

larevuedupraticien

Toute la médecine pour chaque médecin

SUPPLÉMENT

**Le point sur
les effets de
la vitamine D**

En collaboration avec



Avec le soutien institutionnel de



Ce numéro a été réalisé en toute indépendance éditoriale et sous la seule responsabilité des auteurs, des coordinateurs et de la directrice de publication qui sont garants de l'objectivité de l'information publiée. L'objectif de cette publication est de fournir des informations sur l'état actuel des connaissances. Certaines données publiées dans ce supplément peuvent ne pas avoir été validées par les autorités françaises. Les liens d'intérêts de l'ensemble des auteurs ayant participé à la rédaction d'articles sont consultables sur la base «Données publique Transparence - Santé», éditée par le ministère des Solidarités et de la Santé <https://www.transparence.sante.gouv.fr/pages/accueil/>. Le laboratoire Viatris n'est pas intervenu dans le choix et la rédaction des articles.

La rédaction du mensuel
La Revue du Praticien n'a pas participé
à la rédaction de ce supplément.

DIRECTRICE DE LA PUBLICATION :

Elena Zinovieva

RÉDACTEURS :

Jean-Claude Souberbielle

Pharmacien,
hôpital Necker-Enfants malades, Paris

Cédric Annweiler

Professeur en gériatrie,
CHU, Angers

Bernard Cortet

Rhumatologue,
hôpital Roger-Salengro, CHU, Lille

Patrice Fardellone

Rhumatologue, CHU, Amiens

Marie Courbebaisse

Néphrologue,
hôpital Européen Georges-Pompidou, Paris

Justine Bacchetta

Pédiatre,
hôpital Femme-Mère-Enfant, Lyon

Global
Media
SANTÉ

larevedupraticien*
est une publication
de GLOBAL MÉDIA SANTÉ SAS
Principal actionnaire : SFP Expansion
www.globalmediasante.fr
Capital de 4 289 852 euros
Durée de 99 ans à compter du 30.03.99
ISSN : 0035-2640 - Dépôt légal à parution
N° de commission paritaire : 0227 T 81658
Impression : Imprimerie RAS,
6, av. de Tissonvilliers, 95400 Villiers-le-Bel



Cédric Annweiler*



Jean-Claude Souberbielle**

ÉDITORIAL

Des articles sur la vitamine D dans un supplément de *La Revue du Praticien*, pour quoi faire ?

La vitamine D est aujourd'hui consensuellement considérée comme le précurseur d'une hormone plutôt que comme une vitamine. Si son rôle sur la santé osseuse, et plus particulièrement sur la prévention du rachitisme carenciel, est connu depuis longtemps, le fait que le récepteur de la vitamine D (VDR) soit exprimé par de très nombreux tissus, qu'un modèle murin de délétion du gène codant pour le VDR ait montré qu'en plus d'un rachitisme hypocalcémique et hypophosphatémique ces souris pouvaient développer des pathologies non osseuses et subir un vieillissement accéléré, et que des organismes dépourvus de tissus calcifiés, comme la lamproie marine, expriment le VDR et utilisent la vitamine D ont ouvert la voie à l'évaluation de possibles effets non osseux de la vitamine D. Alors qu'il existe depuis vingt ans un nombre considérable d'études observationnelles publiées dans des journaux à comité de lecture qui ont rapporté une association significative entre déficit en vitamine D et plus grande incidence ou moins bon pronostic de différentes pathologies, des essais contrôlés qui ont évalué l'effet de la supplémentation en vitamine D sur ces pathologies sont désormais disponibles. Les résultats de ces essais sont toutefois souvent contradictoires, certains montrant des bénéfices de la supplémentation alors que d'autres non. On a vu par exemple dans les médias des commentaires dithyrambiques sur les effets potentiellement préventifs et curatifs de la vitamine D à la suite de la publication dans un grand journal de médecine d'un essai contrôlé rapportant des effets bénéfiques de la vitamine D, puis, la semaine suivante, la déclaration dans ces mêmes médias que la vitamine D ne servait à rien, après la publication dans une non moins prestigieuse revue médicale d'une autre étude d'intervention où la vitamine D n'avait pas fait mieux que le placebo. Comme souvent dans ces situations, la vérité est quelque part entre ces deux déclarations extrêmes... mais comment se faire une opinion et répondre aux questions des patients ? C'est ce à quoi nous avons voulu vous aider avec ce supplément de *La Revue du Praticien* dans lequel, après un bref rappel sur le métabolisme de la vitamine D, seront abordées la question du niveau de preuves que l'on peut attribuer à ces différentes études et la réalité (ou non ?) des effets de la vitamine D sur de nombreuses pathologies. Enfin, de façon très pragmatique, un article synthétisant les données récentes sur la meilleure façon de supplémenter et un autre résumant les nouvelles recommandations françaises sur la supplémentation en vitamine D chez l'enfant et l'adolescent ainsi que des fiches « pratico-pratiques » détachables concluent ce recueil d'articles.

On notera qu'en dehors des effets musculo-squelettiques et de la question du statut vitaminique D en pédiatrie où l'importance d'une co-supplémentation calcium/vitamine D (ou tout du moins la nécessité d'avoir des apports calciques satisfaisant) est discutée, seule de la vitamine D (sans calcium) a été administrée dans les études de supplémentation discutées dans ce supplément de *La Revue du Praticien*.

Ce supplément, rédigé collectivement par des experts qui ont tous publié de nombreux articles sur le sujet, est sponsorisé par un laboratoire pharmaceutique, que nous remercions vivement. Sachez toutefois que ce laboratoire n'est intervenu en rien sur l'orientation de notre rédaction et du contenu des articles, pour lesquels notre liberté a été totale.

* UNIV ANGERS, UPRES EA 4638, University of Angers, France, Department of Geriatric Medicine and Memory Clinic, Research Center on Autonomy and Longevity, University Hospital, Angers, France. Gérontopôle Autonomie Longévité des Pays de la Loire, France.

** Service des explorations fonctionnelles, hôpital Necker-Enfants malades, 75015 Paris, Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP).

Avec le soutien institutionnel de 

SOMMAIRE

- 5 **Discussion sur le niveau de preuves que l'on peut attribuer aux effets de la vitamine D**
Jean-Claude Souberbielle, Cédric Annweiler
- 11 **Effets osseux et musculaires de la vitamine D**
Bernard Cortet, Patrice Fardellone
- 15 **Vitamine D et immunité**
Cédric Annweiler, Jean-Claude Souberbielle
- 25 **Vitamine D et grossesse**
Marie Courbebaisse
- 29 **Effets de la vitamine D sur les maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2 et les cancers, mythe ou réalité ?**
Marie Courbebaisse, Jean-Claude Souberbielle
- 33 **Les nouvelles recommandations 2022 sur la supplémentation en vitamine D et les apports en calcium en population pédiatrique générale**
Justine Bacchetta
- 38 **Généralités sur la supplémentation en vitamine D : quelle est la bonne dose ?**
Jean-Claude Souberbielle, Cédric Annweiler

SUMMARY

- 5 **Discussion of the level of evidence that can be attributed to the effects of vitamin D**
Jean-Claude Souberbielle, Cédric Annweiler
- 11 **Bone and muscle effects of vitamin D**
Bernard Cortet, Patrice Fardellone
- 15 **Vitamine D and immunity**
Cédric Annweiler, Jean-Claude Souberbielle
- 25 **Vitamine D and pregnancy**
Marie Courbebaisse
- 29 **Effects of vitamin D on cardiovascular disease, type 2 diabetes and cancer. Myth or reality ?**
Marie Courbebaisse, Jean-Claude Souberbielle
- 33 **The 2022 French guidelines on vitamin D supplementation and nutritional calcium intake in general pediatric populations**
Justine Bacchetta
- 38 **General information on vitamin D supplementation: what is the right dose?**
Jean-Claude Souberbielle, Cédric Annweiler

Discussion sur le niveau de preuves que l'on peut attribuer aux effets de la vitamine D

Métabolisme de la vitamine D

Quand on parle de vitamine D, on considère indifféremment la vitamine D3, ou cholécalciférol, d'origine humaine ou animale, et la vitamine D2, ou ergocalciférol, d'origine végétale. Le terme « vitamine », c'est-à-dire un produit « vital » que l'organisme ne peut pas produire et qui doit être apporté par l'alimentation, est toutefois très largement inapproprié pour la vitamine D. En effet, la peau, à partir du 7-déhydrocholestérol présent dans les couches profondes de l'épiderme, peut synthétiser de la vitamine D3 sous l'action des rayonnements UVB. Il s'agit là de la source naturelle principale de vitamine D. Les sources alimentaires de vitamine D3 sont relativement rares. Quant à celles de vitamine D2, elles sont quasiment inexistantes, à l'exception de certains champignons, en particulier lorsqu'ils sont séchés au soleil (tableau 1). Quelques aliments sont supplémentés en vitamine D mais en quantité relativement faible, et des formes pharmaceutiques ainsi que des compléments alimentaires sont disponibles.

La vitamine D (D2 ou D3) synthétisée par la peau ou absorbée, principalement dans la partie proximale de l'intestin grêle, passe dans le sang où elle est transportée par la « *vitamin D-binding protein* » (VDBP) jusqu'au foie où elle est hydroxylée sur le carbone 25 pour former la 25-hydroxyvitamine D (25-OH-D). Cette hydroxylation hépatique est peu régulée, et plus on ingère ou plus on synthétise de la vitamine D, plus on produit de la 25-OH-D. La demi-vie de la 25-OH-D est de l'ordre de deux à trois semaines et sa concentration sérique représente le statut vitaminique D (les réserves) d'un individu. Ceci est un consensus. Pour devenir active, la 25-OH-D doit de nouveau être hydroxylée sous l'action d'une enzyme, la 1- α -hydroxylase, pour produire de la 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25-OH-2D), ou calcitriol, le métabolite actif de la vitamine D, dont la demi-vie est courte (environ 4 heures). Cette seconde hydroxylation se fait classiquement dans les cellules du tubule proximal rénal, où elle est très étroitement régulée. Elle est stimulée en particulier par la parathormone (PTH) et inhibée par le facteur 23 de croissance du fibroblaste (FGF23) et le calcitriol lui-même. La 1,25-OH-2D passe dans le sang et atteint des tissus cibles où elle se lie au récepteur de la vitamine D (VDR) situé dans le cytosol des cellules de ces tissus pour exercer des effets génomiques. Ce mécanisme hormonal est la base des effets « classiques » phosphocalciques et osseux de la vitamine D. Les principaux tissus cibles « classiques » du calcitriol circulant sont la cellule intestinale où il stimule l'absorption du calcium et du phosphate, l'ostéoblaste où il stimule la synthèse de différentes protéines

Les principales sources alimentaires de vitamine D (1 μg = 40 UI). Elles sont peu nombreuses et ont été évaluées à environ 100 UI (2,5 μg) par jour en moyenne dans la population générale française. Certains aliments apportent des petites quantités de 25-OH-D3. On notera qu'un μg de 25-OH-D3 est équivalent à 3 à 5 μg de vitamine D3. En d'autres termes, 100 g d'un aliment qui contiendraient 1 μg de vitamine D3 et 1 μg de 25-OH-D3 apporteraient donc l'équivalent de 4 à 6 μg de vitamine D3

Vitamine D2

- Huile de foie de morue : environ 500 μg (20 000 UI) pour 100 mL
- Saumon, hareng ou thon sauvage : 15-25 μg (600-1 000 UI) pour 100 g
- Saumon d'élevage : 7-10 μg (280-400 UI) pour 100 g
- Sardines à l'huile en boîte : environ 7,5 μg (300 UI) pour 100 g
- Huîtres : environ 10 μg (400 UI) pour 100 g
- Truite : environ 5 μg (200 UI) pour 100 g
- Sole : environ 2 μg (80 UI) pour 100 g
- Brochet : environ 2 μg (80 UI) pour 100 g
- Jaune d'œuf : environ 2-3 μg (80-120 UI) pour 100 g
- Viande (bœuf, veau, porc) : 0,4 μg (16 UI) pour 100 g
- Foie de veau : environ 0,5 μg (20 UI) pour 100 g
- Laitages ou céréales enrichis en vitamine D : 1,25 μg (50 UI) à 5 μg (200 UI) pour 100 g ou 100 mL en général
- Beurre : 0,5 μg (20 UI) pour 100 g

25-OH-D3

- Jaune d'œuf : 1 μg pour 100 g
- Viande (bœuf, veau, porc) : 0,5 μg /100 g
- Agneau : 0,9 μg /100 g
- Foie de veau ou de porc : 0,5 μg /100 g
- Beurre : 1 μg /100 g

Tableau 1.

dont le RANKL et l'ostéocalcine, l'ostéocyte où il stimule la sécrétion de FGF23, 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.

Il existe par ailleurs une voie d'inactivation de la vitamine D via la formation de composés hydroxylés sur le carbone 24, 24,25 dihydroxyvitamine D (24,25-OH-2D) et 1,24,25 trihydroxyvitamine D (1,24,25-OH-3D) grâce à

Jean-Claude Souberbielle¹,
Cédric Annweiler²

1. Service des explorations fonctionnelles, hôpital Necker-Enfants malades, 75015 Paris, Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), France

2. Université d'Angers, UPRES EA 4638, University of Angers, France. Department of Geriatric Medicine and Memory Clinic, Research Center on Autonomy and Longevity, University Hospital, Angers, France. Gérotopôle Autonomie Longévité des Pays de la Loire, France

CeAnnweiler@chu-angers.fr
jcsouber91@gmail.com

Cet article fait partie d'un supplément ayant bénéficié du soutien strictement institutionnel de Viatrix, sans intervention de leur part dans l'élaboration du sommaire, le choix des auteurs ni la rédaction des articles.

J.-C. Souberbielle déclare avoir participé à des interventions ponctuelles pour les laboratoires Viatrix, Mylan, Effik, DiaSorin, Lescuyer.

C. Annweiler déclare avoir participé à des interventions ponctuelles pour les laboratoires Mylan, Bayer, Pfizer et Lilly.

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 mise en exergue avec la démonstration en 2011 que des mutations inactivatrices du gène codant pour cette enzyme (CYP24A1) étaient responsables d'une « hypersensibilité à la vitamine D » induisant une hypercalcémie sévère et une néphrocalcinose chez le nouveau-né.¹ Depuis la publication de cet article princeps, plusieurs études ont montré que cette voie d'inactivation de la vitamine D correspondait à un moyen de défense que l'organisme met en jeu pour se défendre contre un excès de vitamine D.

De très nombreux tissus n'ayant rien à voir avec le métabolisme phosphocalcique et osseux expriment le VDR, la 1-alpha-hydroxylase et la 24-hydroxylase. La 25-OH-D pénètre dans ces tissus où elle est transformée en calcitriol, qui agit localement après liaison au VDR. Ce calcitriol, produit localement, ne ressort probablement pas de la cellule et ne participe donc pas au métabolisme phosphocalcique. Cette production « périphérique » de calcitriol ne semble pas régulée par les hormones calcitropes (la PTH, le FGF23...) mais dépend d'une concentration suffisante de 25-OH-D dans le liquide extracellulaire de ces tissus. C'est la base théorique des effets génomiques « non classiques » de la vitamine D, qu'on peut qualifier d'intracrines, par opposition aux effets classiques endocrines. On considère qu'environ 3 % du génome est sous la dépendance directe ou indirecte du calcitriol.

Enfin, certains effets du calcitriol mis en évidence *in vitro* sont tellement rapides (de l'ordre de la minute) qu'ils ne peuvent pas être dus à une action génomique. On sait maintenant que le calcitriol circulant peut exercer aussi des effets non génomiques sur certains tissus, comme la cellule musculaire lisse ou la cellule bêta du pancréas (activation de tyrosine kinases, modification du flux de calcium intracellulaire...) après liaison à des protéines membranaires dont la mieux connue est 1,25-MMARS.

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

Que signifie « statut vitaminique D optimal » ?

Comme indiqué plus haut, le statut vitaminique D (**tableau 2**) est consensuellement défini par la concentration sérique de 25-OH-D. Cette concentration est le plus souvent exprimée en ng/mL, mais certains laboratoires l'expriment en nmol/L (1 ng/mL = 2,5 nmol/L). Dans un souci de simplification, les différents textes de ce supplément utiliseront exclusivement l'expression en ng/mL. Le mode d'établissement des valeurs de référence utilisées pour la majorité des paramètres biologiques (recruter une population apparemment en bonne santé, doser le paramètre à évaluer et définir un intervalle dans lequel on retrouve 95 % des valeurs mesurées) ne s'applique toutefois pas à la 25-OH-D. On devrait en effet définir dans ce cas (par exemple) des « normes » d'été et des « normes » d'hiver, la 25-OH-D étant, à nos latitudes, significativement plus basse en hiver qu'en été. Les experts considèrent tous qu'il faut plutôt déterminer les concentrations de 25-OH-D au-dessous et au-dessus

desquelles il peut exister des effets délétères d'un manque ou d'un excès de vitamine D, ou bien les concentrations de 25-OH-D pour lesquelles on profitera au mieux des effets bénéfiques de la vitamine D en se fondant le plus possible sur les études d'intervention. On distinguera les recommandations qui concernent la population générale, c'est-à-dire les sujets en bonne santé apparente, où le statut vitaminique D optimal est défini par une concentration de 25-OH-D de 20 à 60 ng/mL, et les patients ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose, les patients souffrant de malabsorption digestive, les sujets âgés « fragiles », les insuffisants rénaux chroniques pour lesquels une concentration de 25-OH-D de 30 à 60 ng/mL est privilégiée. Pour les patients atteints d'autres maladies chroniques pour lesquelles des effets bénéfiques de la vitamine D sont suggérés, les experts sont partagés entre une concentration minimale de 20 ng/mL (comme en population générale) ou de 30 ng/mL pour définir un statut vitaminique D optimal.

Quelle que soit la population considérée, une concentration de 25-OH-D < 12 ng/mL témoigne d'un déficit sévère (d'une carence) en vitamine D. Par souci de prudence, la concentration maximale de 25-OH-D à ne pas dépasser est aujourd'hui fixée à 60 ng/mL (150 nmol/L). Cette zone est en effet proche des concentrations maximales retrouvées dans des populations qui s'exposent généreusement à un soleil apportant des UVB toute l'année.² Elle est par ailleurs suffisamment éloignée de la concentration minimale associée à une possible intoxication à la vitamine D (150 ng/mL).³ Il faut aussi souligner le fait que, dans de rares études observationnelles, la relation entre concentration de 25-OH-D et risque relatif de la maladie étudiée était représentée par une courbe en U (ou plutôt 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 50-60 ng/mL.⁴ Même si aucune relation de causalité ne peut être déduite de ce type d'études observationnelles, le principe de précaution incite à ne pas dépasser ces niveaux de 25-OH-D sérique.

On notera que plusieurs grandes études épidémiologiques ont montré qu'en population générale, environ 40 à 50 % des Français ont une concentration de 25-OH-D inférieure à 20 ng/mL (50 nmol/L).⁵ Ces études épidémiologiques ont par ailleurs permis de définir très précisément les facteurs de risque d'hypovitaminose D (**tableau 3**).

Effets de la vitamine D : la question du niveau de preuves

De très nombreuses publications scientifiques ont abordé la question des effets de la vitamine D (près de 100 000 références sur PubMed fin 2022 en réponse à la requête « vitamin D »). Parmi ces études, nombreuses sont celles qui suggèrent que la vitamine D a possiblement des effets bénéfiques sur de nombreuses fonctions de l'organisme, bien au-delà de ses effets classiques sur le système musculosquelettique et le métabolisme phosphocalcique. On peut séparer ces études en trois catégories principales.

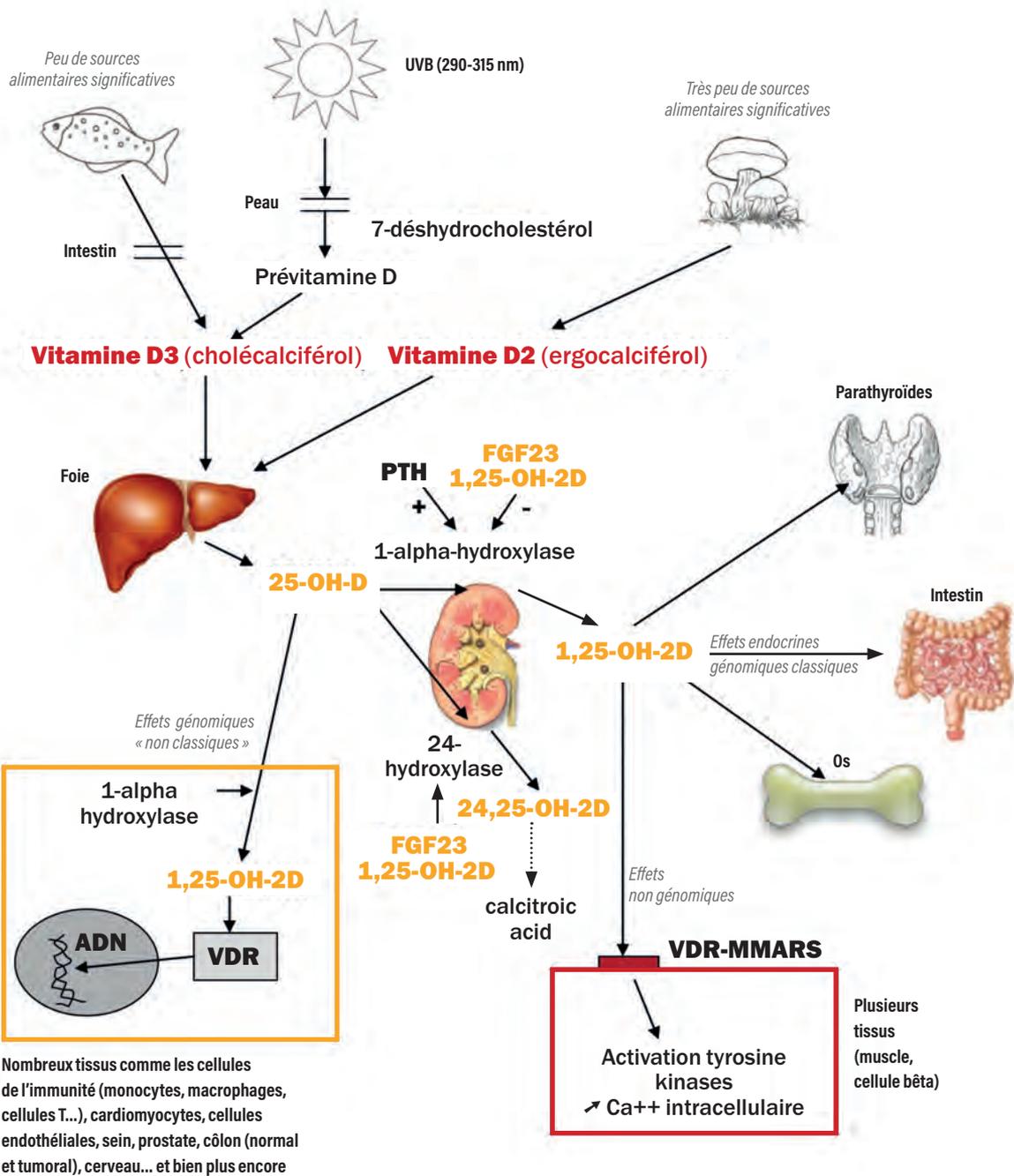


Figure 1. Résumé du métabolisme de la vitamine D.

