

Vitamine D et aspects pratiques:

- Quels dosages?**
- Pour qui?**
- Quelle supplémentation?**

Dr Etienne Cavalier
Département de Chimie Médicale
Université de Liège, CHU Sart-Tilman.

La vitamine D n'est pas une simple vitamine mais une prohormone. En effet, la peau peut la synthétiser à partir du 7-déhydrocholesterol sous l'effet de certains rayonnements UVB (dont la longueur d'onde est comprise entre 290 et 315 nm)¹. En situation d'exposition intense à un ensoleillement important, l'excès de prévitamine D3 formé est transformé en composé inactif et il n'y a pas d'intoxication à la vitamine D suite à une exposition trop forte au soleil. La vitamine D existe sous deux formes, la vitamine D3 (cholécalciférol) qui est la molécule synthétisée par la peau sous l'influence des UVB ou retrouvée dans les rares sources alimentaires animales (poissons gras en particulier), et la vitamine D2 (ergocalciférol) qui est la vitamine D des plantes. Parmi les spécialités médicamenteuses, certaines sont de la vitamine D2 et d'autres sont de la vitamine D3. Qu'elle soit synthétisée par la peau ou apportée par l'alimentation ou la supplémentation, la vitamine D (D2 ou D3) est transportée dans le sang par une protéine porteuse, la « vitamin D binding protein » (DBP), jusqu'au foie où elle est hydroxylée sur le carbone 25 pour former la 25 hydroxy-vitamine D (25OHD). Cette hydroxylation n'est pas régulée, c'est-à-dire que plus la quantité de vitamine D synthétisée ou ingérée est importante, plus la quantité de 25OHD formée est grande. La 25OHD circule dans le sang avec une demi-vie de l'ordre de 3-4 semaines. Elle entre dans les cellules du tubule proximal rénal et est hydroxylée sur le carbone 1 pour former la 1,25 dihydroxy vitamine D [1,25(OH)2D] ou calcitriol grâce à une enzyme, la 1-alpha hydroxylase. Cette hydroxylation rénale est étroitement régulée et est stimulée principalement par la PTH, par une hypophosphatémie ou de faibles apports alimentaires en calcium, et est inhibée par le FGF 23 et une hyperphosphatémie¹. La 1,25(OH)2D est le métabolite actif de la vitamine D, et sa demi-vie dans le sérum est de 4 heures environ mais c'est la 25OHD, représentant le stock de vitamine D de l'organisme, qui doit être dosée pour savoir si un patient a ou non une insuffisance en vitamine D². Cependant, de nombreux experts ont montré que les valeurs de référence de 25OHD sont inadaptées (trop basses) et que les supplémentations recommandées sont insuffisantes²⁻⁵, ce qui a amené une nouvelle approche pour l'établissement de ces valeurs de référence. En effet, voici les différentes approches utilisées pour définir les concentrations de 25OHD associées à un statut vitaminique D optimal et par conséquent pour définir l'insuffisance en vitamine D. On peut les séparer en plusieurs catégories :

- 1- Etude de la relation entre les concentrations sériques de 25OHD et de PTH (ou entre les variations des concentrations de PTH et celles des concentrations de 25OHD) dans des populations apparemment en bonne santé. Il s'agit ici de définir la concentration de 25OHD au-dessous de laquelle il peut exister une hyperparathyroïdie secondaire.
- 2- Evaluation des concentrations de 25OHD pour lesquelles l'absorption intestinale du calcium est optimale.
- 3- Etude de la relation entre les concentrations de 25OHD et la fréquence de certaines maladies.
- 4- l'étude des concentrations moyennes de 25OHD atteintes (quand on les a !) dans les études d'intervention qui ont montré des effets positifs de la vitamine D sur la réduction du risque de fractures, la réduction du risque de chutes, la réduction du risque de cancer, la réduction du risque de chute des dents et la réduction de la pression artérielle.

