurée (de façon discutable) par l'aire sous la courbe de l'augmentation de la calcémie a été comparée chez deux groupes de sujets au printemps, selon leur taux de vitamine D ; dans le premier groupe, prétraité par 25(OH)D, le taux circulant du métabolite était de 86,5 ± 25 nmol/l ; dans le second, sans traitement préalable, il était de 50,2 ± 15 nmol/l, tous les sujets recevant 500 mg/j de calcium per os. Le « niveau d'absorption » est supérieur de 65% dans le groupe prétraité, les taux observés dans le second groupe étant pourtant considérés comme « normaux » ; les auteurs concluent que cette « normalité » dans les valeurs basses de 25(OH)D est insuffisante [22]. L'absorption du calcium ne varie que très peu quand le taux de vitamine D passe de 122 nmol/l en été sous l'effet de l'ensoleillement (équivalent à 2800 UI de vitamine D par jour) à 74 nmol/l en fin d'hiver [23]. À partir de ces données, il est estimé que l'efficacité de l'absorption s'accroît jusqu'à l'obtention d'un taux de 25(OH)D de 80 nmol/l, pour rester au-delà en plateau [21]. Des interrogations persistent toutefois quant à la relation entre taux de vitamine D et absorption calcique. On ne sait pas s'il existe une influence directe de la 25(OH)D sur l'absorption ; les variations de 25(OH)D ne s'accompagnent pas de variations significatives des concentrations de 1,25(OH)₂D et, dans l'ostéomalacie, l'absorption calcique peut être effondrée malgré des taux de 1,25(OH)₂D normaux, voire élevés [21]. Pour certains, le retentissement sur l'absorption du calcium n'existe que dans les cas de carence très sévère, quand il n'y a plus assez de substrat [25(OH)D] pour obtenir des taux suffisants de 1,25(OH)₂D, malgré la réaction parathyroïdienne secondaire [24].

1.2.2. Relations entre taux de 25(OH)D et effets osseux

On peut s'intéresser aussi au seuil requis pour que n'apparaissent pas d'effets osseux. En ce sens, l'HPT secondaire est considérée comme un témoin classique du manque en vitamine D. En France, chez 1569 sujets de 20 villes différentes, les taux de PTH restaient en plateau tant que les taux de vitamine D se situaient au-dessus de 78 nmol/l, mais augmentaient progressivement pour des valeurs inférieures à ce seuil [13]. Dans une population rurale nord-américaine, on observe aussi une relation inverse entre taux de PTH et de 25(OH)D, le point d'inflexion de l'augmentation de la PTH apparaissant pour un taux de 25(OH)D de 80 nmol/l [25]. Ce point d'inflexion dépend toutefois de la méthode statistique utilisée ; dans une étude, le plateau du taux de PTH n'est objectivé que pour des taux de 25(OH)D supérieurs à 100 à 120 nmol/l et peu de sujets disposent de telles réserves en vitamine D. . . [18].

1.2.3. Influence des apports en calcium

La relation entre le taux de 25(OH)D et celui de PTH semble conditionnée à l'échelon individuel par les apports en calcium [21]. Le calcium de l'alimentation influence le taux de PTH et à leur tour, les modifications de la PTH peuvent modifier le niveau de turnover des métabolites de la vitamine D [18,19]. De faibles apports calciques élèvent le taux de PTH et de 1,25(OH)₂D, et diminuent la demi vie de la 25(OH)D. La carence en calcium pourrait donc accentuer le déficit en vitamine D, des apports élevés exerçant au contraire une épargne en vitamine D. Dans une étude islandaise (944 adultes sains), le taux de PTH a été mesuré dans différents sous-groupes, selon l'âge, les apports calciques ou le taux 25(OH)D ; on retrouve la relation inverse entre taux de PTH et taux de 25(OH)D et, tant qu'il existe une réplétion en vitamine, l'apport calcique ne doit pas être nécessairement supérieur à 800 mg/j [19]. Une carence en magnésium, parfois observée en cas d'insuffisance en vitamine D, pourrait aussi influencer la réponse parathyroïdienne secondaire [26].