La vitamine D (D2 ou D3) synthétisée dans la peau ou absorbée dans l'intestin est hydroxylée dans le foie pour former de la 25-OH-D. La 25-OH-D est de nouveau hydroxylée pour faire de la 1,25-OH-2D, aussi appelée calcitriol, le métabolite actif de la vitamine D. Cette seconde hydroxylation peut se faire soit dans les cellules du tubule proximal rénal, soit dans de très nombreux autres tissus. L'hydroxylation rénale, qui est très étroitement régulée par les hormones du métabolisme phosphocalcique, stimulée par la PTH et inhibée par le FGF23, permet de produire la 1,25-OH-2D « 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 phosphocalcique et produit de la 1,25-OH-2D qui agit localement (de manière « intracrine ») et ne participe pas au métabolisme phosphocalcique. Un mécanisme d'inactivation de la vitamine D transforme la 25-OH-D en 24,25-OH-2D et représente un moyen de défense de l'organisme vis-à-vis d'un excès de vitamine D.

COMMENT DÉFINIR LE STATUT VITAMINIQUE D ?

Le paramètre biologique qui définit le statut vitaminique D est la concentration sérique de 25-hydroxyvitamine D (25-OH-D) et surtout pas la concentration de 1,25 dihydroxyvitamine D. Ceci est un consensus. Les définitions ci-dessous sont principalement fondées sur les effets musculosquelettiques de la vitamine D.

Définitions s'appliquant à la population générale⁶

- Carence en vitamine D : 25-OH-D < 12 ng/mL (soit 30 nmol/L)
- Insuffisance en vitamine D : 25-OH-D > 12 ng/mL et < 20 ng/mL (soit 30-50 nmol/L)
- Statut vitaminique D souhaitable : 25-OH-D entre 20 et 50 ng/mL (soit 50-125 nmol/L)

Définitions s'appliquant aux patients ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose, aux patients souffrant de malabsorption digestive, aux sujets âgés « fragiles » et aux insuffisants rénaux chroniques (d'après⁷)

- Carence en vitamine D : 25-OH-D < 12 ng/mL (soit 30 nmol/L)
- Déficit en vitamine D : 25-OH-D > 12 ng/mL et < 20 ng/mL (< 50 nmol/L)
- Insuffisance en vitamine D entre 20 et 30 ng/mL (50-75 nmol/L)
- Statut vitaminique D souhaitable : entre 30 et 60 ng/mL (entre 75 et 150 nmol/L)

Tableau 2.

Tout d'abord, les études expérimentales ou mécaniques où, par exemple, la vitamine D ou un de ces métabolites ont été administrés à des animaux de laboratoire ou ont été mis en contact avec des cellules en culture. Les résultats de ces travaux ne sont bien sûr pas transposables à l'espèce humaine ou à l'organisme humain dans

son ensemble mais peuvent expliquer le ou les mécanismes par lesquels la vitamine D pourrait agir sur telle ou telle pathologie.

On considérera ensuite les études observationnelles où l'on a étudié l'association entre la concentration de 25-OH-D ou les apports en vitamine D d'un groupe de sujets/patients et l'incidence, la gravité ou l'évolution de telle ou telle pathologie. Une grande majorité de ces études a retrouvé une association significative entre déficit/carence en vitamine D ou faibles apports et sur-risque de nombreuses pathologies. Beaucoup d'entre elles étaient des études prospectives. « Association » ne veut toutefois pas dire « causalité », même lorsque ces études ont utilisé les méthodes d'ajustement statistiques les plus sophistiquées.

Le « juge de paix » reste bien sûr les études d'intervention, et en particulier les essais randomisés en double aveugle contre placebo. De nombreuses publications ont déjà rapporté les résultats de tels essais et il existe des méta-analyses de ces essais dans différentes situations cliniques. Le moins que l'on puisse dire est que leurs résultats sont discordants. En effet, si la supplémentation en vitamine D a fait mieux que le placebo dans certaines de ces études, beaucoup de résultats sont « neutres » (pas de différence significative entre vitamine D et placebo) et, en de très rares cas, la vitamine D a même fait pire que le placebo.

L'analyse en intention de traiter (IT) des essais d'intervention regroupés en méta-analyses conclut souvent à une absence d'effets de la vitamine D sur les cibles « non classiques » (c'est-à-dire en dehors des effets sur les fractures, les chutes et le métabolisme phosphocalcique) ou tout du moins à des effets mineurs et souvent non significatifs. L'analyse en IT, nécessaire à une évaluation fiable des médicaments selon le concept de l'*evidence-based medicine*, ne devrait toutefois 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. En effet, la vitamine D n'est pas vrai-

FACTEURS INFLUENÇANT LE STATUT VITAMINIQUE D

Les études épidémiologiques montrent que la concentration sérique moyenne de 25-OH-D est en général abaissée dans certaines situations ou dans différents groupes de patients. Les mots en gras représentent ici des facteurs de risque d'hypovitaminose D faciles à identifier afin de cibler une supplémentation.

Âge	■ Chez les sujets âgés
Pigmentation	■ Chez les sujets à la peau foncée
Masse grasse	■ Chez les sujets obèses ou les en surpoids
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 saison « froide » (novembre-fin mars)
Latitude	■ Dans les régions au nord de la Loire
Santé	■ Dans toutes les maladies chroniques

Tableau 3.



Figure 2. Guide pour concevoir et/ou interpréter un essai clinique utile et non biaisé dans le domaine de la vitamine D.

ment un médicament ou, plutôt, n'est pas un médicament comme les autres, et de multiples différences méthodologiques entre les essais évaluant l'effet des médicaments et ceux évaluant les effets de la vitamine D peuvent potentiellement expliquer les discordances entre les résultats des différentes études d'intervention testant les effets de la vitamine D. Les principales sont les suivantes :

- avec les médicaments « traditionnels », la concentration sanguine basale des médicaments évalués chez les sujets qui sont recrutés pour participer à une étude d'intervention est par définition égale à zéro. Si on recrute des patients pour une étude d'intervention avec de la vitamine D sans tenir compte de leur concentration circulante initiale de 25-OH-D, on peut s'attendre à ce que 50 % d'entre eux environ ne soient pas déficitaires. Ce pourcentage peut être même plus important lorsque l'étude est faite dans un pays où la concentration moyenne de 25-OH-D de la population générale est plus élevée qu'en France en raison d'une politique de supplémentation ou de fortification de certains aliments (États-Unis, par exemple) ;
- dans une méta-analyse évaluant les résultats de différents essais d'un même médicament, la dose du médicament qui est administrée est la même dans toutes les études incluses dans la méta-analyse. Dans une méta-analyse évaluant les effets de la vitamine D sur une pathologie donnée, la dose de vitamine D utilisée dans les différentes études incluses dans la méta-analyse peut varier d'un facteur 20, par exemple de 200 UI/j à 4 000 UI/j ;
- de même, dans une méta-analyse évaluant les résultats de différents essais d'un même médicament, la prise

de ce médicament est temporellement la même (par exemple, une prise par jour) alors que dans une méta-analyse d'essais « vitamine D », les études incluses peuvent avoir utilisé une prise journalière, mensuelle, trimestrielle, voire annuelle. Ce point est important car l'immense majorité des études montrant des effets bénéfiques de la vitamine D ont utilisé une supplémentation quotidienne, alors que les études où des fortes doses intermittentes ont été testées ne montrent en général pas de bénéfice de la vitamine D. Deux grandes études ayant testé l'effet d'une très forte dose (respectivement 500 000 UI *per os* et 300 000 UI par voie intramusculaire) de vitamine D3 administrée une fois par an pendant plusieurs années ont même retrouvé des effets délétères de la vitamine D par rapport au placebo ;

- quand on teste l'effet d'un médicament sur une pathologie, on inclut dans l'essai des patients porteurs de cette pathologie (par exemple, on teste l'effet d'un anti-hypertenseur chez des hypertendus). Dans certaines méta-analyses d'essais évaluant l'effet de la vitamine D sur une pathologie donnée, des études incluant des patients porteurs de ladite maladie et d'autres études n'incluant pas de tels patients ont été mélangées (voir l'exemple de l'hypertension artérielle dans l'article par M. Courbebaisse et J.-C. Souberbielle, p. 29).

Les éléments ci-dessus auxquels on pourrait ajouter une durée très variable d'une étude à une autre, le fait que certaines études ont testé l'effet de la vitamine D3 et d'autres l'effet de la vitamine D2, voire d'un autre métabolite, ou le fait que certaines études ont associé la vitamine D

à du calcium doivent inciter à interpréter les résultats des essais cliniques et des méta-analyses avec un certain recul. Même si l'analyse en intention de traiter reste très importante, les analyses secondaires en sous-groupes doivent à notre avis être prises largement en compte dans l'interprétation des données. Concernant les méta-analyses, une méthodologie récente dite en « IPD » (pour *individual patients data*) où les données individuelles de tous les patients inclus dans les essais traités dans la méta-analyse sont disponibles est devenu le *gold standard*. Cette méthodologie permet des analyses en sous-groupes fiables, contrairement aux méta-analyses traditionnelles.

Comme on le verra dans les chapitres qui suivent, les essais randomisés vitamine D versus placebo rapportent souvent des effets bénéfiques de la vitamine D chez des patients initialement déficitaires ou carencés en vitamine D recevant une supplémentation quotidienne, mais pas d'effet chez les patients non déficitaires (en dehors de rares situations à confirmer). Ceci suggère que, plutôt que de considérer que la supplémentation en vitamine D réduit le risque de développer ou d'aggraver certaines pathologies, il semble plus approprié de considérer que l'hypovitaminose D est un facteur de risque indépendant pour ces pathologies. Les implications sont au moins doubles. Premièrement, en recherche, la conséquence est que les essais cliniques devraient être construits pour tester l'effet de la correction de l'hypovitaminose D versus pas de correction, plutôt que de tester l'effet de la supplémentation en vitamine D versus placebo. Les autres éléments de réflexion qui devraient être systématiquement pris en compte dans l'élaboration (ou l'interprétation) d'un essai clinique impliquant la vitamine D sont listés dans la **fig. 2**. Deuxièmement, en pratique clinique, cette proposition peut paraître n'être qu'un élément de langage, mais elle doit avant tout

inciter à éviter cette hypovitaminose D plutôt qu'espérer des bénéfices d'une supplémentation chez des sujets non déficitaires en vitamine D. On remarquera que contrairement aux principaux facteurs de risque de nombreuses maladies chroniques qui ne sont pas modifiables (âge, comorbidités) ou qui le sont difficilement (obésité, abus d'alcool ou de tabac...), l'hypovitaminose D est, elle, très facilement modifiable par une supplémentation. Le but est donc de faire en sorte que tout le monde ait un statut vitaminique D optimal (ni trop bas ni trop haut). C'est en substance le message des articles suivants. ●

RÉFÉRENCES

1. Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, Irwin A, Goos C, John U, et al. Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *N Engl J Med* 2011;365:410-21.
2. Luxwolda M, Kuiperst R, Kema I, Janneke Dijk-Brouwer J, Muskiet FAJ. Traditionally living populations in East Africa have a mean serum 25-hydroxyvitamin D concentration of 115 nmol/L. *Br J Nutr* 2012;108:1557-61.
3. Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007;85:6-18.
4. Stolzenberg-Solomon RZ, Jacobs EJ, Arslan AA, Qi D, Patel AV, Helzlsouer KJ, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer: cohort consortium vitamin D pooling project of rarer cancers. *Am J Epidemiol* 2010;172:81-93.
5. Vernay M, Sponga M, Salanave B, Oleko A, Deschamps V, Malon A, Castetbon K. Statut en vitamine D de la population adulte en France: l'Étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006-2007). *BEH* 24 avril 2012;189-94.
6. Ross C, Manson JE, Abrams S et al. 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* 2011; 96: 53-58.

RÉSUMÉ DISCUSSION SUR LE NIVEAU DE PREUVES QUE L'ON PEUT ATTRIBUER AUX EFFETS DE LA VITAMINE D

L'hypovitaminose D, définie par une concentration sérique de 25-OH-D < 20 ng/mL, est très fréquente en population générale française (environ 40 %). Les essais vitamine D versus placebo ne devraient pas être analysés comme les essais testant l'effet des médicaments car, contrairement à eux, ils peuvent être conduits chez des patients qui sont ou ne sont pas déficitaires en vitamine D, avec des doses très variées administrées quotidiennement ou en fortes doses espacées (par exemple mensuelles). Ces essais rapportent souvent des effets bénéfiques de la vitamine D chez des patients déficitaires en vitamine D recevant une supplémentation quotidienne mais pas d'effet chez les non-déficitaires (en dehors de rares situations),

Plutôt que de considérer que la supplémentation en vitamine D réduit le risque de développer ou d'aggraver certaines pathologies, il semble plus approprié de considérer que l'hypovitaminose D est un facteur de risque indépendant, modeste mais facilement modifiable, pour ces pathologies. Ainsi, les essais cliniques devraient être construits pour tester l'effet de la correction de l'hypovitaminose D versus pas de correction, plutôt que de tester l'effet de la supplémentation en vitamine D versus placebo.

SUMMARY DISCUSSION OF THE LEVEL OF EVIDENCE THAT CAN BE ATTRIBUTED TO THE EFFECTS OF VITAMIN D

Hypovitaminosis D, as defined by a serum 25OH-D level < 20 ng/mL is prevalent in approximately 40 % of the French general population. The fact that trials of

vitamin D supplementation versus placebo may be conducted in patients that are or are not vitamin D deficient, and with highly varied doses that are administered at various intervals (daily, monthly, or even annually) makes that they should not be analyzed like trials testing the effect of drugs. Trials of vitamin D supplementation often show beneficial effects in vitamin D deficient subjects that receive daily supplementation but usually show no benefit in individuals sufficient in vitamin D at baseline. We thus propose that, rather than considering vitamin D supplementation reduces the risk of various diseases, it might be more appropriate to consider that hypovitaminosis D is, by itself, an independent, small but modifiable, risk factors for these diseases. Thus, clinical trials should be designed to test the effect of hypovitaminosis D correction versus no correction, rather than testing the effect of vitamin D supplementation versus placebo.

Effets osseux et musculaires de la vitamine D

Les effets osseux de la vitamine D

Introduction

Un déficit profond et prolongé en vitamine D est à l'origine chez l'adulte d'une ostéomalacie. Cette affection est devenue rare de nos jours, et tel n'est pas le sujet de cette mise au point. En revanche, un déficit modéré en vitamine D, c'est-à-dire qui n'entraîne pas de troubles de la minéralisation osseuse, peut engendrer ou favoriser la survenue d'une fragilité osseuse. Ce déficit peut également, chez un sujet ostéoporotique, contribuer à l'aggravation de son affection. La littérature médicale consacrée à la vitamine D est très riche, particulièrement dans le domaine osseux, et il est parfois difficile de s'y retrouver. Afin de rendre notre propos le plus clair possible, nous aurons toujours la même approche. Dans la première partie consacrée à cette thématique, on s'intéressera aux études d'observation concernant le lien existant entre un statut vitaminique D et un certain nombre d'événements osseux. La deuxième partie sera consacrée à l'influence du traitement par vitamine D sur ces événements.

Vitamine D et densité minérale osseuse

On dispose d'un certain nombre de données suggérant un lien relativement étroit entre un dosage de vitamine D et la mesure de la densité minérale osseuse (DMO). Ceci vaut essentiellement pour un taux de vitamine D sérique situé entre 9 et 38 ng/mL. Cette relation existe chez les sujets jeunes et les sujets âgés.¹ Pour autant, tout le monde s'accorde à reconnaître que l'influence d'un traitement par vitamine D sur la DMO est modérée. Ainsi, dans la méta-analyse de Tang et al.,² les auteurs ont montré, comparativement au groupe placebo et en moyennant les résultats sur une période d'un an, que la prescription de vitamine D réduisait la perte osseuse lombaire de 1,19 %. La différence, bien que modeste, était hautement significative. À la hanche, la réduction était de moindre ampleur (0,54 %) mais était également très significative. Plus récemment, des auteurs néo-zélandais³ ont réalisé une méta-analyse ayant porté sur 23 études correspondant à 4 082 sujets. La durée moyenne de prescription était de deux ans. La posologie de vitamine D était supérieure à 800 U/j pour dix des études. L'effet était très modeste puisqu'il ne concernait, comparativement aux sujets contrôles, que l'évolution de la DMO au col fémoral, avec une différence moyenne entre les deux groupes de 0,8 % (intervalle de confiance à 95 % : 0,2-1,4). Les résultats n'étaient pas significatifs, tant pour le rachis lombaire que pour la hanche.

Au total, l'effet densitométrique de la vitamine D est modéré et n'apparaît pas directement lié à son éventuelle protection antifracturaire.

Vitamine D et fractures

Statut vitaminique D versus statut fracturaire

Plusieurs études ont démontré une relation assez étroite entre un abaissement des concentrations de vitamine D sérique (25-OH-D) et un risque élevé de fracture ostéoporotique. Ceci a été particulièrement bien démontré en ce qui concerne la fracture de hanche⁴⁻⁶. Cette relation semble également conditionnée par le taux de parathormone (PTH).

Hernandez et al. ont montré que la relation existant entre une concentration sérique de vitamine D et la prévalence des fractures vertébrales ne concernait que les sujets ayant une hyperparathyroïdie secondaire.⁷ Les données les plus récentes suggèrent également que cette relation n'est pas linéaire.

Bleicher et al.⁸ se sont intéressés à une cohorte d'hommes âgés qu'ils ont suivie pendant plusieurs années. Ils ont parallèlement colligé les fractures incidentes en rapport avec une fragilité osseuse. Les concentrations de vitamine D mesurées à l'inclusion ont ensuite été divisées en cinq quintiles. Les sujets dont les concentrations de vitamine D sérique étaient situées dans le quintile inférieur étaient ceux dont la probabilité de survenue de fracture était la plus importante. La fréquence de fractures la plus basse concernait les concentrations situées dans le 4^e quintile. En revanche, celles situées dans le 5^e quintile (correspondant aux concentrations les plus élevées) avaient un risque de fracture comparable à celles situées dans le 1^{er} quintile.

Une méta-analyse récente⁹ a confirmé l'intérêt d'une réplétion vitaminique D. Ainsi, toute augmentation de 10 ng/mL des concentrations de vitamine D sérique conduisait à une diminution de 7 % du risque de fracture de fragilité. La relation était plus importante si on se focalisait sur la fracture de hanche, où cette augmentation était responsable d'une diminution du risque de fracture de 20 %.

Effet d'un traitement par vitamine D sur le risque fracturaire

Les études et les méta-analyses dans ce domaine sont très nombreuses, et nous nous focaliserons sur les données les plus récentes. Les divergences apparentes concernant le résultat des méta-analyses tiennent à plusieurs paramètres : posologie de vitamine D utilisée, type de vitamine D utilisée (D2 ou D3), adhésion au traitement, association à une calcithérapie, modalités d'administration (prise journalière versus prise intermittente), concentrations de vitamine D à l'entrée dans l'étude, état clinique du patient à l'inclusion (présence de comorbidités ou non). En dernier lieu, le type d'analyse (*post hoc* ou en intention de traiter) est également un élément à prendre en considération.

Bernard Cortet¹,
Patrice Fardellone²

1. Service de
rhumatologie, CHU Lille,
59000 Lille, France

2. Service de
rhumatologie,
CHU Amiens,
80054 Amiens, France

fardellone.patrice@gmail.com

Bernard.CORTET@chu-lille.fr

B. Cortet déclare avoir participé à des interventions ponctuelles avec les laboratoires Alexion, Amgen, Kyowa-Kirin, Lilly, MSD, Novartis, Theramex, Sublimed, UCB et Viatrix.

P. Fardellone déclare avoir participé à des interventions ponctuelles pour les laboratoires Amgen, Expanscience, GSK, Kyowa-Kirin, IPRAD, Lilly, UCB, Teva, Theramex, Viatrix et X.O.

Cet article fait partie d'un supplément ayant bénéficié du soutien strictement institutionnel de Viatrix, sans intervention de leur part dans l'élaboration du sommaire, le choix des auteurs ni la rédaction des articles.

En 2018, Kahwati et al. ont ainsi publié une méta-analyse¹⁰ ayant conclu à l'absence d'efficacité antifracturaire d'un traitement par vitamine D, qu'il soit prescrit isolément ou en association avec une calcithérapie. À vrai dire, la conclusion de cette méta-analyse était connue avant qu'elle ne soit réalisée dans la mesure où les auteurs se sont concentrés sur les sujets adultes vivant à leur domicile.

À la même époque, Bolland et al. ont également publié une méta-analyse concluant à l'absence d'efficacité antifracturaire de la vitamine D.¹¹ Tout comme la précédente méta-analyse, la méthodologie utilisée est telle que les résultats étaient en fait quasiment connus avant que cette méta-analyse ne soit publiée. En effet, les auteurs ont souhaité ne prendre en considération que les sujets recevant de la vitamine D sans calcithérapie associée. Le rationnel développé par les auteurs étant que le calcium prescrit isolément n'a pas fait la preuve de son efficacité antifracturaire, ce qui est une réalité. Pour autant, à travers notamment la méta-analyse de Tang et al., il avait déjà été démontré que l'éventuel effet protecteur antifracturaire de la vitamine D nécessitait parallèlement la prescription d'une calcithérapie.² Dans cette méta-analyse,¹¹ les auteurs ont également pris en considération l'existence d'éventuelles comorbidités. En se focalisant sur cette population, et même si la différence n'était pas statistiquement significative, on notait que la vitamine D était à l'origine d'une réduction de 15 % du risque de fracture en bonne concordance avec les conclusions de la méta-analyse de Tang et al.² De même, les auteurs ont évalué l'influence de la dose de vitamine D administrée sur les résultats (plus de 800 U/j versus moins de 800 U/j). Celles et ceux ayant reçu les doses les plus élevées avaient une réduction du risque fracturaire de près de 40 %, mais il est vrai que la différence n'était pas significative.

Il est par ailleurs assez étonnant de constater que le dernier auteur de la méta-analyse publiée par Bolland et al.¹¹ avait publié dans la revue Cochrane une méta-analyse en 2014 indiquant que la prescription de vitamine D associée à une calcithérapie permettait de réduire de 16 % le risque de fracture de hanche.¹² La réduction était comparable lorsque l'on s'intéressait à l'ensemble des fractures non vertébrales (-14 %). Il n'y avait, en revanche, pas d'effet démontré dans cette méta-analyse sur le risque de fracture vertébrale.

Yao et al. ont confirmé dans leur méta-analyse publiée en 2019 l'absence d'effet d'une prescription isolée de vitamine D pour prévenir les fractures en général et particulièrement les fractures de hanche.⁹ En revanche, ils ont confirmé que l'association vitamine D et calcium était susceptible de réduire de 6 %, comparativement à un placebo, la probabilité de survenue d'une fracture de fragilité et de 16 % la probabilité de survenue d'une fracture de hanche.⁹

Enfin, très récemment, une étude publiée par LeBoff et al.¹³ a conclu à l'absence d'effet significatif de la vitamine D quant à la prévention des fractures survenant en l'absence de traumatisme majeur. La posologie de vitamine D reçue était de 2 000 U/j. Les résultats étaient in-

changés si on se focalisait sur les fractures non vertébrales ou sur les fractures de hanche. Les auteurs ont également réalisé un certain nombre d'analyses complémentaires, ils ont notamment étudié l'influence des concentrations de vitamine D sérique initiales sur les résultats. Ils ont pour cela procédé par analyse en quartiles. Quelle que soit la concentration de vitamine D sérique initiale, les résultats étaient inchangés. Il faut quand même mentionner que le quartile inférieur correspondait à des concentrations ≤ 24 ng/mL, c'est-à-dire modérément abaissées. Compte tenu de cet élément, les auteurs ont effectué une analyse complémentaire en utilisant un seuil plus stringent, à savoir une concentration de vitamine D sérique < 12 ng/mL versus celles et ceux ayant une concentration ≥ 12 ng/mL. Les résultats étaient inchangés en précisant quand même que le nombre de patients ayant initialement une concentration < 12 ng/mL était très faible ($n = 401$ sur 25 871 sujets randomisés), de telle sorte que le nombre d'événements fracturaires dans cette cohorte était également très faible ($n = 15$) sans, encore une fois, de différence entre le groupe traité et le groupe placebo. Deux autres éléments doivent également être précisés, à savoir que l'âge moyen de la population concernée n'était pas particulièrement élevé (67,1 ans en moyenne). En dernier lieu, et comme ceci a d'ailleurs été mentionné antérieurement, le traitement par vitamine D était prescrit isolément, c'est-à-dire sans calcithérapie associée.

