



# La vitamine D en 2012

F Despert

CHU Clocheville  
Tours

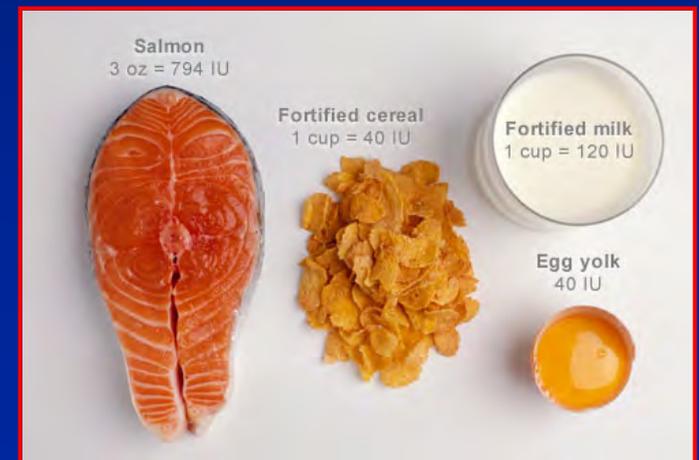
Collège de Gynécologie CVL





# La vitamine D : ses actions, anciennes et nouvellement connues...

Collège de Gynécologie CVL



# Vitamine D

Fausse vitamine ... Vraie pré-pro-hormone!

Sources :

- La peau sous l'action des UVB = 10 000 U pour 30 mn d'exposition l'été
- L'alimentation : Huile de foie de morue = 20 000 UI / 100 ml