2. Effets sur la densité minérale osseuse [DMO]

Dans des études transversales, des valeurs basses de 25(OH)D sont associées à des valeurs diminuées de DMO, après ajustement pour l'âge, l'indice de masse corporelle et la prise de calcium. Dans la population de l'étude NHANES III ($n = 13\,432$), il existe une relation positive entre des taux élevés de vitamine D et la DMO [27]. Cette relation est significative pour un taux de vitamine D compris entre 22,5 et 94 nmol/ml, avant ou après 50 ans. Une corrélation positive entre taux de 25(OH)D et DMO est observée dans un essai thérapeutique pour un seuil de 50 nmol/l [18]. Les différences de modalités d'administration et/ou de doses compliquent l'interprétation des effets de la vitamine D sur la DMO. Dans une méta-analyse récente, l'apport en vitamine D entraîne une réduction faible de la perte osseuse, de 0,54 % à la hanche, de 1,19 % au rachis lombaire [28]. Isolément, la supplémentation en vitamine D est insuffisante pour prévenir avec efficacité et constance la perte osseuse en post-ménopause, dans l'ostéoporose ou lors d'une corticothérapie [2].

3. Effets sur les fractures

Dans une étude prospective chez 986 femmes âgées en moyenne de 75 ans, le risque relatif de fracture à trois ans est de 2,04 (IC 95 % : 1,04 à 4,04) chez les femmes qui ont un taux 25(OH) D inférieur à 50 nmol/l [29]. Dans l'étude Women's Health Initiative (WHI), le risque de fracture de hanche est accru chez les patientes ayant des taux bas de 25(OH)D [30]. À l'inverse, des données suggèrent l'intérêt d'une supplémentation en vitamine D dans la prévention des fractures. L'administration tous les quatre mois de 100 000 UI de vitamine D per os peut réduire le risque fracturaire ostéoporotique [31]. Une méta-analyse note l'effet favorable d'un apport quotidien de 700 UI de vitamine D, mais l'insuffisance d'effet de 400 UI/j [32] ; une autre confirme que l'apport quotidien de 800 UI de vitamine D et de 1200 mg de calcium réduit le risque de fracture de 24 %, une observance au traitement supérieure à 80 % étant n requise [28]. En revanche, dans 15 études sur l'ostéoporose, les résultats de la supplémentation sont jugés intéressants dans la prévention des chutes, moins dans celle des fractures [33].

4. Effets sur la fonction musculaire

La fonction musculaire diminue quand les taux de 25(OH)D sont abaissés, avec pour conséquence une augmentation du risque de chute [2]. Chez 4100 patients ambulatoires de plus de 60 ans de l'étude NHANES III, on note une réduction des capacités musculaires pour des taux sériques de vitamine D inférieurs à 100 nmol/l [34]. Chez des sujets de plus de 65 ans, chuteurs, dont les taux de 25(OH)D étaient inférieurs à 20 nmol/l, l'injection de 600 000 UI de vitamine D, comparée à un placebo, améliore les tests d'équilibre et le temps de réaction, mais est sans effet sur la force musculaire [35]. Une méta-analyse de six études (1 237 patientes) montre que la vitamine D diminue de 22 % le risque de chute chez des patientes ambulatoires ou vivant en institution [36].

5. Autres actions

La vitamine D exerce bien d'autres actions [1,2]. Nous ne prendrons que deux exemples, en soulignant :

- que la démonstration du lien repose essentiellement sur des données épidémiologiques ;
- que les taux de 25(OH)D requis sont vraisemblablement plus élevés que pour la prévention osseuse ;

- qu'en tout état de cause des études interventionnelles contrôlées sont attendues avec impatience !

5.1. Vitamine D et sclérose en plaques

Chez sept millions de sujets, un taux de 25(OH)D supérieur ou égal à 99,1 nmol/l est lié à une réduction de 62 % du risque de sclérose en plaques (SEP) [37]. Un apport de 400 UI/j de vitamine D réduit de 41 % le risque de développer une SEP [38].

