

Vitamine D

Cette amie qui vous veut du bien

Eric Lespessailles

Service de Rhumatologie

Unité INSERM U658

CHR d'Orléans

Le 17/12/2009

La « Vitamine D » : une hormone qui ne porte pas son nom

- ⇒ Un regain d'intérêt du fait de son rôle éventuel dans des pathologies diverses et parfois inattendues :
 - cancers,
 - arthrose,
 - syndrome douloureux chronique,
 - infections virales,
 - Développement foetal,
 - autres...

Origine et métabolisme de la vitamine D



Provitamine D₃ (7-dehydrocholesterol) → Previtamine D₃ → Vitamine D₃

Peau

Foie ← Alimentation
Vitamine D₃ (Colécalciférol)
Vitamine D₂ (Ergocalciférol)

25(OH)D (Calcidiol)



PTH (+) → (+) Faible PO₄²⁻

1,25(OH)₂D (Calcitriol)



Augmentation absorption phospho calcique



Mobilisation des réserves calciques

Homéostasie phosphocalcique

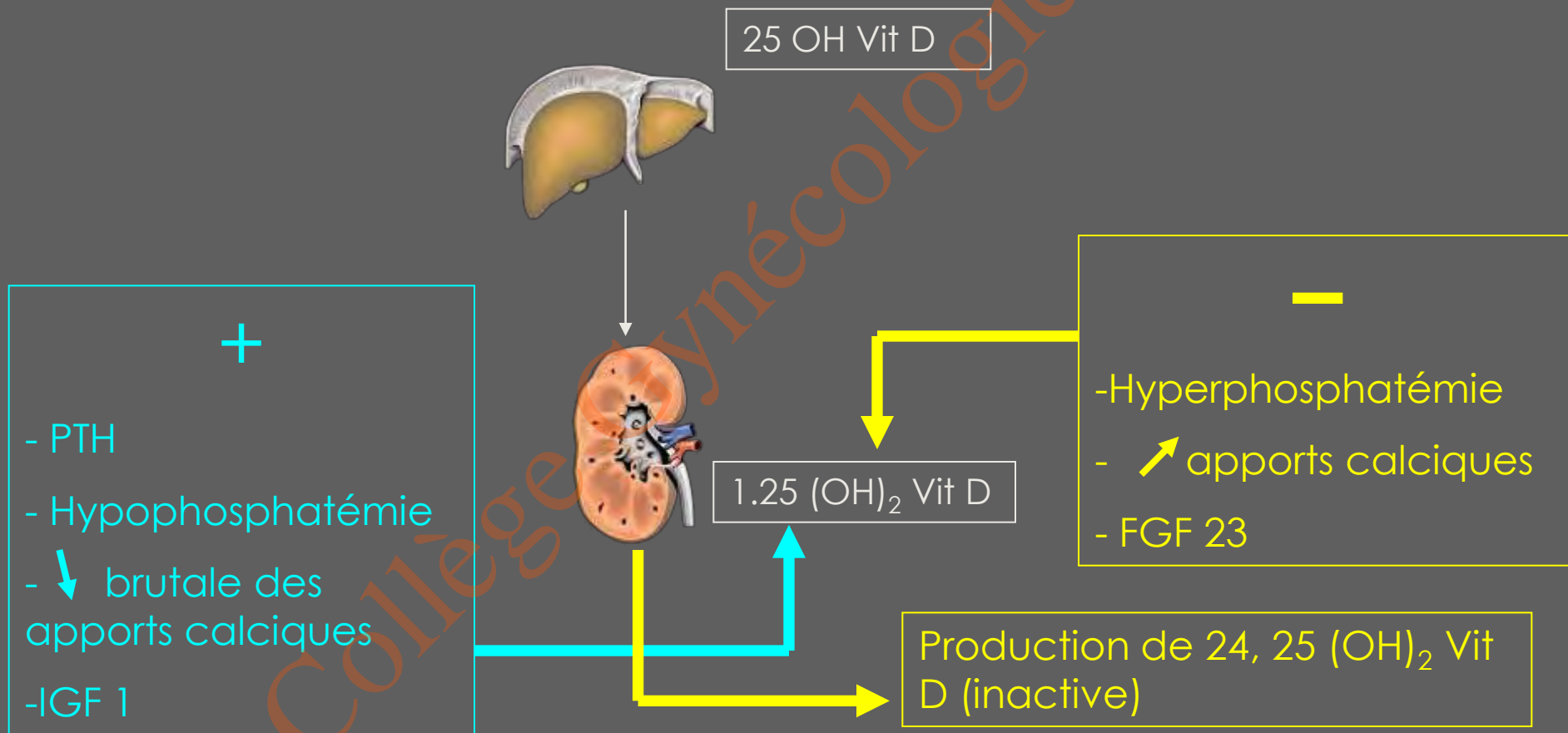
Fonctions Métaboliques

Santé Osseuse

Fonctions neuromusculaires

UVB = ultraviolet B; 25(OH)D=25-hydroxyvitamin D; PTH = parathyroid hormone; 1,25(OH)₂D=1,25-dihydroxyvitamin D; PO₄²⁻ = phosphorus
Adapted from Holick MF. *Osteoporos Int.* 1998;8(suppl 2):S24–S29.

Hydroxydation rénale de la 25 OH Vit D : une réaction étroitement contrôlée



VITAMINE D ET MUSCLE



La vitamine D améliore le tonus musculaire en se fixant sur un récepteur musculaire spécifique (VDR)

Vitamine D et muscle (1-3)

Effet sur la cellule musculaire



EFFET NON GENOMIQUE

VDR

Activation de la protéine Kinase C

- Augmentation de la disponibilité du calcium cytosolique

EFFET GENOMIQUE

VDR

Augmentation de la surface des Fibres de type II

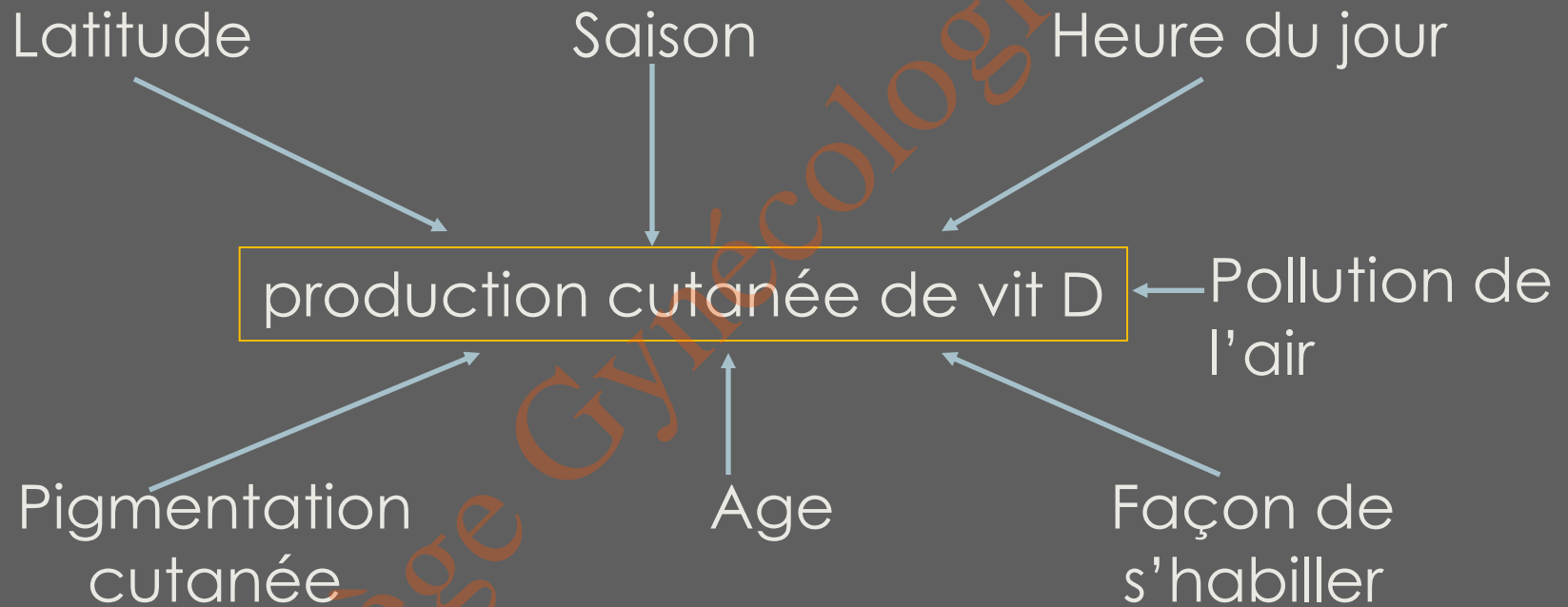
- Protéines de contraction

1. Costa EM, Blau HM, Feldman D. Endocrinology 1986; 119(5): 2214-20.

2. Kato S, Takeyama K, Kitanaka S, Murayama A, Sekine K, Yoshizawa T. J Steroid Biochem Mol Biol 1999; 69(1-6): 247-51.

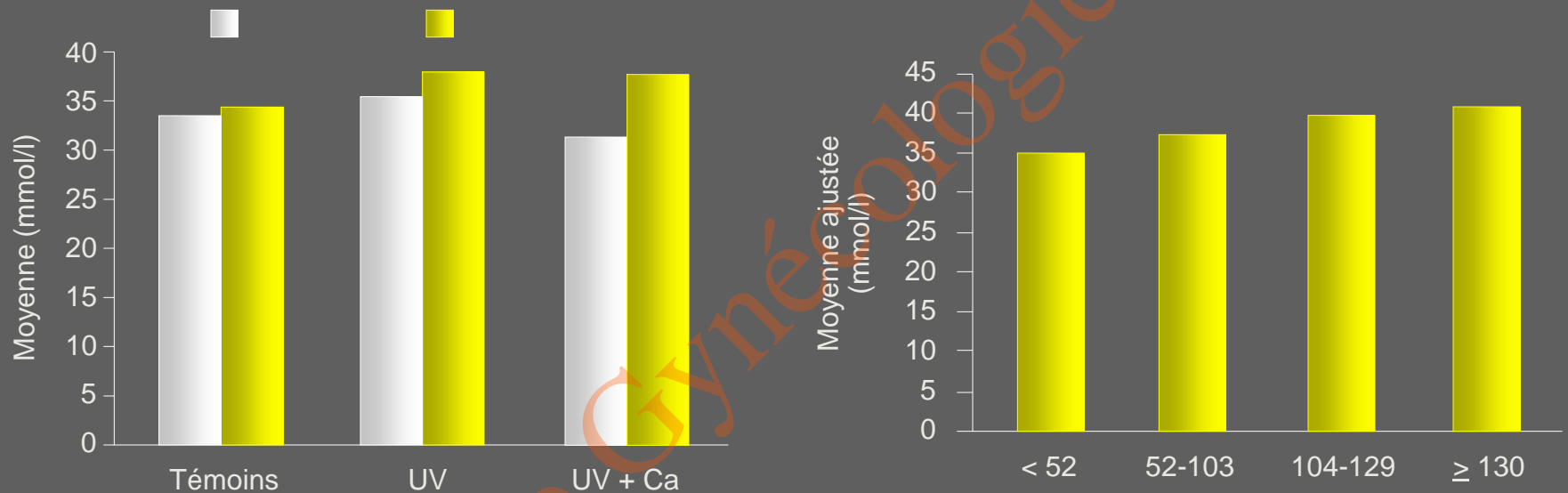
3. Selles J, Boland R. Mol Cell Endocrinol 1991; 77(1-3): 67-73.

Effets du climat sur le statut vitaminique D



Au R.U., pas d'UV de la longueur d'onde appropriée de fin octobre à fin mars, pour les mois restants, 60 % des UV efficaces entre 11 h et 15 h

Exposition solaire ou supplémentation en vit D ?