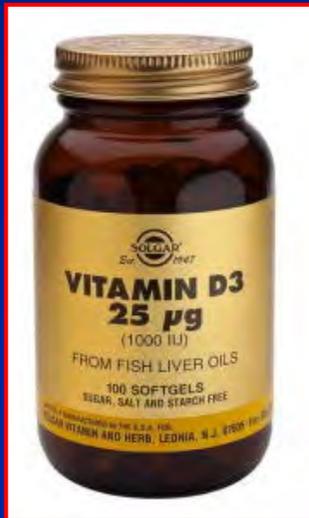
Saumon, hareng, thon = 750 UI / 100 ml

Sardines à l'huile = 300 UI/ 100g

Sole, brochet, jaune d'œuf = 80 UI / 100g

Lait maternisé = 25 à 75 UI/100 ml

Lait de femme = 8 UI/100 ml



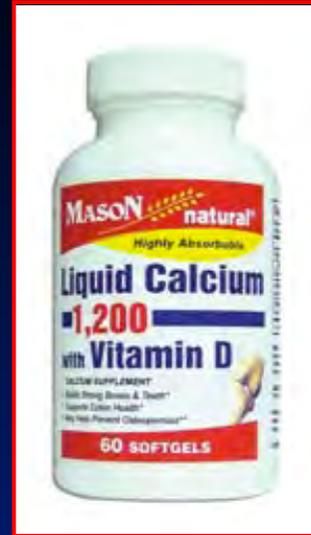
# Vitamine D

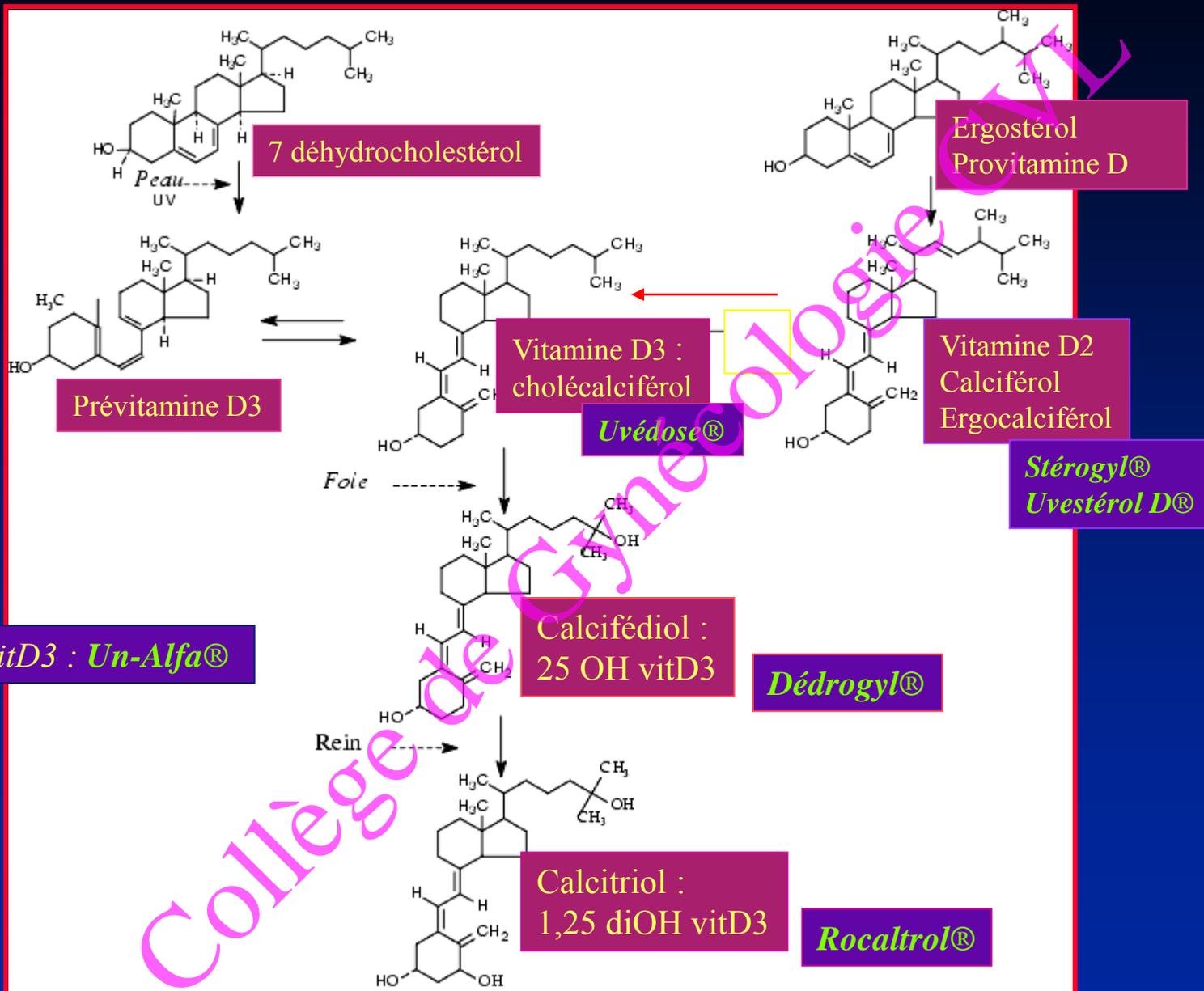
- Deux types de vitamine D

- Vit D2**, ergocalciférol, d'origine végétale : production par irradiation des levures par UVB

- Vit D3**, cholécalciférol, synthétisée par la peau ou d'origine animale : extraite de la lanoline de la laine de mouton.

- Efficacité équivalente, mais pharmacocinétique différente.
- Stockage dans le tissu adipeux, mais risque de séquestration chez l'obèse.
- Efficacité après deux hydroxylations , hépatique en **25** et rénale en **1**, produisant la forme active, la **1-25 (OH)<sub>2</sub> D**.





# Vitamine D et métabolites

- La 25 OH D

- Sa valeur renseigne sur le statut vitaminique D, du fait de sa durée de demi-vie = 3 à 4 semaines
- Quelle est sa valeur optimum?

Dans les études dites **“interventionnelles”** : comparaison du taux de **25 OH D** de populations supplémentées ou non :

- disparition du risque de rachitisme et de l'ostéomalacie > 10 ng/ml
- réduction du risque de fractures périphériques > 30 ng/ml
- réduction du risque de chutes > 24 ng/ml
- réduction du risque de cancer pour 38,4 ng /ml
- réduction de la PA de 6mm pour 26 ng/ml

- La 1-25 (OH)<sub>2</sub> D

- Métabolite actif de durée de vie très courte, 4 à 6 heures
- Elle est synthétisée par l'action sur la 25 OH D de la 1 $\alpha$  hydroxylase rénale, elle-même régulée par la PTH, l'hypophosphorémie et le FGF23.
- **Ne renseigne pas sur le statut vitaminique d'un sujet +++**
- Valeurs de 80  $\pm$  20 pg/ml dans l'enfance

# Vitamine D

## Comment interpréter les valeurs de 25 OH D ?

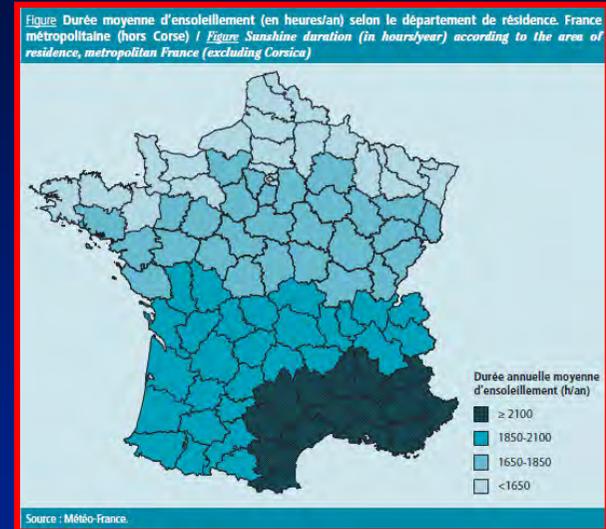
(Société américaine d'endocrinologie)

- Déficit profond < 10 ng/ml
- Déficit modéré 10 à 20 ng/ml
- Insuffisance 20 à 30 ng/ml

(1 ng = 2,5 nmol)

## Statut vitaminique en France

- Etude de 1587 adultes (BEH 2012) : 80% < 30 ng/ml, 45% < 20 mg/ml et 5% < 10 ng/ml
- Variations entre hiver et été : juin-sept : 27 ng/ml contre 19 ng/ml en fév-mai
  - Valeurs 10 à 20 ng/ml : 25% en juin et 56% en fév-mai
  - Valeurs < 10 ng/ml : 1,3% en juin et 8,2% en fév-mai



# Vitamine D

## Effets osseux adulte

La carence en vitamine D est à l'origine de l'**ostéomalacie** : insuffisance de minéralisation d'une matrice osseuse normale par carence en absorption de calcium et de phosphore secondaire à la carence en vit D, ou à d'autres mécanismes.

L'**ostéoporose** : réalise une perte osseuse du fait d'une modification du remodelage osseux lié à l'âge et à divers facteurs pouvant accélérer le processus.