5.2. Vitamine D et risque de cancer

Des données observationnelles (30 études dans le cancer du colon, 13 dans le cancer du sein, 26 dans le cancer de la prostate) suggèrent un effet protecteur de la vitamine D [1,39]. Le suivi pendant huit ans d'une cohorte de 25 620 volontaires montre qu'un taux de vitamine D supérieur à 50 nmol/l est associé à une diminution du risque de cancer colorectal [40] et, dans une méta-analyse le seuil de 25(OH)D pour lequel on observe une réduction de 50 % de ce risque est de 82,5 nmol/l [41]. Le taux faisant apparaître une réduction similaire du risque de cancer du sein est plus haut, 130 nmol/l, impliquant une prise de 4 000 UI/j de vitamine D ! [42]. Au-delà des données expérimentales et épidémiologiques, des études interventionnelles randomisées sont indispensables pour confirmer les bénéfices de la vitamine D dans la prévention des cancers [2].

5.3. Autres relations

Des liens significatifs pourraient aussi exister entre apport de vitamine D et réduction de la mortalité, du risque d'infections, de maladies inflammatoires, de diabète, de maladies cardiovasculaires, d'arthrose [2]. . .

6. Quelle supplémentation ?

Les effets de la vitamine D, les conséquences de l'insuffisance ou de la carence conduisent à proposer des mesures préventives, sans qu'il y ait de consensus quant aux modalités de cette prévention [1,2,20,28,43].

6.1. L'exposition au soleil. Les apports alimentaires

L'exposition aux UVB est une façon simple d'augmenter la synthèse de la 25(OH)D qui n'expose pas à un risque d'intoxication, l'excès de vitamine D3 et de prévitamine D3 étant transformé en métabolites inactifs [5]. Une exposition au soleil, bras et jambes, cinq à 30 minutes, deux fois par semaine, entre 10 et 15 H au printemps, été et automne, accroît significativement le taux de 25(OH)D [1,44]. Une dose érythémateuse minimale corps entier apporte en un jour, 20 000 UI de vitamine D [1]. L'utilisation de lampes UV a été proposée [1,5]. Toutefois, la synthèse cutanée est influencée par la saison, la latitude, l'horaire d'exposition, l'âge (à 70 ans, on produit quatre fois moins de vitamine D qu'à 20 ans) [44]. La pigmentation de la peau réduit aussi la synthèse de vitamine D sous l'effet des UVB et équivaut à un écran solaire de protection 15 [45]. La limite de cette recommandation est le risque accru de mélanome. On lit toutefois dans une analyse médico-économique que le poids de l'insuffisance en vitamine D aux États-Unis serait chaque année de 40 à 53 milliards de dollars, « les conséquences économiques de l'excès d'irradiation aux UVB ne représentant que cinq à sept milliards de dollars » ! [18]. . .

6.2. La supplémentation pharmacologique

6.2.1. Vitamine D2 ou D3 ?

Certains auteurs jugent la vitamine D3 plus efficace que la vitamine D2 pour obtenir un taux suffisant de 25(OH)D [46,47]. Cette observation n'est pas retrouvée dans d'autres travaux [48].