- L'exposition aux UV solaires chez les personnes âgées de plus de 75 ans est peu rentable en termes d'augmentation du taux de vitamine D sérique
- La supplémentation orale semble plus pratique

Vitamine D : Sources végétales et animales

	Ration quotidienne nécessaire pour couvrir les besoins ^(1,2)	Ration hebdomadaire nécessaire pour couvrir les besoins ^(1,2)
Huile de foie de morue	1,5 cuillère à café	10,5 cuillères à café
Girolles	12 portions de 60 g	84 portions de 60 g
Harengs au vinaigre	2 portions de 60 g	14 portions de 60 g
Sardines à l'huile	20 sardines	140 sardines
Œuf dur	22 œufs moyens	154 œufs moyens
Foie de veau	50 tranches de 100 g	350 tranches de 100 g
Beurre	5 plaquettes de 250 g	35 plaquettes de 250 g

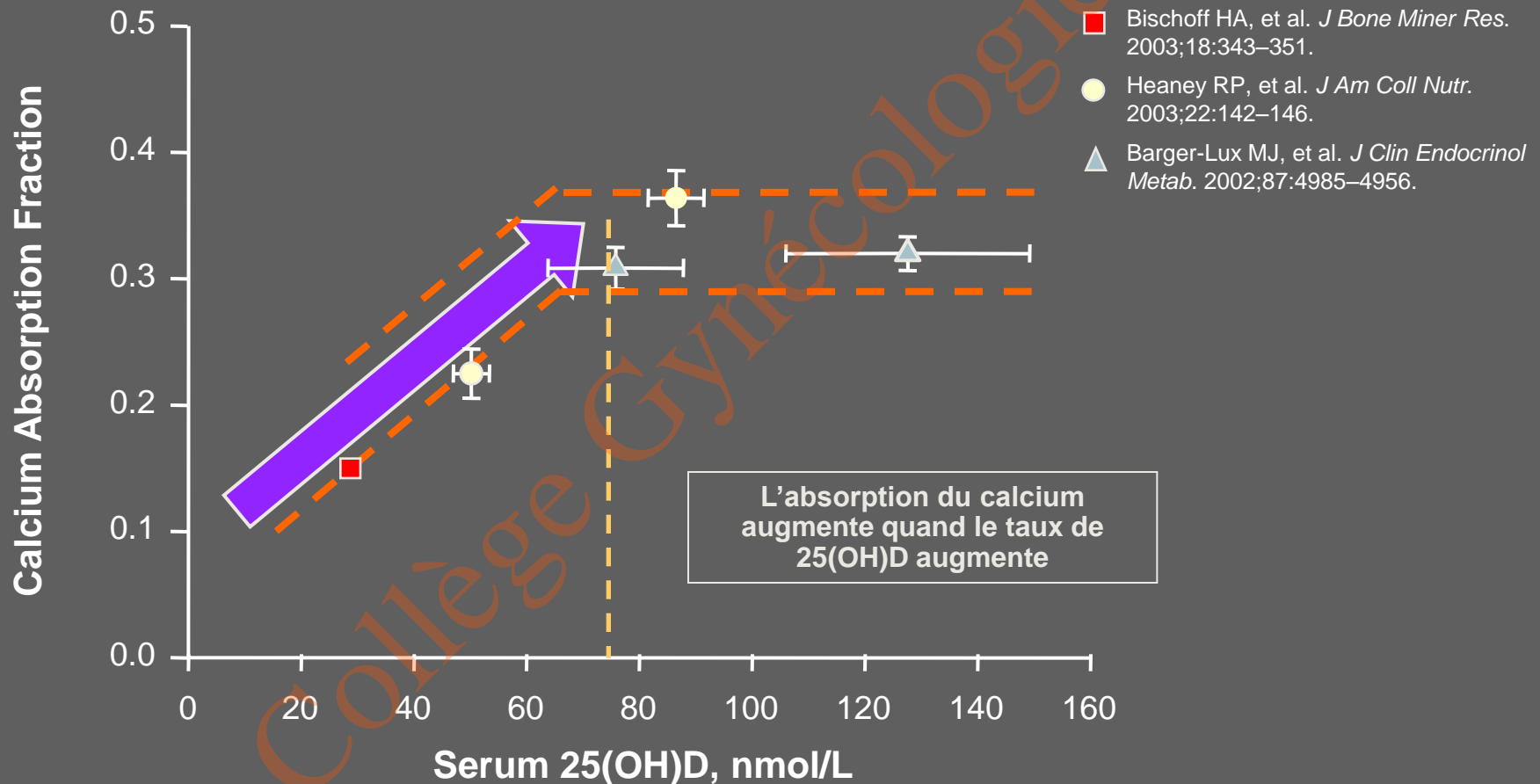
1. AFSSA. Les apports nutritionnels conseillés pour la population française. 3^e édition. Paris : Editions TEC & DOC ; 2001.

2. INRA. Répertoire général des aliments. Table de composition. 2^e édition. Paris : Editions TEC & DOC ; 1995.

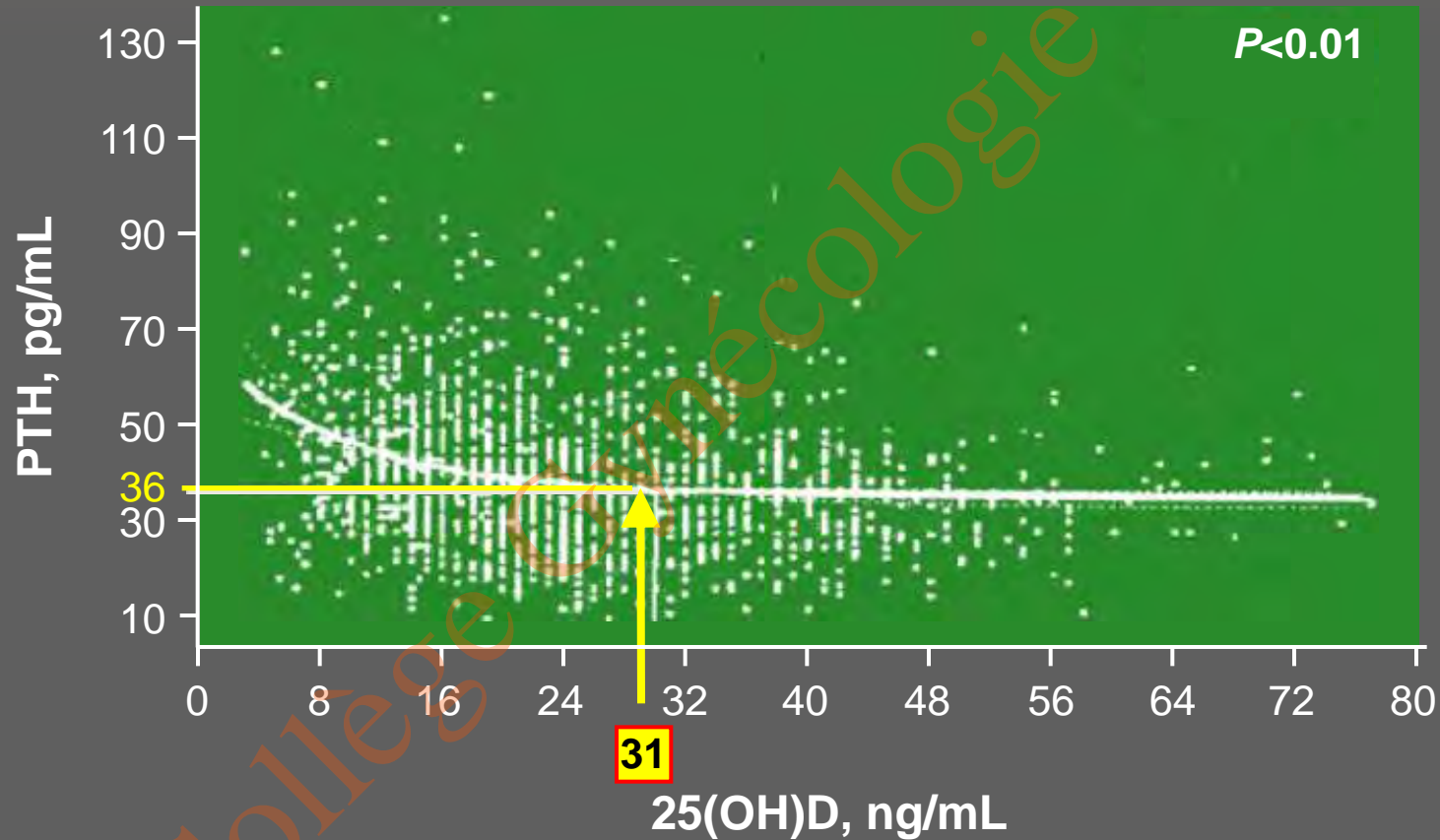
VITAMINES D

- ➔ Vitamine D2 Ergocalciférol (1/2 vie 15-40 jrs)
Sterogyl®
Uvesterol®
- ➔ Vitamine D3 Cholécalfiérol (1/2 vie 15-40 jrs)
Uvedose® (100 000 UI)
ZymaD®
- ➔ OH Vitamines D3 (1/2 vie 18-21 jrs)
Dédrogyl® 25 OH(dans l'insuffisance hépatique)
Un Alfa® 1 OH (dans l'ostéodystrophie rénale, chez le pt en dialyse)
- ➔ 1,25 (OH)₂ Vitamine D3 (1/2 vie 24 H)
Rocaltrol®(dans hypoparathyroïdie)

Effets des concentrations plasmatiques de 25 OH Vit D sur l'absorption du calcium



Variations de la PTH sérique en fonction du taux de 25 (OH) D

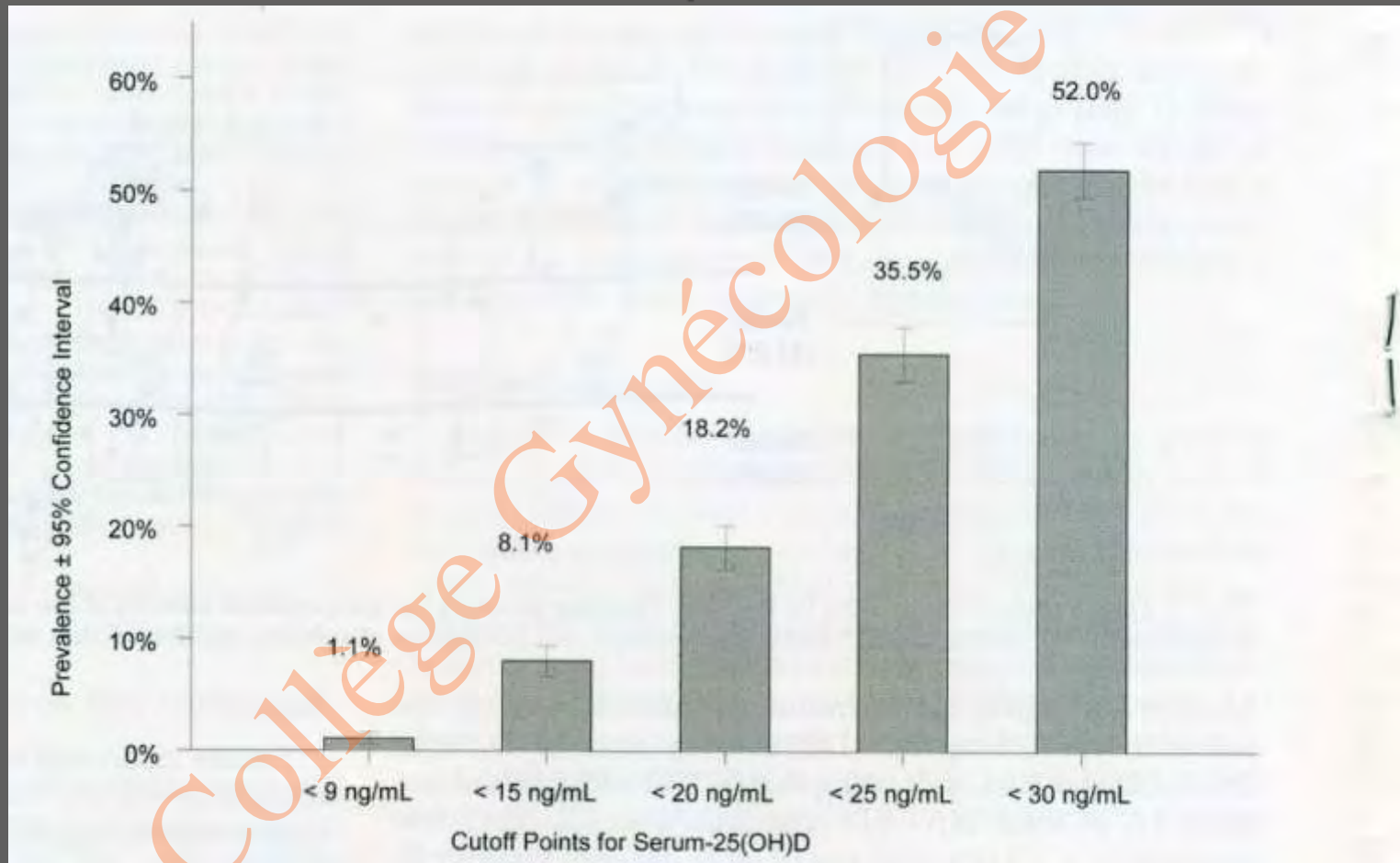


Study design: Multicenter, epidemiologic study of serum 25(OH)D distribution in 1569 healthy men and women in France

PTH = parathyroid hormone

Adapted from Chapuy M-C, et al. *Osteoporos Int.* 1997;7:439-443.

