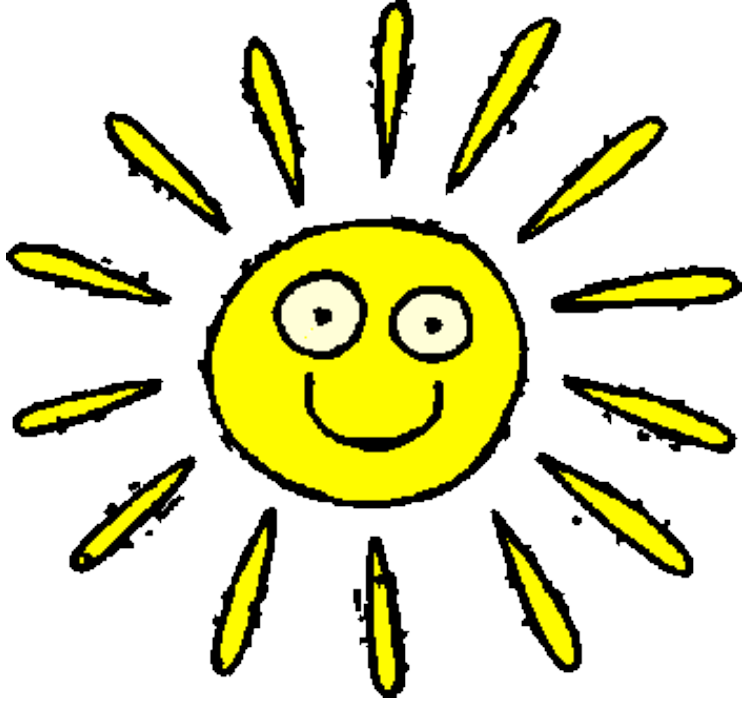
Jean-Claude Souberbielle
Laboratoire d'Explorations Fonctionnelles
Hôpital Necker-Enfants malades

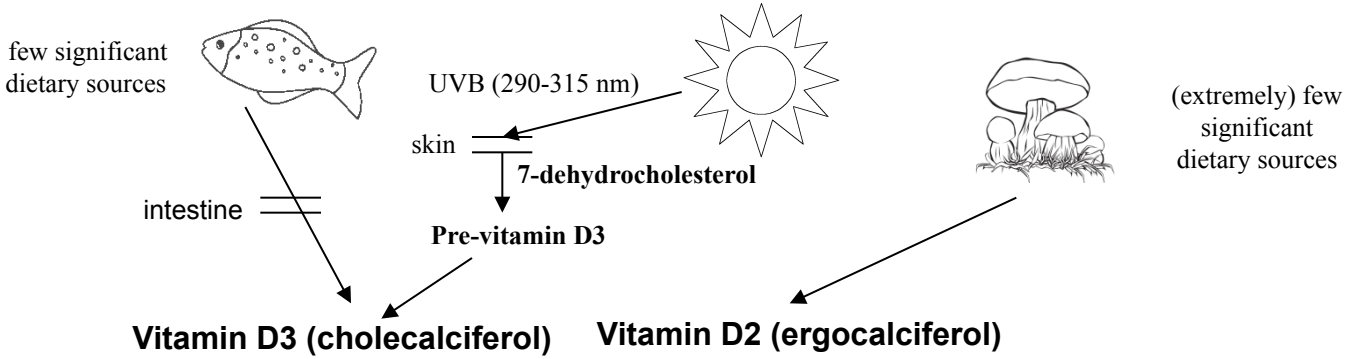
Pas de conflits d'intérêt en rapport avec cette présentation

