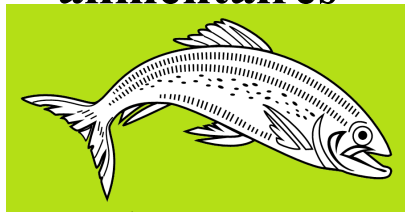
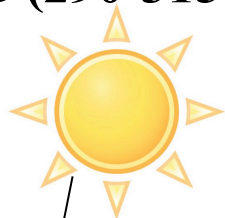


Peu de sources alimentaires



UVB (290-315 nm)



Médicaments

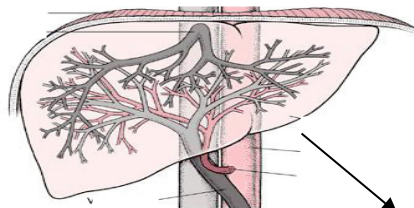


Pre-vitamine D3

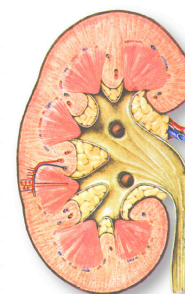
Vitamine D3  
(cholecalciferol)

Vitamine D2  
(ergocalciferol)

Foie



25OH D  
(D2 ou D3)

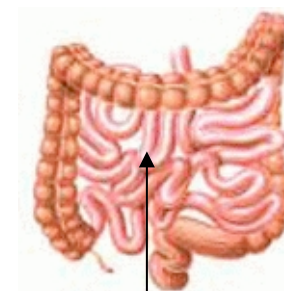


1,25OH<sub>2</sub>D  
ou  
Calcitriol  
(D2 ou D3)

24,25OH<sub>2</sub>D

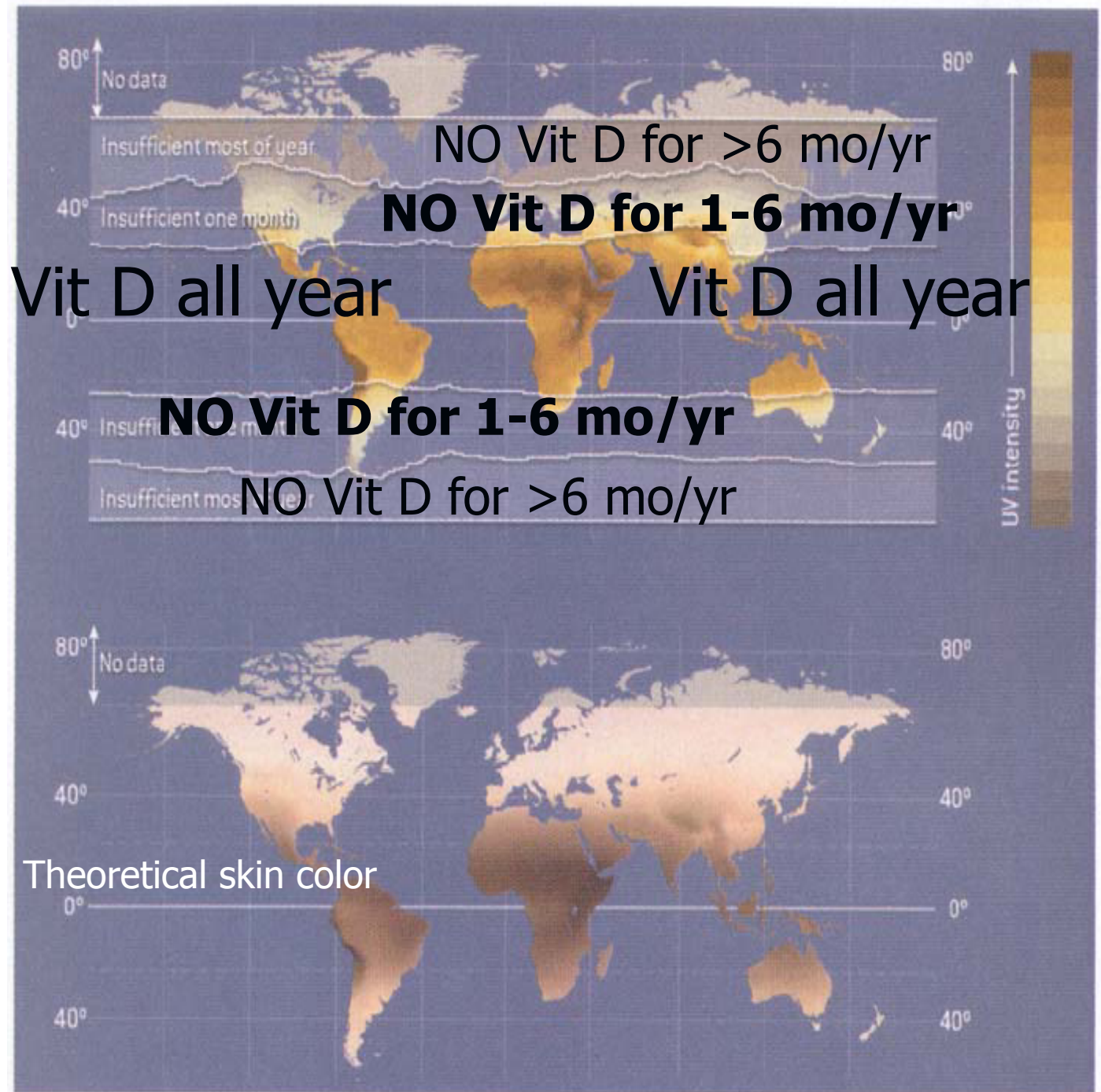
+  
PTH,  
hypoPO<sub>4</sub>,  
apports calciques ↓  
IGF 1