6.2.2. Les modalités d'administration.

On a comparé pendant quatre mois la prise de 600 UI/j de vitamine D3, de 4200 UI par semaine et de 18000 UI par mois ; à partir de valeurs basales de 25(OH)D de $25 \pm 10,9$ nmol/l, le gain est de 69,9 nmol/l avec la forme quotidienne, de 67,2 nmol/l avec la forme hebdomadaire, de 53,1 nmol/l avec l'administration mensuelle ($p < 0,001$) [49]. D'autres auteurs ne relèvent aucune différence dans la variation des taux de 25(OH)D chez des femmes de 80 ans recevant après le traitement chirurgical d'une fracture de hanche, soit 1500 UI/j de vitamine D3, soit 10 500 par semaine, soit 45 000 IU toutes les quatre semaines ; dans les trois groupes, à deux mois, les gains de 25(OH)D sont similaires, respectivement, de $33,2 \pm 8,5$; $29,2 \pm 8,9$; $37,1 \pm 10,3$ nmol/l [50]. Une dose de 100 000 UI de cholécalférol est considérée comme simple et sûre pour accroître les taux de 25(OH)D, l'intervalle recommandé entre les prises devant être égal ou inférieur à deux mois [51]. Les apports permettant d'atteindre ou de maintenir un taux donné de 25(OH)D n'étant pas bien définis [52], la prescription de cholécalférol à des doses de 25 µg/j (soit 1000 UI/j), 125 µg et 250 µg a été testée en hiver chez 67 hommes, pendant 20 semaines. Les auteurs observent un gain de 0,70 nmol/l du taux de 25(OH)D par microgramme additionnel de cholécalférol. En estimant que ces sujets avaient en automne, avant l'étude, des apports d'environ 500 UI/j et que la dose requise pour maintenir un taux stable de 25(OH)D est d'environ 3800 UI/j, les auteurs concluent, qu'en l'absence de synthèse cutanée substantielle, les apports recommandés en vitamine D sont insuffisants. Six experts avaient estimé qu'un taux de vitamine D de 50 à 80 nmol/l était requis pour la prévention des fractures, cinq d'entre eux privilégiant des valeurs minimales comprises de 70 à 80 nmol/l [53]. Ce niveau optimal reste débattu selon la nature de la prévention attendue. Certes, un taux de 25(OH)D de 25 nmol/l apparaît suffisant pour éviter une ostéomalacie [18] ; mais il est insuffisant pour des bénéfices plus larges. Les recommandations officielles des organismes de santé publique apparaissent trop faibles... Aujourd'hui, le taux minimal acceptable de 25(OH)D de 50 nmol/l impose des apports vitaminiques plus conséquents [9,53,54]. En l'absence d'exposition solaire ou UVB, 1000 UI/j de vitamine D sont ainsi requis pour atteindre un taux de 25(OH)D entre 75 et 125 nmol/l [55]. Lors d'une table ronde sur ce sujet, la valeur moyenne recommandée chez l'adulte sain était de 871 UI (400 à 2000 UI/j), avec pour but d'atteindre un taux de 72 nmol/l ; dans l'ostéoporose, l'apport moyen conseillé était de 1068 UI/j, avec pour but l'obtention d'un taux de 75 nmol/l [54]. Ce sont ces taux de 75 nmol/l à 100 nmol/l qui semblent les plus à même d'améliorer la fonction musculaire et de réduire le risque de chute et de fracture, avec des apports réguliers de vitamine D3 d'au moins 800 UI/j à 1000 UI/j [2,56]).

Quand le taux initial mesuré est très faible, inférieur à 25 ou 50 nmol/l, la prescription de 100 000 UI tous les mois pendant trois mois est utile ; le rythme proposé tous les quatre mois est trop long [56], l'administration intermittente tous les deux mois paraissant plus à même de maintenir les taux de 25(OH)D au taux optimal de 75 nmol/l ou plus [51]. Chez les sujets âgés ou en surpoids, des quantités plus importantes peuvent être nécessaires pour obtenir un taux suffisant de 25(OH)D [1,2,57]. Le gain de 25(OH)D est inversement proportionnel à la valeur basale : un apport de 400 UI augmente en moyenne le taux de 12 nmol chez des patients carencés ; si le taux est de 70 nmol/l, le gain ne sera plus que de 7 nmol

[52,58]. Il peut être intéressant de mesurer le taux de 25(OH)D trois à six mois après le début d'une supplémentation en vitamine D pour vérifier que l'objectif de correction de la carence ou de l'insuffisance est bien atteint... ou qu'on ne l'a pas dépassé ! L'association d'une supplémentation calcique est conseillée par certains lors du traitement de l'ostéoporose [59] ; d'autres estiment en revanche que le plus important est la correction de l'insuffisance en vitamine D et que des apports en calcium supérieurs à 800 mg ne sont pas nécessaires quand les réserves en vitamine D sont assurées [1,2].

7. L'intoxication par la vitamine D

Rare, elle est le plus souvent décrite pour des taux de 25(OH)D supérieurs à 374 nmol/l. Une administration de 10 000 UI/j de vitamine D3 pendant cinq ans n'a pas occasionné d'effets indésirables [31,52] et cette dose est considérée comme la limite supérieure de sécurité [60].