L'insuffisance en vitamine D est très fréquente



Vitamine D : une insuffisance très répandue

Nouvelles données Françaises 2009

● Etude EVIDANCE

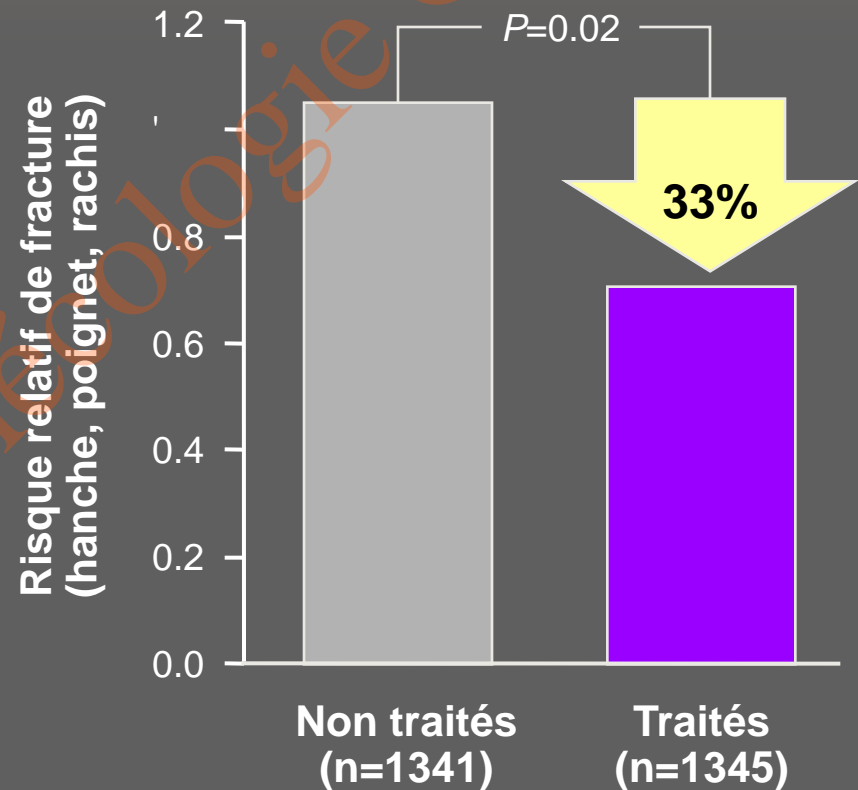
Enquête Observationnelle sur l'insuffisance en vitD chez les femmes ostéoporotiques prises en charge par le médecin généraliste et le rhumatologue

- 1320 médecins
- 2749 femmes ostéoporotiques (Tscore – 2.6 & 68% \geq 1 F)
- 10 mois (04/07 à 02/08)

Forte Prévalence = 77 %
25OH VITD < 30 ng/ml

800 UI/j de vitamine D réduit le risque de fracture*

- ➔ Etude randomisée, en double aveugle, contrôlée sur 5 ans
- ➔ N=2686
- ➔ Hommes (n=2037) et femmes (n=649) 65 à 85 ans
- ➔ Vitamine D = 100,000 IU une fois tous les 4 mois (équivalent à 800 UI/jour)

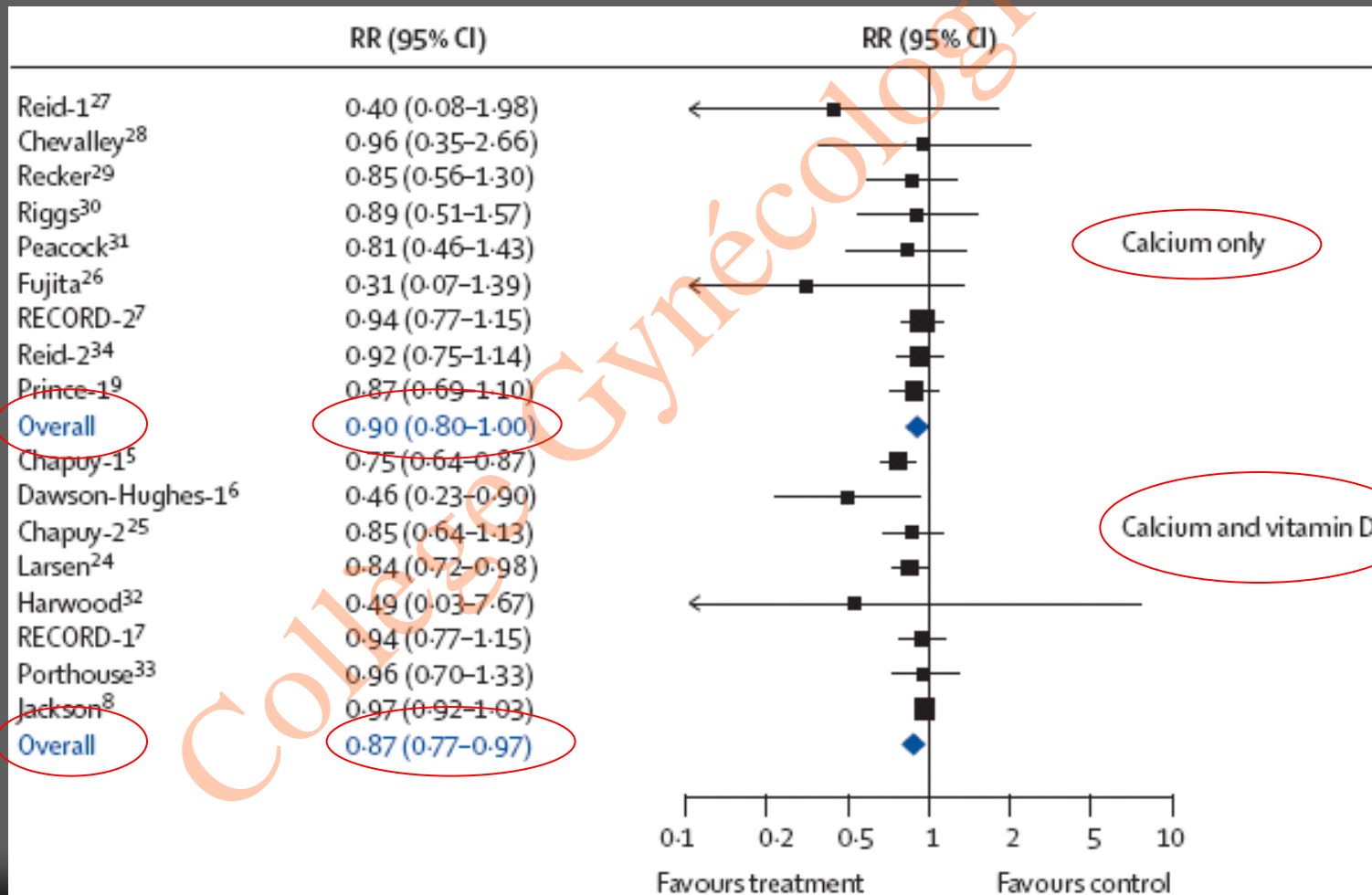


*Combined hip, wrist, forearm, or vertebral fracture.

Adapted from Trivedi DP, et al. *BMJ*. 2003;326:469.

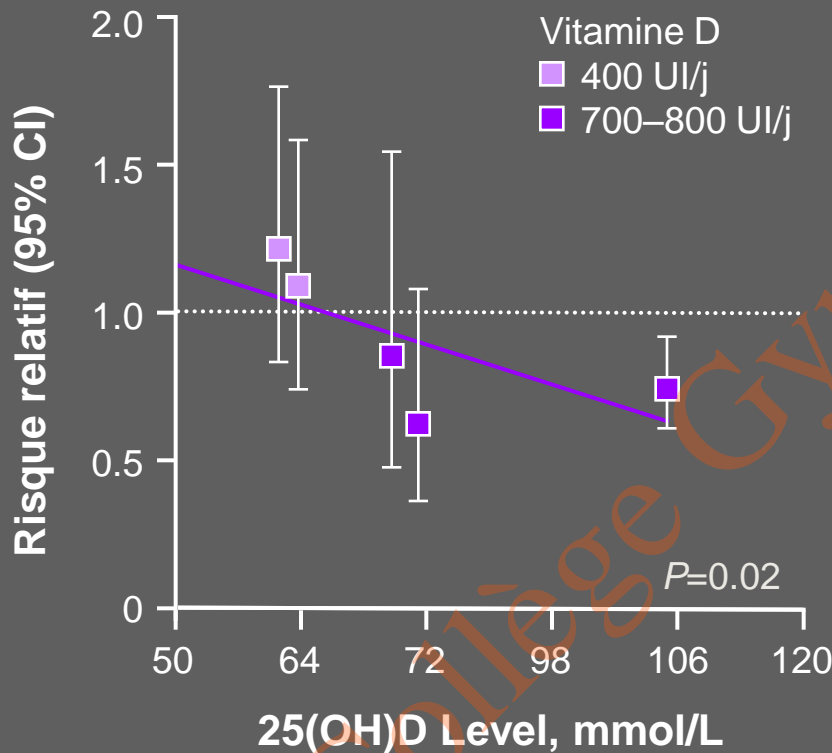
Calcium ou calcium+vitD et réduction du risque fracturaire