Une mise au point complète de ce numéro sera consacrée aux modalités pratiques de substitution en vitamine D. D'ores et déjà, il convient d'indiquer qu'il ne faut pas utiliser des doses de vitamine D très élevées. Il a en effet été démontré il y a maintenant plusieurs années par Sanders et al.¹⁴ qu'une dose annuelle de 500 000 UI de vitamine D3 comparativement à un placebo était à l'origine d'une augmentation significative (+26 %) du risque de fracture de fragilité.

Statut vitaminique D et efficacité des traitements antiostéoporotiques

Dans le cadre d'une étude rétrospective ayant porté sur 1515 femmes ménopausées ostéoporotiques suivies pendant plus d'un an ayant reçu différents traitements (raloxifène, alendronate et risédronate), Adami et al. ont comparé l'effet densitométrique des traitements précédemment mentionnés en fonction du statut vitaminique D.¹⁵ 32 % avaient un taux de vitamine D sérique ≤ 20 ng/mL, correspondant à un déficit en vitamine D. Les auteurs ont alors comparé l'évolution densitométrique chez celles ayant un déficit en vitamine D et celles en bonne réplétion en vitamine D. Quel que soit le site pris en considération (rachis lombaire, hanche totale ou col fémoral), l'évolution densitométrique était toujours plus satisfaisante chez les patientes ayant des concentrations de vitamine D élevées. Les auteurs ont enfin évalué l'effet des concentrations de vitamine D sérique sur le risque fracturaire et ont constaté, après ajustements multiples, que l'incidence fracturaire était de 80 % plus élevée chez les patientes ayant un déficit en vitamine D versus celles en réplétion vitaminique D.

Plus récemment, Carmel et al.¹⁶ ont comparé deux cohortes de patients traités par bisphosphonates et ayant réalisé deux densitométries osseuses séparées d'au moins un an. Les bisphosphonates étaient représentés par l'alendronate, l'ibandronate, le risédronate ou l'acide zolédronique. Les auteurs ont considéré qu'un sujet était non répondeur si sa densité osseuse diminuait. Ils ont ensuite évalué la probabilité de réponse au traitement selon les critères précédemment mentionnés en fonction du statut vitamínique D initial. Après ajustements multiples, il a été constaté qu'une concentration ≥ 30 ng/mL était à l'origine d'une probabilité de réponse favorable au traitement par bisphosphonates multipliée par 4 comparativement à des sujets dont le taux était inférieur à ce seuil.

Conclusion

Même si la vitamine D ne représente pas un traitement de l'ostéoporose, il existe un faisceau d'arguments suggérant un effet osseux bénéfique de la vitamine D, notamment chez les patients âgés vivant en institution et ayant plusieurs comorbidités. Pour autant, y compris dans ces conditions, l'efficacité antifracturaire de la vitamine D apparaît modérée. Chez les patients ostéoporotiques, il convient, en accord avec les recommandations françaises, de s'assurer d'un statut vitamínique D satisfaisant avant de débuter un traitement antiostéoporotique.¹⁷

Les effets musculaires de la vitamine D

Comme de nombreux types cellulaires, les cellules musculaires possèdent des récepteurs à la vitamine D, ce qui témoigne de son implication dans des fonctions comme la force, la marche et l'équilibre. Ces constatations physiologiques ont des conséquences cliniques car on sait qu'avec le vieillissement, les insuffisances et les carences en vitamine D sont plus fréquentes mais aussi que les récepteurs à la vitamine se raréfient,¹⁸ expliquant ainsi l'augmentation de l'incidence des chutes chez les sujets âgés, avec leurs redoutables conséquences, notamment fracturaires. Les études d'observation chez sujets déficients en vitamine D objectivent bien l'association statistique de la faiblesse musculaire proximale des membres inférieurs, de la possibilité de douleurs musculaires et de troubles de l'équilibre avec les déficits en vitamine D mesurés par les concentrations de la 25-OH-D.

Le déficit en vitamine D est particulièrement fréquent chez les patients sarcopéniques qui ont une fracture de la hanche.¹⁹

Les études sur les effets de la supplémentation en vitamine D sur le risque de chutes (et de fractures) ont donné des résultats contradictoires, probablement en raison de l'utilisation de dosages et d'intervalles de traitement différents, de l'administration concomitante ou pas de calcium, de l'observance plus ou moins bonne du traitement, de la durée de suivi, de l'âge et de la fragilité différentes des populations étudiées, et grandement des valeurs de 25-OH-D de départ.

S'il n'est pas démontré que la supplémentation en vitamine D ait un effet positif sur la force musculaire des adultes en réplétion (25-OH-D > 10 ng/mL)²⁰ ou dans la population générale, la supplémentation en vitamine D a fait, en revanche, la preuve de son efficacité dans l'amélioration des performances musculaires et la réduction du risque de chutes chez les sujets âgés institutionnalisés ou en maison de retraite.²¹ Une méta-analyse de Bischoff-Ferrari²² a montré que la supplémentation en vitamine D pouvait réduire de 13 % le nombre de chutes. Les doses de vitamine D et les concentrations obtenues de 25-OH-D étaient très variables d'une étude à l'autre.

La quantité de vitamine D administrée joue bien sûr un rôle sur l'évitement des chutes. Des doses quotidiennes de 700 UI²², voire de 1 000 UI²³, doivent être administrées pour réduire le risque relatif de chute. Globalement, il est nécessaire de parvenir à des concentrations de 25-OH-D d'au moins 24 ng/mL pour être efficace sur le risque de chute et d'au moins 30 ng/mL (75 nmol/L) pour un effet antifracturaire.²³ En revanche, de fortes doses annuelles, comme l'administration de 500 000 UI de vitamine D3 en une prise annuelle dans l'étude de Sanders, se sont accompagnées d'une augmentation apparemment paradoxale de l'incidence des chutes et des fractures dans le groupe traité par rapport au groupe placebo.¹⁴ L'explication avancée est que l'afflux massif de vitamine D exogène active les voies de dégradation en activant les enzymes transformant la 25-OH-D en métabolites inactifs comme la 24,25-OH₂-D.

L'efficacité de la supplémentation en vitamine D vis-à-vis des chutes est également fonction des valeurs de départ de la 25-OH-D. C'est ainsi qu'une diminution de 45 % du risque de chutes a pu être observée dans les deux études de cette analyse Cochrane qui avaient les valeurs de 25-OH-D les plus basses.²³ Cette efficacité a pu être observée dans une autre méta-analyse dans laquelle une diminution de 15 % du risque de chutes a pu être obtenue lorsque 90 % de la population avaient des valeurs de 25-OH-D de départ inférieures à 75 nmol/L alors qu'aucune efficacité n'était observée dans la population ayant des valeurs normales de 25-OH-D.²⁴

Le mode d'administration semble également jouer un rôle puisque, dans la méta-analyse de Muir et al.,²⁵ les doses administrées quotidiennement étaient plus efficaces que les fortes doses de charge espacées de plusieurs mois. Rappelons que la vitamine D2 (ergocalciférol) ne doit pas être utilisée avec des doses de charge espacées car sa demi-vie est trop courte.

Dans les recommandations des différentes sociétés savantes concernant la prévention des chutes, la supplémentation en vitamine D est une des composantes essentielles des interventions multifactorielles en association aux stratégies visant à diminuer les médicaments, à la mise en place des programmes d'activité physique adaptée, à la correction de troubles de la vision, au traitement des hypotensions orthostatiques et des troubles de la fréquence et du rythme cardiaque et, enfin, à l'amélioration de l'environnement des personnes âgées.²⁶ ● ➤

RÉSUMÉ EFFETS OSSEUX ET MUSCULAIRES DE LA VITAMINE D

Il existe un lien entre déficit et surtout carence en vitamine D et risque de fracture non vertébrale (de hanche en particulier). Cette relation n'est pas linéaire, de telle sorte que des taux trop élevés de vitamine pourraient être délétères pour la santé osseuse. L'efficacité antifracturaire de la vitamine D dépend de nombreux facteurs, notamment des caractéristiques intrinsèques des populations concernées. Les méta-analyses qui ont porté sur des sujets déficients en vitamine D, particulièrement ceux vivant en institution et ayant des comorbidités, ont montré un bénéfice de la vitamine D en termes de réduction du risque de fracture non vertébrale en général et de hanche en particulier.

La réplétion calcique, qu'elle soit alimentaire ou obtenue par le biais d'une calcithérapie, apparaît nécessaire afin d'optimiser

l'effet osseux de la vitamine D. Les fortes doses de vitamine D en prises intermittentes ne doivent plus être utilisées.

Les liens existant entre statut vitaminique D et fonction musculaire ont été bien démontrés, mais l'effet propre de la vitamine D concernant la prévention des chutes est diversement apprécié. L'efficacité de la vitamine D concernant la prévention des chutes concerne uniquement les sujets ayant initialement un taux de vitamine D particulièrement abaissé.

SUMMARY BONE AND MUSCLE EFFECTS OF VITAMIN D

There is an association between vitamin D deficiency and the risk of nonvertebral fractures (particularly hip fractures). This relationship is not linear, so that too high a level of vitamin D could be

deleterious to bone health. The anti-fracture efficacy of vitamin D depends on many factors, including the individual characteristics of the populations involved. Meta-analyses of vitamin D-deficient subjects, particularly those living in nursing homes and with comorbidities, have shown a benefit of vitamin D in terms of reducing the risk of non-vertebral fractures in general and particularly hip fractures.

Calcium repletion, whether dietary or by mouth, appears necessary to optimize the bone effect of vitamin D. High doses of vitamin D taken intermittently should no longer be used.

The links between vitamin D status and muscle function have been well demonstrated, but the specific effect of vitamin D in preventing falls is unconstant. The efficacy of vitamin D in preventing falls is only demonstrated in subjects who initially have a particularly low vitamin D level.

RÉFÉRENCES

1. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxyvitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med* 2004;116:634-9.
2. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. 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;370:657-66.
3. Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014;11:146-55.
4. Looker AC. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of major osteoporotic fractures in older U.S. adults. *J Bone Miner Res* 2013;28:997-1006.
5. Cauley JA, Lacroix AZ, Wu L, Horwitz M, Danielson ME, Bauer DC, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk for hip fractures. *Ann Intern Med* 2008;149:242-50.
6. Cauley JA, Danielson ME, Boudreau R, Barbour KE, Horwitz MJ, Bauer DC, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and clinical fracture risk in a multiethnic cohort of women: the Women's Health Initiative (WHI). *J Bone Miner Res* 2011;26:2378-88.
7. Hernández JL, Olmos JM, Pariente E, Nan D, Martínez J, Llorca J, et al. Influence of vitamin D status on vertebral fractures, bone mineral density, and bone turnover markers in normocalcemic postmenopausal women with high parathyroid hormone levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1711-7.
8. Bleicher K, Cumming RG, Naganathan V, Blyth FM, Le Couteur DG, Handelsman DJ, et al. U-shaped association between serum 25-hydroxyvitamin D and fracture risk in older men: results from the prospective population-based CHAMP study. *J Bone Miner Res* 2014;29:2024-31.
9. Yao P, Bennett D, Mafham M, Lin X, Chen Z, Armitage J, Clarke R. Vitamin D and calcium for the prevention of fracture: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019;2:e1917789.
10. Kahwati LC, Weber RP, Pan H, Gourlay M, LeBlanc E, Coker-Schwimmer M, Viswanathan M. Vitamin D, calcium, or combined supplementation for the primary prevention of fractures in community-dwelling adults: Evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018;17:319:1600-12.
11. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:847-58.
12. Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014(4):CD000227.
13. LeBoff MS, Chou SH, Ratliff KA, Cook NR, Khurana B, Kim E, et al. Supplemental vitamin D and incident fractures in midlife and older adults. *N Engl J Med* 2022;387:299-309.
14. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, Nicholson GC. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1815-22. Erratum in: *JAMA* 2010;303:2357.
15. Adami S, Giannini S, Bianchi G, Sinigaglia L, Di Munno O, Fiore CE, et al. Vitamin D status and response to treatment in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009;20:239-44.
16. Carmel AS, Shieh A, Bang H, Bockman RS. The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is ≥ 33 ng/mL. *Osteoporos Int* 2012;23:2479-87.
17. Briot K, Roux C, Thomas T, Blain H, Buchon D, Chapurlat R, et al. 2018 update of french recommendations on the management of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine* 2018;85:519-30.
18. Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Dürmüller U, Stähelin HB, Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decrease with age. *J Bone Miner Res* 2004;10:265-9.
19. Kim HS, Jang G, Park JW, Lee YK, Koo KH. Vitamin D deficiency and sarcopenia in hip fracture patients. *J Bone Miner Metab* 2021;28:79-83.
20. Stockton KA, Mengersen K, Paratz JD, Kandiah D, Bennell KL. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2011;22:859-71.
21. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Sherrington C, Gates S, Clemson L, Lamb SE. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD007146.
22. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3692.
23. Bischoff-Ferrari H. Vitamin D: what is an adequate vitamin D level and how much supplementation is necessary? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:789-95.
24. LeBlanc ES, Chou R. Vitamin D and falls-fitting new data with current guidelines. *JAMA Intern Med* 2015;175:712-3.
25. Muir S, Montero-Odasso M. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2011;59: 2291-300.
26. Chevalley T, Brandi ML, Cashman KD, Cavalier E, Harvey NC, Maggi S, et al. Role of vitamin D supplementation in the management of musculoskeletal diseases: update for an European Society of Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) working group. *Aging Clin and Exp Res* 2022;34:2603-23.

Vitamine D et immunité

La vitamine D, initialement identifiée comme le traitement du rachitisme carenciel, a longtemps été considérée comme n'ayant un rôle que dans le métabolisme phosphocalcique et osseux. Il existe pourtant un lien entre exposition au soleil et infections qui remonte à la Grèce antique, où l'héliothérapie était largement pratiquée pour lutter contre la tuberculose, appelée alors la phtisie, ou, plus récemment, au développement des sanatoriums en Europe au milieu du XIX^e siècle. Récemment, un certain nombre d'études épidémiologiques ont suggéré un rôle protecteur de la vitamine D dans la prévention et la sévérité de différentes pathologies auto-immunes ou à composante auto-immune. Un rôle du métabolite actif de la vitamine D, le calcitriol, dans le fonctionnement de l'immunité innée mais aussi de l'immunité adaptative a été démontré dans un très grand nombre d'études expérimentales récentes. On notera que, parmi les études sur la vitamine D publiées dans des revues à comité de lecture ces cinq dernières années, le nombre de celles s'intéressant au système immunitaire a excédé de très loin celles s'intéressant au métabolisme osseux.

Principaux effets de la vitamine D sur le système immunitaire identifiés dans des études *in vitro*

Toutes les cellules du système immunitaire expriment, lorsqu'elles sont activées, le récepteur de la vitamine D (VDR) et la 1-alpha-hydroxylase, c'est-à-dire l'enzyme qui active la 25-OH-D en son métabolite actif, le calcitriol. Différents effets de la vitamine D ont été démontrés expérimentalement à la fois sur l'immunité innée et sur l'immunité adaptative (tableau 1). Pour les lecteurs particulièrement intéressés par ce sujet et qui souhaiteraient approfondir le résumé ci-dessous, nous suggérons la lecture d'une revue très complète publiée en 2021.¹

À condition que sa concentration dans le liquide extracellulaire de ces cellules soit suffisante, la 25-OH-D peut pénétrer dans les cellules de l'immunité innée, les macrophages et les cellules dendritiques, où elle est transformée en calcitriol. Ce calcitriol synthétisé localement active des gènes codant pour des protéines appelées « peptides antimicrobiens », comme la cathélicidine et la bêta-défensine, capables de détruire certains agents infectieux. Le calcitriol est aussi capable de stimuler l'autophagie. Ces mécanismes sont en faveur d'un rôle potentiel de la vitamine D dans la lutte contre les infections. Cette synthèse locale de calcitriol dans les cellules de l'immunité innée influence également la sécrétion de certaines cytokines en stimulant l'interleukine 1-bêta et en atténuant l'expression de plusieurs cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine 6 et le TNF-alpha.

La vitamine D joue par ailleurs un rôle pivot dans la régulation de l'immunité adaptative. L'action du calcitriol sur les cellules T-CD4+ inhibe leur différenciation vers les lymphocytes T auxiliaires Th1 et Th17, produisant des cytokines pro-inflammatoires comme les interleukines 2 et 17, le TNF-alpha ou l'interféron gamma, et stimule la différenciation en lymphocyte Th2 et T régulateurs qui, eux, produisent des cytokines anti-inflammatoires, comme les interleukines 4 et 10 ou le TGF-bêta. Ces différents mécanismes sont en faveur d'un potentiel effet anti-inflammatoire de la vitamine D qui, au-delà des complications des maladies infectieuses, pourrait potentiellement être bénéfique dans les maladies auto-immunes. Des études relativement anciennes ont par ailleurs montré que le calcitriol inhibe la production de certains auto-anticorps par les lymphocytes B, ce qui pourrait avoir une influence sur la prévention des maladies auto-immunes. Le modèle murin de délétion du gène codant pour le VDR présente d'ailleurs une sensibilité accrue à l'auto-immunité.²

Vitamine D et infections

De nombreuses publications ont rapporté une association entre déficit en vitamine D et 1°) incidence accrue de différentes infections bactériennes ou virales comme les hépatites B ou C, les infections par le VIH, le virus de la dengue,

Cédric Annweiler¹,
Jean-Claude
Soubrier²

1. Université d'Angers, UPRES EA 4638, University of Angers, France. Department of Geriatric Medicine and Memory Clinic, Research Center on Autonomy and Longevity, University Hospital, Angers, France. Gérontopôle Autonomie Longévité des Pays de la Loire, France

2. Service des explorations fonctionnelles, hôpital Necker-Enfants malades, 75015 Paris, Assistance publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP), France

CeAnnweiler@chu-angers.fr
jcsoubrier91@gmail.com

RÉSUMÉ DES PRINCIPAUX EFFETS DE LA VITAMINE D SUR LE SYSTÈME IMMUNITAIRE IDENTIFIÉS DANS DES ÉTUDES *IN VITRO*

Immunité innée

- Stimule la synthèse de « peptides antimicrobiens », cathélicidine et bêta-défensine, par les macrophages et cellules dendritiques
- Inhibe la synthèse de cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine 6 par les macrophages et les cellules dendritiques

Immunité adaptative

- Favorise la différenciation des cellules T-CD4+ en lymphocytes Th2 et T régulateurs qui produisent des cytokines anti-inflammatoires comme les interleukines 4 et 10 ou le TGF-bêta aux dépens des lymphocytes T auxiliaires Th1 et Th17, produisant des cytokines pro-inflammatoires comme les interleukines 2 et 17, le TNF-alpha ou l'interféron gamma.
- Inhibe la production de certains auto-anticorps par les lymphocytes B

Tableau 1.

Cet article fait partie d'un supplément ayant bénéficié du soutien strictement institutionnel de Viatrix, sans intervention de leur part dans l'élaboration du sommaire, le choix des auteurs ni la rédaction des articles.

C. Annweiler déclare avoir participé à des interventions ponctuelles pour les laboratoires Mylan, Bayer, Pfizer et Lilly.

J-C. Souberbielle déclare avoir participé à des interventions ponctuelles pour les laboratoires Viatrix, Mylan, Effik, DiaSorin, Lescuyer.

le rotavirus ou le virus de l'herpès, ou 2°) moins bonne efficacité des traitements utilisés dans certaines infections virales.³ Il faut reconnaître qu'en dehors de quelques essais cliniques où la vitamine D a fait mieux qu'un placebo pour « booster » l'efficacité des traitements traditionnels de l'hépatite B, ces études sont principalement observationnelles, et donc la causalité ne peut pas en être déduite. À ce jour, les éléments les plus solides à notre disposition concernent les infections respiratoires pour lesquelles il existe un nombre important d'essais randomisés vitamine D *versus* placebo.

Vitamine D et infections respiratoires

Rappelons que les infections respiratoires sont une source importante de morbidité et de mortalité à travers le monde, notamment aux deux extrêmes de la vie, l'enfance et le grand âge. Là encore, de nombreuses études observationnelles ont montré un lien entre l'hypovitaminose D et l'incidence des infections respiratoires, leur sévérité, ou encore la mortalité qui leur était associée. On sait depuis très longtemps que l'hiver est la saison grippale par excellence et que c'est précisément à cette période que notre capacité à synthétiser la vitamine D est minimale. Peut-on toutefois considérer qu'une supplémentation en vitamine D confère une protection contre les infections respiratoires ?

En termes de prévention, la réponse est claire : c'est oui. L'analyse en intention de traiter d'une méta-analyse parue en 2017⁴ regroupant 25 essais randomisés contrôlés cumulant environ 11 000 patients dont toutes les données individuelles ont pu être analysées (analyse en « IPD ») a montré que la supplémentation en vitamine D avait réduit le risque d'infection respiratoire de 12 % par rapport au placebo. Il s'agissait d'un effet modeste mais significatif, avec un nombre nécessaire de patients à traiter pour épargner un événement (NNT) de 33. La nature en « IPD » de cette méta-analyse permettait des conclusions fiables à partir des analyses en sous-groupes. L'effet protecteur était par exemple plus important lorsque la supplémentation était régulière et quotidienne (-19 % par rapport au placebo ; NNT = 20) mais était nul avec les suppléments intermittents. Dans les populations en hypovitaminose D sévère (25-OH-D sérique < 12 ng/mL) qui avaient reçu une supplémentation quotidienne, la protection était en revanche spectaculaire (-70 % par rapport au placebo ; NNT = 4).

On notera que dans une autre méta-analyse publiée en 2016,⁵ l'effet curatif de la supplémentation en vitamine D sur la durée (6 études, 821 patients) ou la sévérité des symptômes (5 études, 288 patients) d'infections respiratoires était nul. Il s'agissait toutefois d'une méta-analyse classique qui, contrairement à celle décrite ci-dessus, ne permettait pas une analyse en sous-groupes pertinente.

Vitamine D et Covid-19

Parmi les infections respiratoires, celle qui occupe les esprits de la planète entière depuis trois ans est l'infection par le Sars-CoV-2, responsable du Covid-19. À la suite de la démonstration que la supplémentation en vitamine D

réduit l'incidence des infections respiratoires, de nombreuses publications ont testé la relation entre statut vitaminique D et risque d'infection par le Sars-CoV-2. Ces études ont été compilées dans plusieurs méta-analyses, la conclusion de l'une des plus récentes (76 études incluses, pour un total de près de 2 millions de patients) étant que le déficit ou l'insuffisance en vitamine D augmente de 46 % le risque d'infection par le Sars-CoV-2 ($p < 0,0001$).⁶ Mais, encore une fois, ces études sont observationnelles et il n'existe à notre connaissance à ce jour que trois essais contrôlés publiés qui ont testé l'effet d'une supplémentation en vitamine D sur le risque d'infection par le Sars-CoV-2. Les deux premiers sont négatifs (la vitamine D ne fait pas mieux que le placebo) mais sujets à des biais majeurs, bien décrits dans un éditorial publié dans le *BMJ*,⁷ ne permettant pas de conclure. Dans le premier de ces deux essais conduit au Royaume-Uni entre mai et octobre 2021,⁸ 3 200 sujets ont reçu soit 3 200 UI de vitamine D3/j, soit 800 UI/j alors que 3 100 sujets ne recevaient aucune supplémentation. Aucune des deux doses de vitamine D3 n'a réduit l'incidence de l'infection par le Sars-CoV-2 par rapport au groupe contrôle. L'étude était très bien menée, avec un fort pourcentage de sujets déficitaires (64,6 % avaient une 25-OH-D sérique < 20 ng/mL), une excellente adhésion au protocole et une identification rigoureuse de la positivité à l'infection grâce à des tests PCR. Le problème d'interprétation définitive des résultats vient du fait qu'au début de l'étude 1,2 % des participants avaient été vaccinés contre le Covid-19 alors qu'ils étaient 89 % à avoir reçu au moins une dose de vaccin à la fin de l'étude. Rappelons que la vaccination avait une certaine efficacité pour réduire le risque d'infection avec les variants responsables des contaminations de mai à octobre 2021 et que cette vaccination a pu masquer un possible effet de la vitamine D. On notera par ailleurs que 50 % des sujets du groupe « contrôle » prenaient des suppléments de vitamine D, ce qui a pu aussi diluer un éventuel effet du protocole.