-  
HyperPO<sub>4</sub>;  
FGF 23  
apports calciques ↑  
1,25OH<sub>2</sub>D



Number of Months that UVB from sunshine cannot produce vitamin D<sub>3</sub> in skin

Adapt according to :  
-age  
-skin colour  
and/or use of sunscreen  
- altitude  
...



## **Le rôle le mieux connu de la vitamine D concerne le métabolisme phospho-calcique et osseux:**

- Stimulation de l'absorption intestinale de Ca et de P (stimule TRPV6, NPT2b, calbindin 9k, Ca/ATPase)
- L'optimisation du « produit phospho-calcique » favorise ainsi la minéralisation osseuse et la croissance
  - Stimule résorption osseuse via production RANKL par l'ostéoblaste
  - Exerce « retro-contrôle » sur la sécrétion de PTH

**Un déficit sévère en vitamine D peut être responsable  
d' un rachitisme (ostéomalacie chez l' adulte)**





**Des déficits moins profonds  
en vitamine D  
(pas de défaut de  
minéralisation)  
peuvent toutefois favoriser /  
aggraver l'ostéoporose**

# Vitamin D status and response to osteoporosis treatment

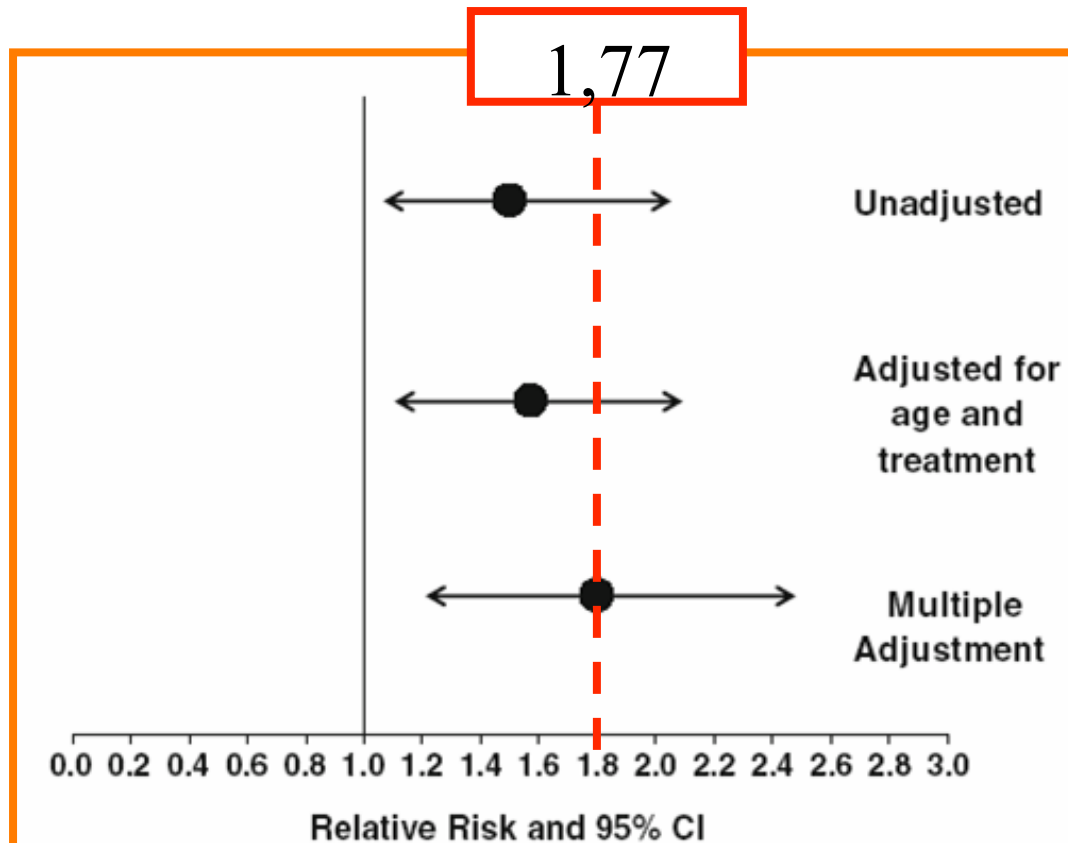


Fig. 1 Relative risk with 95% confidence interval of annualized fracture incidence in vitamin D deficient relative to vitamin D repleted women, unadjusted and adjusted for age and treatment or for all potential confounders (type of treatment, age, previous clinical fractures, duration of follow-up, calcium intake, weight)

1515 ♀ postmenopausal women (66 yr) + antiOP treatment

Cohort study

Mean follow-up 13.1 mo,

151 ♀ had fracture(s)

Vitamin D deficiency associated with a 77% increased risk of fracture

multiple adjustment: previous fracture, treatment duration, calcium supplements, weight

# Vitamin D status and response to osteoporosis treatment

Spine BMD

Hip (neck) BMD

|                               | Vitamin D deficient |            | Vitamin D repleted |           | p     |
|-------------------------------|---------------------|------------|--------------------|-----------|-------|
|                               | <i>N</i>            |            | <i>N</i>           |           |       |
| <b>% change spine BMD</b>     |                     |            |                    |           |       |
| Unadjusted values             | 169                 | -0.54±7.51 | 579                | 2.33±6.33 | 0.000 |
| Adjusted values               |                     | 0.22±6.76  |                    | 2.11±6.50 | 0.002 |
| <b>% change total hip BMD</b> |                     |            |                    |           |       |
| Unadjusted values             | 119                 | 0.13±5.64  | 500                | 1.88±5.00 | 0.002 |
| Adjusted values               |                     | 0.51±5.10  |                    | 1.70±5.01 | 0.049 |
| <b>% change neck BMD</b>      |                     |            |                    |           |       |
| Unadjusted values             | 117                 | -1.13±7.70 | 506                | 0.93±5.99 | 0.007 |
| Adjusted values               |                     | -0.83±6.58 |                    | 0.77±6.14 | 0.034 |