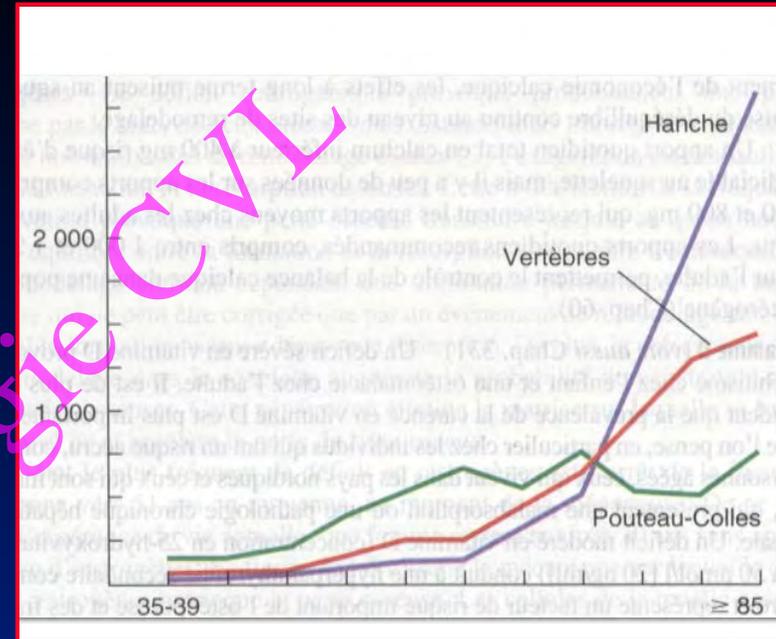
### Méta-analyse de diverses séries interventionnelles.

**Méta-analyse 2005** (Bischoff-Ferrari *J Am Med Assoc* 2005;293 : 2257-64)

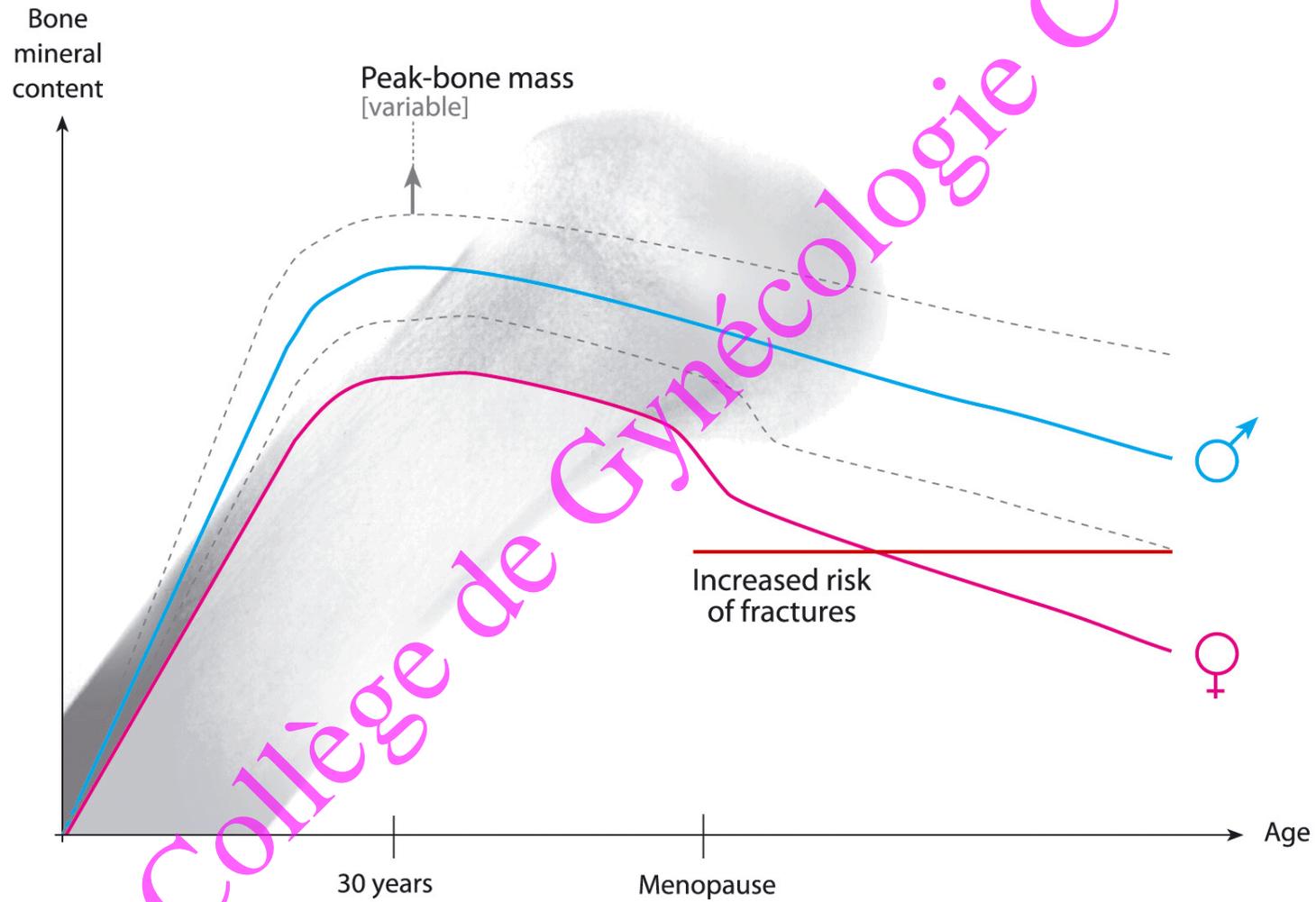
Réduction du risque relatif de fracture avec Vit D 750 UI/j. Pas d'effet à la dose de 400UI/j

**Méta-analyse 2007** (Tang : *Lancet* 2007; 370: 657-66)

Efficacité de Vit D à la dose de 800 UI/j en particulier après 70 ans en particulier si associé à 1200 mg de Calcium /j