Dans la deuxième étude conduite en Norvège entre novembre 2020 et juin 2021,⁹ 34 741 participants ont reçu soit 5 mL d'huile de foie de morue (= 400 UI de vitamine D3) par jour, soit un placebo. Là encore, les auteurs ne constatèrent pas d'avantage de la supplémentation en vitamine D par rapport au placebo. Les participants étaient relativement jeunes (45 ans en moyenne) et en bonne santé et la majorité n'était pas déficiente en vitamine D (86,3 % avaient une 25-OH-D sérique > 20 ng/mL). Cette petite dose de vitamine D n'a fait monter la 25-OH-D que de 2 ng/mL dans le groupe huile de foie de morue. Difficile dans ce contexte de conclure à un éventuel effet ou à une absence d'effet.

La troisième étude conduite au Mexique entre décembre 2020 et février 2021¹⁰ était, elle, positive, mais le nombre de participants était insuffisant pour en tirer une conclusion définitive. Dans cette étude, 321 personnels de santé, Sars-CoV-2-négatifs, travaillant dans des hôpitaux de Mexico et prenant en charge des patients Covid ont reçu soit 4 000 UI/j de vitamine D3, soit un placebo pendant trente jours et ont été suivis deux semaines après l'arrêt

du placebo ou de la vitamine D. L'infection par le Sars-CoV-2 était moins fréquente dans le groupe vitamine D que dans le groupe placebo (6,4 % vs 24,5 % ; $p < 0,001$), soit un risque relatif de 0,23. Cette étude s'étant déroulée avant la disponibilité des vaccins, les participants n'étaient donc pas vaccinés.

Les données résumées ci-dessus, bien qu'en faveur d'un effet protecteur de la vitamine D sur le risque d'infection par le Sars-CoV-2, ne permettent toutefois pas une conclusion définitive qui nécessiterait la publication de nouvelles études de grande ampleur. En attendant les résultats éventuels de telles études, notre avis est le même que celui indiqué dans la conclusion de l'éditorial du *BMJ* cité plus haut,⁷ c'est-à-dire de proposer une supplémentation avec 1 000 à 2 000 UI/j de vitamine D3 à toute personne présentant un ou plusieurs facteurs de risque d'hypovitaminose D.

Le Covid-19 est une pneumonie atypique due au Sars-CoV-2 qui présente une symptomatologie et une physiopathologie désormais bien connues. L'immunopathogénie se déroule en trois étapes : fixation du virus au récepteur ACE2 des cellules épithéliales, endocytose puis réplication ; dérégulation du système rénine-angiotensine avec libération des cytokines inflammatoires ; réponse inflammatoire continue et « orage cytokinique ».

Comme la vitamine D est connue pour inhiber la synthèse de rénine et réduire ainsi le risque d'emballement du système rénine-angiotensine (voir l'article par M. Courbebaïsse et J.-C. Souberbielle dans ce supplément, p. 29) et, que d'une façon plus générale, elle réduit l'inflammation comme démontré dans des méta-analyses où la supplémentation en vitamine D a réduit, par rapport à un placebo, les concentrations sériques de plusieurs marqueurs de l'inflammation comme la CRP ou le TNF alpha,¹¹ il était logique de se poser la question d'un possible effet de la supplémentation en vitamine D sur le risque de forme grave de Covid-19, et en particulier d'hospitalisation, de transfert en réanimation et de mortalité. De nombreuses études observationnelles ont testé l'association entre statut vitaminique D et sévérité du Covid-19 et ont fait l'objet de méta-analyses.

La plus récente, regroupant 27 études, rapporte une plus grande fréquence de déficit en vitamine D chez les patients qui présentent une forme sévère de Covid-19 et un risque de mortalité augmenté de 82 % par rapport à ceux qui n'ont pas de déficit en vitamine D.¹² Là encore, il faut examiner les résultats des études d'intervention avec recul, d'autant plus que plusieurs études ont suggéré qu'un état d'inflammation aiguë entraînait une baisse rapide de la concentration sérique de 25-OH-D, ce qui, en soi, pourrait expliquer le fait que les patients Covid-19 présentant une forme grave aient souvent un déficit en vitamine D.¹³ Quatorze essais de supplémentation chez des patients Covid-19 publiés avant le 7 octobre 2022 ont été identifiés et décrits dans une revue très récente.¹⁴ Onze ont utilisé des doses variées de vitamine D3 avec des schémas de supplémentation eux aussi variés, deux ont testé le calcifédiol (la 25-OH-D) et un le calcitriol. Les objectifs de ces études étaient différents, soit cliniques, soit biolo-

giques, et sur les quatorze, onze ont montré au moins un effet bénéfique (voir [tableau 2](#)).

La conclusion des auteurs de cette revue est qu'il existe des preuves sérieuses d'une association entre hypovitaminose D et mauvais pronostic du Covid-19 et que la supplémentation en vitamine D pourrait avoir un intérêt pour réduire la gravité de la maladie. Ils insistent toutefois sur le fait que, en raison de la grande hétérogénéité des études d'intervention, de nouveaux essais randomisés sont nécessaires pour une conclusion définitive. On notera que sur les trois études de cette revue ne rapportant pas d'effet positif de la supplémentation, deux ont testé une très forte dose unique. Le premier (une seule dose de 500 000 UI)¹⁵ a été réalisé chez des sujets non déficitaires en vitamine D (25-OH-D moyenne dans le groupe vitamine D : 32,5 ng/mL), ce qui, à notre avis, peut expliquer l'absence d'effet bénéfique. Le second a utilisé une dose de 200 000 UI administrée en moyenne 10,2 jours après le début des symptômes.¹⁶

Ce point nous paraît important car dans l'étude française COVIT-TRIAL menée par notre équipe,¹⁷ dans laquelle une réduction significative de la mortalité à J14 a été retrouvée chez des patients ayant reçu une dose de 400 000 UI par rapport à d'autres ayant reçu une dose de 50 000 UI, la prise de vitamine D était administrée moins de soixante-douze heures après le diagnostic positif. Nous proposons donc que, pour que l'administration d'une forte dose soit bénéfique chez des patients Covid-19, notamment pour réduire l'intensité de l'hyperinflammation, celle-ci doit être administrée le plus précocement possible après le diagnostic. De même, dans la mesure où la mortalité n'était pas différente dans les deux groupes à J28 dans cet essai COVIT-TRIAL, nous pensons qu'il est nécessaire de renouveler l'administration d'une forte dose entre une et deux semaines après la première dose, ou d'introduire un traitement d'entretien quotidien dès J1. Ceci reste bien sûr à confirmer par d'autres études.

Vitamine D et maladies auto-immunes

Comme indiqué plus haut, les résultats de nombreuses études *in vitro* suggèrent que la vitamine D pourrait avoir un rôle dans la prévention et le contrôle de différentes maladies auto-immunes.

Pour ce qui concerne la prévention, les résultats obtenus dans la grande étude VITAL¹⁸ sont les seuls sur lesquels on peut aujourd'hui s'appuyer pour répondre. Dans cette étude, 25 871 Américains âgés de 67 ans en moyenne (sex-ratio 50 %) ont reçu soit 2 000 UI/j de vitamine D3, soit un placebo pendant une durée médiane de 5,3 ans. À la fin de l'étude, 123 patients du groupe vitamine D et 155 du groupe placebo avaient développé une pathologie auto-immune (principalement polyarthrite rhumatoïde, thyroïdite, psoriasis, mais aussi maladies inflammatoires chroniques de l'intestin [MICI]), soit une réduction significative ($p < 0,05$) de 22 %. Ce résultat est important car il s'agit de l'analyse en intention de traiter (ce qui donne donc encore plus de force que les analyses secondaires, selon les règles de l'evidence- ➤

**BRÈVE DESCRIPTION DES 14 ÉTUDES D'INTERVENTION LISTÉES DANS UNE REVUE RÉCENTE¹⁴
AYANT TESTÉ UNE SUPPLÉMENTATION EN VITAMINE D OU AVEC UN DE SES DÉRIVÉS
CHEZ DES PATIENTS DIAGNOSTIQUÉS COVID-19**

Référence (pays)	Patients	Intervention	Principaux résultats
Entrenas Castillo, et al. J Steroid Biochem Mol Biol 2020; 203:105751. (Espagne)	76 patients consécutifs hospitalisés pour Covid-19	Pour 50 patients : calcifédiol 0,532 mg à J1, 0,266 à J3 et J7, puis hebdomadaire jusqu'à la sortie ou l'admission en réanimation Pas d'intervention pour les 26 autres	Diminution très significative de l'admission en réanimation après ajustement pour diabète et hypertension
Caballero-Garcia, et al. Medicina (Kaunas) 2021; 57(10):1079. (Espagne)	30 patients âgés hospitalisés pour Covid-19	2 000 UI de vitamine D3 pendant 6 semaines vs placebo	La supplémentation en vitamine D3 a entraîné une baisse des indicateurs d'atteinte musculaire
Maghboobi Z, et al. Endocr Pract 2021; 27(12):1242-51. (Iran)	106 patients déficitaires en vitamine D hospitalisés pour Covid-19	Calcifédiol 25 µg/j pendant 60 jours vs placebo	Tendance (non significative) à une durée moindre d'hospitalisation en réanimation, de besoin de ventilation et de mortalité dans le groupe calcifédiol. Augmentation significative du pourcentage de lymphocytes et diminution significative du ratio neutrophiles/lymphocytes
Murai IH, et al. JAMA 2021; 325(11):1053-60. (Brésil)	240 patients hospitalisés pour Covid-19	Une seule dose de 200 000 UI de vitamine D3 vs placebo	Pas de différence dans la durée d'hospitalisation, l'admission en réanimation, le besoin de ventilation, ou la mortalité
De Niet S, et al. Nutrients 2022; 14(15):3048. (Belgique)	50 patients hospitalisés pour Covid-19	25 000 UI/j de vitamine D3 4 jours consécutifs, puis 25 000 UI par semaine jusqu'à 6 semaines vs placebo	Diminution significative de la durée d'hospitalisation, et de la durée de ventilation chez ceux qui en avaient besoin. Amélioration significative de la récupération évaluée par l'échelle de l'OMS
Sabico S, et al. Nutrients 2021; 13(7):2170. (Arabie saoudite)	69 patients hospitalisés pour Covid-19 modéré	5 000 vs 1 000 UI/j de vitamine D3 pendant 14 jours	Diminution significative des symptômes généraux de 9,1 à 6,2 jours et de l'agueusie de 16,9 à 14 jours dans le groupe 5 000 UI/j
Sanchez-Zuno G, et al. J Clin Med 2021; 10(11):2378. (Mexique)	42 patients Covid-19	10 000 UI de vitamine D3/j pendant 10 jours vs placebo	Moins de symptômes sévères les 7 ^e et 14 ^e jours de suivi dans le groupe vitamine D3

**BRÈVE DESCRIPTION DES 14 ÉTUDES D'INTERVENTION LISTÉES DANS UNE REVUE RÉCENTE¹⁴
AYANT TESTÉ UNE SUPPLÉMENTATION EN VITAMINE D OU AVEC UN DE SES DÉRIVÉS
CHEZ DES PATIENTS DIAGNOSTIQUÉS COVID-19 (suite)**

Référence (pays)	Patients	Intervention	Principaux résultats
Annweiler C, et al. PLoS Med 2022; 19(5):e1003999. (France)	254 patients âgés avec diagnostic d'infection Sars-CoV-2 depuis moins de 3 jours	Une seule dose de 400 000 UI vs 50,000 UI de vitamine D3 administrée moins de 72 heures après le diagnostic	Réduction de la mortalité à J14 dans le groupe forte dose (objectif principal) mais pas à J28 (objectif secondaire)
Cannata-Andia JB, et al. BMC Med 2022; 20(1):83. (Espagne, Argentine, Chili, Guatemala)	543 patients nécessitant hospitalisation pour Covid-19 modéré à sévère	Une seule dose de 100 000 UI de vitamine D3 vs placebo	La durée médiane d'hospitalisation, le nombre d'admissions en réanimation et la mortalité ne différent pas dans les deux groupes. Dans la cohorte entière, ceux dans le quartile le plus élevé de 25-OH-D sérique (> 25 ng/mL) ont eu un pourcentage significativement inférieur d'atteintes pulmonaires et un meilleur pronostic
Elamir YM, et al. Bone 17 2022; 154:116175. (Israël)	50 patients consécutifs hospitalisés pour Covid-19	Calcitriol 0,5 µg/j pendant 14 jours vs placebo	Réduction significative des besoins en oxygène dans le groupe calcitriol. Pas de différence dans l'admission en réanimation ou la mortalité
Mariani J et al. PLoS One 2022; 17(5):e0267918. (Argentine)	218 patients hospitalisés en médecine générale pour Covid-19 modéré et facteurs de risque de forme grave	Une seule dose de 500 000 UI de vitamine D3 vs placebo	Pas de différence en termes de durée d'hospitalisation, d'admission en réanimation ou de mortalité
Rastogi A, et al. Postgrad Med J 2022; 98(1156):87-90. (Inde)	40 patients Sars-CoV-2 ARN-positifs	60 000 UI de vitamine D3/j pendant 7 jours vs placebo	Proportion plus importante de sujets qui devinrent Sars-CoV-2 ARN- négatifs dans le groupe vitamine D avec une diminution significative du fibrinogène
Torres M, et al. Biomed Pharmacother 2022; 150:112965 (Espagne)	85 patients hospitalisés pour au moins 7 jours depuis le début des symptômes de Covid-19	10 000 UI de vitamine D3 vs 2 000 UI/j pendant 14 jours	Augmentation de l'IL-10, des cellules CD4+ T, de l'IFN gamma et diminution significative de la durée d'hospitali- sation dans le groupe 10 000 UI vs 2 000 UI/j chez ceux qui ont développé un ARDS (8 vs 29,2 jours)
Karonova TL, et al. Nutrients 2022; 14(13):2602 (Russie)	129 patients hospitalisés pour Covid-19	Groupe I (n = 56) : 50 000 IU de vitamine D3 le 1 ^{er} et le 8 ^e jours d'hospitalisation Groupe II (n = 54) : pas de supplémentation	La 25-OH-D sérique mesurée le 9 ^e jour était significativement associée à la durée d'hospitalisation dans le groupe I Les neutrophiles et les lymphocytes étaient significativement plus nombreux et la CRP était plus basse dans le groupe I à J9

Tableau 2.

MÉTA-ANALYSES RÉCENTES D'ESSAIS RANDOMISÉS CONTRÔLÉS (RCT) OÙ L'EFFET D'UNE SUPPLÉMENTATION EN VITAMINE D CHEZ DES PATIENTS PORTEURS D'UNE MALADIE AUTO-IMMUNE A ÉTÉ ÉVALUÉ

Pathologie	Référence	Étude, patients	Principaux résultats	Conclusion des auteurs
Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	Li Jinzhong, et al. <i>Medicine (Baltimore)</i> 2018;97:e12662	Méta-analyse de 18 RCT, 908 patients, principalement maladie de Crohn	Réduction du taux de poussées dans le groupe vitamine D par rapport au groupe contrôle mais sans modification significative de la CRP ou de la vitesse de sédimentation	La supplémentation en vitamine D chez les patients MICI améliore le contrôle de la fréquence des poussées de la maladie dont les effets des traitements est meilleur. La vitamine D doit donc être recommandée pour le traitement des MICI, au moins comme traitement d'appoint
Polyarthrite rhumatoïde (PR)	Guan Y, et al. <i>Front Med (Lausanne)</i> 2020;7:596007	Méta-analyse de 6 RCT monocentriques, 438 patients. Les études duraient de 12 à 24 semaines. Des doses uniques (en début d'étude) ou espacées étaient utilisées	Réduction significative du score d'activité DAS28. Réduction significative de l'indice d'activité VAS uniquement chez les patients d'origine européenne qui recevaient plus de 50 000 UI. Baisse significative de la VS mais pas de la CRP (4 études)	La supplémentation en vitamine D semble être efficace par rapport à un placebo chez les patients atteints de PR. La dose et la durée de l'intervention produisent différents effets. Des RCT complémentaires sont nécessaires, en particulier en testant une supplémentation quotidienne
Thyroïdites auto-immunes	Wang S, et al. <i>Endocrine</i> 2018;59:499-505	Méta-analyse de 6 RCT, pour un total de 344 patients	Diminution significative du titre d'anticorps anti-TPO à 6 mois de supplémentation et d'anticorps antithyroglobuline	Cette méta-analyse suggère que la supplémentation en vitamine D pourrait diminuer le titre des auto-anticorps anti-TPO et anti-Tg sur le court terme (6 mois). Ces données devraient être complétées par de futures études de haute qualité évaluant en particulier l'effet de la vitamine sur du plus long terme
Diabète de type 1 (DT1)	Gregoriou E, et al. <i>Rev Diabet Stud</i> 2017; 14(2-3):260-8.	Méta-analyse de 7 RCT, 287 patients avec un diagnostic récent de DT1. 2 études ont testé la vitamine D3, 2 l'alphacalcidol, et 3 le calcitriol	Des effets positifs sur la dose journalière d'insuline, la concentration de C-peptide de base et après stimulation ont été constatés par rapport au placebo dans les groupes vitamine D3 et alphacalcidol, mais pas dans les groupes calcitriol	La supplémentation en vitamine D sous forme de cholécalficérol ou d'alphacalcidol est bénéfique dans le traitement du DT1 en atténuant l'histoire naturelle de la maladie
Sclérose en plaques (SEP)	Yuan X, et al. <i>Neuroimmunomodulation</i> 2021;28:118-28	Méta-analyse de 9 RCT, 659 patients	Pas d'effet de la vitamine sur le score d'activité EDSS ou sur la fréquence des poussées	La supplémentation en vitamine D à différentes doses (2 857 à 14 000 UI/j) n'a pas eu d'effet sur l'évolution clinique de la SEP

Tableau 3.

► *based medicine*) d'une intervention avec un produit bon marché qui n'a entraîné aucun effet secondaire dans un contexte où il n'existe pas de traitement médicamenteux permettant de réduire l'incidence des maladies auto-immunes. On notera par ailleurs qu'il s'agit d'une des très rares situations où la supplémentation en vitamine D a significativement réduit l'incidence de pathologies chez des patients non déficitaires en vitamine D (la 25-OH-D sérique moyenne en début d'étude était de 30,7 ng/mL). En raison de l'âge des participants, le diabète de type 1 n'a bien sûr pas fait partie des maladies auto-immunes détectées dans l'étude VITAL et il n'existe pour cette pathologie que des données observationnelles associant déficit en vitamine D et risque accru de développer un diabète de type 1.

Pour ce qui concerne le contrôle des maladies auto-immunes, il existe un certain nombre d'études d'intervention qui ont testé l'effet de la supplémentation en vitamine D chez des patients porteurs de différentes maladies auto-immunes, en ajout des traitements habituels, et qui ont été publiées dans des revues à comité de lecture et, pour certaines de ces pathologies, compilées dans des méta-analyses (tableau 3). Pour quatre de ces pathologies (polyarthrite rhumatoïde, MICI, thyroïdites, diabète de type 1), les conclusions des méta-analyses sont en faveur d'un effet bénéfique de la vitamine D. Pour la sclérose en plaques (SEP), la méta-analyse retenue ne retrouve pas de bénéfice avec la vitamine D. Citons toutefois l'étude française CHOLINE où des patients porteurs de SEP ont reçu soit 100 000 UI/mois de vitamine D3, soit un placebo pendant deux ans.¹⁹

Si l'analyse en intention de traiter n'a montré qu'une tendance non significative à la baisse du nombre annuel de poussées ainsi qu'à l'amélioration de différents paramètres dont le score d'évolutivité EDSS ou des lésions documentées par les IRM, une analyse secondaire ne prenant en compte que les patients qui avaient terminé l'étude (n = 45 dans le groupe vitamine D et 45 dans le groupe placebo) a retrouvé une baisse significative du taux annualisé de poussées ainsi qu'une progression plus lente du score EDSS dans le groupe vitamine D par rapport au groupe placebo.

Que les résultats des méta-analyses montrent un effet bénéfique ou non, il faut rester prudent quant aux conclusions en raison du faible nombre de participants dans la majorité des études incluses et de la grande disparité des doses utilisées ainsi que de leur hétérogénéité en termes de fréquence d'administration. Rappelons enfin que le calcipotriol, un analogue moins hypercalcémiant du calcitriol, est largement utilisé depuis déjà quelques années comme traitement du psoriasis (que l'on peut classer dans les maladies à composante auto-immune) en application locale et souvent en association avec un corticoïde.

Conclusions

La vitamine D joue un rôle important dans la régulation du système immunitaire.

Lorsqu'elle est administrée de manière quotidienne en particulier chez des patients déficitaires en vitamine D,

elle réduit l'incidence des infections respiratoires. Pour cette application, la recommandation est de faire en sorte d'éviter l'hypovitaminose D (voir article sur la supplémentation dans ce supplément) en ciblant spécialement une supplémentation chez des personnes présentant un ou plusieurs facteurs de risque de déficit. Il n'existe pas de donnée justifiant d'utiliser de fortes doses.

Chez les patients avec un diagnostic positif de Covid-19, l'administration la plus précoce possible de fortes doses de vitamine D pourrait contribuer à réduire le risque d'orage cytokinique et de complications graves. Cette démarche est sans risque si ces fortes doses ne sont administrées que pendant une période courte.

La supplémentation en vitamine D (2 000 UI/j) a réduit l'incidence des maladies auto-immunes dans une grande étude d'intervention chez des sujets non déficitaires au début de l'étude. Le bon sens suggère toutefois d'attendre la confirmation de cet effet dans de nouvelles études cliniques avant de modifier notre pratique de supplémentation.

Des méta-analyses d'études d'intervention où une supplémentation en vitamine D a été testée chez des patients porteurs de certaines pathologies auto-immunes ont montré des effets bénéfiques. Même si ces études présentent des biais, nous conseillons de prescrire systématiquement de la vitamine D aux doses destinées à éviter le déficit à tous les patients qui présentent une maladie auto-immune.

RÉSUMÉ VITAMINE D ET IMMUNITÉ

La vitamine D joue un rôle important dans la régulation du système immunitaire. Ses propriétés de stimulation de l'immunité innée et de modulation de l'immunité adaptative suggèrent de possibles effets de prévention des infections, de contrôle de l'inflammation et de prévention des pathologies auto-immunes. La supplémentation quotidienne, mais pas en fortes doses espacées, réduit l'incidence des infections respiratoires, en particulier chez les patients déficitaires en vitamine D. Chez les patients Covid-19, l'administration la plus précoce possible de fortes doses de vitamine D pourrait contribuer à réduire le risque d'orage cytokinique et de complications graves. La supplémentation en vitamine D (2 000 UI/j pendant 5,3 ans) a réduit l'incidence des maladies auto-immunes par rapport à un placebo dans une grande étude d'intervention chez des sujets non déficitaires en vitamine D. Il s'agissait d'une analyse secondaire de cette étude, qui doit donc être confirmée dans d'autres essais.