La supplémentation calcique seule ne suffit pas

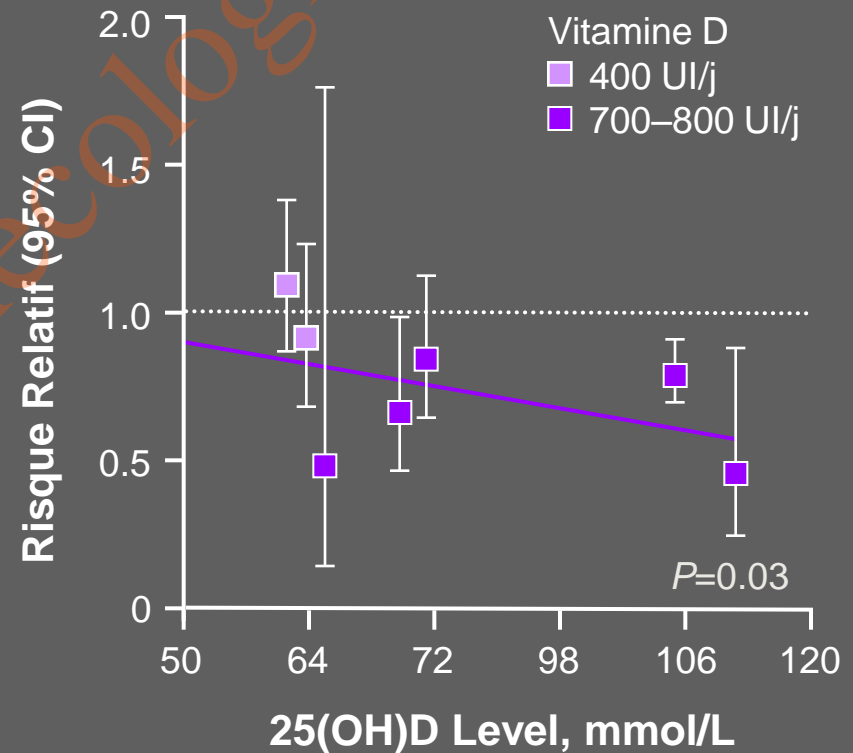


700 à 800 UI/j de vitamine D réduit le risque de fractures

Fracture de la hanche



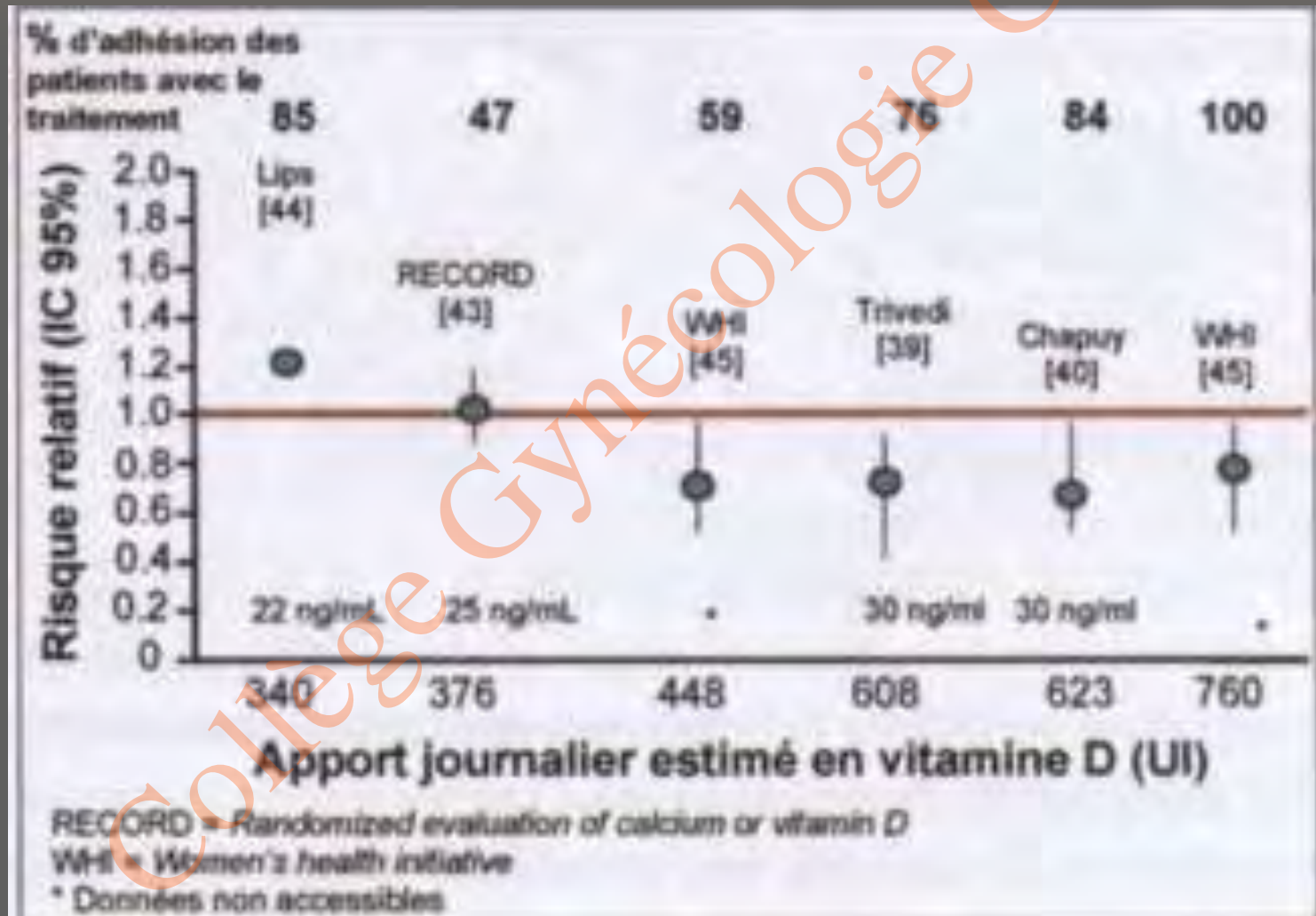
Fracture non vertebrale



CI = confidence interval

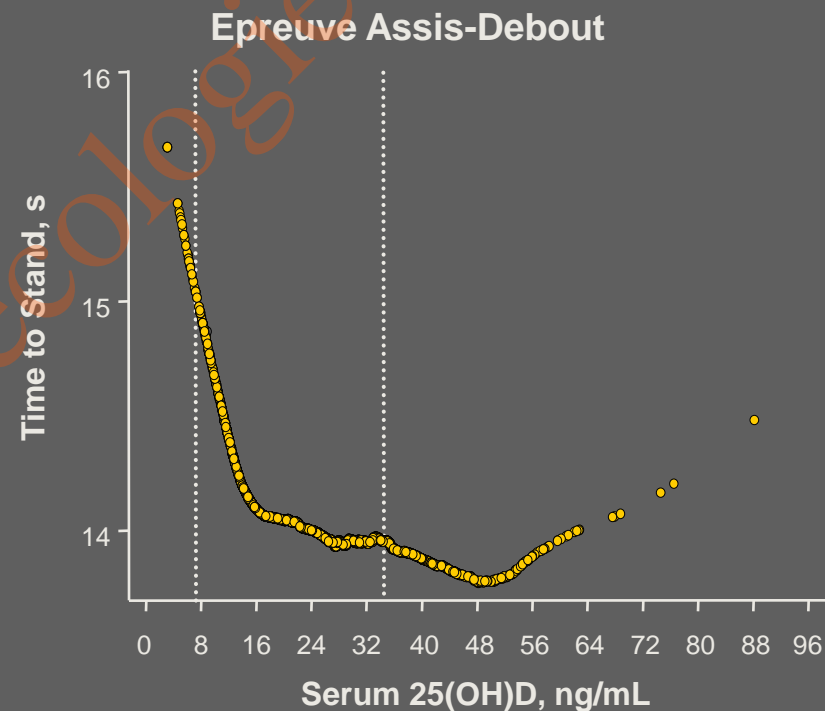
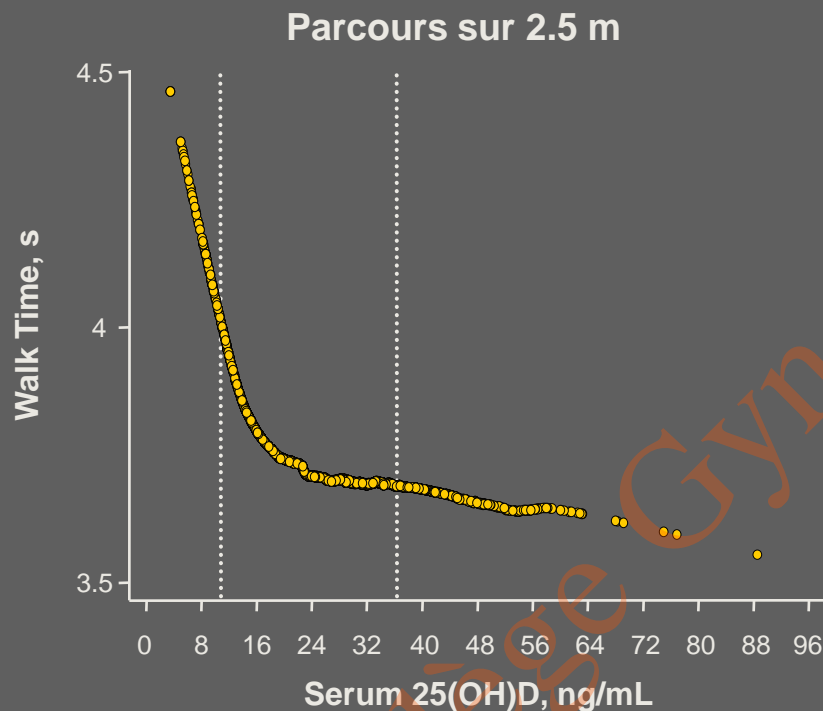
Adapted from Bischoff-Ferrari HA, et al. *JAMA*. 2005; 293:2257-2264.

Vitamine D et réduction du risque de fractures non vertébrales



La fonction musculaire des membres inférieurs s'améliore quand les taux sériques de 25(OH)D augmentent

NHANES III: N=4100 patients ambulatoires âgés de plus de 60 ans



- ➔ L'effet était identique chez des patients plus ou moins actifs, femmes et hommes, chez des personnes avec un faible ou fort apport calcique

NHANES = National Health and Nutrition Examination Survey; BMI = body mass index; SES = socioeconomic status

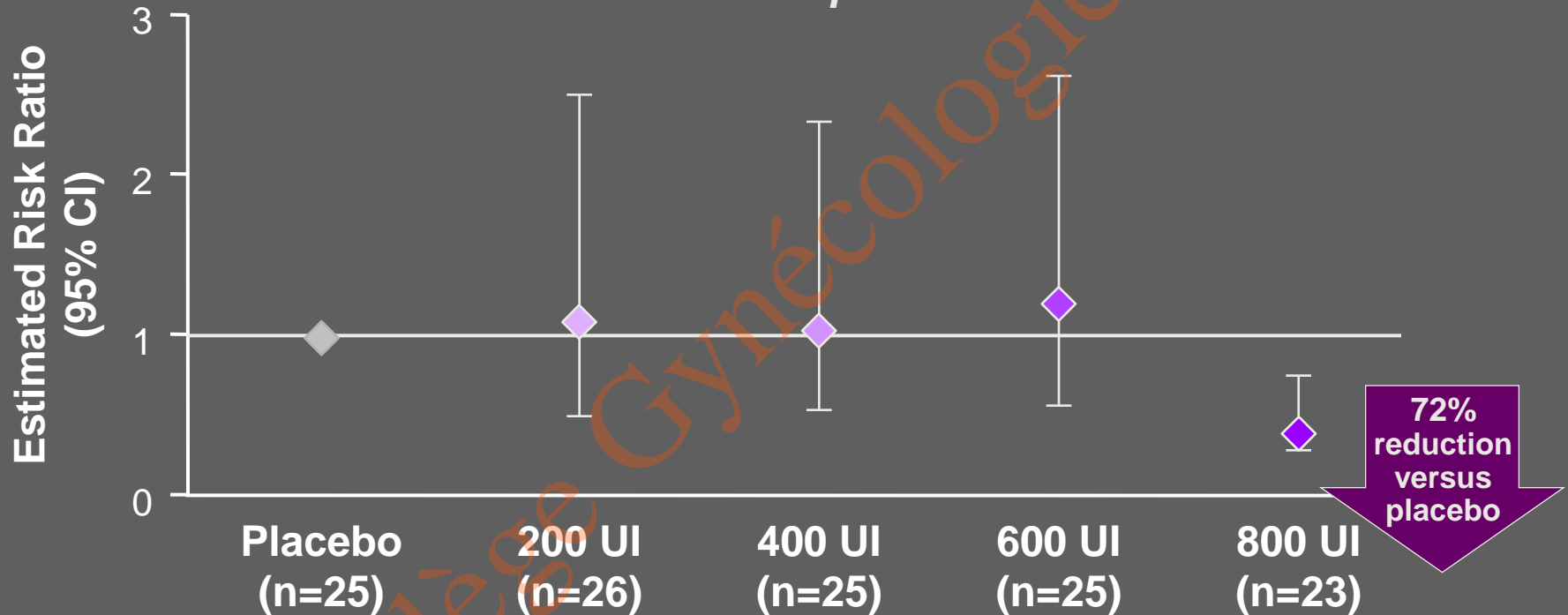
^aAdjusted for sex, age, race or ethnicity, BMI, SES, daily calcium intake, number of comorbidities, use of a walking device, self-reported arthritis, and activity level; ^bReference range for 25(OH)D assay

Adapted from Bischoff-Ferrari HA, et al. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:752-758.

Après 5 mois de traitement,

800 UI/j de vitamine D réduit le risque de chutes

Etude de 5-mois chez 124 patients *institutionnalisés*

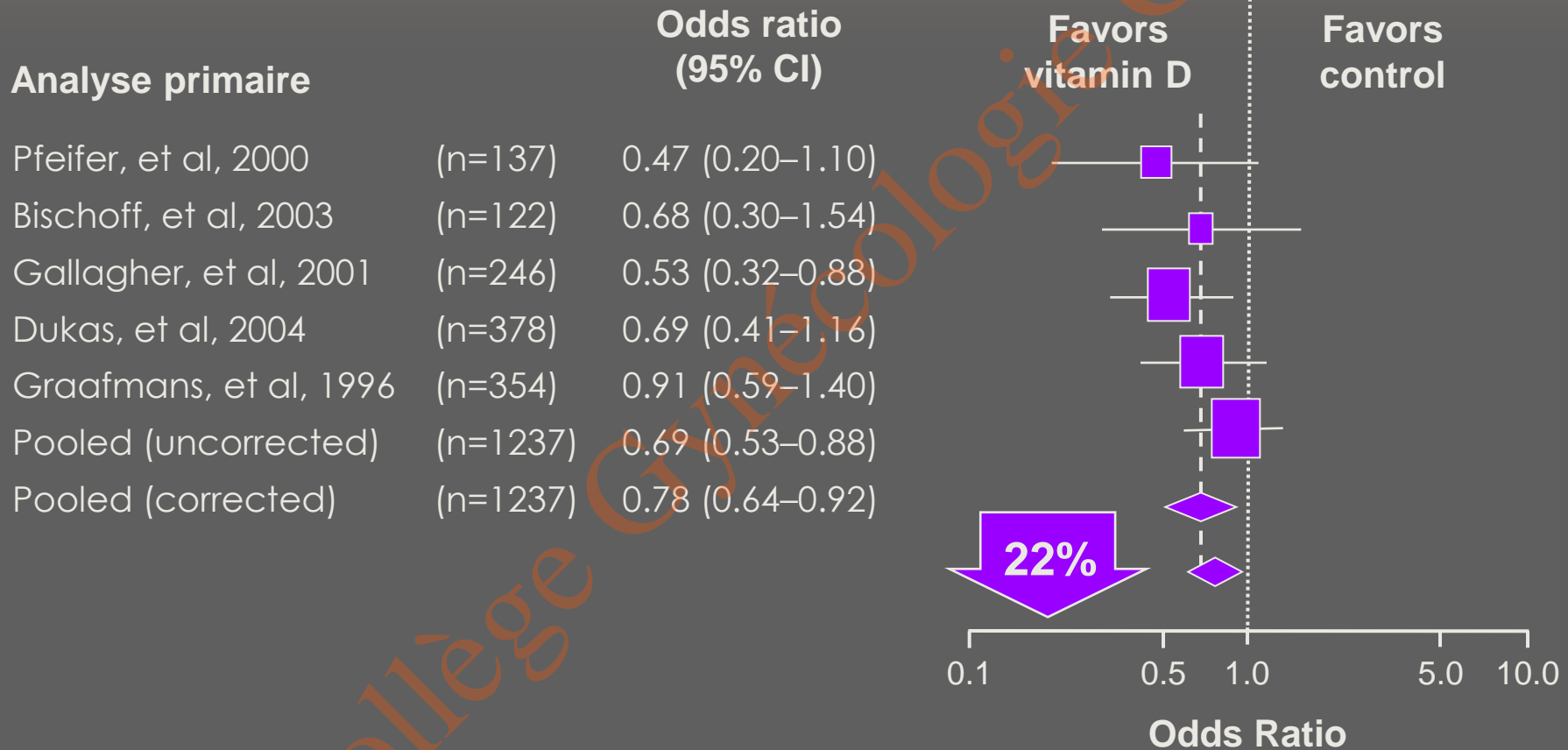


➔ Doses de vitamine D <800 UI montrent peu de différence versus placebo

CI = confidence interval

Adapted from Broe KE, et al. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55:234–239.