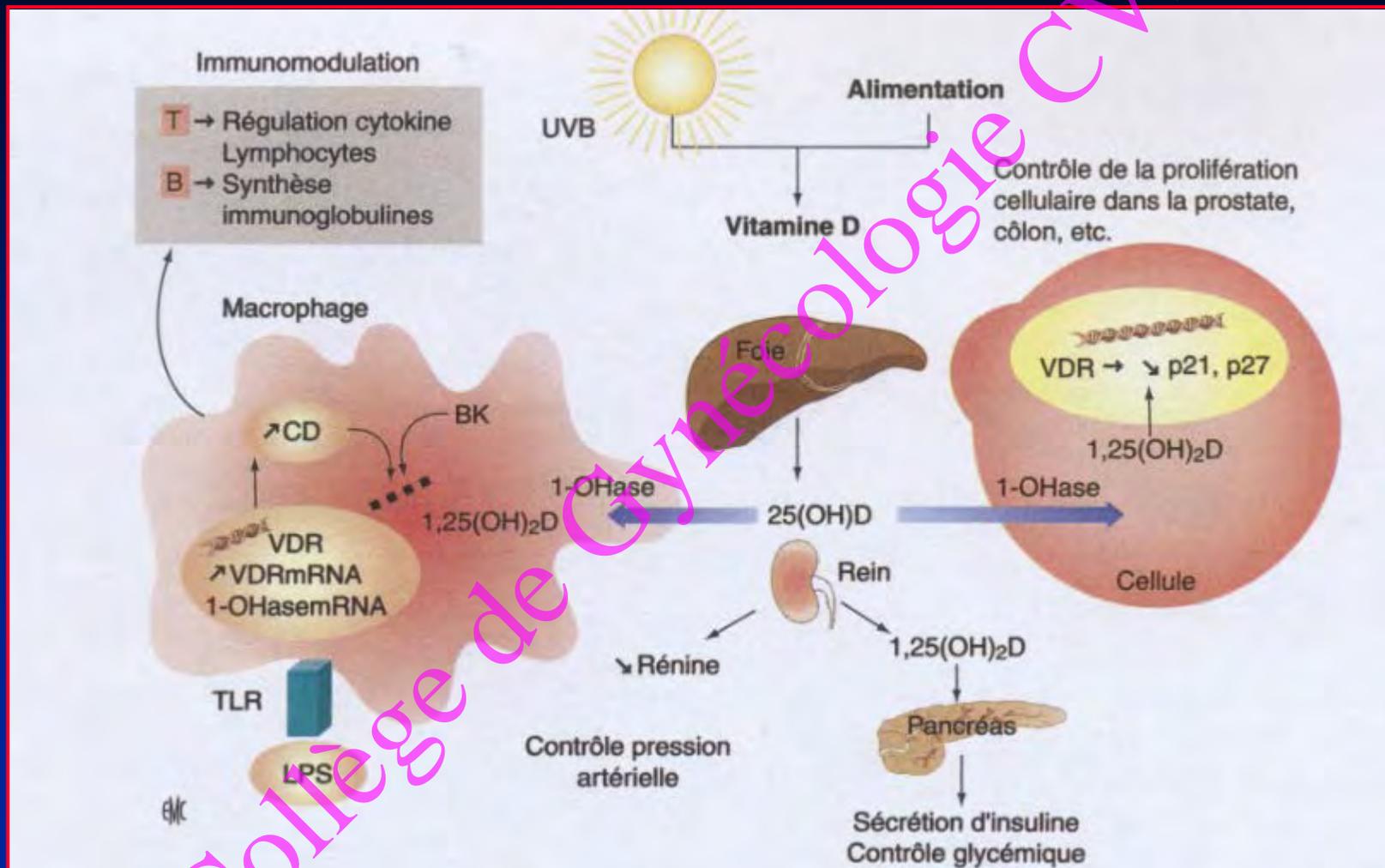
## Increase and decrease in bone mass with age



# Vitamine D : effets non osseux

Collège de Gynécologie CVL

# Actions non calcémiques ou squelettiques de la Vitamine D



# Vitamine D

## Effets non osseux

### Vit D et fonction neuro-musculaire

- Au cours du rachitisme : douleurs et faiblesse musculaire. Pneumopathie rachitique.
- Chez les sujets âgés : parallèle entre sarcopénie et ↓25 OH D : l'apport de vit D améliore les performances, diminue les chutes et les fractures non vertébrales : pour valeurs > 25ng/ml (*Bischoff-Ferrari Arch Int Med 2009; 169 :5516-1*)
- Mais ... étude de Sanders (*Jama 2010 ;308 : 1815-22*)

Une dose de Vit D 500 00 UI, contre placebo, est donnée à des femmes de plus de 70 ans. Dans le suivi il est noté une plus grande fréquence de fractures dans le groupe traité : effet "pervers" de la reprise d'activité?

### En gynécologie obstétrique :

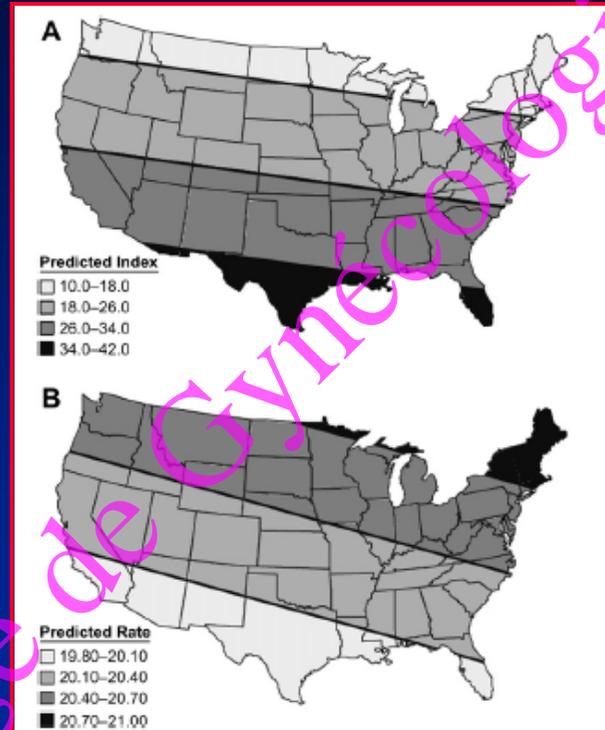
- Incontinence urinaire : Etude portant sur 188 femmes d'âge moyen de 48 ans : chez celles qui avaient une 25 OH D < 30 ng/ml augmentation de 170% du risque d'incontinence urinaire.
- Fréquence des césariennes diminuée en cas de 25 OH D ↑: résultats contradictoires selon les études...