SUMMARY VITAMIN D AND IMMUNITY

Vitamin D is known to regulate the immune system both at the innate and at the adaptive level with potential clinical effects for the prevention of infections and auto-immune diseases, and for the control of inflammation. Vitamin D supplementation when given daily rather than intermittent administration of bolus doses, reduces respiratory infections especially in vitamin D deficient patients. High doses vitamin D given as soon as possible after the diagnosis of Covid-19 may contribute to reduce the risk of « cytokine storm » and poor prognosis of the disease. Vitamin D supplementation (2,000 IU/day during 5.3 years on average), compared to a placebo, has reduced the incidence of auto-immune diseases in a mega-trial performed in non-deficient participants. As this result was issued from a secondary analysis of this study, further trials are needed for confirmation.

RÉFÉRENCES

1. Bishop E, Ismailova A, Dimeloe S, Hewison M, White JH. Vitamin D and immune regulation: antibacterial, antiviral, anti-inflammatory. *JBM Plus* 2021; e10405.
2. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D in human health: Lessons from VDR null mice. *Endocrine Reviews* 2008; 29:726-76.
3. Li C. Controversial effects of vitamin D and related genes on viral infections, pathogenesis, and treatment outcomes. *Nutrients* 2020;12(4):962. doi:10.3390/nu12040962.
4. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017;356: doi: 10.1136/bmj.i6583. PMID: 28202713.
5. Vuichard Gysin D, Dao D, Gysin CM, Lytvyn L, Loeb M. Effect of vitamin D3 supplementation on respiratory tract infections in healthy individuals: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2016;11:e0162996.
6. Dissanayake HA, de Silva NL, Sumanatilleke M, de Silva SDN, Gamage KKK, Dematapitiya C, et al. Prognostic and therapeutic role of vitamin D in Covid-19: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:1484-502.
7. Bergman P. Can vitamin D protect against covid-19? *BMJ* 2022;378:e01822.
8. Jolliffe DA, Holt H, Greenig M, Talaei M, Perdek N, Pfeffer P, et al. Effect of a test-and-treat approach to vitamin D supplementation on risk of acute respiratory infections and covid-19: phase 3 randomised controlled trial. *BMJ* 2022;378:e071230.
9. Brunvoll SJ, Nygaard AB, Ellingjord-Dale M, Holland P, Istre MS, Kalleberg KT, et al. Prevention of covid-19 and other acute respiratory infections with cod liver oil supplementation, a low dose vitamin D supplement: quadruple blinded randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2022;378:e071245.
10. Villasis-Keever MA, López-Alarcón mg, Miranda-Novales G, Zurita-Cruz JN, Barrada-Vázquez AS, González-Ibarra J, et al. Efficacy and safety of vitamin D supplementation to prevent Covid-19 in frontline healthcare workers. A randomized clinical trial. *Arch Med Res* 2022;53(4):423-30.
11. Moslemi E, Musazadeh V, Kavyani Z, Naghsh N, Shoura SMS, Dehghan P. Efficacy of vitamin D supplementation as an adjunct therapy for improving inflammatory and oxidative stress biomarkers: An umbrella meta-analysis. *Pharmacological Research Available online* 4 October 2022.106484.
12. Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, de Almeida Oliveira T, da Mota Santana J. Vitamin D deficiency aggravates Covid-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2022;62(5):1308-16.
13. Silva MC, Furlanetto TW. Does serum 25-hydroxyvitamin D decrease during acute-phase response? A systematic review. *Nutr Res* 2015;35(2):91-6.
14. Bilezikian JP, Binkley N, De Luca HF, Fassio A, Formenti AM, El-Hajj Fuleihan G, et al. consensus and controversial aspects of vitamin D and Covid-19. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;dgac719. doi: 10.1210/clinem/dgac719.
15. Mariani J, Antonietti L, Tajer C, Ferder L, Inserra F, Sanchez Cunto M, et al. High-19 dose vitamin D versus placebo to prevent complications in Covid-19 patients: Multicentre randomized controlled clinical trial. *PLoS One* 2022;17(5):e0267918.
16. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AI, Goessler KF, Duran CSC, et al. Effect of a single high dose of vitamin D3 on hospital length of stay in patients with moderate to severe COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325(11):1053-60.
17. Annweiler C, Beaudenon M, Gautier J, Gonsard J, Boucher S, Chapelet G, et al. High-dose versus standard-dose vitamin D supplementation in older adults with Covid-19 (COVIT-TRIAL): A multicenter, open-label, randomized controlled superiority trial. *PLoS Med* 2022;19(5):e1003999.
18. Hahn J, Cook NR, Alexander EK, Friedman S, Walter J, Bubes V, et al. Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. *BMJ* 2022;376:e066452.
19. Camu W, Leher P, Pierrot-Deseilligny C, Hauteceœur P, Besserve A, Jean Deleglise AS, et al. Cholecalciferol in relapsing-remitting MS: A randomized clinical trial (CHOLINE) *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019;6(5):e597.

Retrouvez la version digitale

de ce supplément de *La Revue du Praticien*

Le point sur les effets de la vitamine D



en scannant
ce QR code



Téléchargez, partagez, imprimez ou sauvegardez les articles de ce numéro !
Autant de possibilités pour profiter à votre rythme du contenu de ce numéro supplément.

PODCASTS
EXCLUSIFS



Ne manquez pas d'écouter
les **points clés** de certains
articles et l'analyse des experts !

larevuedupraticien

Replays webinaires vitamine D :

Le partenaire santé multifonction

Egora.fr présente les « talents cachés » de la vitamine D, molécule fascinante, au cours de 6 webinaires modérés par le Pr Jean-Claude Souberbielle.



La vitamine D pourrait-elle avoir un rôle potentiel dans la prévention ou la prise en charge du (des) diabète(s) ?
avec le Pr Jean-Claude Souberbielle et le Dr Antoine-Guy Lopez

Vitamine D et oncologie : liens et recommandations
avec le Pr Jean-Claude Souberbielle et le Dr Marie Viala

Vitamine D et calcium en pédiatrie générale : les nouvelles recommandations 2022
avec le Pr Jean-Claude Souberbielle et le Pr Justine Bacchetta

Vitamine D et ostéoporose : au-delà des idées reçues
avec le Pr Jean-Claude Souberbielle et le Pr Bernard Cortet

Vitamine D et grossesse : nouvelles données et nouvelles pratiques
avec le Pr Jean-Claude Souberbielle et le Pr Marie Courbebaisse

Vitamine D : nouveaux espoirs
avec le Pr Jean-Claude Souberbielle

Flashez ce QR code pour accéder aux replays



Diffusion sur



Réalisé avec le soutien institutionnel de



Avec la participation de la société savante



Vitamine D et grossesse

La vitamine D exerce de nombreuses actions extra-ossueuses, notamment sur les systèmes cardiovasculaire et immunitaire et sur le métabolisme glucidique, suggérant de possibles effets sur les pathologies gravidiques. On sait également que le statut en vitamine D des femmes enceintes est semblable à celui de la population générale, c'est-à-dire insuffisant, alors que la demande calcique est accrue au cours de la grossesse. C'est ce qui est abordé dans le texte ci-dessous.

Modifications du métabolisme de la vitamine D au cours de la grossesse

Dans la physiologie de la grossesse normale, l'augmentation de la production de calcitriol est nécessaire à l'augmentation de l'absorption digestive du calcium et de phosphate chez la mère, elle-même indispensable à la demande fœtale, afin de permettre notamment la croissance et le développement du squelette fœtal.¹ Au cours de la grossesse, la concentration maternelle de 1,25-OH-2D augmente en effet progressivement (de 50 à 150 %) du fait d'une hausse de la synthèse rénale et placentaire. Cette augmentation du calcitriol n'entraîne cependant pas d'hypercalcémie, en partie parce que la concentration maternelle de *vitamin D binding protein* (VDBP) augmente parallèlement, réduisant ainsi la concentration de calcitriol sous forme libre (et donc active). Le calcitriol fœtal est quant à lui probablement produit par le rein du fœtus.

Statut en vitamine D au cours de la grossesse

Une comparaison d'un pays à l'autre de la prévalence du déficit en vitamine D chez les femmes enceintes est difficile en raison de la variation de sa définition dans les différentes études. De nombreux rapports de divers pays soulignent toutefois la grande fréquence du déficit en vitamine D aussi bien chez les femmes à peau pigmentée que chez celles à peau claire, et celles peu exposées au soleil en raison du port de vêtements couvrants. Globalement, chez les femmes enceintes, la concentration de 25-OH-D est identique à celle observée dans la population générale. On sait que la concentration de 25-OH-D au sang du cordon reflète le statut en vitamine D du nouveau-né et dépend du statut en vitamine D de la mère. Une étude relativement récente (étude FEPED) a évalué le statut en vitamine D de 2 803 femmes enceintes françaises et de leurs nouveau-nés. La concentration sérique de 25-OH-D était < 20 ng/mL (déficit en vitamine D) chez 46,5 % des femmes au cours du premier trimestre de la grossesse et < 30 ng/mL (insuffisance en vitamine D) chez 76,5 % d'entre elles. En analyse multivariée, le surpoids avant la grossesse, le phototype foncé, le prélèvement en dehors de l'été et l'absence de sup-

plémentation en vitamine D au tout début de la grossesse étaient indépendamment associés à un déficit en vitamine D au premier trimestre.²

Vitamine D et prééclampsie

À côté de ses effets bien connus sur le métabolisme minéral, la vitamine D agit également sur l'immunomodulation, le contrôle de l'inflammation, de l'angiogenèse et de la pression artérielle par répression du gène de la rénine.³ Elle peut donc théoriquement interférer avec de nombreux mécanismes impliqués dans la physiopathologie de la prééclampsie (PE) : invasion trophoblastique et implantation, angiogenèse, immunomodulation, inflammation, régulation de la pression artérielle et contrôle de la protéinurie. Une étude récente a montré que les monocytes de femmes présentant une PE surexprimaient des gènes de l'inflammation et que le traitement de ces monocytes par de la vitamine D inhibait l'activation monocyttaire en diminuant l'activation des voies de l'inflammation.⁴

La vitamine D joue également un rôle dans la régulation de la transcription et dans la fonction de gènes impliqués dans l'implantation du placenta, donc hypothétiquement dans la première phase de la genèse de la PE.⁵ Il a été montré une diminution de l'activité de la 1-alpha-hydroxylase dans le placenta de patientes ayant développé une PE, ce qui signifie que celui-ci ne synthétiserait pas une quantité adéquate de calcitriol.⁶ Ces anomalies pourraient être accentuées par une insuffisance en 25-OH-D, celle-ci étant le substrat (ou prohormone) pour la synthèse du calcitriol.

De nombreuses études observationnelles ont montré une association inverse entre concentration de 25-OH-D au cours de la grossesse et risque de PE. La première étude, publiée en 2007, était une étude rétrospective cas-témoins ayant inclus 1 198 femmes enceintes avant la 22^e semaine d'aménorrhée (SA) dont 5 % ont présenté une PE. Cette étude a montré que la concentration sérique de 25-OH-D était de 15 % plus basse en cas de PE, qu'une concentration de 25-OH-D < 15 ng/mL (versus une concentration > 30 ng/mL) multipliait par 5 le risque de PE (*odds ratio* [OR] : 5 ; intervalle de confiance à 95 % [IC 95%] : 1,7-14,1).⁷ L'étude FEPED a par la suite permis de montrer à partir de 83 cas de PE appariés à 319 contrôles qu'une concentration sérique de 25-OH-D > 30 ng/mL aux premier et troisième trimestres était associée à une diminution significative du risque de PE (OR : 0,34 ; IC 95 % : 0,13-0,86).⁸ Ces résultats confirment ceux d'une autre étude cas-contrôle, qui montre également une réduction du risque de PE quand la concentration sérique de 25-OH-D est ≥ 30 ng/mL aux premier et troisième trimestres (OR : 0,28 ; IC 95 % : 0,10-0,96).⁹ Ces associations ne démontrent toutefois pas l'existence d'un lien de causalité entre une concentration basse de 25-OH-D et la survenue d'une PE. En effet, seules les études intervention-

Marie Courbebaisse

Université Paris Cité,
service de physiologie,
Hôpital européen
Georges-Pompidou,
AP-HP ; Inserm U1151,
Paris, France

marie.courbebaisse
@aphp.fr

L'auteure déclare
avoir été consultante
et oratrice pour Viatrix
en 2022.

Cet article fait partie
d'un supplément
ayant bénéficié du
soutien strictement
institutionnel de
Viatrix, sans
intervention de leur
part dans
l'élaboration du
sommaire, le choix
des auteurs ni la
rédaction des articles.

nelles permettent de confirmer le lien physiopathologique entre statut en vitamine D et risque de développer une pathologie donnée.

À ce propos, une revue publiée en 2022 a comparé les résultats d'études observationnelles *versus* ceux d'études interventionnelles dans le domaine des effets extra-osseux de la vitamine D.¹⁰ Concernant la PE, les résultats entre études observationnelles et interventionnelles sont concordants. Une méta-analyse Cochrane publiée en 2019 ayant compilé les résultats de 22 études interventionnelles (3 725 femmes enceintes au total) et rapporté les effets de la supplémentation en vitamine D seule *versus* placebo ou pas d'intervention a montré qu'une supplémentation en vitamine D au cours de la grossesse diminuait le risque de PE (RR : 0,48 ; IC 95 % : 0,30-0,79).¹¹ Une méta-analyse plus récente ayant pris en compte 27 essais contrôlés randomisés a confirmé ce résultat et rapporte qu'une supplémentation en vitamine D au cours de la grossesse diminue de façon très significative le risque de PE (OR : 0,37 ; IC 95 % : 0,26-0,52). Cette dernière méta-analyse montre de plus que si la supplémentation en vitamine D est débutée précocement (avant la 22^e SA), le risque de PE ultérieure est encore plus bas (OR : 0,35 ; IC 95 % : 0,24-0,50).¹²

Vitamine D et autres pathologies obstétricales et néonatales

Comme cela a été rapporté dans un autre chapitre de ce numéro spécial, la vitamine D favorise l'insulinosécrétion et diminue la résistance à l'insuline.³ De nombreuses études interventionnelles ont rapporté une association inverse entre concentration sérique de 25-OH-D et risque de diabète gestationnel¹⁰, et cela a été confirmé dans des méta-analyses d'études interventionnelles montrant une réduction du risque de diabète gestationnel chez les femmes enceintes ayant reçu une supplémentation en vitamine D.^{10,11} Au-delà du risque de PE et de diabète gestationnel, la méta-analyse Cochrane publiée en 2019¹¹ a montré que la supplémentation en vitamine D au cours de la grossesse diminuait de façon significative le risque d'hémorragie sévère du post-partum et de poids de naissance bas (< 2 500 g). En revanche, la supplémentation en vitamine D ne semblait pas avoir d'effet sur le risque de syndrome néphrotique au cours de la grossesse ou sur le risque d'accouchement prématuré. Il est intéressant de noter qu'il a été rapporté qu'un déficit en vitamine D était associé à une diminution de la probabilité de naissance vivante après une procédure de fécondation *in vitro*¹³ et à un risque accru de fausse couche.¹⁴

Supplémentation en vitamine D au cours de la grossesse

Il est connu depuis longtemps qu'une carence en vitamine D chez la mère peut avoir pour conséquence une hypocalcémie néonatale, d'où la recommandation en France de prescrire 100 000 UI de vitamine D3 aux futures mamans au début du troisième trimestre de la grossesse.¹⁵ Cette dose

unique de vitamine D est efficace pour la prévention de l'hypocalcémie néonatale. L'étude FEPED a toutefois permis de montrer que la supplémentation actuellement en vigueur en France est insuffisante pour assurer une concentration sérique de 25-OH-D > 30 ng/mL au cours du troisième trimestre, qui concerne toujours 58,2 % des femmes supplémentées. Cette étude a aussi montré que cette supplémentation ne prévient pas de façon efficace la carence en vitamine D (25-OH-D < 10 ng/mL) chez le nouveau-né puisque 12,4 % des nouveau-nés des mères supplémentées sont carencés.¹ Les résultats de cette étude ont été transmis au Haut Conseil de la santé publique, mais les recommandations officielles n'ont pour l'instant pas été modifiées.

Les recommandations américaines de l'*Institute of Medicine* (IOM) et européennes (EFSA) préconisent de maintenir une concentration sérique de 25-OH-D > 20 ng/mL au cours de la grossesse et d'avoir des apports en vitamine D native compris entre 400 et 600 UI/j sans nécessité de supplémentation.^{16,17} Il est cependant maintenant clair que des doses de 400 UI/j sont largement insuffisantes pour élever la concentration de 25-OH-D au-dessus de 50 nmol/L chez la majorité des femmes enceintes. De plus, ces recommandations ont déjà plus de dix ans et ne tiennent pas compte des résultats d'études récentes comme ceux présentés plus haut. À noter que l'innocuité de doses relativement fortes de vitamine D a été démontrée au cours de la grossesse. Hollis BW et al. ont publié les résultats d'un essai randomisé portant sur 350 patientes réparties en trois groupes recevant respectivement 400, 2 000 et 4 000 UI/j de vitamine D3. Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les groupes en termes de sécurité (hypercalcémie, hypercalciurie) et aucun effet secondaire n'a été attribué à la supplémentation en vitamine D.¹⁸

L'*Endocrine Society* a adopté une position très différente de celle l'IOM de préconiser une concentration de 25-OH-D > 30 ng/mL chez les femmes enceintes, soit un apport de 1 500 à 2 000 UI/j avec réévaluation de la 25-OH-D par un dosage si nécessaire.¹⁹

En France, la position de l'Académie de médecine est intermédiaire, avec une recommandation d'apports compris entre 800 à 1 000 UI/j au cours de la grossesse et une cible de 25-OH-D > 30 ng/mL.²⁰ On peut raisonnablement proposer aujourd'hui pour atteindre cette cible (en l'absence de formes pharmaceutiques adaptées à une prise journalière simple) une supplémentation de 50 000 UI/mois (équivalente à 1 600 UI/j) dès le début de la grossesse. C'est ce qui permettra de se rapprocher au mieux des apports journaliers indiqués ci-dessus tout en respectant un espacement d'un mois entre les prises afin de stabiliser la concentration de 25-OH-D et en étant dénué d'effets potentiellement néfastes. Il est inutile dans ce cas de prescrire en plus la dose de 100 000 UI recommandée en début de troisième trimestre. Il faut toutefois tenir compte des suppléments nutritionnels en vente libre destinés aux femmes enceintes contenant pour la plupart de la vitamine D et ne pas oublier d'interroger les patientes sur ce point. ●

RÉSUMÉ VITAMINE D ET GROSSESSE

Les nombreux effets exercés par la vitamine D, notamment sur le système cardiovasculaire et le métabolisme glucidique, suggèrent de possibles bénéfices sur les pathologies gravidiques. Le statut en vitamine D des femmes enceintes est identique à celui de la population générale, donc insuffisant chez la plupart, alors que leur demande calcique est accrue. Le statut en vitamine D du nouveau-né dépend de celui de sa mère. Les méta-analyses d'essais contrôlés randomisés ont montré qu'une supplémentation en vitamine D au cours de la grossesse permettrait de réduire significativement le risque de prééclampsie, de diabète gestationnel, d'hémorragie du post-partum et

de poids de naissance bas. Les recommandations françaises actuelles (100 000 IU de vitamine D3 au début du 3^e trimestre) sont insuffisantes pour maintenir un statut optimal en vitamine D chez la mère et le nouveau-né. On peut actuellement raisonnablement proposer une ampoule mensuelle de 50 000 UI dès le début de la grossesse.

SUMMARY VITAMIN D AND PREGNANCY

The numerous effects exerted by vitamin D, in particular on the cardiovascular system and carbohydrate metabolism, suggest possible benefits on the pathologies of the pregnancy. The vitamin D status of pregnant women

is identical to that of the general population, therefore insufficient in most of them, while their calcium demand is increased. A newborn's vitamin D status depends on that of the mother. Meta-analyses of randomized controlled trials have shown that vitamin D supplementation during pregnancy significantly reduces the risk of pre-eclampsia, gestational diabetes mellitus, postpartum hemorrhage and low birth weight. The current French recommendations (100.000 IU of vitamin D3 at the beginning of the 3rd trimester) are insufficient to maintain an optimal vitamin D status in the mother and the newborn. We can currently reasonably propose a monthly dose of 50.000 IU from the start of pregnancy

RÉFÉRENCES

1. Benachi A, Cordier AG, Courbebaisse M, Souberbielle JC. Vitamin D and pregnancy. *Presse Med* 2013;42(10):1377-82. doi: 10.1016/j.jpm.2013.07.007. Epub 2013 Sep 18. PMID: 24054765.
2. Courbebaisse M, Souberbielle JC, Baptiste A, Taieb J, Tsatsaris V, Guibourdenche J, et al. Vitamin D status during pregnancy and in cord blood in a large prospective french cohort. *Clin Nutr* 2019;38(5): 2136-2144. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.035. Epub 2018 Aug 31. PMID: 30224306.
3. Souberbielle JC, Prié D, Courbebaisse M, Friedlander G, Houillier P, Maruani G, et al. Update on vitamin D and evaluation of vitamin D status. *Ann Endocrinol (Paris)* 2008;69(6):501-10. doi: 10.1016/j.ando.2008.07.010. PMID: 18804195.
4. Matias ML, Romao-Veiga M, Ribeiro VR, Nunes PR, Gomes VJ, Devides AC, et al. Progesterone and vitamin D downregulate the activation of the NLRP1/NLRP3 inflammasomes and TLR4-MyD88-NF- κ B pathway in monocytes from pregnant women with preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2021;144:103286. doi: 10.1016/j.jri.2021.103286. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33578174.
5. Evans KN, Bulmer JN, Kilby MD, Hewison M. Vitamin D and placental-decidual function. *J Soc Gynecol Investig* 2004;11(5):263-71. doi: 10.1016/j.jsog.2004.02.002. PMID: 15219879.
6. Fischer D, Schroer A, Lüdders D, Cordes T, Bücker B, Reichrath J, Friedrich M. Metabolism of vitamin D3 in the placental tissue of normal and preeclampsia complicated pregnancies and premature births. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2007;34(2):80-4. PMID: 17629157.
7. Bodnar LM, Catov JM, Hyagriv NS, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia; *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(9):3517-22. doi: 10.1210/jc.2007-0718. Epub 2007 May 29. PMID: 17535985.
8. Benachi A, Baptiste A, Taieb J, Tsatsaris V, Guibourdenche J, Senat MV, et al. Relationship between vitamin D status in pregnancy and the risk for preeclampsia: A nested case-control study. *Clin Nutr* 2020;39(2):440-6. doi: 10.1016/j.clnu.2019.02.015. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30799191.
9. Mirzakhani H, Litonjua AA, McElrath TF, O'Connor G, Lee-Parritz A, Iverson R, et al. Early pregnancy vitamin D status and risk of preeclampsia. *J Clin Invest* 2016;126(12): 4702-15. doi: 10.1172/JCI89031. Epub 2016 Nov 14. PMID: 27841759.
10. Grant WB, Boucher BJ, Al Anouti F, Pilz S. Comparing the evidence from observational studies and randomized controlled trials for nonskeletal health effects of vitamin D. *Nutrients* 2022;14(18):3811. doi: 10.3390/nu14183811. PMID: 36145186.
11. Palacios C, Kostiuik LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;7(7):CD008873. doi: 10.1002/14651858.CD008873.pub4. PMID: 31348529.
12. Fogacci S, Fogacci F, Banach M, Michos ED, Hernandez AV, Lip GYH, et al. Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) group. Vitamin D supplementation and incident preeclampsia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Nutr* 2020;39(6):1742-52. doi: 10.1016/j.clnu.2019.08.015. Epub 2019 Sep 4. PMID: 31526611.
13. Zhao J, Huang X, Xu B, Yan Y, Zhang Q, Li Y. Whether vitamin D was associated with clinical outcome after IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol* 2018 Feb 9;16(1):13. doi: 10.1186/s12958-018-0324-3. PMID: 29426322
14. Tamblyn JA, Pilarski NSP, Markland AD, Marson EJ, Devall A, Hewison M, et al. Vitamin D and miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2022;118(1):111-22. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.04.017. Epub 2022 May 28. PMID: 35637024.
15. RPC [internet] <http://www.cngof.fr/pratiques-cliniques/>
16. Clifford JR, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, et al. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(4):1146-52. doi: 10.1210/jc.2011-2218. Epub 2012 Mar 22. PMID: 22442278.
17. <https://www.efsa.europa.eu/en/press/news/161028>.
18. Hollis BW, Johnson D, Hulseay TC, Ebeling M, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res* 2011;26(10):2341-57. doi: 10.1002/jbmr.463. PMID: 21706518.
19. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, David A Hanley, Robert P Heaney RP, et al. Endocrine Society Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385. Epub 2011 Jun 6. PMID: 21646368.
20. Salle B. Statut vitaminique, rôle osseux et besoins quotidiens en vitamine D. *Bull Acad Natle Med* 2012;196, (4-5):1011-2. Séance du 15 mai 2012.