La vitamine D réduit le risque de chutes



CI = confidence interval

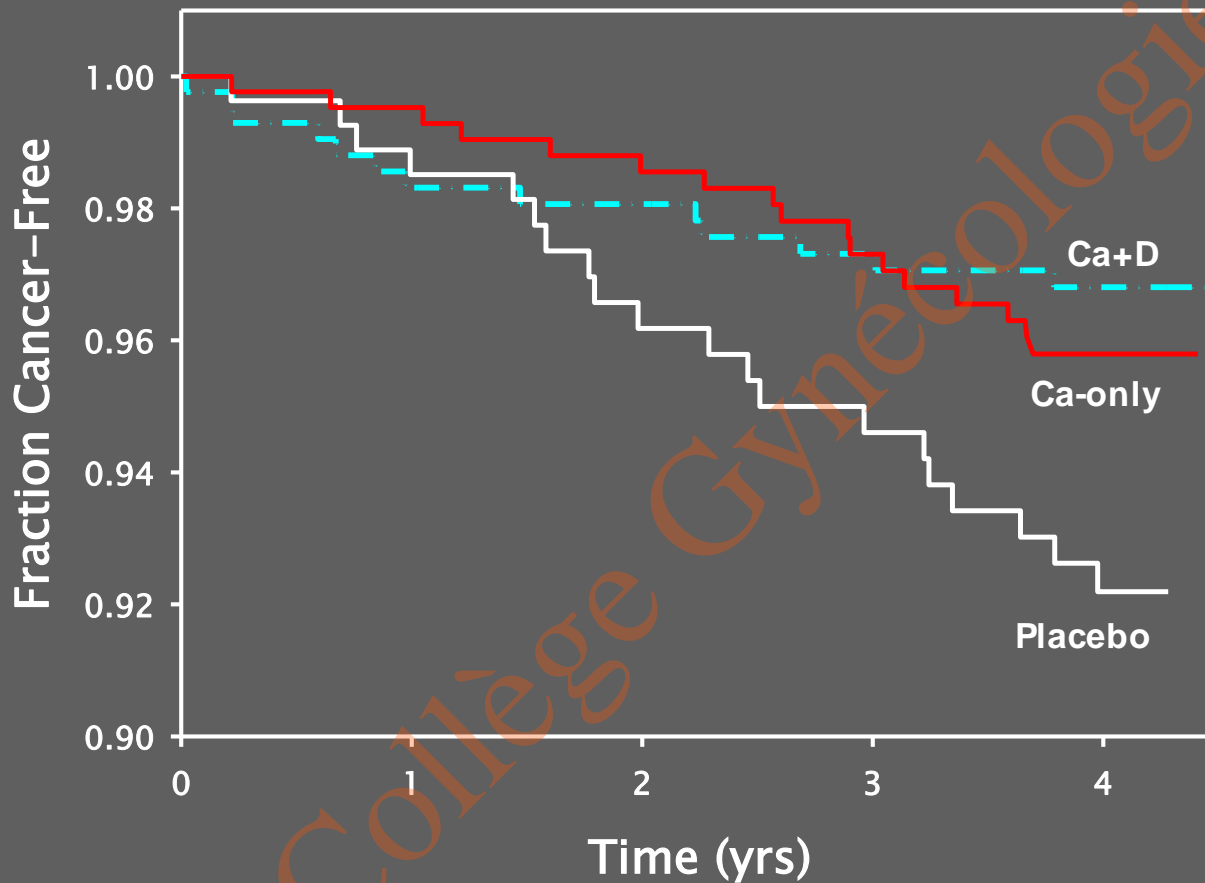
Adapted from Bischoff-Ferrari HA. *JAMA*. 2004;291:1999–2006; Pfeifer M, et al. *J Bone Miner Res*. 2000;15:1113–1118; Bischoff HA, et al. *J Bone Miner Res*. 2003;18:343–351; Gallagher JC, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:3618–3628; Dukas L, et al. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52:230–236; Graafmans WC, et al. *Am J Epidemiol*. 1996;143:1129–1136.

VITAMINE D ET CANCER

- ⇒ 1179 femmes ménopausées
- ⇒ age 66.7 ± 7.3
- ⇒ essai sur 4 ans, randomisé, double-aveugle
- ⇒ 1032 femmes ont terminé l'étude (87.5%)
- ⇒ baseline 25(OH)D: $71.8 \text{ nmol/L} \pm 20.3$
- ⇒ Trois groupes de traitement :
 - Placebo
 - Ca (1400–1500 mg/j)
 - Ca plus D₃ (1100 UI/j) ⇒ 25OHD : 96 nmol/L

VITAMINE D ET CANCER

50 cancers



RR = 0.402 (0.2-0.82)

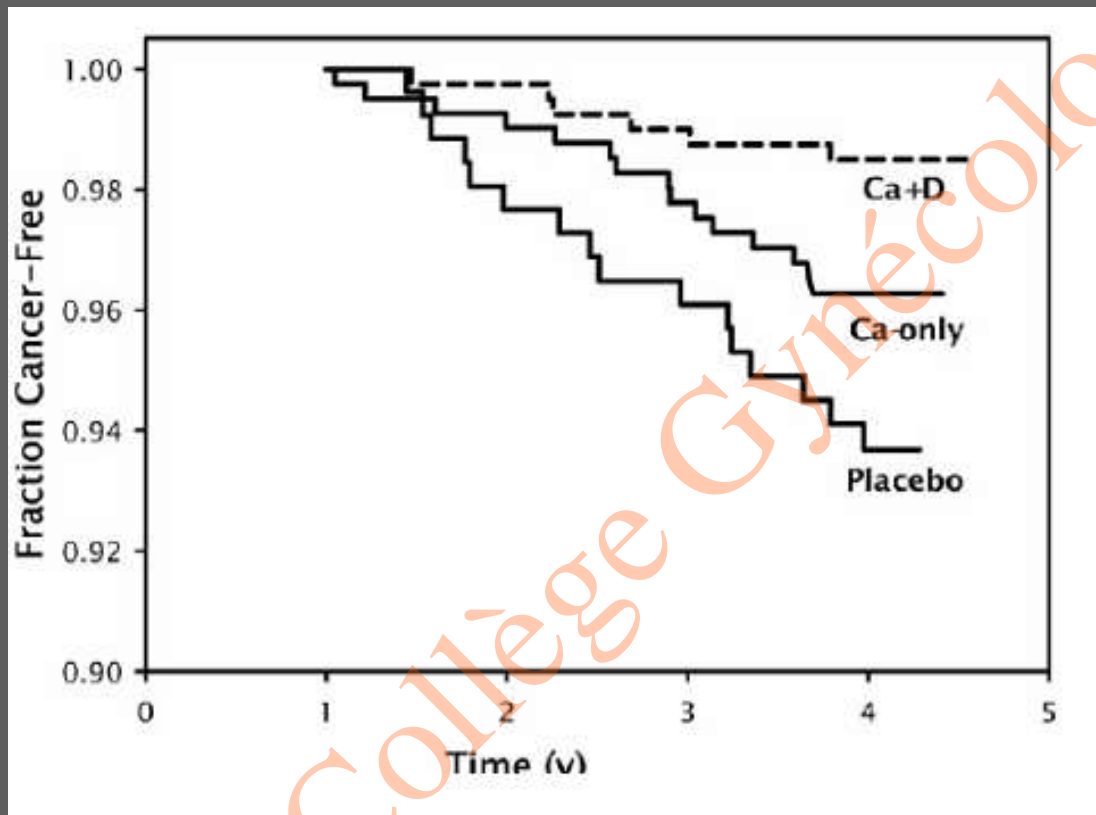
$p = 0.013$

RR = 0.532 (0.27-1.03)

$p = 0.06$

VITAMINE D ET CANCER

37 cancers

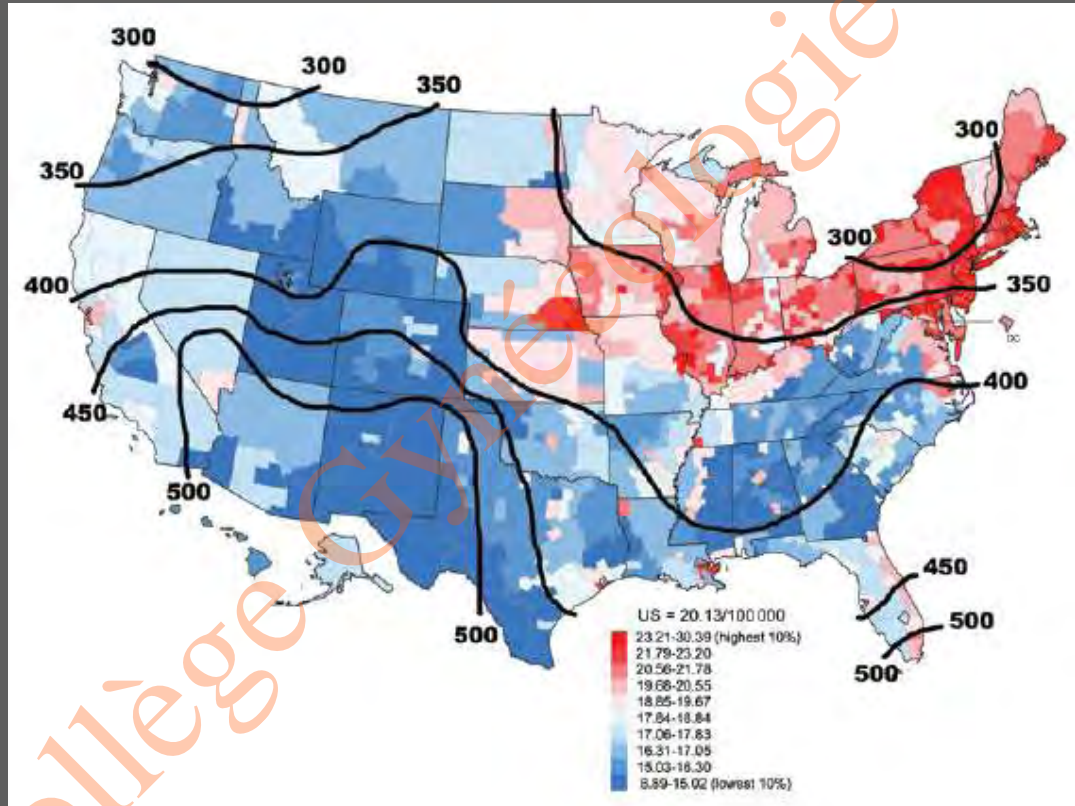


RR = 0.232 (-0.09-0.6)
 $p < 0.005$

RR = 0.587 (0.29-1.21)
 $p = 0.147$

Vit D et cancer du colon

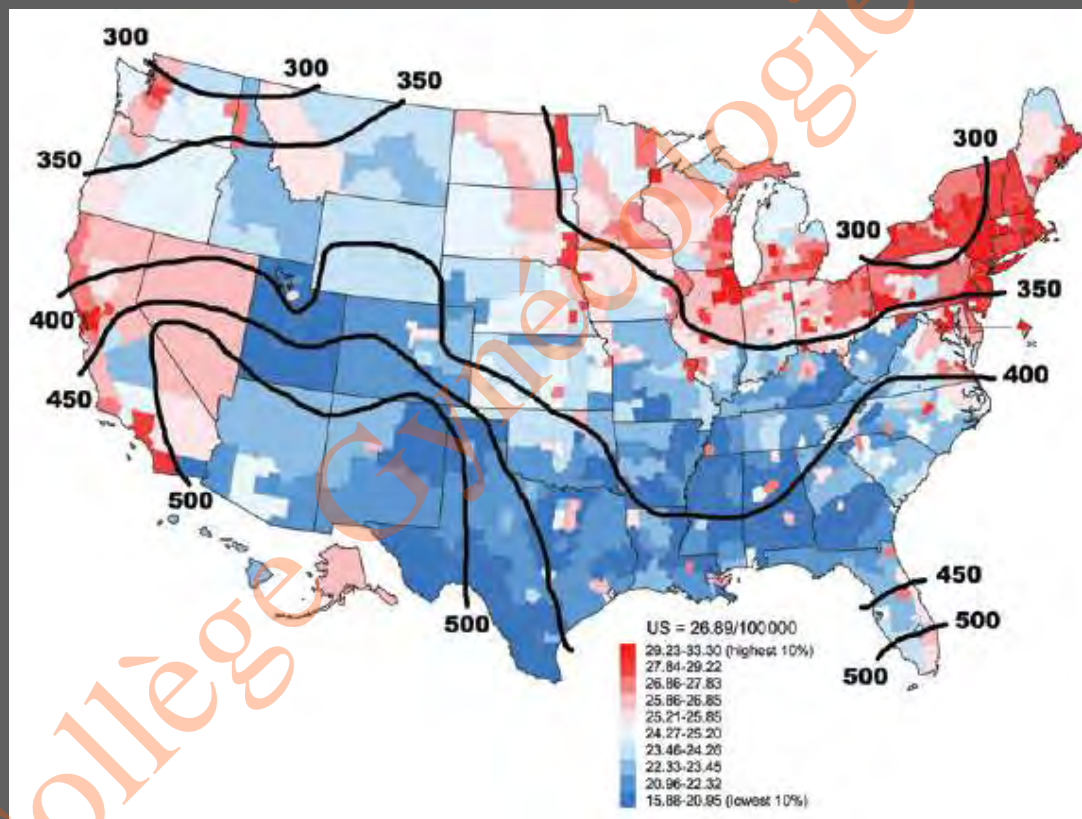
Taux de mortalité des cancers du colon ajusté pour l'âge, par ensoleillement annuel moyen



Taux de mortalité plus faible régions ensoleillées

Vit D et cancer du sein (1)

Taux de mortalité des cancers du sein ajusté pour l'âge, par ensoleillement annuel moyen



Taux de mortalité plus bas pour les régions plus ensoleillées

Vit D et cancer du sein (2)