# Vit D et cancer

- **Relations entre latitude et cancer** : plus on s'éloigne de l'Equateur, plus certains cancers augmentent en incidence par ex: maladie de Hodgkin, cancer de la prostate, du sein, du colon, du pancréas...
- Des études rétrospectives et prospectives montrent que pour une valeur de 25 OH D < 20 ng/ml, le risque de cancer augmente de 30 à 50%.
- **La mortalité globale est plus faible** dans les populations supplémentées en Vitamine D.
- Chez des sujets avec cancer récent la survie est meilleure en cas de 25 OH D élevée
- Une étude concernant 1100 femmes américaines recevant placebo ou Vit D 1100 UI/j et calcium : diminution de 60% du risque de cancer (20/288= 6,9% contre 13/446 = 2,9%)  
(Lappa *Am Clin Nutr* 2007;85:29-32)
  - L'explication serait en faveur de l'action de la vit D et de ses métabolites :
    - contrôle de la prolifération cellulaire
    - apoptose des cellules tumorales
    - inhibition de certains gènes (angiogénèse).

# Cancer de la prostate

- Les hommes qui travaillent à l'extérieur ont des cancers de la prostate d'apparition retardés de 3 à 5 ans.
- L'incidence du cancer est inversement proportionnelle à l'ensoleillement :



**A – Taux d'irradiation UVB:  
gradient ↑ nord-sud**

**B – Incidence des  
cancers de la prostate:  
gradient ↓ nord-sud**

## Cancer du colon :

*Ma Y. Méta analyse portant sur des analyses prospectives . Inclusion de 1 million de sujets.*

**Conclusion:** confirmation de la relation inverse valeur de 25 (OH) D et cancer colo rectal.

# Vitamine D et cancer du sein

De nombreuses études laissent à penser que des valeurs élevées de 25 OH D diminue significativement le risque de cancer du sein.

- **Garland F.C.** (*J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103 : 708-11)

*Etude des taux sériques de 25 OH D chez des patients ayant un cancer versus n'ayant pas de cancer dans une population de 1760 femmes : Si valeurs > 52 ng/ml risque diminué de 50% par rapport aux sujets ayant une valeur < 13 ng/ml. Le haut niveau correspond à l'apport de 4000 UI/J.*

- **Abbas S** (*Cancer J Int* 2009 1,124 : 250-5)

*Etude cas témoins 289 cas / 595 sujets appariés. Dosage de la 25 OH D : mise en évidence d'un rapport inverse entre taux de 25 OH D et présence d'un cancer du sein. Apparition d'un seuil dès 50 nmol = 20 ng/ml (1 ng = 2,5 nmol)*

- **Yin L. Méta analyse : taux sérique de vit D et risque de cancer du sein** (*Eur J Cancer* 2010; 46 : 2196-205) 10 articles retenus. **Conclusion :** toutes les études cas témoins suggèrent une association statistiquement significative inverse entre valeur de 25 OH D et Cancer du sein, **mais** ceci n'est pas confirmé dans des études prospectives avec mesure de 25 OH D réalisées 25 ans auparavant...

# Vitamine D et cancer du sein

D'autres études sont moins formelles en particulier chez les femmes non ménopausées...

- Bertone-Johnson Etude d'une cohorte d'infirmières avec prélèvement 6 ans avant l'étude puis étude cas-témoins. Conclusion : Des niveaux élevés de 25(OH)D et peut-être 1-25 (OH)<sub>2</sub>D peuvent être modestement associé à un risque réduit de cancer du sein. (*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(8) 1991-7)
- Eliassen-Heather . Etude, dans le cadre de la NHSH, des valeurs de 25(OH) D chez des infirmières ayant un cancer du sein (613 cas), appariées à des cas témoins (1218) . Conclusion: aucune corrélation retrouvée ...(Breast Cancer research 2011, 13 : R 50)

*Les corrélations ne semblent se confirmer que pour les femmes en post ménopause. Pour celles qui sont en pré-ménopause, aucun élément ne semble aller dans le sens d'une relation inverse.*

# Vitamine D et système immunitaire

- Globalement la Vit D entraîne une diminution de l'immunité acquise et une augmentation de l'immunité innée.
- Les récepteur à la Vit D et la 1 alpha hydroxylase sont présents dans les lymphocytes T et B, dans les macrophages et les cellules présentatrices d'Ag.
- La 1-25(OH)D permet la production par le macrophage de protéines aux capacités antibiotiques, comme la cathélicidine.
- L'augmentation de **l'immunité innée** rend compte de la plus grande sensibilité au BK des sujets carencés en Vit D. (Rôle de l'ensoleillement des Sanatorium?)

# Vitamine D et système immunitaire

Plus on s'éloigne de l'Equateur, plus les maladies auto-immunes augmentent. Incidence du DID type 1 chez l'enfant, pour 100 000 : Macédoine : 3,6 ; France : 10 , Norvège : 21, Finlande : 43,7 ...

- L'inhibition de l'immunité acquise semble être en cause dans la diminution de l'incidence du diabète de type 1.