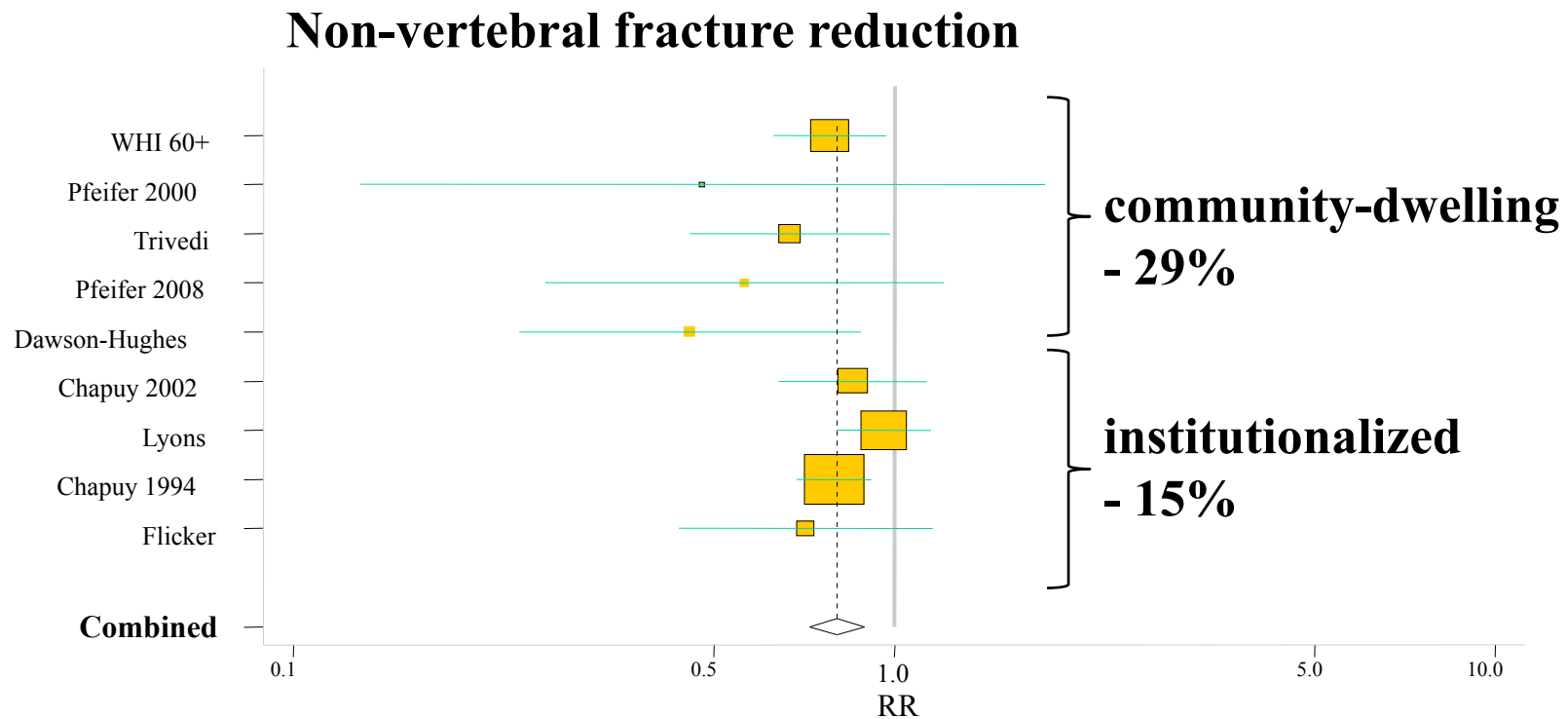
# Effect of vitamin D supplementation on fractures

- Meta-analysis of
  - 12 double-blind RCTs for non-vertebral fractures (n = 42,279)
  - 8 RCTs for hip fractures (n = 40,886)
- Anti-fracture efficacy of oral vitamin D supplementation among individuals  $\geq 65$  years
- Anti-fracture efficacy
  - by received dose (dose\*adherence)
  - by achieved 25(OH)D levels



# Trials with higher received dose

- **20% reduction of non-vertebral fractures (n = 33,265 from 9 trials)**
- 18% reduction of hip fractures (n = 31,872 from 5 trials)