Effets de la vitamine D sur les maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2 et les cancers, mythe ou réalité ?

Les articles précédents ont abordé les effets de la vitamine D sur l'os et le muscle, l'immunité, et les pathologies gravidiques. On sait que la vitamine D exerce de nombreuses actions sur les cellules cancéreuses et a aussi des rôles importants dans les métabolismes lipidique et glucidique ainsi que dans la régulation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRA), suggérant des effets possibles sur les cancers, les maladies cardiovasculaires ou le diabète. C'est ce qui est abordé dans le texte ci-dessous.

Vitamine D et risque cardiovasculaire

De nombreuses études observationnelles ont rapporté une association entre le déficit en vitamine D et une fréquence plus importante d'événements cardiovasculaires, comme les infarctus du myocarde ou les accidents vasculaires cérébraux (AVC). Le déficit en vitamine D est par ailleurs associé à des facteurs de risque cardiovasculaire comme les dyslipidémies ou l'hypertension artérielle. La causalité n'est bien sûr pas démontrée dans ces études observationnelles, d'autant plus que des facteurs de risque cardiovasculaire bien connus comme la sédentarité ou plus globalement une mauvaise hygiène de vie sont également des facteurs de risque d'hypovitaminose D.

Vitamine D et hypertension artérielle

Il existe des preuves physiologiques fortes et indiscutables fondées sur des études expérimentales que le calcitriol, le métabolite actif de la vitamine D, participe à la régulation du SRA en inhibant la synthèse de rénine, et que le déficit en vitamine D entraîne une stimulation du SRA, avec pour conséquence une augmentation de l'inflammation et une dysfonction endothéliale.¹ Les souris avec une délétion expérimentale du gène du récepteur de la vitamine D ont une hypertension artérielle à rénine élevée et une hypertrophie cardiaque.² Il existe de nombreux essais randomisés contrôlés (RCT) qui ont comparé l'effet d'une supplémentation en vitamine D et celui d'un placebo sur la pression artérielle (PA). Les résultats sont discordants, certaines études montrant une baisse significative de la PA alors que d'autres ne retrouvent pas d'effet bénéfique. Une revue publiée en juin 2022 a beaucoup éclairci les choses.³ Les auteurs ont identifié 70 RCT qui ont examiné l'impact de la supplémentation en vitamine D sur la PA et les ont classés en quatre catégories en fonction du statut vitaminique D

des participants (déficitaires ou non) et de leur PA (hypertendus ou normotendus). Leur conclusion est que la supplémentation en vitamine D n'a pas d'effet sur la PA lorsqu'elle est administrée à des sujets normotendus, qu'ils soient déficitaires ou non en vitamine D. En revanche, chez les hypertendus, la supplémentation en vitamine D réduit significativement la PA lorsqu'elle est administrée en doses quotidiennes mais pas lorsqu'elle est administrée en fortes doses espacées (mensuelles, par exemple). Cet effet est plus prononcé chez les patients hypertendus déficitaires en vitamine D.

Vitamine D et dyslipidémies

Les dyslipidémies sont des acteurs clés dans la dégradation de la « santé cardiovasculaire » en favorisant l'athérosclérose, donc la maladie coronarienne, l'hypertension et les AVC. De plus, le processus pathologique de l'athérosclérose est connu pour se développer dans un contexte d'inflammation chronique des vaisseaux sanguins. Le déficit en vitamine D participe à ce processus par ses effets de stimulation des cytokines pro-inflammatoires de type 1, IL-12, IL-6, IL-8, interféron gamma, et TNF-alpha et d'inhibition des cytokines anti-inflammatoires de type 2, IL-4, IL-5 et IL-10 (voir chapitre sur l'immunité dans ce supplément). Le déficit en vitamine D est associé dans de nombreuses études observationnelles à un profil lipidique athérogène. Dans une méta-analyse de 39 RCT publiée en 2018, il a été rapporté que la supplémentation en vitamine D réduisait les concentrations sériques des triglycérides, du cholestérol total et du LDL-cholestérol et qu'elle augmentait le HDL-cholestérol.⁴ Une méta-analyse plus récente (mai 2022) de 7 RCT ciblant la supplémentation en vitamine D chez les femmes ménopausées a retrouvé les mêmes résultats.⁵

Une information potentiellement intéressante pour la pratique clinique concerne les effets secondaires musculaires du traitement par statines. Une méta-analyse récente a en effet montré que la supplémentation en vitamine D chez des patients sous statines (4 RCT, 446 patients) améliorait significativement leur « tolérance musculaire ».⁶

Vitamine D et événements cardiovasculaires

Bien que la concentration sérique de 25-OH-D soit inversement associée au risque d'événements cardiovasculaires (plus elle est basse plus le risque est élevé),⁷ la supplémen-

Marie Courbebaisse¹,
Jean-Claude
Souberbielle²

1. Université Paris Cité,
service de physiologie,
Hôpital européen
Georges-Pompidou,
AP-HP, U1151-CNRS
UMR8253, Paris, France

2. Service des
explorations
fonctionnelles, hôpital
Necker-Enfants malades,
AP-HP, 75015, Paris,
France

marie.courbebaisse
@aphp.fr
jcsouber91@
gmail.com

Cet article fait partie
d'un supplément
ayant bénéficié du
soutien strictement
institutionnel de
Viatris, sans
intervention de leur
part dans
l'élaboration du
sommaire, le choix
des auteurs ni la
rédaction des articles.

M. Courbebaisse déclare avoir été consultante et oratrice pour VIATRIS en 2022.

J-C. Souberbielle déclare avoir participé à des interventions ponctuelles pour les laboratoires Viatrix, Mylan, Effik, DiaSorin, Lescuyer.

tation en vitamine D ne semble pas réduire leur incidence. Une méta-analyse de 21 RCT cumulant plus de 83 000 patients publiée en 2019⁸ n'a pas retrouvé de bénéfice de la supplémentation en vitamine D par rapport à un placebo sur l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs, en particulier les infarctus du myocarde et les AVC, ni dans l'analyse en intention de traiter ni dans différents sous-groupes fondés sur le sexe (hommes versus femmes), le statut vitaminique D initial (déficient versus non déficient), le mode d'administration de la vitamine D (quotidien versus espacé) ou la cosupplémentation en calcium. Les méta-analyses les plus récentes publiées en 2022,⁹ dont une s'est spécifiquement concentrée sur les AVC,¹⁰ confirment cette absence de bénéfice de la supplémentation en vitamine D. Les auteurs de ces méta-analyses insistent toutefois sur le fait que, dans la majorité des études incluses dans ces méta-analyses, et à l'exception de l'étude américaine VITAL (plus de 24 000 sujets de la population générale, de 67 ans en moyenne, qui ont reçu 2 000 UI/j de vitamine D3 ou un placebo pendant 5,3 ans),¹¹ la protection cardiovasculaire n'était pas l'objectif principal de l'essai mais l'un de ses objectifs secondaires.

Vitamine D et diabète de type 2

Des études expérimentales sur des modèles animaux de diabète montrent que la vitamine D améliore le contrôle glycémique, la sécrétion d'insuline par les cellules bêta et la sensibilité à l'insuline. Il existe aussi de nombreuses publications montrant une relation entre déficit en vitamine D et diabète de type 2 chez l'homme. Il ne faut toutefois pas oublier, d'une part, que la concentration sérique de 25-OH-D est très fortement diminuée dans l'obésité et, d'autre part, que l'obésité est un facteur de risque majeur d'insulinorésistance et de diabète de type 2 ; donc, avant de conclure à une relation de causalité entre déficit en vitamine D et risque de diabète, il faut étudier l'effet d'une supplémentation en vitamine D sur les paramètres du métabolisme glucidique et, si possible, sur le risque de développer la maladie. Les méta-analyses récentes qui ont inclus ce type d'études retrouvent une amélioration significative de la glycémie à jeun, de l'HbA1c et de la sensibilité à l'insuline évaluée par l'indice HOMA-IR, que ce soit chez des patients prédiabétiques,¹² des patients diabétiques de type 2,¹³ des femmes avec syndrome des ovaires polykystiques¹⁴ ou des femmes enceintes avec diabète gestationnel.¹⁵

Il convient toutefois de modérer l'enthousiasme que peuvent générer ces résultats car, dans une méta-analyse récente de 18 RCT de petite taille où l'effet de la supplémentation en vitamine D sur la sensibilité à l'insuline était évaluée par les *gold standards* que sont les clamps hyperinsulinémiques-euglycémiques ou l'indice de Matsuda dérivé d'hyperglycémies provoquées par voies orale et intraveineuse, il n'a pas été démontré d'effet bénéfique de la vitamine D sur la résistance à l'insuline.¹⁶ Il existe quelques RCT publiés qui ont testé l'effet de la supplé-

mentation en vitamine D chez des patients dans un état de « prédiabète » et qui ont été compilés dans une méta-analyse récente (8 RCT, 4 896 patients).¹⁷ Cette méta-analyse montre que la supplémentation (versus placebo) réduit significativement l'incidence du diabète de type 2 (-11 %) et augmente de 48 % la possibilité d'un retour à la normoglycémie chez ces patients prédiabétiques.

On notera que la réduction du risque de diabète était limitée dans cette méta-analyse aux patients non obèses. L'étude qui avait le plus de poids dans cette méta-analyse était la grande étude américaine D2D où 2 423 patients prédiabétiques non déficitaires en vitamine D pour la plupart (25-OH-D moyenne en début d'étude : 28 ng/mL) ont reçu pendant une médiane de 2,5 ans soit 4 000 UI/j de vitamine D3, soit un placebo.¹⁸ L'analyse en intention de traiter montrait une baisse non significative de 12 % de l'incidence du diabète dans le groupe vitamine D par rapport au placebo. Cependant, des analyses secondaires montraient des baisses significatives de 62 % chez ceux qui avaient une 25-OH-D < 12 ng/mL en début d'étude, de 29 % chez ceux qui avaient un indice de masse corporelle (IMC) < 30 kg/m² (quelle que soit la concentration initiale de 25-OH-D) et de 52 % et 71 % chez ceux qui avaient respectivement maintenu une concentration de 25-OH-D de 40-50 ng/mL et > 50 ng/mL pendant toute l'étude.¹⁹ Ce dernier point est intéressant car, avec la baisse du risque de maladies auto-immunes retrouvée dans l'étude VITAL (voir le chapitre sur l'immunité dans ce supplément), il s'agit de l'une des rares situations où une supplémentation en vitamine D chez des personnes non déficitaires a eu des effets positifs chez ceux qui ont maintenu une concentration de 25-OH-D proche de la limite supérieure de ce qui est considéré comme un statut vitaminique D optimal.

Vitamine D et cancers

Le calcitriol régule de multiples voies de signalisation intra- et intercellulaires impliquées dans la prolifération, l'apoptose, la différenciation, l'inflammation, l'invasion, l'angiogenèse, le processus métastatique et a donc un certain potentiel pour jouer un rôle dans le développement et la croissance des cancers.²⁰ Les souris avec une délétion expérimentale du gène du récepteur de la vitamine D ne développent pas plus de cancers spontanés que les souris sauvages mais sont beaucoup plus sensibles à l'action des agents carcinogènes.² De nombreuses études expérimentales précliniques sur des modèles cellulaires ou animaux de cancers sont en faveur d'un effet retardateur de la vitamine D3 et du calcitriol sur le développement et la progression de différents cancers.

La relation entre vitamine D et différents cancers a été l'objet de très nombreuses études observationnelles. Parmi tous les cancers, l'association la plus claire entre déficit ou faibles apports en vitamine D et risque accru de cancer a été mise en évidence pour le cancer colorectal (CCR). Dans une méta-analyse récente de 23 études cumulant

19 076 cas de CCR et 36 746 cas contrôles, on observait une baisse de 4 % du risque de CCR pour chaque 100 UI/j de vitamine D.²¹ Dans une autre méta-analyse très récente de 28 études, le déficit en vitamine D était associé, par rapport à un statut vitaminique D normal, à une baisse de 39 % du risque de CCR dans les études cas-témoins et à une baisse de 20 % dans les études de cohortes prospectives.²² La méta-analyse la plus récente sur l'association entre vitamine D et cancer du sein montre une baisse significative de 6 % du risque de cancer du sein pour chaque élévation de 2 ng/mL (5 nmol/L) de la concentration sérique de 25-OH-D (50 études) mais pas d'effet des apports en vitamine D (20 études).²³

Dans d'autres méta-analyses récentes, le déficit ou les faibles apports en vitamine D étaient pareillement associés à un risque accru de cancer du poumon²⁴ et de cancer du foie.²⁵ Pour le cancer de la prostate, la relation entre statut vitaminique D et risque est représentée au mieux par une courbe en U (risque augmenté pour les concentrations basses de 25-OH-D mais aussi pour les concentrations élevées) avec une zone de concentrations optimale entre 20 et 30 ng/mL.²⁶

En ce qui concerne les cancers cutanés autres que les mélanomes, une association positive entre des concentrations élevées de 25-OH-D et un risque élevé a été mise en évidence par plusieurs études. Il faut noter cependant qu'il existe une corrélation avec l'exposition solaire qui est en soi un facteur de risque majeur confondant pouvant expliquer cette association positive. La méta-analyse la plus récente à ce sujet ne retrouve pas de relation entre concentration sérique de 25-OH-D ou apports nutritionnels en vitamine D et risque de mélanome.²⁷ Elle rapporte par ailleurs une relation inverse entre concentration de 25-OH-D et épaisseur du mélanome.

Les associations positives entre meilleur statut vitaminique D et moindre risque de différents cancers n'ont hélas pas été confirmées dans les études d'intervention. Dans une méta-analyse de 12 RCT publiée en 2022, la supplémentation en vitamine D n'a pas diminué le risque de cancer.²⁸ Un point en suspens qui devra toutefois être vérifié est une analyse secondaire de l'étude américaine VITAL citée plus haut¹¹ où le risque de cancer était significativement diminué de 24 % chez les participants ayant un IMC inférieur à la médiane de l'étude, soit 27,1 kg/m², mais pas chez ceux en surpoids ou obèses. Les auteurs de cette méta-analyse²⁸ se sont également intéressés à l'effet de la supplémentation en vitamine D sur la survie de patients atteints de différents cancers (6 RCT). Ils ont rapporté une baisse significative de 13 % de la mortalité lorsque la vitamine D était administrée quotidiennement mais pas lorsqu'elle était donnée en fortes doses espacées.

Les données cliniques ci-dessus sont contre l'idée de proposer une supplémentation en vitamine D en espérant réduire le risque de développer un cancer. En revanche, ils incitent à supplémenter systématiquement les patients traités pour un cancer, et cela d'autant plus que la concentration sérique de 25-OH-D baisse pendant un traitement

par chimiothérapie, probablement en raison d'une baisse d'activité physique et d'exposition au soleil ainsi que d'une modification des habitudes alimentaires liée aux nausées et vomissements fréquents lors de ces traitements.²⁹ Il faut signaler également le risque osseux généré par les traitements « antihormones », antiaromatase dans le cancer du sein, analogues de la GnRH pour le cancer de la prostate, qui devrait induire systématiquement une prescription de vitamine D identique à celle proposée dans l'ostéoporose (voir l'article de B. Cortet et P. Fardelonne, page 12 dans ce supplément), et cela d'autant plus qu'une méta-analyse récente (9 RCT) rapporte qu'une supplémentation avec des fortes doses (équivalentes à celles prescrites dans l'ostéoporose) réduit les douleurs, en particulier musculosquelettiques, associées à ces traitements.³⁰ ●

RÉSUMÉ EFFETS DE LA VITAMINE D SUR LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES, LE DIABÈTE DE TYPE 2 ET LES CANCERS, MYTHE OU RÉALITÉ ?

La vitamine D exerce de nombreuses actions sur les cellules cancéreuses et a aussi des rôles importants dans les métabolismes lipidique et glucidique ainsi que dans la régulation du système rénine-angiotensine-aldostérone, suggérant des effets possibles sur les cancers, les maladies cardiovasculaires ou le diabète. Les données interventionnelles ne nous permettent toutefois pas aujourd'hui d'espérer diminuer l'incidence des cancers ou des événements cardiovasculaires majeurs avec une supplémentation en vitamine D. Lorsqu'elle est administrée en doses journalières mais pas en doses espacées, la supplémentation en vitamine D réduit modestement mais significativement la pression artérielle chez les patients hypertendus déficitaires en vitamine D ainsi que la mortalité par cancer. La vitamine D a réduit (*versus* placebo) l'incidence du diabète de type 2 (-11 %) et augmenté de 48 % le retour à la normoglycémie chez des patients prédiabétiques non obèses (méta-analyse de 8 RCT, 4 896 patients).

SUMMARY EFFECTS OF VITAMIN D ON CARDIOVASCULAR DISEASE, TYPE 2 DIABETES AND CANCER. MYTH OR REALITY ?

Vitamin D has been shown to exert numerous actions on cancer cells, lipid and glucose metabolism, and renin-angiotensin-aldosterone system suggesting possible effects on cancers, cardio-vascular diseases and diabetes. However, results of randomized controlled trials do not support vitamin D supplementation as a preventive tool to reduce cancer or major cardio-vascular events. When given daily, but not in large bolus doses, vitamin D reduces blood pressure in vitamin D deficient hypertensive patients (but not in normo-tensive patients), and also reduces cancer mortality. In a recent meta-analysis (8 RCT, 4896 patients), vitamin D (vs placebo) reduced the incidence of type 2 diabetes (-11%) and increased by 48% the return to normoglycemia in patients with prediabetes. ➤

RÉFÉRENCES

- Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110:229-38.
- Xiang W, Kong J, Chen S, Cao LP, Qiao G, Zheng W, et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:E125-E132.
- Chen S, Gemelga G, Yeghiazarians Y. Is vitamin D supplementation an effective treatment for hypertension? *Curr Hypertens Rep* 2022;24(10):445-53.
- Mirhosseini, N, Rainsbury J, Kimball SM. Vitamin D supplementation, serum 25(OH)D concentrations and cardiovascular disease risk factors: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med* 2018;5:87.
- Zhang W, Yi J, Liu D, Wang Y, Jamilian P, Gaman MA, et al. The effect of vitamin D on the lipid profile as a risk factor for coronary heart disease in postmenopausal women: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Exp Gerontol* 2022;161:111709.
- Hou Q, Pang C, Chen Y. Association between vitamin D and statin-related myopathy: A meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2022;22(2):183-93.
- Zhang H, Wang P, Jie Y, Sun Y, Wang X, Fan Y. Predictive value of 25-hydroxyvitamin D level in patients with coronary artery disease: A meta-analysis. *Front Nutr* 2022;9:984487.
- Barbarawi M, Kheiri B, Zayed Y, Barbarawi O, Dhillon H, Swaid B, et al. Vitamin D supplementation and cardiovascular disease risks in more than 83 000 individuals in 21 randomized clinical trials: A meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2019;4(8):765-76.
- Pei YY, Zhang Y, Peng XC, Liu ZR, Xu P, Fang F. Association of vitamin D supplementation with cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2022;14(15):3158.
- Fu J, Sun J, Zhang C. Vitamin D supplementation and risk of stroke: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Neurol* 2022;13:970111.
- Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2019;380:33-44.
- Zhang Y, Xue Y, Zhang D, Liu Y, Xu Z, Gao J et al. Effect of vitamin D supplementation on glycemic control in prediabetes: A meta-analysis. *Nutrients* 2021;13(12):4464.
- Li X, Liu Y, Zheng Y, Wang P, Zhang Y. The Effect of vitamin D supplementation on glycemic control in type 2 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2018;10(3):375.
- Guo S, Tal R, Jiang H, Yuyan T, Liu Y. Vitamin D supplementation ameliorates metabolic dysfunction in patients with PCOS: A systematic review of RCTs and insight into the underlying mechanism. *Int J Endocrinol* 2020;2020:7850816.
- Wang M, Chen Z, Hu Y, Wang Y, Wu Y, Lian F et al. The effects of vitamin D supplementation on glycemic control and maternal-neonatal outcomes in women with established gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 2021;40(5):3148-57.
- Pramono A, Jocken JWE, Blaak EE, van Baak MA. The Effect of vitamin D supplementation on insulin sensitivity: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2020;43(7):1659-69.
- Zhang Y, Tan H, Tang J, Li J, Chong W, Hai Y, et al. Effects of vitamin D supplementation on prevention of type 2 diabetes in patients with prediabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2020;43(7):1650-8.
- Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, Ware JH, Knowler WC, Aroda VR, et al. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes. The D2D study. *N Engl J Med* 2019;381(6):520-30.
- Dawson-Hughes B, Staten MA, Knowler WC, Nelson J, Vickery EM, LeBlanc ES, et al. Intratrial exposure to vitamin D and new-onset diabetes in adults with prediabetes: a secondary analysis of the D2D study. *Diabetes Care* 2020;43(12):2916-22.
- Feldman D, Krishnan AV, Swami S, Giovannucci E, Feldman B. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat Rev Cancer* 2014;14(5):342-57.
- Lopez-Caleya JF, Ortega-Valín L, Fernández-Villa T, Delgado-Rodríguez M, Martín-Sánchez V, Molina AJ. The role of calcium and vitamin D dietary intake on risk of colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes Control* 2022;33(2):167-82.
- Hernández-Alonso P, Boughanem H, Canudas S, Becerra-Tomás N, Fernández de la Puente M, Babio N, et al. Circulating vitamin D levels and colorectal cancer risk: A meta-analysis and systematic review of case-control and prospective cohort studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2023;63(1):1-17.
- Song D, Deng Y, Liu K, Zhou L, Li N, Zheng Y, et al. Vitamin D intake, blood vitamin D levels, and the risk of breast cancer: a dose-response meta-analysis of observational studies. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(24):12708-32.
- Yi Z, Wang L, Tu X. Effect of vitamin D deficiency on liver cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2021;22(4):991-7.
- Qian M, Lin J, Fu R, Qi S, Fu X, Yuan L, Qian L. The role of vitamin D intake on the prognosis and incidence of lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2021;67(5):273-82.
- Capiod T, Delongchamps NB, Pigat N, Souberbielle JC, Goffin V. Do dietary calcium and vitamin D matter in men with prostate cancer? *Nat Rev Urol* 2018;15(7):453-61.
- Song Y, Lu H, Cheng Y. To identify the association between dietary vitamin D intake and serum levels and risk or prognostic factors for melanoma-systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2022;12(8):e052442.
- Keum N, Chen QY, Lee DH, Manson JE, Giovannucci E. Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality by daily vs. infrequent large-bolus dosing strategies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Cancer* 2022;127(5):872-8.
- Jacot W, Pouderoux S, Thezenas S, Chapelle A, Bleuse JP, Romieu G, Lamy PJ. Increased prevalence of vitamin D insufficiency in patients with breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2012;134(2):709-17.
- Zarrati M, Souhaili MH, Aleayyub S, Keshavarz N, Razmpoosh E, Gaman MA et al. The Effect of vitamin D supplementation on treatment-induced pain in cancer patients: A systematic review. *Pain Manag Nurs* 2022;23(4):458-66.