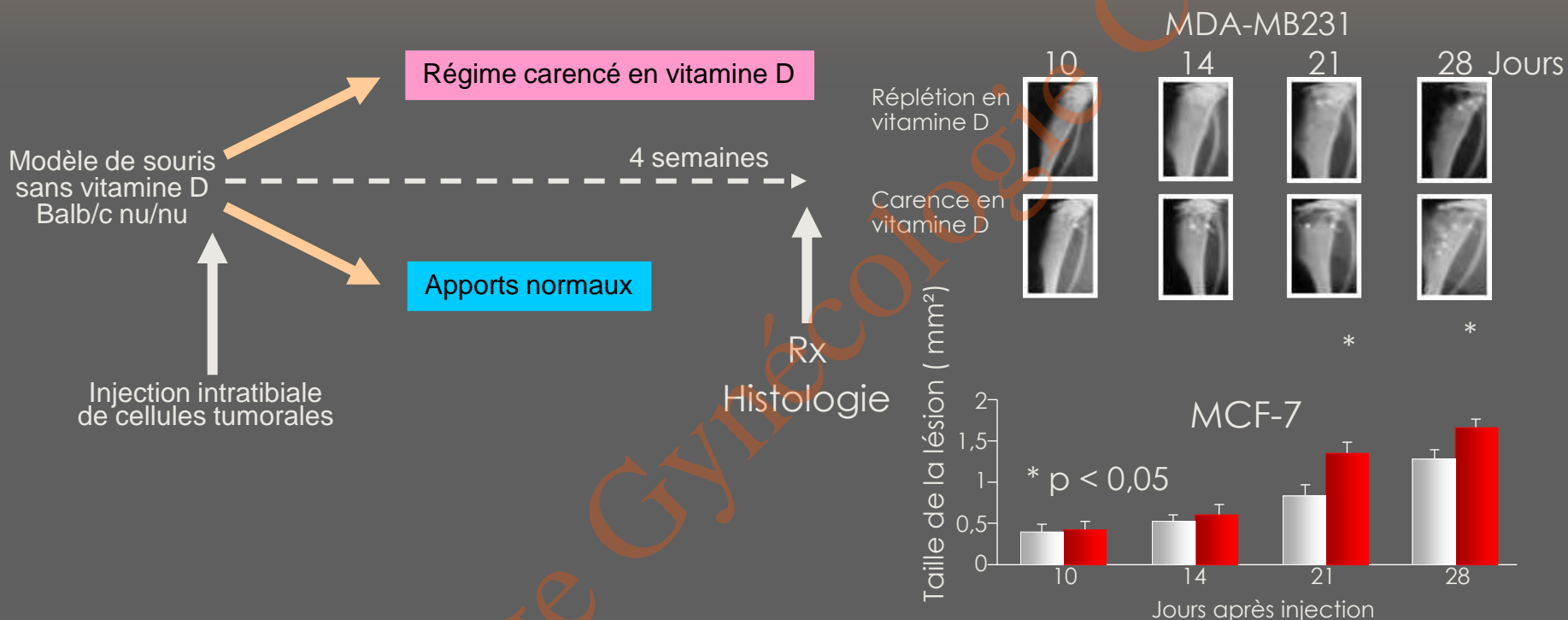
RR de cancer du sein par quintile de 25 OH D

	<60 y		≥60 y	
	Case/controls	Multivariable RR* (95% CI)	Cases/controls	Multivariable RR* (95% CI)
25(OH)D				
Quintile				
1	97/94	1.00	62/47	1.00
2	84/86	0.96 (0.62-1.49)	65/49	1.07 (0.60-1.92)
3	77/87	0.80 (0.51-1.26)	48/57	0.64 (0.35-1.16)
4	90/102	0.85 (0.55-1.32)	54/55	0.68 (0.38-1.24)
5	70/76	0.92 (0.57-1.48)	54/71	0.57 (0.31-1.04)
P _{trend} †		0.88		0.03
P _{interaction}		0.20		
1,25(OH) ₂ D				
Quintile				
1	87/81	1.00	60/49	1.00
2	58/71	0.76 (0.47-1.25)	55/53	0.76 (0.42-1.38)
3	70/87	0.72 (0.46-1.15)	50/38	1.00 (0.53-1.88)
4	89/78	1.17 (0.75-1.84)	39/47	0.61 (0.32-1.15)
5	79/79	0.88 (0.56-1.40)	53/51	0.72 (0.40-1.32)
P _{trend} †		0.91		0.23
P _{interaction}		0.41		

La concentration de 25 OH est inversement corrélée au risque du cancer du sein



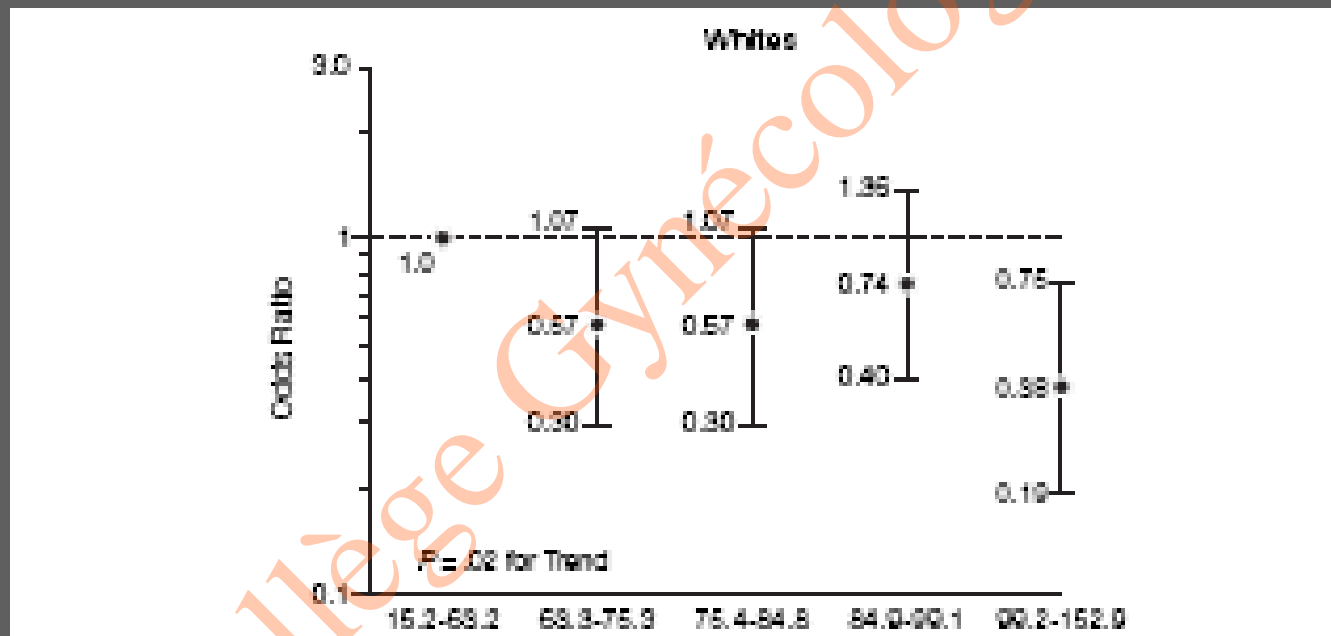
La carence en vit D stimule les métastases osseuses



- Les animaux carencés en vitamine D développent des métastases osseuses plus sévères
- Résultats obtenus avec 2 lignées de cancer du sein différentes (MCF-7 et MDA-MB231)
- Cette étude fait écho aux publications épidémiologiques récentes
 - la carence en vitamine D augmente le risque de cancer du sein et de mortalité (Garland et al. Ann Epidemiol 2009; Grant et al. J Nat Med Assoc 2006)
 - la carence en vitamine D aggrave l'évolution des cancers du sein (Goodwin et al. J Clin Oncol 2009)
 - les cancers du sein diagnostiqués en été ont une évolution plus lente et une meilleure survie que ceux diagnostiqués en hiver (Grant et al. Ann Epidemiol 2009)

Taux de 25 OH D sérique et risque de sclérose en plaque

OR de sclérose en plaque par quantile de 25 OH D



Etude cas témoin, 7 millions de sujets, suivi 12 ans

Apports en vitamine D et risque de diabète de type 1

Taux d'incidence et RR de diabète de type 1 selon les apports en Vit D et un rachitisme suspecté dans l'enfance

	Type 1 diabetes	Time at risk (years)	Incidence per 100 000 years at risk	RR (95% CI)	Adjusted RR (95% CI)*
Use of vitamin D supplements					
None	2	981	204	1 (reference)	1 (reference)
Irregularly	12	36 143	33	0.16 (0.04-0.72)	0.16 (0.04-0.74)
Regularly	67	276 235	24	0.12 (0.03-0.47)	0.12 (0.03-0.51)
Dose of vitamin D†					
Low	2	2 093	96	1 (reference)	1 (reference)
Recommended	63	259 779	24	0.20 (0.05-0.84)	0.22 (0.05-0.89)
High	2	13 245	15	0.14 (0.02-0.97)	0.14 (0.02-1.01)
Suspected rickets‡					
No	77	306 945	25	1 (reference)	1 (reference)
Yes	4	6 414	62	2.6 (1.0-7.2)	3.0 (1.0-9.0)

*Adjusted for sex, neonatal (parity, gestational and maternal age), length of maternal education, social status, and standardised birth weight, and growth rate in infancy (suspected rickets adjusted in addition to the increased dose of vitamin D); †In children receiving vitamin D supplementation regularly.

Relation diabète type 2 et Ca^{++} Vit D chez la femme

- ⇒ Nurse Health Study : 83 779 femmes.
- ⇒ Evaluation Vit D et Calcium tous les 2-4 ans
- ⇒ Suivi de 20 ans ; 4843 cas incidents de diabète type 2

Ca^{++} (mg)	Vit D (UI)	RR
≤ 600	≤ 400	1
> 1200	> 800	0.67 (0.49-0.90)

Vitamine D et risque de PR

- ⇒ Etude de cohorte prospective : 29 368 femmes, âgées de 55-69 ans
- ⇒ Suivi 11 ans, 152 cas incidents
- ⇒ Tertile le plus élevé vs tertile le plus bas d'apports en vit D
 - $RR = 0.67$; IC 95 % (0.44-1.00)
 - p pour tendance = 0.05

Mais données non fondées sur hypothèse a priori

Taux de Vit D et Hypertension

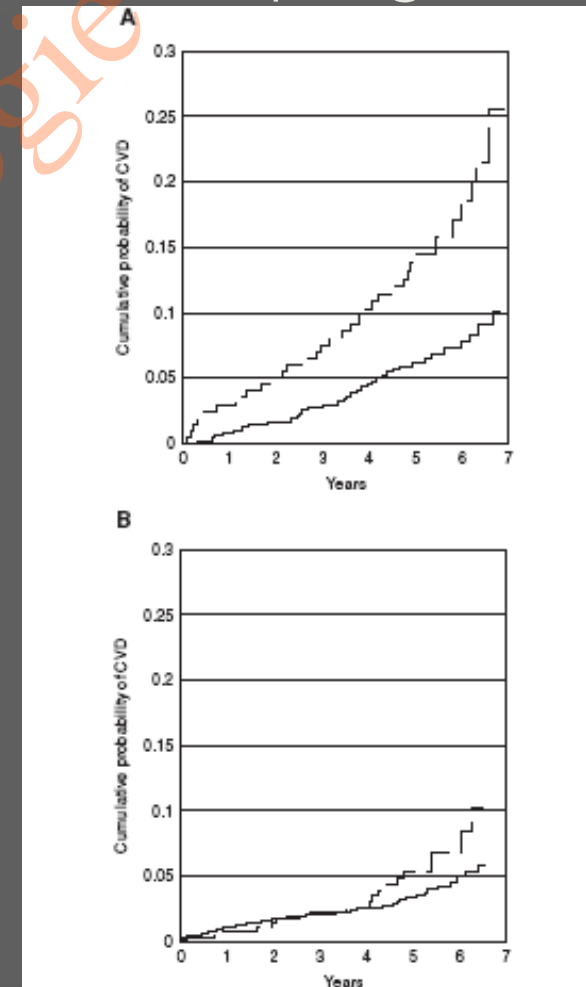
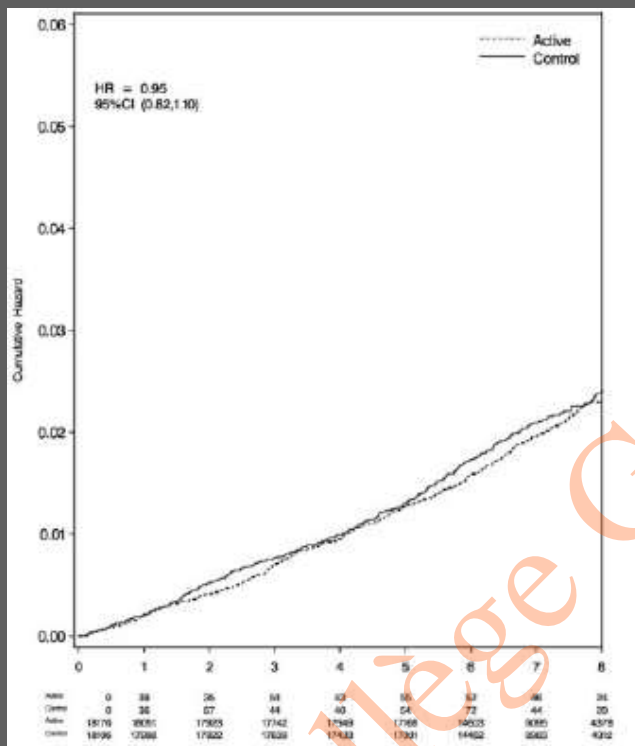
Taux plasmatique de 25 (OH) D et RR multivarié ajusté à 4 ans d'HTA incidente.