**Hyppönen** Finlande : (*Lancet* 2001;358 : 1500-3)

Etude d'une cohorte d'enfants née en 1966, analyse de la prise de vitamine D pendant les deux premières années de la vie, doses proposée = 2000 UI/J. En 1998 sur les 10 366 enfants, 81 DID diagnostiqués, étude des prises de vit D:

- Vit D à faible dose ou très irrégulière : 96/100 000
- Vit D à dose recommandée : 24/100 000
- Vit D à dose élevée: 15/100 000

- Résultats confirmés par **Zipitis** (*Méta-analyse Arch Dis Child* 2008; 93: 512-517)
- Idem pour SEP, LEAD, PR, Psoriasis (Vit D locale) ...

# Vit D chez la femme enceinte et le fœtus

## Statut vitaminique au cours de la grossesse

- Les concentration de 25 OH D sont corrélés à l'ensoleillement et aux apports exogènes.
- Dès le 1<sup>er</sup> trimestre il y a une augmentation de la 1-25 (OH)<sub>2</sub> D sous l'action de l'activité placentaire (Estrogènes, PTH-RP).
- Le fœtus dépend totalement de sa mère pour ses apport calciques et vitaminiques D, son calcium plasmatique est maintenu à une valeur supérieure de 1 mEq/l/ sa mère.

# Vit D chez la femme enceinte et le fœtus

- **Vit D et risque de pré-éclampsie**

- Plusieurs études semblent retrouver un risque délétère de l'insuffisance en Vit D sur le risque de pré-éclampsie (*Bodnar 2007, Marewood 2010, Robinson 2010*)

- En Suède (2010), doublement du taux d'éclampsie en hiver/ autres saisons.

- En Norvège (*Haugen 2009*), 23423 femmes diminution du risque de pré-éclampsie de 27% chez les femmes ayant reçu 10 à 15 µg de vit D versus pas d'apport.

- Deux études prospectives canadienne et espagnoles **ne confirmaient pas** cette association, mais les valeurs basses de 25 OH D étaient peu nombreuses dans l'étude espagnole ...

- Aucune relation entre le taux de 25 OH D et la pression systolique ou diastolique mesurées au premier trimestre.

**Au total** : Actuellement pas de conclusion claire sur ce thème ... Méthodologies différentes, populations inhomogènes.

Aucune étude prospective randomisée sur l'effet d'une supplémentation vitaminique D sur le risque de pré-éclampsie n'est disponible.

# Vit D et diabète gestationnel

- Le déficit en vitamine D est associé à une augmentation de la résistance à l'insuline et à une augmentation du risque de diabète de type 2.
- Les résultats de plusieurs études cas/témoins sont contradictoires : certaines semblant établir un lien entre la carence en vit D et la survenue de diabètes gestationnels, d'autres pas .
- Importance de la méthodologie : techniques de dosage, moment des prélèvements pendant la grossesse ou au cours de l'année ...

## Vit D et vaginose bactérienne

Deux études semblent montrer que la carence en vit D ( $< 30\text{ng/ml}$ ) favorisaient la vaginose bactérienne au cours du premier trimestre.

## Vit D et RCIU .

## Vit D et survenue de bronchiolite chez les petits nourrissons

# Quelle supplémentation lors de la grossesse?

- Recommandation du Collège National des Gynécologues-Obstétriciens Français 1997 :
  - une dose unique de 100 000 UI de Vit D3 au début du 3<sup>ème</sup> trimestre
- Pour la plupart des sociétés internationales les apports recommandés vont de 200 UI à 600 UI/j
- Comment obtenir des taux de 25 OH D > 30 ng/ml ? Une étude randomisée (Hollis J Bone Miner Res 2011; 26:2338-40) tente de répondre:
  - 494 femmes enceintes supplémentées à des doses de 400 UI, 2000 UI, 4000 UI/Jour à partir de la 12<sup>ème</sup>-16<sup>ème</sup> semaine de grossesse poursuivie chez 350 femmes jusqu'au terme :
    - Groupe 400 UI/j 52% des femmes avaient une 25 OH D > 30 ng/ml
    - Groupe 4000 UI/j 84% > 30 ng/ml : calcémie et phosphorémie stable, légère augmentation de la calciurie aucun effet néfaste chez la mère ou l'enfant.

# Quelle supplémentation lors de la grossesse?

## Faut-il faire plus?

### Identifier le statut vitaminique des femmes enceinte?

- Le coût serait important : 23 euros/ dosage de 25 OH D
- Se méfier des femmes à risque : obésité, peau colorée, absence d'ensoleillement, pathologie chronique : doser 25 OH D au troisième trimestre et entreprendre la correction.

### Apporter systématiquement de la Vitamine D après l'accouchement?

- Aucun élément ne s'y oppose, bien au contraire ...

# Correction d'une insuffisance en vitamine D

**Objectif :** Obtenir une valeur de 25 OH D de 30 à 60 ng/ml

## Comment corriger une insuffisance en Vitamine D?

- Dosage au départ de la 25 OH D avant traitement:

- si  $< 20$  ng/l donner 100 000 UI tous les 15 jours pendant 2 mois pour corriger.

- si  $> 20$  ng/ml donner 100 000 UI tous les 15 jours pendant 1 mois

- Entretien : maintenir la concentration  $> 30$  ng/ml

- Doses espacées de 100 000 UI toutes les 1, 2 ou 3 mois en fonction de la correction obtenue.

- Doses quotidiennes de 800 à 1200 UI, fonction du résultat.

**Recommandation du GRIO 2011** (Groupe de Recherche et d'information sur les Ostéoporoses.)

Traiter tous les sujets de plus de 65 ans en vue de l'obtention d'un taux de 25 OH D  $> 30$  ng/ml.