**Pooled RR all = 0.80 (95% CI; 0.72 – 0.89)**

# Trials with lower dose

- Dose  $\leq$  400 IU vitamin D per day  
(current RDI for adults 50-70 yrs old)  
n = 9014 from 3 trials
- Pooled RR:  
1.02 (95% CI; 0.92-1.15) for non-vertebral fractures  
and  
1.09 (95% CI; 0.90-1.32) for hip fractures  $\leq$  380 IU  
vitamin D per day:



no effect on non-vertebral and hip fracture risk

**Vitamin D :**  
**reduction of non-vertebral fractures through :**

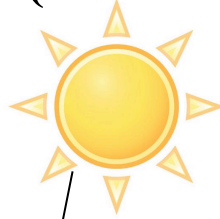
**-control of PTH secretion**

**-reduction of falls**

Peu de sources  
alimentaires



UVB (290-315 nm)



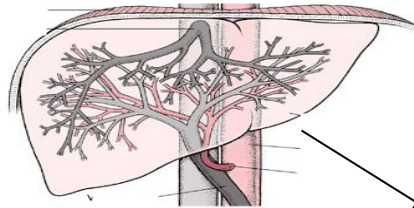
Médicaments

Pre-vitamine D3

Vitamine D3  
(cholecalciferol)

Vitamine D2  
(ergocalciferol)

Foie



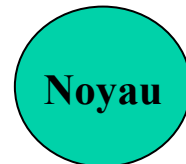
Rein

25OH D  
(D2 ou D3)

Muscle, cellules endothéliales vasculaires,  
macrophages, lymphocytes T et B, prostate,  
cerveau, cellules beta pancréas, adipocytes,  
nombreuses cellules tumorales ...

CYP27B1  
25OH D → 1,25OH<sub>2</sub>D

VDR →



1,25OH<sub>2</sub>D

(TyrK; Ca<sup>++</sup>...)

MMARS-VDR?

Actions  
endocrines

## Effets « classiques »

- stimule absorption intestinale de calcium et phosphate
- effets directs sur l' os
- effets sur le rein
- retro-contrôle sécrétion PTH

Favorise **minéralisation osseuse**

700-800UI /J (+calcium)  
**réduit le RR de fractures « non vertébrales »** chez le sujet âgé

Effets probablement influencés par la génétique :  
SNP du VDR, CYP27B1, DBP, CYP2R1, CYP24A1...

## Effets « non classiques »

### Muscle

700-800UI /J (+calcium)  
chez le sujet âgé **réduit le RR de chutes**

### Système immunitaire

- stimule l'immunité « innée »
- inhibe l'immunité « acquise »

### Cardio-vasculaire

- effets directs
- effets indirects  
(insuline, inflammation, calcifications, PTH, pression artérielle...)

### Cancers

### Autres

(cognitif ; renoprotection; prééclampsie, mortalité...)

# Question du « niveau de preuves » (Evidence-based Medicine)

**-Etudes « écologiques »**

**-Etudes « observationnelles »**

(transversales, longitudinales, rétrospectives, prospectives...)

Importance des « ajustements » statistiques.

Ces études ne permettent d'établir une relation de causalité !!

**-Etudes expérimentales (ou mécanistiques)**

Modèles animaux, culture cellulaire etc...

Peuvent expliquer les mécanismes d'action, mais utilisation de doses souvent supra-physiologiques et transposition des résultats à l'espèce humaine ?

**-Etudes interventionnelles (RCTs)**

(objectif principal, objectifs secondaires...)

*Meta-analyses*

**Il existe maintenant environ une quarantaine de RCTs montrant des effets positifs (variés) de la vitamine D (par rapport au placebo), certains sur des paramètres cliniques (fractures, chutes, cancers, infections...), d'autres sur des paramètres « intermédiaires » biologiques (MMPs, cytokines, sensibilité à l'insuline...) ou non (pression artérielle, rigidité artérielle, fonction endothéliale...) sans compter les effets sur la PTH.**

**D'autres RCTs n'ont pas montré de bénéfice mais  
-doses faibles (400 UI/J) le plus souvent  
ou  
-très mauvaise compliance/observance**

**Un seul RCT a montré des moins bons résultats chez les patients ayant reçu la vitamine D que chez ceux ayant reçu le placebo (Sanders et al. JAMA 12 mai 2010)**

**“ The panel on calcium and related nutrients quickly reached consensus that serum 25OHD was the correct functional indicator of vitamin D status.... Hence, on this point at least, there is consensus (notably, that was not the case as recently as 5-10 years ago).”**