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

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

- 1) L'insuffisance en vitamine D est très fréquente : A des latitudes >40° (l'Europe par exemple) et suivant les populations testées et la période de l'année, 50 à presque 100% des individus ne recevant pas de supplémentation ont une concentration sérique de 25OHD <30 ng/mL^{7,8}. Parmi 1569 adultes français en bonne santé, près de 15% présentaient des valeurs de vitamine D sérique inférieures au seuil de 30

nmol/l (12 ng/ml)⁷. L'étude DHEAge, réalisée en France, a relevé un taux de 25(OH)D inférieur à 30 nmol/l chez 59,6% des sujets hommes et femmes, âgés de 60 à 79 ans⁹

- 2) Malgré leur récente révision par l'Institute of Medicine, les apports nutritionnels conseillés (ANC) pour la vitamine D (600 U/J pour les sujets de moins de 70 ans et 800 U/J pour ceux de plus de 70 ans) sont insuffisants pour atteindre cette cible minimale de 30 ng/mL de 25OHD et il faut donc envisager des doses plus importantes. En effet, ces doses sont établies pour un taux optima de 20 ng/mL. Il est légitime alors de se poser la question d'un éventuel surdosage. La vitamine D est en effet potentiellement toxique. Un excès de vitamine D a pour conséquence une augmentation de l'absorption intestinale du calcium. La tendance hypercalcémique qui en résulte freine la sécrétion de PTH ce qui augmentera la calciurie avec des risques rénaux potentiels (lithiase, néphrocalcinoze). L'étape suivante sera caractérisée par une hypercalcémie, parfois très sévère, surtout si la fonction rénale est altérée. Cette situation est en fait très rare. Les différentes revues de la littérature concernant les cas d'intoxications à la vitamine D n'ont jamais montré de signes d'intoxication pour des concentrations e2 25OHD <150 ng/mL. Plusieurs études ont par ailleurs démontré que des doses journalières de vitamine D largement supérieures aux ANC (plus de 4000 UI/J) sont sans conséquence sur la calciurie ou la calcémie^{10;11}. Cependant, une étude récemment publiée a montré un risque plus important de chutes, surtout au premier trimestre, chez des patientes âgées ayant reçu une dose massive (500.000 UI en une prise) de vitamine D, par rapport au placebo¹².

Les valeurs de référence de la 25OHD doivent donc définir le statut vitaminique D optimal. Dans nos laboratoires, nous les appelons valeurs « souhaitables ». Elles sont de 30 à 80 ng/mL (soit 75 à 200 nmol/L). La limite supérieure a été choisie arbitrairement pour être suffisamment éloignée de la zone de toxicité potentielle. Etant attentif à la littérature scientifique (abondante), nous n'excluons pas que ces valeurs souhaitables puissent « évoluer » en fonction des données publiées. Par ailleurs, nous n'indiquons (surtout) pas sur nos feuilles de résultats les valeurs retrouvées dans une population apparemment en bonne santé car cela peut être très perturbant pour le clinicien prescripteur.

Une supplémentation en vitamine D peut se faire sur une base quotidienne, hebdomadaire ou mensuelle. Elle s'effectue en fonction des taux de départ observés chez le patient. Si la 25OHD est <20 ng/mL, on partira d'une dose de charge de 100.000 IU et puis 25.000 UI par semaine ou 100.000 UI par mois pour arriver à une dose totale de 400.000 UI. Si les taux de départ sont <30 ng/mL, la dose de charge reste la même, mais la dose totale sera de 200.000 UI. Ensuite, les taux doivent être maintenus au-dessus de 30 ng/mL avec des doses quotidiennes de 800 à 2000 UI/jour (ou équivalent mensuel). Si possible, il faut préférer la vitamine D3 à la vitamine D2 comme moyen de supplémentation. Le contrôle des taux peut raisonnablement s'envisager après 3 mois, avant la prise de la dose. Ensuite, un contrôle annuel afin de vérifier la bonne compliance du patient peut s'envisager.

REFERENCES

1. Holick MF: Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357:266-281, 2007
2. Heaney RP: Vitamin D: how much do we need, and how much is too much? *Osteoporos Int* 11:553-555, 2000
3. Holick MF: Too little vitamin D in premenopausal women: why should we care? *Am J Clin Nutr* 76:3-4, 2002
4. Hollis BW: Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr* 135:317-322, 2005
5. Zittermann A: Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 89:552-572, 2003
6. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF et al: Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 16:713-716, 2005
7. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M et al: Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 7:439-443, 1997

8. Lips P, Duong T, Oleksik A et al: A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1212-1221, 2001
9. Souberbielle JC, Cormier C, Kindermans C et al: Vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 86:3086-3090, 2001
10. Heaney RP, Davies KM, Chen TC et al: Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 77:204-210, 2003
11. Vieth R, Chan PC, MacFarlane GD: Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level. *Am J Clin Nutr* 73:288-294, 2001
12. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ et al: Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 303:1815-1822, 2010