Les nouvelles recommandations 2022 sur la supplémentation en vitamine D et les apports en calcium en population pédiatrique générale

La vitamine D joue un rôle majeur dans la croissance et la qualité osseuse mais a également des effets bénéfiques systémiques. La supplémentation en vitamine D a pour objectif de limiter les rachitismes carenciels et d'optimiser le pic de masse osseuse, qui sont deux objectifs prioritaires en termes de santé publique, dans un contexte où les rachitismes carenciels n'ont pas disparu en France.^{1,2}

Le rôle « historique » et classiquement décrit de la vitamine D est son rôle dans l'homéostasie phosphocalcique, avec la stimulation de l'absorption intestinale de calcium et de phosphore, permettant ainsi de maintenir un état de normocalcémie nécessaire pour une minéralisation osseuse adéquate,³ la stimulation de la réabsorption tubulaire de calcium et l'inhibition de la synthèse de parathormone (PTH), hormone hypercalcémiant et phosphaturiant. Dans un contexte de « pandémie » de déficit en vitamine D dans la population générale,⁴ la connaissance de la physiologie de cette hormone a également progressé pour transformer cette hormone purement phosphocalcique et osseuse en une hormone pléiotrope ayant un effet bénéfique sur la santé globale : anti-infectieuse, anti-inflammatoire, antitumorale, protectrice cardiovasculaire, notamment par ses effets inhibiteurs du système rénine-angiotensine et possiblement bénéfique sur le psychisme et le développement neuronal, la vitamine D a tout pour plaire !⁵⁻⁷ Néanmoins, les grands essais randomisés chez l'adulte n'ont pas permis d'atteindre la significativité statistique sur les critères de jugement principaux, que ce soit la prévention du cancer, des maladies cardiovasculaires, des chutes ou du diabète.⁸⁻¹¹ Plusieurs facteurs peuvent être discutés pour expliquer ces résultats décevants (supplémentation chez des patients déjà supplémentés [repleted patients], apports calciques non contrôlés, apports en vitamine D sous forme de compléments alimentaires possibles, etc.) ;¹² des essais contre placebo chez des patients carencés seront cependant éthiquement probablement impossibles à mettre en place dans le futur.

Les nouvelles recommandations sur la supplémentation en vitamine D et les apports calciques en population pédiatrique générale ont été publiées en 2022. Elles sont le fruit d'un travail collaboratif multidisciplinaire ayant respecté la méthodologie des recommandations internationales, avec un groupe de travail en charge de la revue de la littérature et de l'écriture/grading des recommandations et un groupe de relecteurs ayant voté pour chaque

proposition selon la méthode Delphi.¹³ L'objectif de cet article est d'en présenter les grandes lignes, avec quelques messages principaux : une supplémentation pour tous les enfants de 0 à 18 ans, la disparition de l'ajustement des doses en fonction du type d'allaitement et de la couleur de peau de 0 à 2 ans, la préférence à la supplémentation quotidienne pour des raisons de physiologie, mais la porte laissée ouverte à la supplémentation intermittente, l'identification de quatre facteurs de risque nécessitant un doublement des doses (obésité, peau foncée, absence d'exposition solaire et régime végétalien), et enfin la nécessité pour les pédiatres de prescrire de la vitamine D sous forme médicamenteuse et non sous forme de complément alimentaire.

Recommandations françaises 2022

Les recommandations françaises de supplémentation en vitamine D en pédiatrie générale, datant de 2012,¹⁴ viennent d'être actualisées,¹³ notamment pour s'harmoniser aux recommandations européennes.¹⁵ Elles recommandent une supplémentation de 400 à 800 UI/j chez tous les nourrissons nés à terme de 0 à 2 ans, quel que soit le type d'allaitement et quel que soit la couleur de peau.¹³ Les apports nutritionnels recommandés en vitamine D publiés par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) en 2016 sont en effet de 400 UI/j pour tous les nourrissons et de 600 UI/j au-delà de 1 an.¹⁶ En effet, la dose de 400 UI/j chez des nourrissons sains nés à terme et allaités suffit pour prévenir le rachitisme mais également pour assurer une santé osseuse adéquate.^{17,18} Cette supplémentation en vitamine D est fondamentale pour prévenir le risque de rachitisme carenciel, qui n'a pas encore disparu.² Les grands principes sont résumés dans le **tableau 1**.

Au total, trente-cinq propositions ont été faites par le groupe de travail sur les nouvelles recommandations sur la vitamine D et le calcium en population pédiatrique générale, dont quatre concernent les apports calciques (**tableau 2**). On peut relever également que le dosage de 25-OH-D n'est pas recommandé en population pédiatrique générale en l'absence de signe évocateur de rachitisme, qu'en cas de dosage les cibles proposées sont entre 50 et 150 nmol/L, et qu'il n'y a pas d'argument dans la littérature pour modifier les recommandations pour les enfants des Dom-Tom, qu'il s'agisse des Dom-Tom chauds ou froids.¹³ En revanche, en cas d'antécédents familiaux d'intoxication à la vitamine D,

Justine Bacchetta

Néphrologie, rhumatologie et dermatologie pédiatriques, hôpital Femme mère enfant, 69677 Bron Cedex, France

justine.bacchetta@chu-lyon.fr

L'auteur ne déclare aucun lien d'intérêts en rapport avec cet article, les guidelines ayant été rédigés en 2020 et 2021. Elle a été consultante et oratrice pour Viatrix en 2022.

Cet article fait partie d'un supplément ayant bénéficié du soutien strictement institutionnel de Viatrix, sans intervention de leur part dans l'élaboration du sommaire, le choix des auteurs ni la rédaction des articles.

TABLEAU RÉSUMANT LES RECOMMANDATIONS 2022 DE SUPPLÉMENTATION EN VITAMINE D EN POPULATION PÉDIATRIQUE GÉNÉRALE, D'APRÈS ¹³

	En l'absence de facteur de risque*	En présence d'un ou de plusieurs facteurs de risque**
Entre 0 et 2 ans	■ Entre 400 et 800 UI/j de vitamine D2 ou D3	
Entre 2 et 18 ans	■ Entre 400 et 800 UI/j de vitamine D2 ou D3 (recommandé)	■ Entre 800 et 1 600 UI/j de vitamine D2 ou D3 (recommandé)
	■ Si observance douteuse, remplacer par une supplémentation par vitamine D3 (cholécalférol) : → 50 000 UI tous les trimestres ou → 80 à 100 000 UI en entrée et en sortie d'hiver	■ Si observance douteuse, remplacer par une supplémentation par vitamine D3 (cholécalférol) : → 50 000 UI toutes les 6 semaines ou → 80 à 100 000 UI tous les trimestres

Tableau 1. * Les enfants avec les pathologies suivantes sont considérés comme particulièrement à risque de développer un déficit en vitamine D et devraient donc systématiquement bénéficier de la supplémentation : malabsorption, maldigestion, insuffisance rénale chronique, syndrome néphrotique, cholestase, insuffisance hépatique, mucoviscidose, fragilité osseuse secondaire, pathologies inflammatoires chroniques, anorexie mentale, pathologies cutanées, traitements antiépileptiques, corticoïdes au long cours.

** Sont considérés comme facteurs de risque nécessitant une adaptation des doses les facteurs suivants : diminution de la disponibilité de la vitamine D (obésité, peau noire, absence d'exposition solaire) ou diminution de la prise alimentaire de vitamine D (régime vegan).

d'hypercalcémie, d'hypercalciurie, de calculs rénaux et/ou de néphrocalcinose, il est proposé de vérifier la 25-OH-D.¹³

Autres éléments d'actualité autour de la vitamine D

L'année 2021 a été marquée dans le domaine de la vitamine D par une alerte émise par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) sur le mésusage des compléments alimentaires contenant de la vitamine D, qui peuvent toucher également les anciens prématurés lors du retour à domicile. En effet, des cas d'intoxication vitaminique D à la suite de l'usage de compléments alimentaires à très fortes concentrations en vitamine D via des « compléments alimentaires », et non par la vitamine D médicamenteuse, a été fait, parfois sur les conseils inadaptés de professionnels de santé de la petite enfance. En collaboration avec les sociétés savantes de pédiatrie et de périnatalité (dont la Société française de pédiatrie, la Société française de néonatalogie, la Société française de médecine périnatale et la Fédération française des réseaux de santé en périnatalité), l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

RECOMMANDATIONS SUR LE CALCIUM, D'APRÈS ¹³

■ Nous recommandons que, de l'âge de 1 à 18 ans, les enfants et les adolescents consomment au moins 3 ou 4 portions de produits laitiers par jour pour couvrir les besoins en calcium.

■ Nous recommandons de prescrire 500 à 1 000 mg/j de supplémentation en calcium chez les enfants et les adolescents recevant moins de 300 mg/j ajustés pour la biodisponibilité du calcium nutritionnel, en particulier chez ceux qui suivent un régime végétalien.

■ Nous recommandons d'évaluer les apports en calcium alimentaire chez les enfants présentant des fractures et des douleurs osseuses.

■ Le diagnostic d'une carence en calcium nécessite une évaluation des apports calciques alimentaires, des radiographies des poignets et des genoux et la mesure des taux plasmatiques de PAL, de PTH, de 25-OH-D, de calcium et de phosphate ainsi que de l'excrétion urinaire du calcium.

Tableau 2. 25-OH-D : 25-OH-vitamine D circulante ; PAL : phosphatases alcalines ; PTH : hormone parathyroïdienne.

et l'ANSES ont donc alerté en janvier 2021 les professionnels de santé et les parents sur le risque de surdosage associé à l'administration à des enfants de compléments alimentaires contenant de la vitamine D.²⁰

Un complément alimentaire n'est par définition pas soumis aux mêmes contrôles que les médicaments. Bien que les compléments alimentaires répondent à une réglementation visant à sécuriser leur utilisation, les notices des médicaments contenant de la vitamine D garantissent une information lisible en termes de doses, de précautions d'emploi, de risque d'effets indésirables et de surdosage. De plus, les médicaments présentent un niveau d'exigence concernant la qualité des matières premières, la fabrication et le contrôle du dosage dans chaque lot de fabrication supérieur à celui des compléments alimentaires. Les médicaments sont des produits sûrs, contrôlés et de qualité qui permettent un apport fiable et une sécurité d'utilisation.²⁰ Si un médicament doit respecter la limite de 90 à 125 % entre la concentration mesurée et la concentration affichée sur l'étiquette (en tout cas en Grande-Bretagne, lieu de l'étude développée infra), en revanche, la marge du complément alimentaire est plus large, variant entre 80 et 150 %.^{21,22}

Une étude britannique a évalué avant le Brexit onze compléments alimentaires contenant de la vitamine D et a montré que la concentration en vitamine D variait de $41 \pm 11\%$ à $165 \pm 18\%$ de la concentration inscrite sur l'étiquette ; huit préparations ne respectaient même pas la réglementation en vigueur au Royaume-Uni sur les compléments alimentaires,²¹ ce qui pose question sur les compléments alimentaires donnés dès la période néonatale. Ainsi, la prescription de vitamine D sous forme de compléments alimentaires doit être proscrite, ce qui est précisé dans les nouvelles recommandations.¹³ Il ne faut pas oublier que la vitamine D est un médicament, à manier comme tel, qui doit faire l'objet d'une prescription médicale. Le risque est en effet bien sûr le rachitisme carenciel, mais également le surdosage à l'opposé du spectre, que ce soit par une mauvaise prescription ou par une mauvaise compréhension parentale.¹ En consultation, la recherche de l'utilisation des compléments alimentaires en automédication par les parents devrait être systématique avant toute prescription de vitamine D sous forme médicamenteuse.

Conclusion

En conclusion, les nouvelles recommandations de la Société française de pédiatrie publiées début 2022 proposent une supplémentation pour tous les enfants de 0 à 18 ans, et non pas de 0 à 18 mois, et intègre également les apports en calcium, l'activité physique et la nécessité de décision partagée avec les parents. Il faut garder en tête que la supplémentation en vitamine D a pour objectif de limiter le rachitisme carenciel et d'optimiser le pic de masse osseuse, qui sont deux objectifs prioritaires en termes de santé publique. La politique globale de la supplémentation en vitamine D doit rester la prévention du rachitisme nutritionnel, mais la règle du « ni trop ni trop peu » devrait également éviter la toxicité rénale à long terme.

À l'instar d'autres recommandations nationales et européennes, une supplémentation quotidienne est proposée en première intention. Cependant, en cas de mauvaise observance, un protocole alternatif avec des administrations intermittentes est également proposé. L'apparition de nouveaux comportements favorisant l'utilisation de formes de vitamine D native en vente libre « plus naturelles », ou « compléments alimentaires », augmente le risque d'intoxication. À long terme, il reste à démontrer si la supplémentation en vitamine D chez les enfants a également des effets bénéfiques extrasquelettiques. ●

RÉSUMÉ LES NOUVELLES RECOMMANDATIONS 2022 SUR LA SUPPLÉMENTATION EN VITAMINE D ET LES APPORTS EN CALCIUM EN POPULATION PÉDIATRIQUE GÉNÉRALE

Les recommandations sur la supplémentation en vitamine D et les apports calciques en population pédiatrique générale ont été actualisées en 2022. En voici les messages principaux : supplémentation pour tous les enfants de 0 à 18 ans, disparition de l'ajustement en fonction du type d'allaitement et de la couleur de peau de 0 à 2 ans, préférence à la supplémentation quotidienne (mais porte laissée ouverte à la supplémentation intermittente), identification de 4 facteurs de risque nécessitant un doublement des doses (obésité, peau foncée, absence d'exposition solaire et régime végétalien), et enfin nécessité de prescrire de la vitamine D sous forme de médicament et non sous forme de complément alimentaire. Des situations spécifiques ont également été discutées : grands prématurés, enfants à risque de surdosage/carence, et enfants des Dom-Tom. Les recommandations insistent aussi sur l'importance des apports en calcium et sur l'activité physique pour optimiser le pic de masse osseuse.

SUMMARY THE 2022 FRENCH GUIDELINES ON VITAMIN D SUPPLEMENTATION AND NUTRITIONAL CALCIUM INTAKE IN GENERAL PEDIATRIC POPULATIONS

French guidelines for vitamin D supplementation and calcium intakes in general pediatric populations were updated in 2022. Here are the main messages: supplementation for all children from 0 to 18 years, elimination of adjustment for breastfeeding type and skin color from 0 to 2 years, preference for daily supplementation (but intermittent supplementation still possible), identification of 4 risk factors requiring a doubling of doses (i.e., obesity, dark skin, lack of sun exposure and vegan diet), and eventually, the need to prescribe vitamin D as a drug and not as a food supplement. Specific situations were also discussed: premature neonates, children at risk of overdose/deficiency, and children in French overseas territories. The recommendations also emphasize the importance of calcium intake and physical activity to optimize peak bone mass. ➤

RÉFÉRENCES

1. Hamo S, Freychet C, Bertholet-Thomas A, Poulat AL, Cochat P, Vuillerot C, et al. Vitamin D supplementation: not too much, not too little! *Arch Pediatr* 2015;22(8):868-71
2. Flot C, Porquet-Bordes V, Bacchetta J, Rothenbuhler A, Lienhardt-Roussie A, Giabicani E, et al. Demographic characteristics, risk factors, and presenting features of children with symptomatic nutritional rickets: A french series. *Horm Res Paediatr* 2020;93(5):304-12.
3. Lieben L, Masuyama R, Torrekens S, Van Looveren R, Schrooten J, Baatsen P, et al. Normocalcemia is maintained in mice under conditions of calcium malabsorption by vitamin D-induced inhibition of bone mineralization. *J Clin Invest* 2012;122(5):1803-15.
4. Saggese G, Vierucci F, Boot AM, Czech-Kowalska J, Weber G, Camargo CA, et al. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. *Eur J Pediatr* 2015;174(5):565-76.
5. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(2):471-8.
6. Shirazi HA, Rasouli J, Ciric B, Rostami A, Zhang GX. 1,25-dihydroxyvitamin D3 enhances neural stem cell proliferation and oligodendrocyte differentiation. *Exp Mol Pathol* 2015;98(2):240-5.
7. Bacchetta J, Pelletier S. Vitamin D deficiency is associated with mortality in maintenance dialysis: moving forward from epidemiology to clinical trials. *Nephrol Dial Transplant* 2018 Epub.
8. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2019;380(1):33-44.
9. LeBoff MS, Chou SH, Ratliff KA, Cook NR, Khurana B, Kim E, et al. Supplemental Vitamin D and Incident Fractures in Midlife and Older Adults. *N Engl J Med* 2022;387(4):299-309.
10. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, Ware JH, Knowler WC, Aroda VR, et al. Vitamin D Supplementation and prevention of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381(6):520-30.
11. Bischoff-Ferrari HA, Vellas B, Rizzoli R, Kressig RW, da Silva JAP, Blauth M, et al. Effect of vitamin D supplementation, omega-3 fatty acid supplementation, or a strength-training exercise program on clinical outcomes in older adults: The DO-HEALTH randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324(18):1855-68.
12. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Assessment of research waste part 2: wrong study populations-an exemplar of baseline vitamin D status of participants in trials of vitamin D supplementation. *BMC Med Res Methodol* 2018;18(1):101.
13. Bacchetta J, Edouard T, Laverny G, Bernardor J, Bertholet-Thomas A, Castanet M, et al. Vitamin D and calcium intakes in general pediatric populations: A french expert consensus paper. *Arch Pediatr* 2022;S0929-693X(22)00073-2.
14. Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A, Bresson JL, Briand A, Chouraqui JP, et al. Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the committee on nutrition of the French Society of Paediatrics. *Arch Pediatr* 2012;19(3):316-28.
15. Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellou M, Fewtrell M, et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56(6):692-701.
16. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2016.4547>.
17. Bagnoli F, Casucci M, Toti S, Cecchi S, Iurato C, Coriolani G, et al. Is vitamin D supplementation necessary in healthy full-term breastfed infants? A follow-up study of bone mineralization in healthy full-term infants with and without supplemental vitamin D. *Minerva Pediatr* 2013;65(3):253-60.
18. Savino F, Viola S, Tarasco V, Lupica MM, Castagno E, Oggero R, et al. Bone mineral status in breast-fed infants: influence of vitamin D supplementation. *Eur J Clin Nutr* 2011;65(3):335-9.
19. Taylor PN, Davies JS. A review of the growing risk of vitamin D toxicity from inappropriate practice. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84(6):1121-7.
20. <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-d-chez-1%E2%80%99enfant-recourir-aux-m%C3%A9dicaments-et-non-aux-compl%C3%A9ments-alimentaires-pour>.
21. Wan M, Patel A, Patel JP, Rait G, Jones SA, Shroff R. Quality and use of unlicensed vitamin D preparations in primary care in England: Retrospective review of national prescription data and laboratory analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2021;87(3):1338-46.
22. <https://ec.europa.eu/food/select-language?destination=/node/1>.



Prescription d'une activité physique adaptée

N° d'action 82062325006

La sédentarité, facteur de risque
de nombreuses pathologies chroniques



Validez votre DPC
en ligne avec une revue
médicale de référence !

Quel niveau d'activité
physique et pour qui ?

Comment prescrire
de l'activité physique ?

A quels professionnels
spécialisés faire appel ?

Découvrez tous nos programmes DPC sur
la revue dupraticien-dpc.fr

Généralités sur la supplémentation en vitamine D : quelle est la bonne dose ?

Jean-Claude Souberbielle¹,
Cédric Annweiler²

1. Service des explorations fonctionnelles, hôpital Necker-Enfants malades, 75015, Paris, Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), France

2. Université d'Angers, UPRES EA 4638, University of Angers, France. Department of Geriatric Medicine and Memory Clinic, Research Center on Autonomy and Longevity, University Hospital, Angers, France. Gérontopôle Autonomie Longévité des Pays de la Loire, France

CeAnnweiler@chu-angers.fr
jcsouber91@gmail.com

Cet article fait partie d'un supplément ayant bénéficié du soutien strictement institutionnel de Viatrix, sans intervention de leur part dans l'élaboration du sommaire, le choix des auteurs ni la rédaction des articles.

Quels sont les apports en vitamine D qui permettent d'obtenir une concentration de 25-hydroxyvitamine D > 20 ng/mL mais < 60 ng/mL ?

En 2016, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) a établi des nouvelles valeurs d'apport en vitamine D, plus élevées qu'auparavant, de 15 µg/j (600 UI) pour tout le monde et 10 µg/j pour les nourrissons. Selon l'EFSA, cet apport, quasiment impossible à atteindre par la seule alimentation, permettrait à presque tous les Européens d'atteindre un taux sanguin de 25-OH-D minimum de 20 ng/mL [<http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/consultation/160321.pdf>]. Deux ans plus tard, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) lui a emboîté le pas, passant d'une recommandation de 5 µg/j à 15 µg/j (<https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-d>).

Cette augmentation des apports conseillés, bien que déjà très significative, s'est révélée très insuffisante à la suite de la publication de plusieurs méta-analyses qui ont utilisé la méthodologie en « IPD » (pour *individual patient data*) considérée consensuellement comme la meilleure actuellement. Il s'agissait de combiner les résultats de l'ensemble des participants inclus dans les différents essais randomisés où a été évalué l'effet de doses quotidiennes variées de vitamine D3 sur la concentration de 25-OH-D. Dans ces études, les concentrations individuelles de 25-OH-D, toutes mesurées avec la méthode de référence afin d'éliminer le problème de la variabilité inter-méthodes des dosages de 25-OH-D, étaient disponibles pour tous les participants. Les principaux résultats de ces études montrent que pour que 97,5 % des sujets des populations considérées aient une concentration > 20 ng/mL, les apports quotidiens en vitamine D devaient au minimum être de 1 200 UI (30 µg) chez les Européens caucasiens non en surpoids¹ et multipliés par 2 à 3 chez les obèses,² 1 200 UI chez les femmes enceintes caucasiennes,³ 2 672 UI (66,8 µg) chez les sujets à peau pigmentée originaires d'Afrique subsaharienne ou du sous-continent indien et vivant en Europe au-dessus de 40° de latitude nord.⁴

Quels sont les apports à ne pas dépasser en l'absence de surveillance médicale ?

Aujourd'hui, la recommandation largement acceptée est de ne pas dépasser des apports de 4 000 UI/j (100 µg) de vitamine D chez quelqu'un dont on ne connaît pas le statut vitaminique D. Chez certains patients dont on aura mesuré une concentration sérique de 25-OH-D très basse, des doses plus élevées peuvent être prescrites transitoirement afin de rapidement revenir à un statut vitaminique D satisfaisant (voir plus loin).

Quid du dosage de la 25-OH-D ?