**Heaney R. *Editorial***

**Vitamin D : how much do we need, and how much is too much. *Osteoporosis Int* (2000) 11 : 553-555**

**1 ng/mL = 2.5 nmol/L**



**“It may be more appropriate to use health-based than population-based reference values for serum 25OHD i.e., reference limits based on avoidance of adverse health outcomes for the skeleton”**

***P Lips Endocrine Reviews  
(2001) 22 : 477-501.***

Pour la majorité des experts

25OHD <20 ng/mL = déficit en vitamine D

25OHD 20-<30 ng/mL = insuffisance en vitamine D

Holick M et al

J Clin Endocrinol Metab 2011

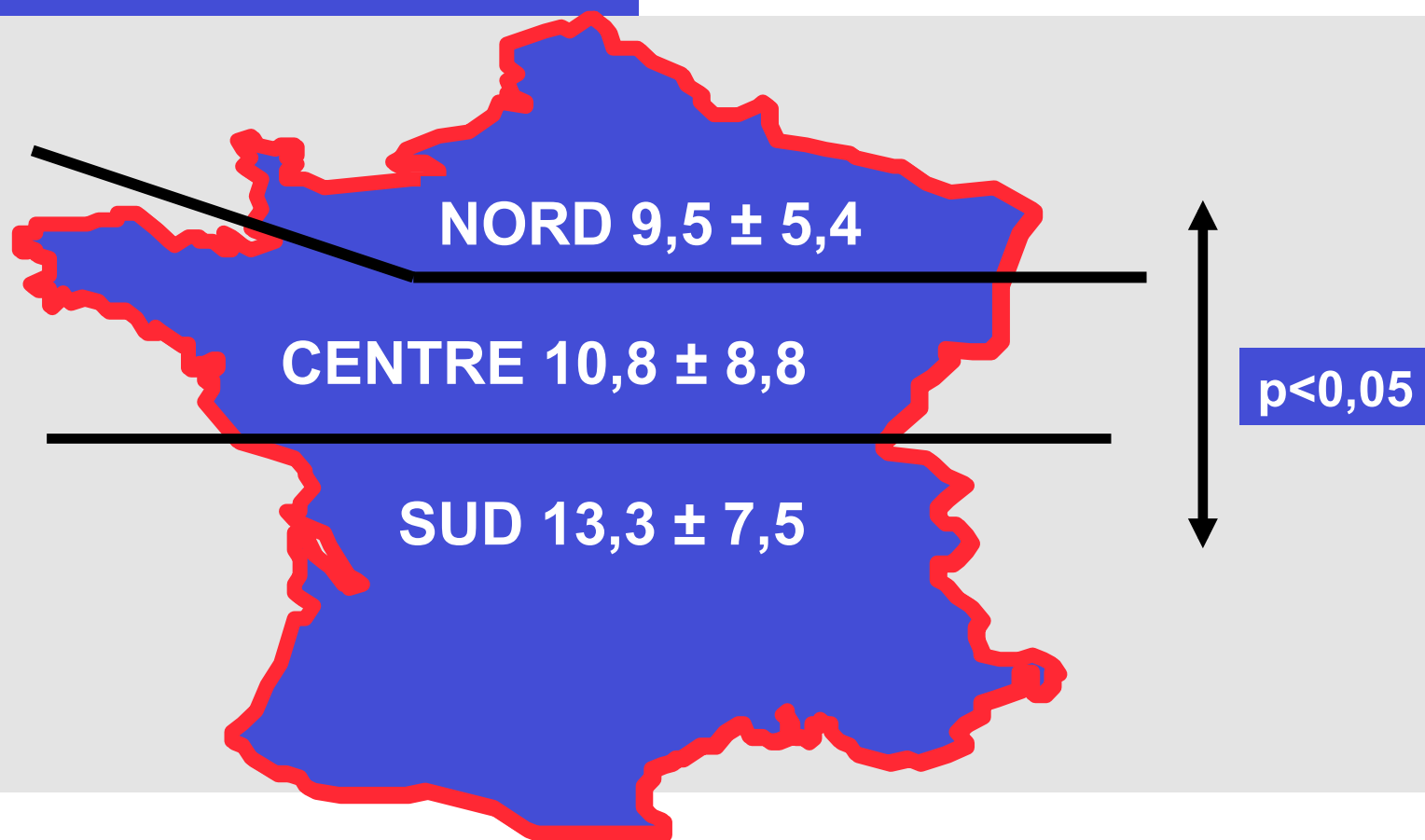
*Ceci n'est pas un consensus absolu : certains (IOM) pensent que 20 ng/mL sont suffisants alors que d'autres préconisent 40 au moins.*