# En conclusion

- De nombreuses études suggèrent qu'il existe une relation étroite entre le statut vitaminique D au cours de la grossesse et la survenue de pathologies diverse chez la mère et le fœtus.
- Un taux bas de 25 OH D a été associé au risque de pré-éclampsie, de diabète gestationnel et de vaginose bactérienne chez la mère et de RCIU chez l'enfant.
- Les preuves de la relation de causalité ne sont pas établies de manière formelle.
- Il n'est pas possible de définir pour la grossesse un taux cible de 25 OH D ou des modalités de prise de Vitamine D qui auraient fait preuve de leur efficacité pour diminuer ces risques.

# Vitamine D....

*L'homme a quitté son lieu d'origine il ya des centaines de milliers d'années, il y vivait dans un ensoleillement qui lui permettait d'avoir un stock élevé de vitamine D intervenant dans la construction de son squelette et dans sa protection vis-à-vis de pathologies diverses, infectieuses, auto-immunes et cancéreuses.*



- Pendant longtemps, la carence en Vitamine D a été reconnue par ses conséquences osseuses : rachitisme et ostéomalacie, aujourd'hui on découvre que la vitamine D a des récepteurs sur de nombreuses cellules du corps qui contiennent également une 1 alpha hydroxylase avec des effets paracrine et autocrine qui commencent à être connus.

La question posée est donc de déterminer le taux efficace de Vitamine D nécessaire.

# Vitamine D

- *Risque de surdosage?*
- Il n'y a pas de risque de surdosage en Vitamine D, des expérimentations ont montré qu'il faut des apports massifs et prolongés pour voir des intoxications :
  - les cas d'intoxication publiés depuis 1999 rapportent des taux  $> 400$  ng/ml de 25 OH D
  - aucun cas pour des valeurs  $< 150$  ng/ml
  - la plus petite dose cumulée ayant entraîné une intoxication : 3 600 000 UI en 3 semaines
  - Etude de Vieth : 4000 UI/j pendant 5 mois 25 OH D = 38,4 ng/ml, Calcémie/urie Nle
  - Etude de Amir : 10 000 UI /j pendant 4 mois, aucune anomalie métabolisme du calcium
  - Etude de Kimbal dans traitement de SEP : 28 000 UI/sem 2 semaines, puis 56 000UI, 112 000, 224 000, 280 000 tous les 6 semaines. Aucun effet délétère.



# Vitamine D

## Apports vitaminiques en 2012...

### *Chez l'adulte les Apports Nutritionnels Conseillés en France sont de :*

- 400 UI/j avant 65 ans
- 600 UI/j après 65 ans
- Les experts proposent aujourd'hui des apports supérieurs afin d'avoir des taux de 25 OH D > 30 ng/ml

### *Chez l'enfant : recommandations ANC*

- 30 à 50 % des enfants européens ont un 25 OH D < 12 ng/ml en fin d'hiver
- Nourrisson : 400 à 800 UI / j si exposition solaire, 800 UI si non exposition, 1200 UI en cas de peau colorée
- Enfant 1 à 3 ans : 800 à 1000 UI/j
  - 4 à 6 ans : 400 UI/j
  - 7 à 19 ans : 200 UI/j

### **Pour L'IOM (Institut Of Medecine) en 2011**

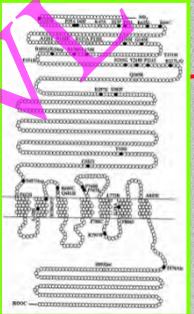
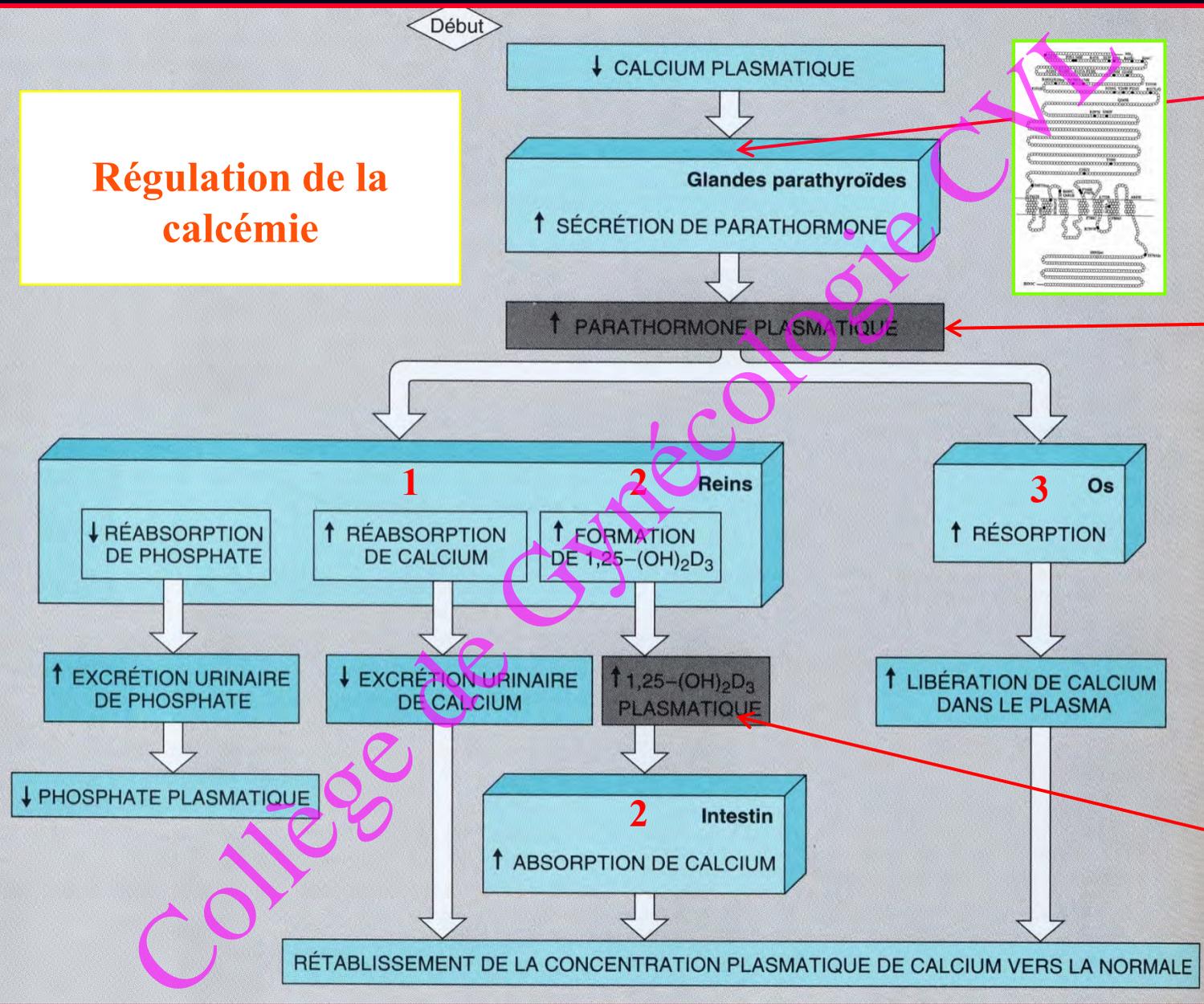
- 0- 6 mois : 1000 UI/j
- 6 -12 mois : 1500 UI/j
- 1 - 3 ans : 2500 UI/j
- 4 -8 ans : 3000 UI/j
- 9-18 ans : 4000 UI/j