Il y a quelques années, la Haute Autorité de santé (HAS) a recommandé (http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1356838/fr/utilite-clinique-du-dosage-de-la-vitamine-d-rapport-d-evaluation) que le dosage de la 25-OH-D ne soit remboursé que dans un nombre excessivement restreint de situations cliniques. Ce rapport a suscité une levée de boucliers de la part de praticiens de nombreuses spécialités médicales.⁵ Si, bien sûr, il ne faut pas doser la 25-OH-D chez tout le monde, il existe un consensus pour un socle commun de situations où le dosage est recommandé par tous les experts. Il s'agit principalement des situations pour lesquelles une concentration sérique de 25-OH-D > 30 ng/mL et < 60 ng/mL est recommandée. En effet, en raison de la grande disparité interindividuelle de l'élévation de la concentration de 25-OH-D en réponse à une supplémentation avec une dose donnée de vitamine D, cette cible de concentrations ne peut pas être atteinte chez tous sans dosage préalable et/ou sans doser sous supplémentation, ou bien risque d'être dépassée si on donne des doses trop fortes. Le **tableau 1** résume les indications du dosage de la 25-OH-D qui devraient être remboursées, selon la HAS, ainsi que celles qui devraient être ajoutées à celles de la HAS selon de très nombreux experts de différentes spécialités médicales. Il faut noter à ce propos que ce n'est pas parce que le dosage n'est plus remboursé qu'il en devient interdit ; lorsque la situation l'exige, le dosage de 25-OH-D reste une prescription médicale à la discrétion du praticien.

Faut-il supplémenter tout le monde (ou personne) en population générale ?

Comme indiqué plus haut, une petite moitié de la population générale a une 25-OH-D < 20 ng/mL, et le dosage de la 25-OH-D n'est pas recommandé (ni remboursé) dans cette population. Il est légitime alors de se poser la question de (ou d'être réticent à) prescrire ou ne pas prescrire de vitamine D si on ne connaît pas la concentration de 25-OH-D du patient ou de la patiente. Si on propose une supplémentation à tout le monde, elle sera probablement inutile pour une moitié des sujets ayant déjà un statut vitaminique D satisfaisant. Si, au contraire, on ne supplémente personne, on pénalisera environ l'autre moitié de la population. Une solution simple pourrait (devrait ?) être de cibler une supplémentation chez les sujets qui présentent un ou plusieurs facteurs de risque de déficit en vitamine D (listés dans le **tableau 3 de l'article sur le métabolisme de la vitamine D, p. 8**) en se souvenant que la période « froide » (novembre-début avril) est en soi un facteur de risque de déficit en vitamine D pour toute la population.

QUELLES SONT LES INDICATIONS DU DOSAGE DE LA 25-OH-D ?

Les mots soulignés sont les indications que la Haute Autorité de santé (HAS) considère comme acceptables et que l'Assurance maladie accepte de rembourser. Les propositions des experts français (ce qui n'est pas souligné)²⁷ sont en fait des extensions de ces propositions fondées sur les recommandations internationales et nationales, elles-mêmes fondées sur les données scientifiques

- Suspicion de rachitisme ou d'ostéomalacie et, plus largement, toute situation de fragilité osseuse caractérisée par des fractures non traumatiques, ou une densité minérale osseuse basse
- Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de trois mois après transplantation et insuffisants rénaux chroniques au stade 3b et au-delà (débit de filtration glomérulaire [DFGe] < 45 mL/mn/1,73 m²), y compris les patients traités par dialyse chronique
- Avant et après chirurgie bariatrique et plus largement dans toute situation de malabsorption
- Évaluation et prise en charge des patients présentant des signes cliniques compatibles avec une carence en vitamine D (personnes âgées sujettes aux chutes répétées sans explication ; patients souffrant de douleurs musculosquelettiques diffuses sans explication) ou une surcharge en vitamine D (patients présentant des lithiases rénales, une néphrocalcinose ou des calcifications extrasquelettiques)
- Lors d'un bilan phosphocalcique incluant le dosage de l'hormone parathyroïdienne (PTH)
- Respect des RCP des médicaments qui préconisent le dosage de vitamine D
- Ce dosage est inutile lors de la mise en route ou le suivi d'un traitement par la vitamine D en dehors des situations décrites ci-dessus et de l'instauration d'un traitement antiostéoporotique.

Tableau 1.

Une supplémentation quotidienne avec des petites doses est plus efficace qu'une supplémentation intermittente avec des fortes doses.

Comme l'adhésion aux doses journalières de vitamine D, surtout lorsqu'elles sont associées à du calcium, est souvent faible et qu'il existe en France peu de formes pharmaceutiques de vitamine D adaptées à une prise journalière simple, la prescription de fortes doses administrées de manière intermittente (le plus souvent par une ampoule de 80 000 UI ou de 100 000 UI de vitamine D3 tous les 3 mois) a été pendant longtemps la solution la plus souvent choisie avec, en particulier, l'idée de favoriser l'observance. En 2010, une grande étude d'intervention chez des femmes australiennes fragiles de plus de 80 ans a montré qu'une dose annuelle de 500 000 UI de vitamine D3 administrée pendant quatre ans avait augmenté le risque de fractures et de chutes par rapport à un placebo,⁶ ce qui a commencé à questionner notre pratique. Une étude plus récente a comparé trois groupes de femmes ménopausées finlandaises qui ont reçu soit un placebo tous les trois mois, soit 100 000 UI de vitamine D3 tous les trois mois, soit 200 000 UI de vitamine D3 tous les trois mois.⁷ La 25-OH-D était dosée juste avant et sept jours après chacune de ces prises trimestrielles. Les femmes qui recevaient 200 000 UI tous les trois mois avaient, logiquement, sept jours après chacune des prises, une concentration sérique de 25-OH-D plus élevée que celles qui recevaient 100 000 UI tous les trois mois. En revanche, juste avant la prise suivante, la concentration sérique de 25-OH-D était exactement la même dans ces deux groupes. Les principaux messages de ce travail étaient : que plus

on élève sa concentration sérique de 25-OH-D rapidement, plus celle-ci baisse rapidement, et qu'un intervalle de trois mois entre des prises de 100 000 ou 200 000 UI de vitamine D3 est caractérisé par des fluctuations importantes de la concentration de 25-OH-D et est probablement trop espacé.

En effet, il existe aujourd'hui des études montrant que les fluctuations de la concentration de 25-OH-D s'accompagnent de variations dans le sens inverse des concentrations sériques de l'hormone parathyroïdienne (PTH) et de CTX, un marqueur de la résorption osseuse (la PTH et le CTX s'élèvent lorsque la 25-OH-D baisse), ce qui témoigne d'un effet indésirable, tout du moins pour l'os.⁸ Plusieurs études ont conclu qu'en terme de stabilité de la concentration de 25-OH-D, un espacement d'un mois entre les prises était équivalent aux doses journalières à condition d'utiliser de la vitamine D3 et non de la vitamine D2, la demi-vie de la 25-OH-D3 étant très significativement plus longue que celle de la 25-OH-D2. Certains experts avaient déjà recommandé, bien avant ces publications récentes, d'écarter la supplémentation intermittente au profit d'une supplémentation quotidienne, mais ce qui a le plus interrogé, ce sont les résultats de différentes méta-analyses évaluant l'effet d'une supplémentation en vitamine D sur la force musculaire,⁹ la mortalité par cancer,¹⁰ la pression artérielle chez les hypertendus¹¹ ou le risque d'infections respiratoires¹² qui ont rapporté un effet bénéfique d'une supplémentation en vitamine D administrée quotidiennement mais pas de suppléments en fortes doses espacées.

Des revues de la littérature récentes proposent une explication très plausible pour ce meilleur effet de la sup-

J-C. Souberbielle déclare avoir participé à des interventions ponctuelles pour les laboratoires Viatrix, Mylan, Effik, DiaSorin, Lescuyer.

C. Annweiler déclare avoir participé à des interventions ponctuelles pour les laboratoires Mylan, Bayer, Pfizer et Lilly.

plémentation journalière.¹³ Il a en effet été clairement démontré que, contrairement à la supplémentation journalière avec une dose modérée, la prise ponctuelle d'une forte dose de vitamine D stimule fortement l'expression sur le long-terme de la 24-hydroxylase, l'enzyme qui catalyse la transformation de la 25-OH-D en 24,25-OH-2D ainsi que la transformation de la 1,25-OH-2D en 1,24,25-OH-3D correspondant à la première étape de la principale voie d'inactivation de la vitamine D. Une forte dose de vitamine D stimule également la synthèse de FGF23, une hormone hypophosphatémisante qui, elle aussi, a un effet d'inactivation de la vitamine D par son effet d'inhibition de la synthèse de 1,25-OH-2D. Si les données décrites ci-dessus sont très en faveur d'une supplémentation quotidienne, il pourrait encore exister quelques rares situations (à confirmer) où une très forte dose peut avoir ponctuellement un intérêt pour profiter de certains effets de la vitamine D, par exemple une modulation précoce de l'inflammation chez des patients contaminés par le Sars-CoV-2 (voir l'article « Vitamine D et immunité » par C. Annweiler et J.-C. Souberbielle dans ce supplément, p. 15).

Propositions de supplémentation pour différentes situations (de la théorie à la pratique)

On choisira préférentiellement la vitamine D3 plutôt que la vitamine D2, surtout si des fortes doses intermittentes sont utilisées. L'accès à des formes pharmaceutiques adaptées à une supplémentation journalière est, hélas, très limité aujourd'hui en France, où nous avons le choix entre des gouttes de vitamine D3 (1 goutte = 300 UI ou 333 UI) ou de vitamine D2 (1 goutte = 400 UI) ou des combinaisons calcium-vitamine D parmi lesquelles la plus pertinente propose des comprimés contenant 1 000 UI de vitamine D3 et 500 mg de calcium (les autres sont trop déséquilibrées avec trop de calcium par rapport à pas assez de vitamine D). On notera que, depuis peu, des capsules molles de qualité pharmaceutique contenant 1 000 UI de vitamine D3 sont disponibles mais non (encore ?) remboursées.

Différentes situations

En population générale, comme on l'a vu plus haut, le dosage de la 25-OH-D n'est pas recommandé et les apports nécessaires pour que la majorité des gens ait une concentration entre 20 et 60 ng/mL est de 1 200 UI/j (le double au moins chez les personnes obèses et celles à peau pigmentée), ce qui pourrait se traduire par 4 gouttes/j de vitamine D3, 3 gouttes/j de vitamine D2, ou, en cas d'apports calciques faibles (< 500 mg/j), un comprimé à 1 000 UI de vitamine D3 et 500 mg de calcium, avec le conseil d'une alimentation riche en aliments contribuant aux apports vitaminique D (poissons gras marins, jaune d'œuf...) ou « fortifiés » en vitamine D. Ces propositions risquant toutefois de ne pas convenir à beaucoup, on peut proposer aujourd'hui, en attendant la disponibilité de formes phar-

maceutiques mieux adaptées à une prise journalière simple, une supplémentation intermittente avec la plus petite des fortes doses disponibles : 50 000 UI/mois entre novembre et avril, en particulier pour ceux ou celles qui présentent un ou plusieurs facteurs de risque d'hypovitaminose D, et 50 000 UI/mois toute l'année chez ceux qui ne s'exposent pas au soleil ou qui portent des vêtements couvrants ou qui ont une peau très pigmentée, voire 50 000 UI/quinzaine toute l'année chez les personnes obèses.

Chez la femme enceinte, la recommandation en France est aujourd'hui de prescrire une ampoule de 100 000 UI de vitamine D3 au début du troisième trimestre de la grossesse afin d'éviter les hypocalcémies néonatales, qui étaient fréquentes avant cette pratique. Des études d'intervention récentes, randomisées contre placebo, ont montré qu'une supplémentation en vitamine D dès le début de la grossesse réduisait modestement mais significativement le risque de certaines pathologies gravidiques, prééclampsie, diabète gestationnel, et d'hypotrophie néonatale sévère (voir l'article de M. Courbebaisse dans ce supplément, p. 25). Ces études ayant été pratiquées avec des effectifs souvent modestes, le niveau de preuve qui leur est associé est donc considéré comme modéré, mais, déjà en 2012, l'Académie de médecine proposait de prescrire 800 à 1 000 UI/j de vitamine D3 aux femmes enceintes dès le début de la grossesse (https://afpa.org/content/uploads/2017/07/20120629_Rapport-vitamine-D-Academie-Nationale-Medecine.pdf). On peut aujourd'hui, comme en population générale, proposer aux femmes enceintes qui l'acceptent 4 gouttes de vitamine D3 par jour ou, toujours avec la réserve de la non-disponibilité de formes pharmaceutiques mieux adaptées à une prise journalière simple, 50 000 UI/mois dès le début de la grossesse. Dans ce dernier cas, il n'y a pas besoin de doser la 25-OH-D et pas besoin non plus de prescrire en plus la dose de 100 000 UI en début de troisième trimestre de grossesse.

Chez l'enfant, des nouvelles recommandations de la Société française de pédiatrie ont été publiées en 2022 et modifient quelque peu les précédentes datant de 2012 qui proposaient de ne supplémenter les enfants de plus de 5 ans que s'ils présentaient des facteurs de risque d'hypovitaminose D ou étaient atteints de certaines pathologies. **Les nouvelles recommandations sont détaillées par J. Bacchetta dans ce supplément, p. 33.**

Chez les patients chez qui on souhaite obtenir une concentration de 25-OH-D entre 30 et 60 ng/mL, la supplémentation sera personnalisée en fonction du résultat du dosage de la 25-OH-D telle que recommandée dans les recommandations les plus récentes du Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (GRIO)¹⁴ (tableau 2).

Dangers potentiels associés à la supplémentation en vitamine D à (très) forte dose

La vitamine D est potentiellement toxique à forte dose, avec des intoxications à la vitamine D caractérisées par des hypercalcémies parfois très sévères et même

QUELLES SONT LES INDICATIONS DU DOSAGE ?

Proposition du GRIO pour la supplémentation (personnalisée) en vitamine D chez les patients ostéoporotiques (ou à risque d'ostéoporose) et plus globalement chez les patients chez qui il est recommandé d'obtenir une concentration sérique de 25-OH-D entre 30 et 60 ng/mL¹⁴

En attendant la disponibilité en France de formes pharmaceutiques permettant une administration journalière (ou au pire hebdomadaire) simple et bien acceptée par les patients, nous préconisons une prise intermittente avec la plus petite des fortes doses de vitamine D3 disponibles aujourd'hui et avec un intervalle de prises plus court que précédemment.

Première étape

Dosage de la 25-OH-D sérique et supplémentation personnalisée de « recharge » en fonction de la concentration mesurée

- 50 000 UI/semaine pendant 8 semaines si 25-OH-D < 20 ng/mL
- 50 000 UI/semaine pendant 4 semaines si 25-OH-D entre 20 et 30 ng/mL

Deuxième étape

Après cette période de « recharge », prescrire une supplémentation « d'entretien » : 50 000 UI/mois

Troisième étape

Après 3 à 6 mois de ce traitement « d'entretien », redoser la 25-OH-D :

- si la 25-OH-D est entre 30 et 60 ng/mL, continuer à la même posologie (50 000 UI/mois)
- si la 25-OH-D est toujours < 30 ng/mL, soit raccourcir l'intervalle entre les prises (50 000 UI toutes les deux semaines), soit augmenter la posologie sans modifier l'intervalle (80 000 ou 100 000 UI/mois)

Tableau 2.

fatales. Cette situation n'est cependant absolument pas à craindre avec les suppléments proposés ci-dessus en dehors de pathologies relativement rares comme les granulomatoses et en particulier la sarcoïdose dans lesquelles le granulome acquiert la capacité de sécréter le métabolite actif de la vitamine D sans régulation, ou encore des pathologies très rares comme les mutations inactivatrices de certains gènes comme *CYP24A1* (le gène codant pour la 24-hydroxylase).

La crainte de lithiase rénale liée à la prescription de vitamine D sans dosage préalable (et donc sans confirmation d'une hypovitaminose D) est toutefois très répandue, même pour les doses modérées proposées ci-dessus, en particulier depuis la publication des résultats de l'étude WHI (Women's Health Initiative) menée dans une population de femmes ménopausées où une augmentation de 17 % du risque de calculs rénaux a été rapportée sur sept ans.¹⁵ Dans cette étude, la prise quotidienne d'une combinaison de vitamine D (400 IU = 10 µg) et de calcium (1 000 mg) était comparée à la prise quotidienne d'un placebo. De très nombreux experts se sont élevés contre l'idée que cette augmentation des lithiases rénales puisse être due à la prise d'une si faible dose de vitamine D qui n'a fait monter la 25-OH-D sérique que de 3 ng/mL environ et ont plutôt mis en cause des apports calciques excessifs. En effet, les apports quotidiens moyens en calcium des participantes en début d'étude étaient de 1 100 mg, ce qui fait que celles du groupe calcium + vitamine D ont consommé en moyenne 2 100 mg/j pendant l'étude. Cette augmentation du risque

de lithiase rénale n'a par ailleurs pas été observée dans de nombreux autres essais de supplémentation en vitamine D (sans calcium), même avec des doses de vitamine D beaucoup plus élevées que dans l'étude WHI.¹⁶

Les résultats de plusieurs grands essais cliniques récents contrôlés contre placebo sont par ailleurs très rassurants. Ils ont en effet clairement montré qu'il n'y avait pas eu d'augmentation du risque de lithiases rénales chez plusieurs dizaines de milliers d'individus non déficitaires en vitamine D (avec une concentration de 25-OH-D moyenne de l'ordre de 30 ng/mL à l'inclusion avant supplémentation) qui ont ensuite reçu 2 000 UI/j pendant 5 ans,¹⁷ ou 4 000 UI/j pendant 2 ans,¹⁸ ou 100 000 UI/mois pendant 3,6 ans.¹⁹

Conclusion

La supplémentation en vitamine D vise à corriger ou prévenir la survenue d'un manque de vitamine D (insuffisance ou carence), donc à maintenir un statut satisfaisant chez tous les individus. Chercher à obtenir des concentrations très élevées n'apporte pas de bénéfices supplémentaires, et il faut éviter de dépasser une dose de supplémentation de 4 000 UI/j (100 µg/j) et/ou des concentrations circulantes de plus de 150 nmol/L. Des apports quotidiens en vitamine D de l'ordre de 1 200 UI/j (le double, voire le triple chez les personnes obèses et celles à peau pigmentée) devraient intégrer tout plan de santé équilibré. ●

RÉSUMÉ GÉNÉRALITÉS SUR LA SUPPLÉMENTATION EN VITAMINE D : QUELLE EST LA BONNE DOSE ?

Pour que la majorité de la population générale dispose d'une concentration sérique de 25-hydroxyvitamine D (25-OH-D) > 20 ng/mL, il faudrait, selon des données récentes, des apports en vitamine D supérieurs à ceux recommandés par l'EFSA et l'ANSES, de l'ordre de 1 200 UI/j, le double ou le triple chez les personnes obèses et celles à peau pigmentée. Une recommandation largement acceptée est de ne pas dépasser des apports de 4 000 UI/j (100 µg) de vitamine D chez quelqu'un dont on ne connaît pas le statut vitaminique D. Il existe aujourd'hui des arguments solides pour privilégier une supplémentation quotidienne plutôt qu'une supplémentation intermittente avec des fortes doses mais, en dehors des gouttes destinées aux nouveau-nés, il existe en France peu de formes pharmaceutiques de vitamine D adaptées à une prise journalière simple. L'utilisation de la plus petite des doses intermittentes disponibles (50 000 UI aujourd'hui) est un pis-aller en attendant la disponibilité de produits adaptés et remboursés.

SUMMARY GENERAL INFORMATION ON VITAMIN D SUPPLEMENTATION: WHAT IS THE RIGHT DOSE?

To reach a target serum 25-OH-D level > 20 ng/mL in more than 95% of the general population, recent data indicate that vitamin D daily intake should be approximately 1200 IU, ie higher than those recommended by EFSA and ANSES, and twice or more in obese and dark-skinned persons. A widely accepted recommendation is to avoid intakes of more than 4 000 UI/day in people whose 25-OH-D concentration is not known. There is now a potent rationale to favor daily supplementation rather than bolus supplementation. However, in France, except for vitamin D drops that are used in newborns, there is a paucity of pharmaceutical forms that could be adapted to a simple, and well accepted, daily supplementation. The use of the smallest of the intermittent doses available (50.000 IU for now) is a last resort pending the availability of suitable and reimbursed pharmaceutical forms.

RÉFÉRENCES

1. Cashman K. Vitamin D requirements for the future- Lessons learned and charting a path forwards. *Nutrients* 2018;10:533.
2. Holick M, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.
3. O'Callaghan KM, Hennessy Á, Hull GLJ, Healy K, Ritz C, Kenny LC, et al. Estimation of the maternal vitamin D intake that maintains circulating 25-hydroxyvitamin D in late gestation at a concentration sufficient to keep umbilical cord sera 25-30 nmol/L: a dose-response, double-blind, randomized placebo-controlled trial in pregnant women at northern latitude. *Am J Clin Nutr* 2018;108(1):77-91.
4. Cashman KD, Kiely ME, Andersen R, Grønberg IM, Tetens I, Tripkovic L, et al. Individual participant data (IPD)-level meta-analysis of randomised controlled trials to estimate the vitamin D dietary requirements in dark-skinned individuals resident at high latitude. *Eur J Nutr* 2021. doi: 10.1007/s00394-021-02699-6.
5. Souberbielle JC, Benhamou CL, Cortet B, Rousière M, Roux C, Abitbol V, et al. French law: what about a reasoned reimbursement of serum vitamin D assays? *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2016;14(4):377-82.
6. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1815-22.
7. Välimäki VV, Löyttyniemi E, Pekkarinen T, Välimäki MJ. How well are the optimal serum 25-OH-D concentrations reached in high-dose intermittent vitamin D therapy? a placebo-controlled study on comparison between 100 000 IU and 200 000 IU of oral D3 every 3 months in elderly women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;84: 837-44.
8. Darling AL, Hart KH, Gibbs MA, Gossiel F, Kantermann T, Horton K, et al. Greater seasonal cycling of 25-hydroxyvitamin D is associated with increased parathyroid hormone and bone resorption. *Osteoporos Int* 2014;25:933-41.
9. Muir S, Montero-Odasso M. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59:2291-300.
10. Keum N, Lee DH, Greenwood DC, Manson JE, Giovannucci E. Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 2019;30(5):733-43.
11. Chen S, Gemelga G, Yeghiazarians Y. Is vitamin D supplementation an effective treatment for hypertension? *Curr Hypertens Rep* 2022;24:445-53.
12. Martineau A, Jolliffe D, Hooper R, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017; i6583 doi: 10.1136/bmj.6583.
13. Griffin G, Hewison M, Hopkin J, Kenny RA, Quinton R, Rhodes J, et al. Perspective : Vitamin D supplementation prevents rickets and acute respiratory infections when given as daily maintenance but not as intermittent bolus: implications for Covid-19. *Clin Med (Lond)* 2021;21:e144-e149.
14. Souberbielle JC, Cormier C, Cavalier E, Breuil V, Debais F, Fardellone P, et al. Vitamin D supplementation in France in patients with or at risk for osteoporosis: Recent data and new practices. *Joint Bone Spine* 2020;87:25-9.
15. Jackson R, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fracture. *N Engl J Med* 2006;354:669-83.
16. Malhi Z, Wu Z, Stewart AW, Lawes CM, Scragg R. Hypercalcemia, hypercalciuria, and kidney stones in long-term studies of vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2016;104(4):1039-51.
17. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2019;380:33-44.
18. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, Ware JH, Knowler WC, Arora VR, et al. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:520-30.
19. Malhi Z, Lawes CMM, Wu Z, Huang Y, Waayer D, Toop L, et al. Monthly high-dose vitamin D supplementation does not increase kidney stone risk or serum calcium: results from a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2019;109:1578-87.



Avec le soutien institutionnel de  VIATRIS™



Avec le soutien institutionnel de  VIATRIS™