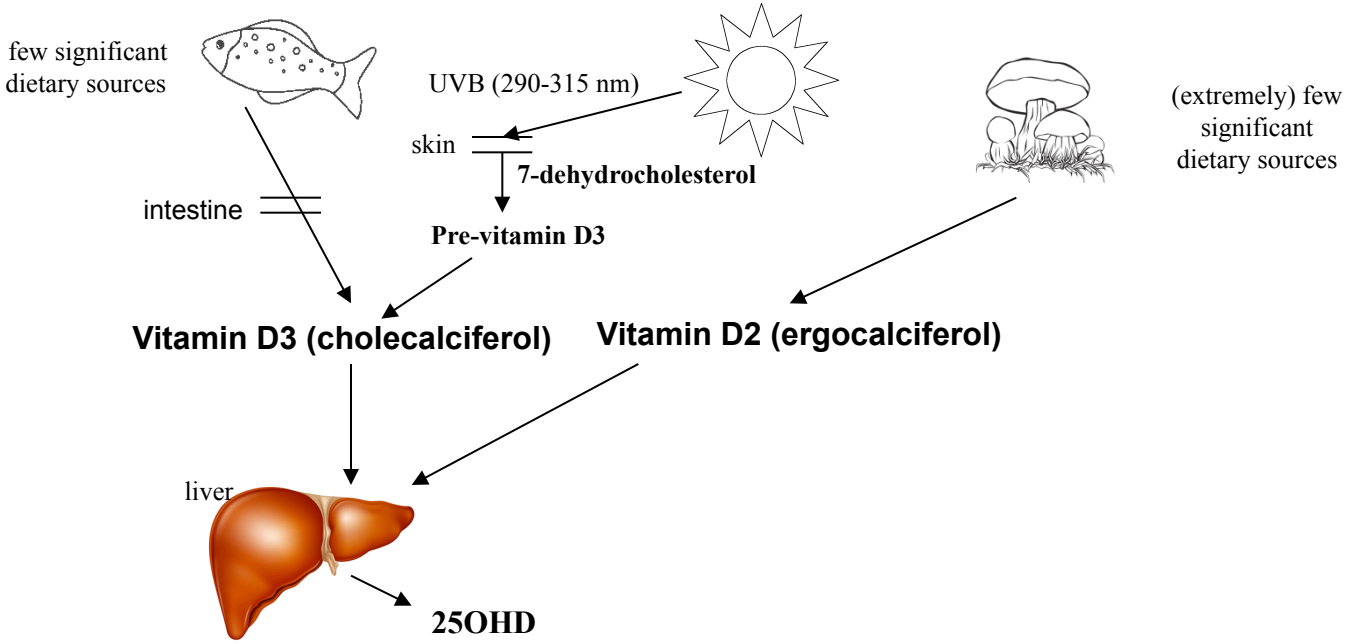
Liens avec l'industrie (pharmaceutique ou du diagnostique)

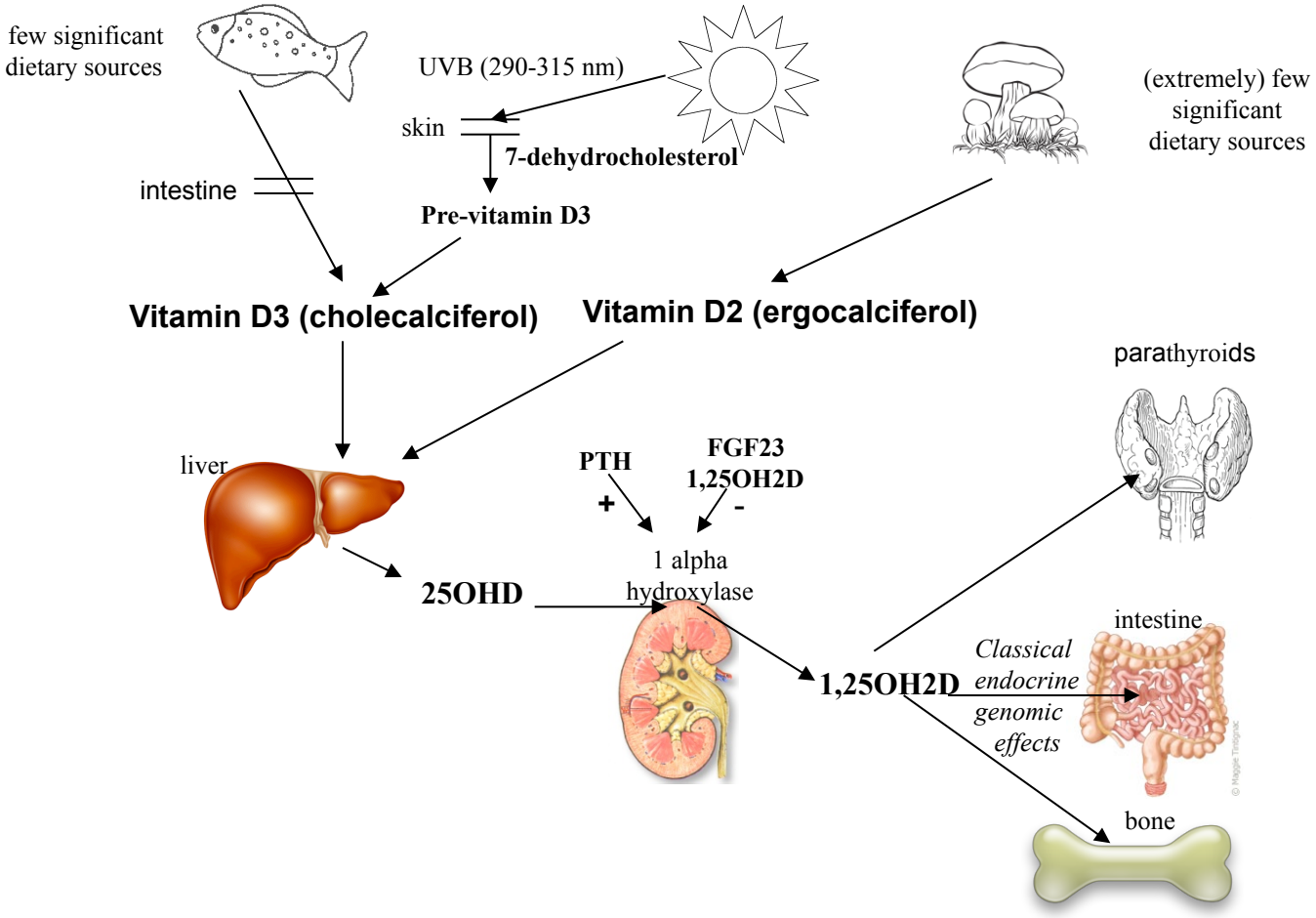
-Rédaction d'un livre sur la vitamine D commandé par la société DiaSorin
-Interventions ponctuelles sur différents