# Vitamine D

## Chez l'adulte

- **Objectif** : Obtenir une valeur de 25 OH D de 30 à 60 ng/ml
- **Comment corriger une insuffisance en Vitamine D?**
  - Dosage au départ de la 25 OH D avant traitement:
    - si  $< 20$  ng/l donner 100 000 UI tous les 15 jours pendant 2 mois pour corriger
    - si  $> 20$  ng/ml donner 100 000 UI tous les 15 jours pendant 1 mois
  - Entretien : maintenir la concentration  $> 30$  ng/ml
    - Doses espacées de 100 000 UI toutes les 1,2 ou 3 mois en fonction de la correction obtenue.
    - Doses quotidiennes de 800 à 1200 UI , fonction du résultat.
- **Recommandation du GRIO 2011** (Groupe de Recherche et d'information sur les Ostéoporoses.)  
Traiter tous les sujets de plus de 65 ans en vue de l'obtention d'un taux de 25 OH D  $> 30$  ng/ml.

# Régulation de la calcémie



CaS R

PTH

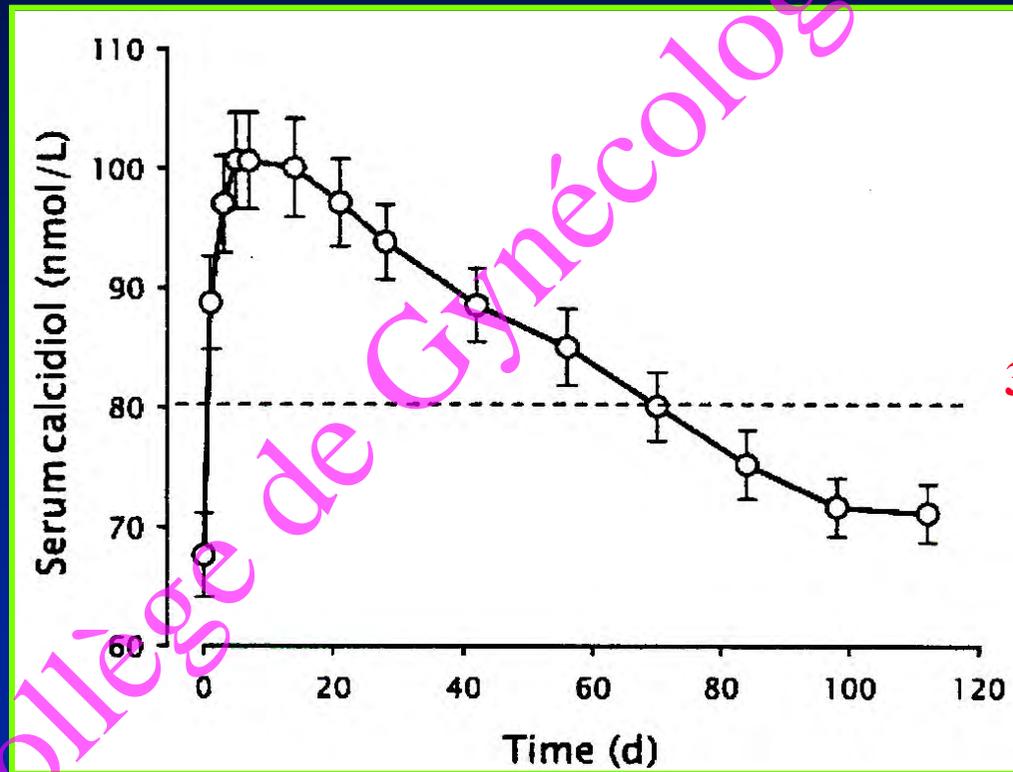
1-25(OH)D

College de Technologie

# Vitamine D

Evolution de la concentration de 25 OH D  
après prise orale de 100 000 UI de Cholecalciferol

40 ng/ml



32 ng/ml

Collège de Gynécologie CVL