Nous avons aujourd'hui des arguments solides établissant les effets généraux nocifs d'une carence ou d'une insuffisance en vitamine D. Le retentissement sur l'os se traduit de façon extrême par un rachitisme ou une ostéomalacie, mais bien plus souvent par une élévation de la sécrétion de PTH [avec une corrélation inverse entre les taux de 25(OH)D et de PTH] et un remodelage osseux accru. Des arguments directs établissent un lien entre la carence en vitamine D et la perte osseuse et la prévention, partielle, de cette dernière par une équilibration des apports en vitamine D. Un taux minimal de 50 à 75 nmol/l est alors requis, avec des doses d'entretien minimales de 800 à 1000 UI/j, le recours à des posologies plus fortes (100 000 à 300 000 UI dans les premiers mois pouvant être nécessaire en cas d'insuffisance marquée). Des études épidémiologiques suggèrent une association entre le statut vitaminique D et la survenue de diverses maladies, dont des cancers ou des maladies inflammatoires. Les taux nécessaires pour qu'apparaissent ces bénéfices pourraient être plus hauts ; des études interventionnelles sont nécessaires pour conforter cette approche.

Conflits d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

Références

- [1] Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266–81.
- [2] Briot K, Audran M, Cortet B, et al. Vitamin D: skeletal and extra skeletal effects; recommendations for good practice. *Presse Med* 2009;38(1):43–54.
- [3] Audran M, Gross M, Kumar R. The physiology of the vitamin D endocrine system. *Semin Nephrol* 1986;6(1):4–20.
- [4] Audran M, Kumar R. The physiology and pathophysiology of vitamin D. *Mayo Clin Proc* 1985;60(12):851–66.
- [5] Holick MF, Chen TC, Lu Z, et al. Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. *J Bone Miner Res* 2007;22(Suppl 2):V28–33.
- [6] Renier JC, Bernat M, Rebel A, et al. Study of circulating 25 hydroxy-vitamin D. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1976;43(7–9):481–9.
- [7] Binkley MC, Krueger D, Cowgill CS, et al. Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: a call for standardization. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(7):3152–7.
- [8] Lips P, Chapuy MC, Dawson-Hughes B, et al. An international comparison of serum 25-hydroxy-vitamin D measurements. *Osteoporos Int* 1999;9(5):394–7.
- [9] Lips P. Which circulating level of 25-hydroxy-vitamin D is appropriate? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89–90(1–5):611–4.
- [10] Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *J Nutr* 2007;137(2):447–52.
- [11] Gordon CM, DePeters KC, Feldman HA, et al. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158(6):531–7.
- [12] Guilleminot J, Taupin P, Le HT, et al. Vitamin D status during puberty in French healthy male adolescents. *Osteoporos Int* 1999;10(3):222–5.
- [13] Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997;7(5):439–43.
- [14] Guardia G, Parikh N, Eskridge T, et al. Prevalence of vitamin D depletion among subjects seeking advice on osteoporosis: a five-year cross-sectional study with public health implications. *Osteoporos Int* 2008;19(1):13–9.