Statistic	Measured Plasma 25(OH)D, ng/mL		
	≥30	15–29	<15
Men			
Person-years	865	1295	122
No. of cases	22	33	6
Multivariable RR (95% CI)	1.0 (reference)	1.12 (0.51 to 2.48)	6.13 (1.00 to 37.8)
Women			
Person-years	2207	2317	335
No. of cases	58	60	11
Multivariable RR (95% CI)	1.0 (reference)	0.85 (0.53 to 1.34)	2.67 (1.05 to 6.79)

Vitamine D et risque cardio-vasculaire

W.H.I.

Framingham
offspring



Des résultats contrastés

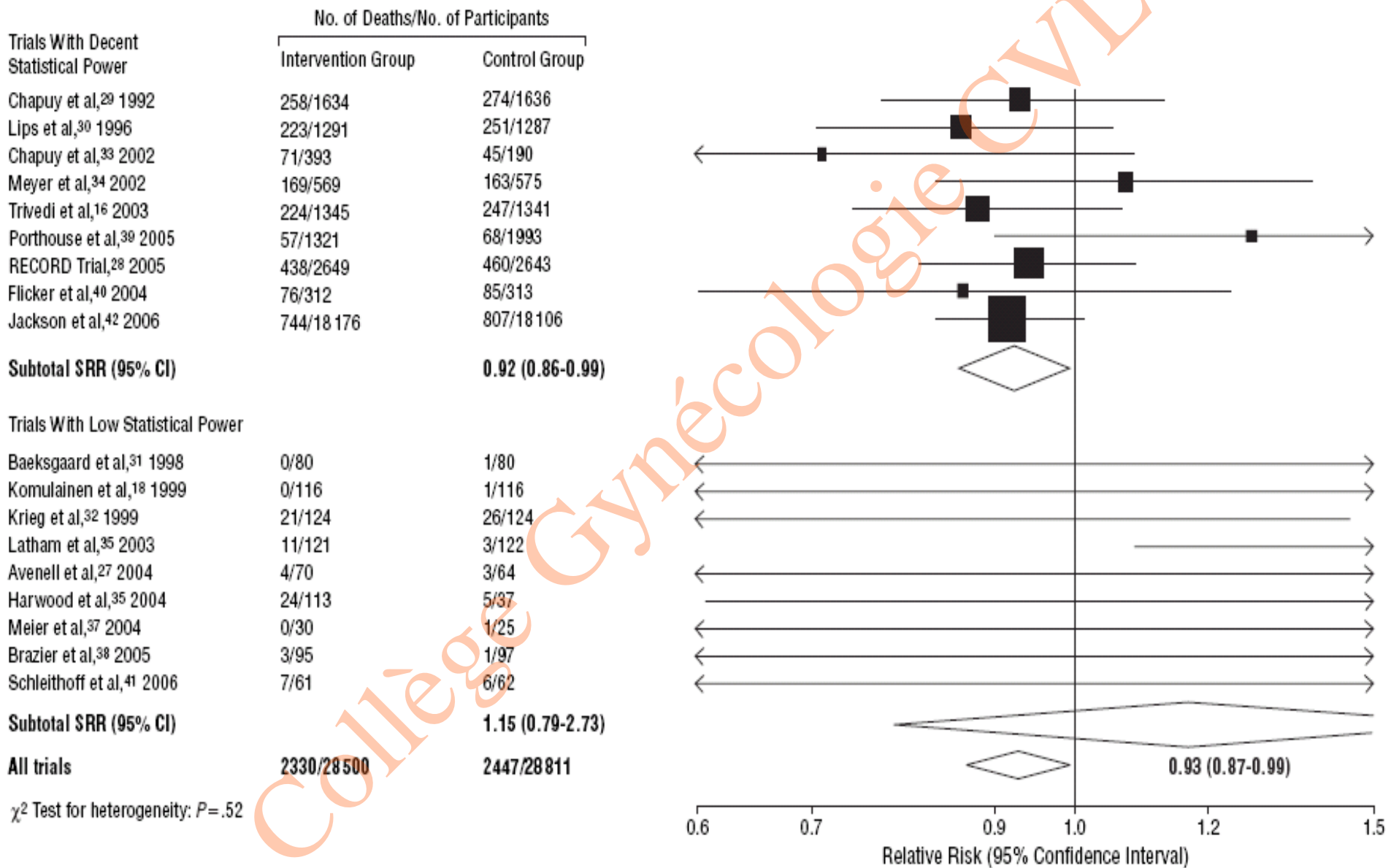
Hsia et al, Circulation 2007

Wang et al, Circulation 2008

Vitamine D et risque de mortalité

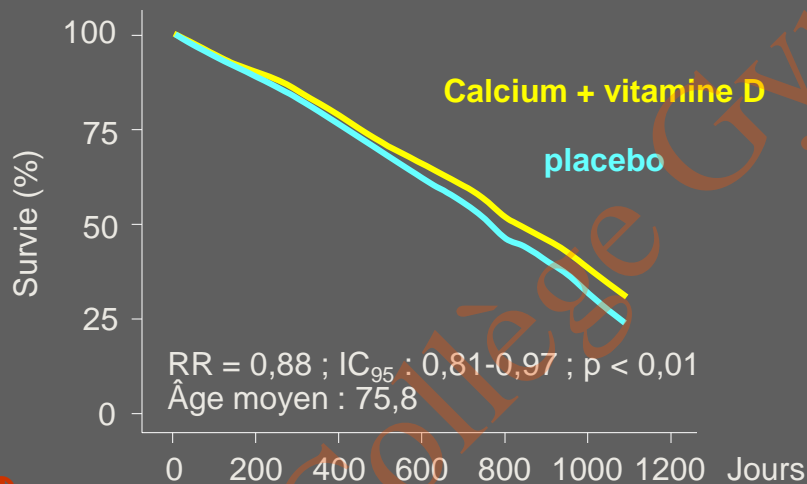
- 18 essais randomisés
- 57 311 patients
- apport régulier de vitamine D entre 300 et 2000UI/j (528 UI/j en moyenne)
- semble être associé à une diminution du risque de mortalité.

Vitamine D diminue la mortalité totale?



La vit D associée au calcium réduit la mortalité

- Étude de la mortalité au cours d'un suivi moyen de 3 ans chez les patients recevant du calcium + vitamine D ou de la vitamine D
- 28 710 sujets (âge moyen : 77,7 ans ; 32 % d'hommes) issus de 5 essais européens randomisés versus placebo
- Modèle de régression de Cox avec ajustement sur l'âge, le sexe, les antécédents de fracture



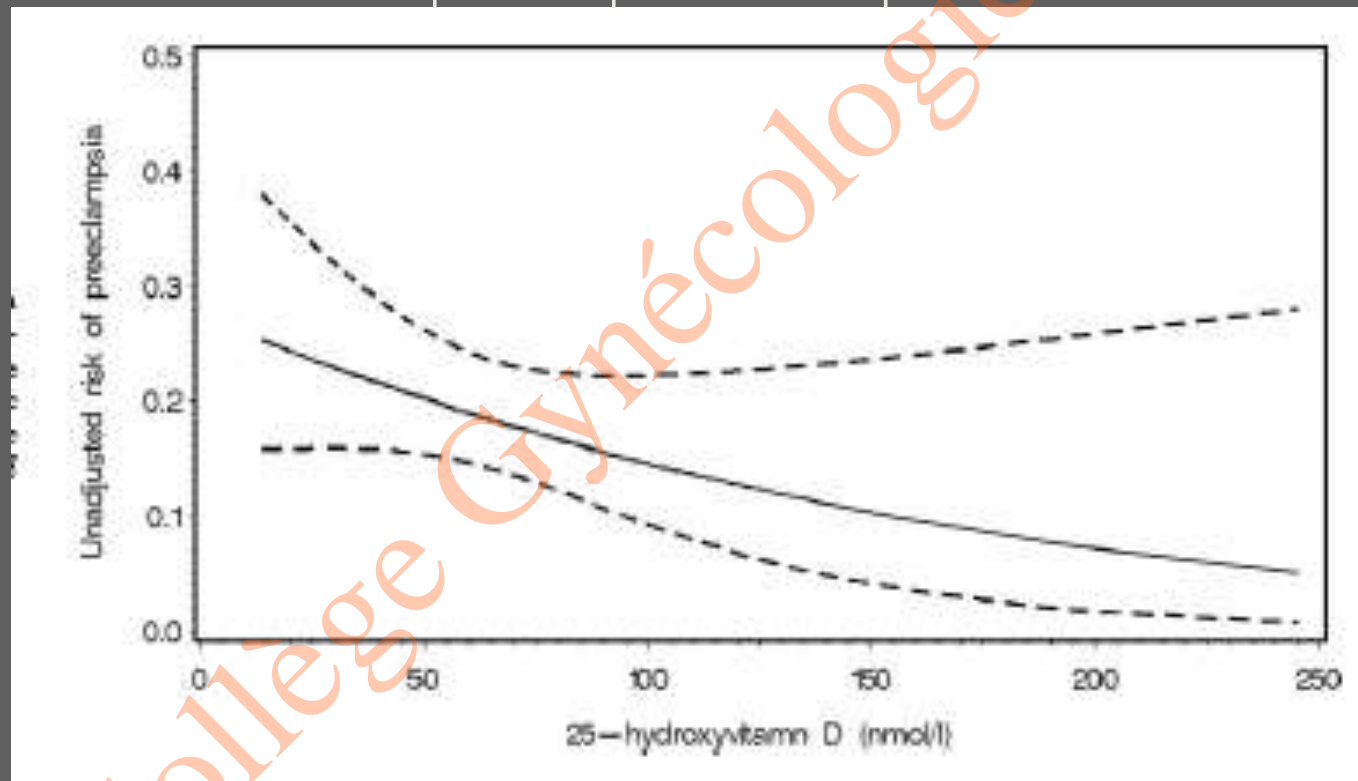
Doses de vitamine D/j	Risque de mortalité
400 UI	RR = 0,92 (IC ₉₅ : 0,84-1,01) p = 0,08
800 UI	RR = 0,89 (IC ₉₅ : 0,89-0,99) p ≤ 0,05
Total	RR = 0,91 (IC ₉₅ : 0,85-0,98) p < 0,01

Vitamine D et diminution de la mortalité totale?

- ⇒ Mécanismes de cette éventuelle diminution ne sont pas élucidés
- ⇒ Le calcitriol : une hormone aux effets pleiotropes squelettiques et extra-squelettiques
- ⇒ Homéostasie calcique
- ⇒ Formation osseuse
- ⇒ Différenciation et prolifération cellulaire
- ⇒ Système immunitaire
- ⇒ Transport acides biliaires
- ⇒ Production de rénine et action sur l'endothélium et le mur vasculaire



Vitamine D maternelle et risque de pré-éclampsie

Association dose réponse 25 OH D à < 22 sem. de gestation et risque de pré-éclampsie



Une diminution de 50 nmole/l est associée à 1 OR ajusté de 2.4 (1.1-5.4)

Vitamine D et grossesse

- ⇒ Femmes 19-45 ans, Calgary
- ⇒ Consommation lait ≤ 250 ml/j vs > 250 ml/j
- ⇒ $n = 207$; 3410 g vs 3530 g ; $p = 0.07$
- ⇒ Modèle multivarié
 - Chaque augmentation d'1 tasse de lait :
 -  41 g poids naissance (14-75)
 - Chaque augmentation d'1 μg de vit D:
 -  11 g poids naissance (1.2-20.7)

Vitamine D et grossesse

- ⇒ L'insuffisance en Vit D est commune chez les femmes enceintes en bonne santé

Dawodu et al, J Pediat, 2003

Cavalier et al, Rev Med Liège, 2008

- ⇒ 25 OH D basse pendant grossesse

- CMO → enfants à 9 ans

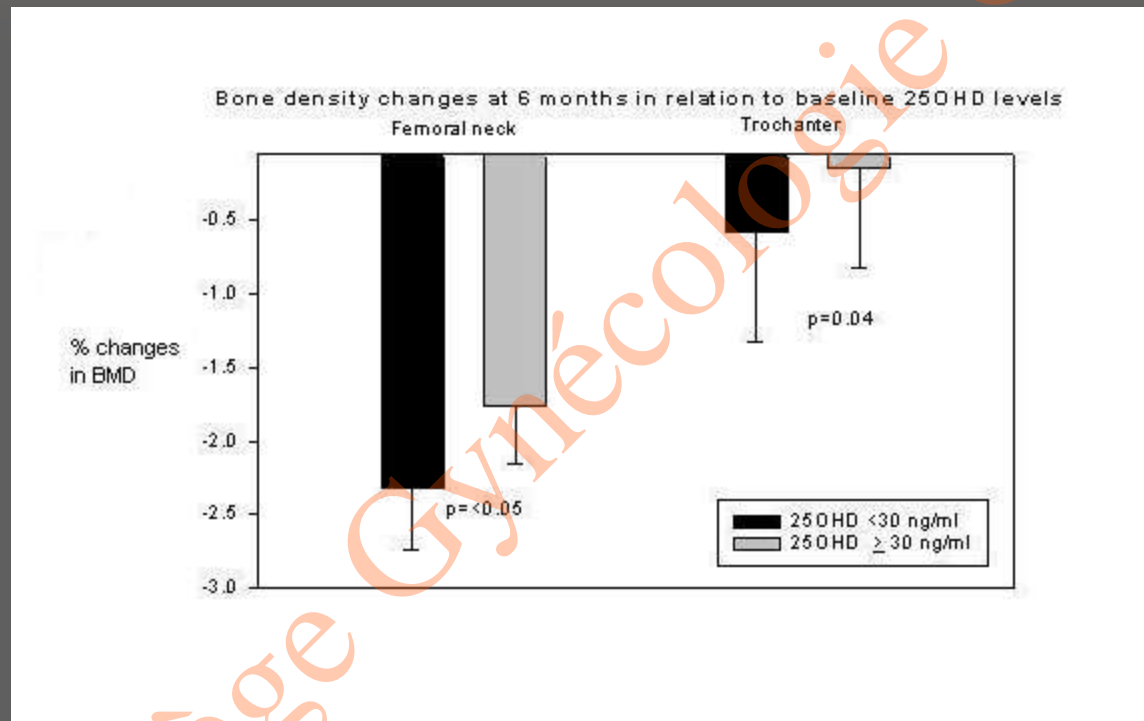
Javaid et al, Lancet 2006

- ⇒ Rôles allégués supplémentation Vit D pendant la grossesse : autisme, schizophrénie, asthme...