*(importance de la standardisation des dosages de 25OHD!!)*

*Tenir compte de l'âge?*

*Quel que soit le seuil (20, 30 ou 40 ng/mL), l'insuffisance en vitamine D est très fréquente*

# Insuffisance en Vitamine D femmes 65 ans



25 (OH)D : ng/ml

Fardellone P Am J Clin Nutr 1998

## Traitement par vitamine D

- Innocuité de doses >> ANC ?
- Vitamine D2 ou vitamine D3 ?
- Doses journalières ou « espacées »?
- Faut-il doser la 25OHD avant de traiter?

**Pas de consensus => proposition  
(dépend d' un objectif thérapeutique le plus possible  
« evidence-based ») :  
doser la 25OHD chez**

- Ostéoporotiques (avec ou sans fracture)**
- IRC (stade 3-5D) et transplantés**
- Patients recevant des TTT inducteurs de perte osseuse  
(corticoïdes; anti-aromatase ; « anti-hormone » etc...)**
- Malabsorption (maladie coeliaque, muco,...)**
- Patients obèses ayant eu une chirurgie bariatrique**
- Patients ayant une hyperparathyroïdie primitive**
  
- Patients âgés faisant chutes à répétition (sans explication)**
- Patients présentant des douleurs osseuses et/ou musculaires  
sans explication**

**Et, plus généralement, chez tous les patients chez qui on  
fait un bilan phospho-calcique**

# **Et pour les autres?**

**« avant tout ne pas nuire »**

**besoins moyens des adultes :**

**1500-2000 UI/J**

**selon le groupe mandaté par l' Endocrine Society  
(Holick M et al. J Clin Endocrinol Metab 2011)**

**600-800 UI/J selon l' IOM**

**(Ross et al J Clin Endocrinol Metab 2011)**

**Apports moyens en France (en dehors des UVB) :**

**<150 UI/J**

## Conclusions

**-L'insuffisance en vitamine D (25OHD<30 ng/mL) est très fréquente**

**-Elle augmente le risque relatif de chutes et de fractures périphériques chez le sujet âgé, et probablement de nombreuses autres maladies ou anomalies**

**-Une supplémentation par vitamine D (800UI/J au moins) et calcium réduit le risque relatif de fractures périphériques et de chutes chez le sujet âgé. De nombreuses données suggèrent qu'il faut « plus »**

**-Les effets « non-classiques » de la vitamine D (en dehors de la prévention des chutes) sont surtout documentés par des études observationnelles (pas de relation de causalité!!) et « mécanistiques » mais encore par peu d'études d'intervention**

**-Des grands essais randomisés utilisant des doses de VTD (beaucoup) plus fortes que les ANC sont encore nécessaires**

**Pour les autres vitamines (les vraies!), les études d'intervention (Suvimax...) montrent qu'il y a bénéfice à supplémenter les sujets qui ont des apports insuffisants, mais que lorsque les apports sont déjà suffisants, il n'y a pas de bénéfice et possiblement (probablement?) nocivité à supplémenter.**

**Ce qui est proposé pour la vitamine D, c'est d'atteindre les niveaux des sujets qui ont « plein accès » à la source principale (synthèse cutanée suite à l'exposition aux UVB). Ces sujets, à notre connaissance, n'ont pas plus de maladies (bien au contraire!) que ceux qui ne s'exposent pas (à l'exception des cancers cutanés) et en particulier pas plus de lithiase rénale (s'ils s'hydratent bien).**



**Merci  
pour votre  
attention**