- [15] Lips P, Hosking D, Lippuner K, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med* 2006;260(3):245–54.
- [16] Simonelli C, Weiss TW, Morancey J, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy in a minimal trauma fracture population. *Curr Med Res Opin* 2005;21(7):1069–74.
- [17] De Cock C, Bruyere O, Collette J, et al. Vitamin D inadequacy in French osteoporotic and osteopenic women. *Joint Bone Spine* 2008;75(5):567–72.
- [18] Kuchuk NO, van Schoor NM, Pluijm SM, et al. Vitamin D Status, Parathyroid Function, Bone Turnover and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Osteoporosis in Global Perspective. *J Bone Miner Res* 2008.
- [19] Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, et al. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA* 2005;294(18):2336–41.
- [20] Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxy-vitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84(1):18–28.
- [21] Heaney RP. Vitamin D. endocrine physiology. *J Bone Miner Res* 2007;22(Suppl 2):V25–7.
- [22] Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, et al. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxy-vitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003;22(2):142–6.
- [23] Barger-Lux MJ, Heaney RP. Effects of above average summer sun exposure on serum 25-hydroxy-vitamin D and calcium absorption. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(11):4952–6.
- [24] Need AG, O'Loughlin PD, Morris HA, et al. Vitamin D metabolites and calcium absorption in severe vitamin D deficiency. *J Bone Miner Res* 2008;23(11):1859–63.
- [25] Lappe JM, Davies KM, Travers-Gustafson D, et al. Vitamin D status in a rural postmenopausal female population. *J Am Coll Nutr* 2006;25(5):395–402.
- [26] Sahota O, Mundeley MK, San P, et al. Vitamin D insufficiency and the blunted PTH response in established osteoporosis: the role of magnesium deficiency. *Osteoporos Int* 2006;17(7):1013–21.
- [27] Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, et al. Positive association between 25-hydroxy-vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med* 2004;116(9):634–9.
- [28] Tang BM, Eslick GD, Nowson C, et al. 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* 2007;370(9588):657–66.
- [29] Gerdhem P, Ringsberg KA, Obrant KJ, et al. Association between 25-hydroxy-vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA study of elderly women. *Osteoporos Int* 2005;16(11):1425–31.
- [30] Cauley JA, Lacroix AZ, Wu L, et al. Serum 25-hydroxy-vitamin D concentrations and risk for hip fractures. *Ann Intern Med* 2008;149(4):242–50.
- [31] Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003;326(7387):469.
- [32] Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293(18):2257–64.
- [33] Cranney A, Weiler HA, O'Donnell S, et al. Summary of evidence-based review on vitamin D efficacy and safety in relation to bone health. *Am J Clin Nutr* 2008;88(2):513S–9S.
- [34] Bischoff-Ferrari HA, Rees JR, Grau MV, et al. Effect of calcium supplementation on fracture risk: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2008;87(6):1945–51.
- [35] Dhesi JK, Jackson SH, Bearne LM, et al. Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall. *Age Ageing* 2004;33(6):589–95.
- [36] Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004;291(16):1999–2006.
- [37] Munger KL, Levin LI, Hollis BW, et al. Serum 25-hydroxy-vitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006;296(23):2832–8.
- [38] Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004;62(1):60–5.
- [39] Garland CF, Garland FC, Gorham ED, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* 2006;96(2):252–61.
- [40] Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, et al. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(9):1502–8.
- [41] Gorham ED, Garland CF, Garland FC, et al. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *Am J Prev Med* 2007;32(3):210–6.
- [42] Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, et al. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103(3–5):708–11.
- [43] Cashman KD, Hill TR, Lucey AJ, et al. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in healthy adults. *Am J Clin Nutr* 2008;88(6):1535–42.
- [44] Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81(3):353–73.
- [45] Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, et al. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *Lancet* 1982;1(8263):74–6.
- [46] Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(11):5387–91.
- [47] Romagnoli E, Mascia ML, Cipriani C, et al. Short and long-term variations in serum calciotropic hormones after a single very large dose of ergocalciferol (vitamin D2) or cholecalciferol (vitamin D3) in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(8):3015–20.
- [48] Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, et al. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxy-vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(3):677–81.
- [49] Chel V, Wijnhoven HA, Smit JH, et al. Efficacy of different doses and time intervals of oral vitamin D supplementation with or without calcium in elderly nursing home residents. *Osteoporos Int* 2008;19(5):663–71.
- [50] Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T, et al. Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D3 in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(9):3430–5.
- [51] Ilahi M, Armas LA, Heaney RP. Pharmacokinetics of a single, large dose of cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2008;87(3):688–91.
- [52] Heaney RP, Davies KM, Chen TC, et al. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003;77(1):204–10.
- [53] Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16(7):713–6.
- [54] Roux C, Bischoff-Ferrari HA, Papapoulos SE, et al. New insights into the role of vitamin D and calcium in osteoporosis management: an expert roundtable discussion. *Curr Med Res Opin* 2008;24(5):1363–70.
- [55] Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev* 2005;10(2):94–111.
- [56] Bischoff-Ferrari HA. How to select the doses of vitamin D in the management of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2007;18(4):401–7.
- [57] Heaney RP. Vitamin D depletion and effective calcium absorption. *J Bone Miner Res* 2003;18(7):1342, author reply 1343.
- [58] Vieth R, Ladak Y, Walfish PG. Age-related changes in the 25-hydroxy-vitamin D versus parathyroid hormone relationship suggest a different reason why older adults require more vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(1):185–91.
- [59] Boonen S, Rizzoli R, Meunier PJ, et al. The need for clinical guidance in the use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis: a consensus report. *Osteoporos Int* 2004;15(7):511–9.
- [60] Hathcock JN, Shao A, Vieth R, et al. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007;85(1):6–18.