- ⇒ Recommandations d'expert : 6000 UI/j

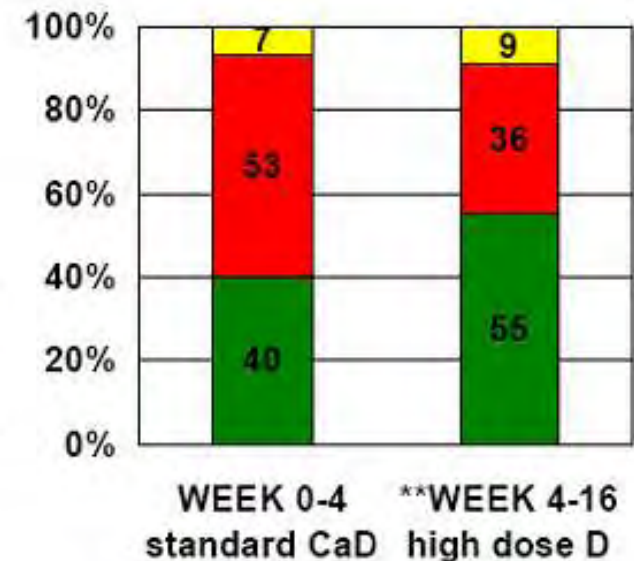
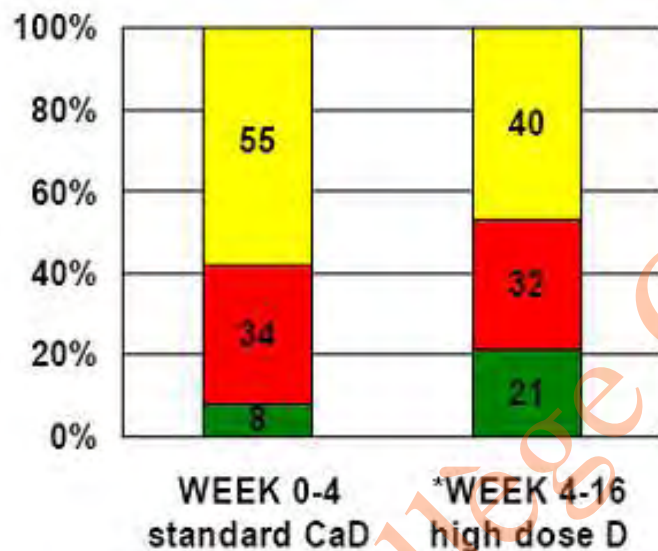
Hollis, JBMR, 2007

Variations de la DMO à 6 mois en fonction des taux initiaux de 25 OH Vit D



Corriger les carences éventuelles en vitamine D et calcium

Effets de la vitamine D sur les arthralgies et la fatigue associés aux inhibiteurs de l'aromatase



Toxicité de la Vit D ?

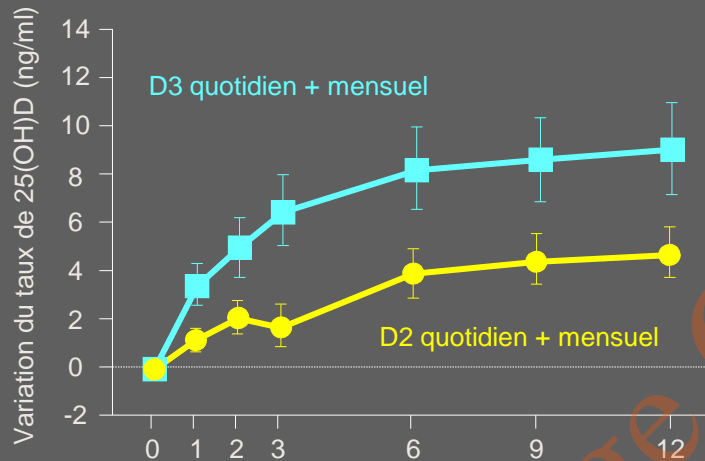
- ⇒ Extrêmement rare
- ⇒ Observée pour 25 (OH) D > 150 ng/ml (374 nmole/l)
- ⇒ 10 000 UI/jour 5 mois
- ⇒ 100 000 UI tous les 4 mois pendant 5 ans
- ⇒ 4 000 UI/jour 3 mois
- ⇒ 50 000 UI/jour 2 mois*

RAS

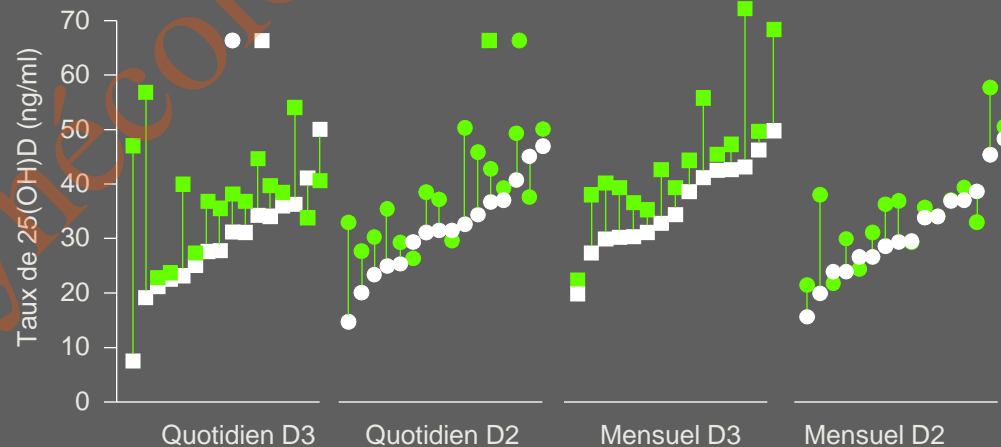
Quelle vitamine D ?

La prise d'ergocalciférol ou de cholécalciférol, 1 600 UI/j ou 50 000 UI/mois, est sans danger mais...
n'assure pas toujours un taux adéquat de vitamine D

Effet d'un traitement par vit. D2 versus vit. D3 (traitements quotidien et mensuel combinés)

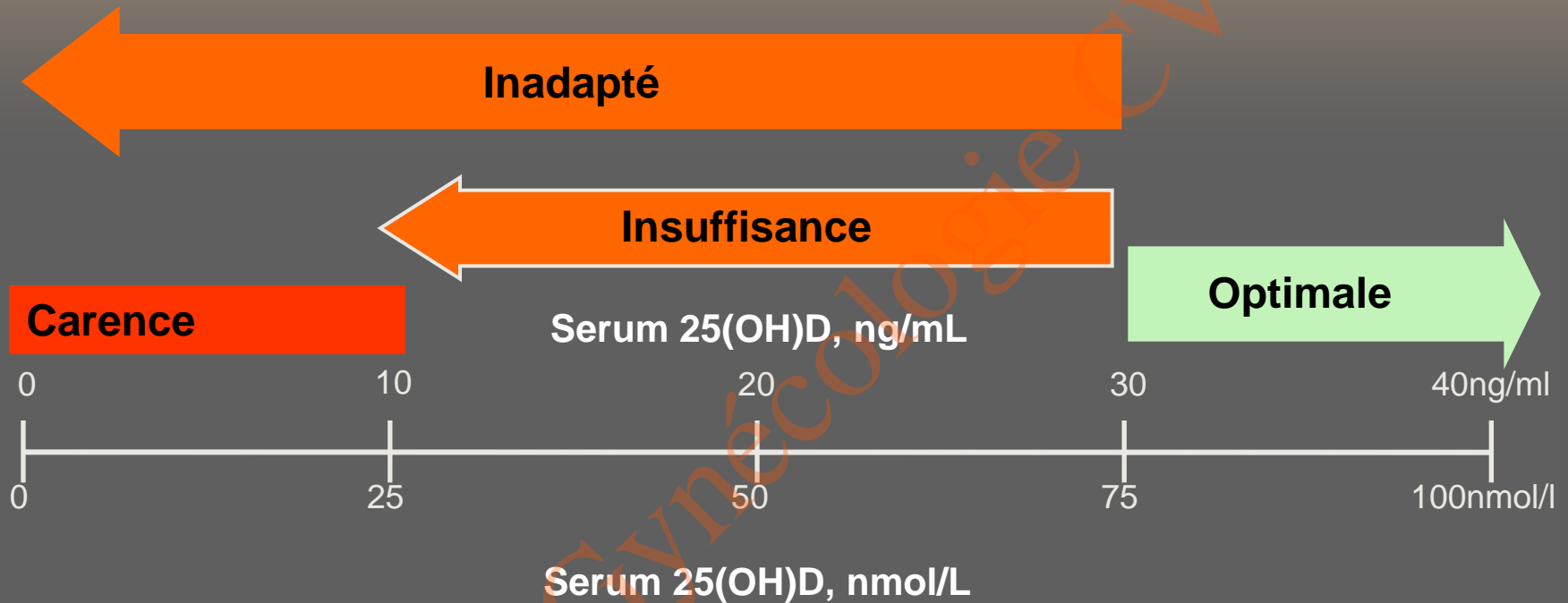


Variabilité individuelle par groupes de traitement



- 12 mois de traitement par vit. D2 ou vit. D3 (1 600 UI/j ou 50 000 UI/mois) n'entraînent pas de toxicité liée à la vit. D
- Des taux inadéquats de 25(OH)vit. D persistent chez 20 % des sujets
- La vit. D3 est plus efficace que la vit. D2 pour augmenter le taux de la 25(OH)vit. D
- Les réponses interindividuelles au traitement par la vit. D sont substantielles

Valeur seuil de 25(OH)D = 30ng/ml = 75 nmole/l



Vitamin D deficiency <9 ng/mL; vitamin D inadequacy <30 ng/mL

Adapted from Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride*. Institute of Medicine, National Academy Press; 1997; Friedman PA. Agents affecting mineral ion homeostasis and bone turnover. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2006:1647-1678; Lips P, et al. *J Intern Med*. 2006;260:245-254; Thomas MK, et al. *N Engl J Med*. 1998;338:777-783; Binkley N, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3152-3157; Grant WB, et al. *Altern Med Rev*. 2005;10:94-111; Chapuy MC, et al. *Osteoporos Int*. 1997;7:439-443; Malabanan A, et al. *Lancet*. 1998;351:805-806; Bischoff-Ferrari HA, et al. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:18-28; Dawson-Hughes B, et al. *Osteoporos Int*. 2005;16:713-716 Bischoff-Ferrari, et al. *Osteoporos Int* 2007; 18:401-407.

Protocole de correction d'une insuffisance en Vit D puis de traitement d'entretien

(fondé en partie sur Holick, NEJM 2007)

Correction d'une insuffisance en Vit D.

- Si 25 (OH) D < 10 ng/ml

→ 100 000 UI Vit D3 toutes les deux semaines pendant 2 mois

- Si 25 (OH) D entre 10 et 20 ng/ml

→ 100 000 UI Vit D3 toutes les deux semaines pendant 1.5 mois.

- Si 25 (OH) D > 20 ng/ml mais < 30 ng/ml

→ 100 000 UI Vit D3 toutes les deux semaines pendant 1 mois

Protocole de correction d'une insuffisance en Vit D puis de traitement d'entretien

(fondé en partie sur Holick, NEJM 2007)

- Maintien 25 (OH) D > 30 ng/ml
Objectif : observance
 - 100 000 UI Vit D tous les 2 ou 3 mois
 - 800 à 1200 UI/jour
- Vérification traitement correcteur :
 - Dosage une semaine après la dernière ampoule ou 3 à 4 mois après traitement journalier
- Vérification traitement d'entretien
 - Dosage juste avant la prise.

Conclusions

- ⇒ Vitamine D
 - fragilité osseuse
 - réduction du risque de chute
 - essais randomisés

- ⇒ Association
 - Vitamine D et réduction
 - Mortalité
 - Certains cancers
 - Réductions de maladies inflammatoires (diabète, SEP,...)
 - ...
 - Mais pas d'essais randomisés

- ⇒ Impossibilité de prévoir un taux
 - mesure



La vitamine D augmente-t-elle la libido ?

Collège Gynécologie