aspects de la vitamine D (conférences, EPU) défrayées (transport, hôtel) et parfois rémunérées pour les sociétés Roche Diagnostics, DiaSorin, Abbott, Novartis santé famille, Shire, Amgen, Lilly, MSD

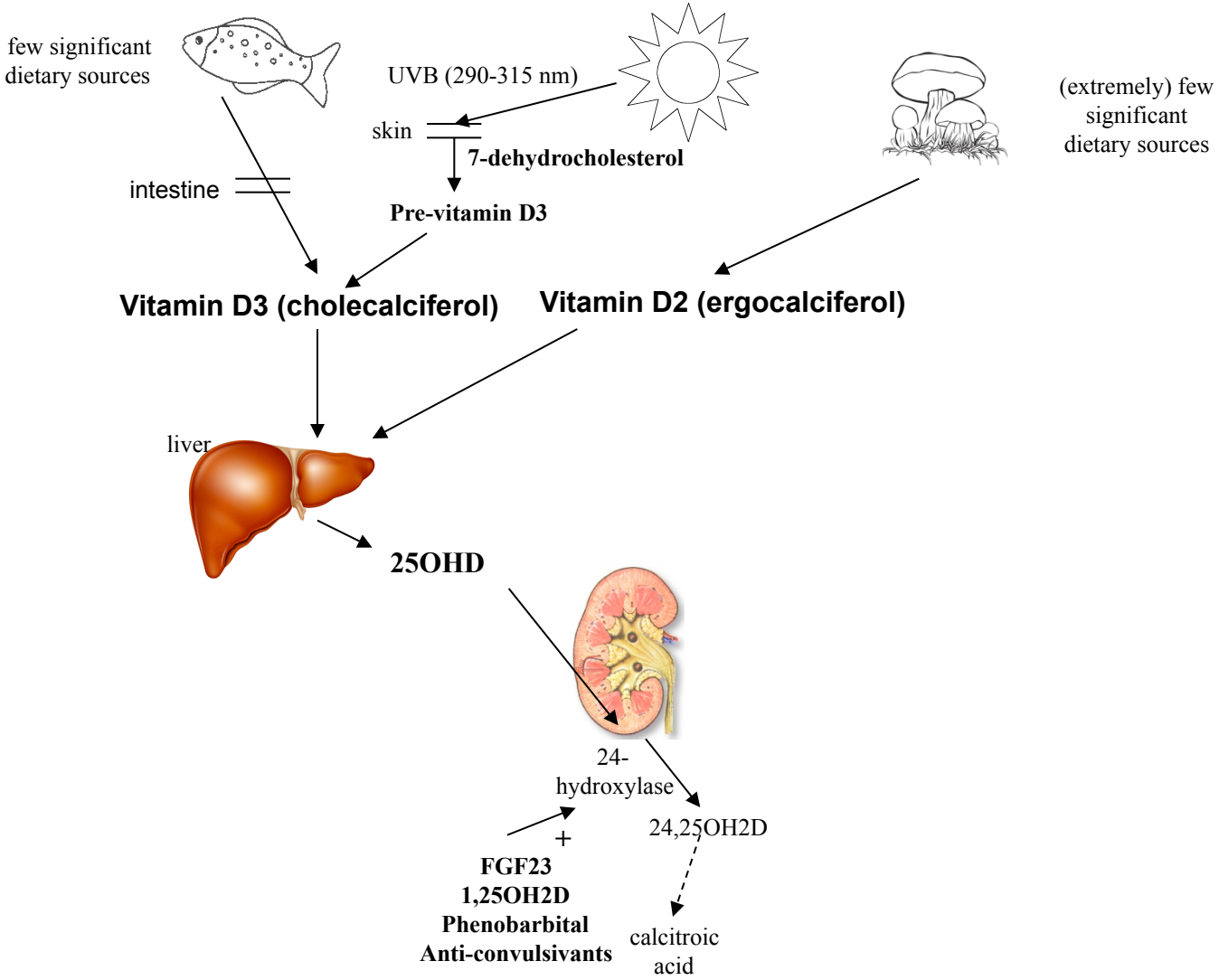
Vitamine D

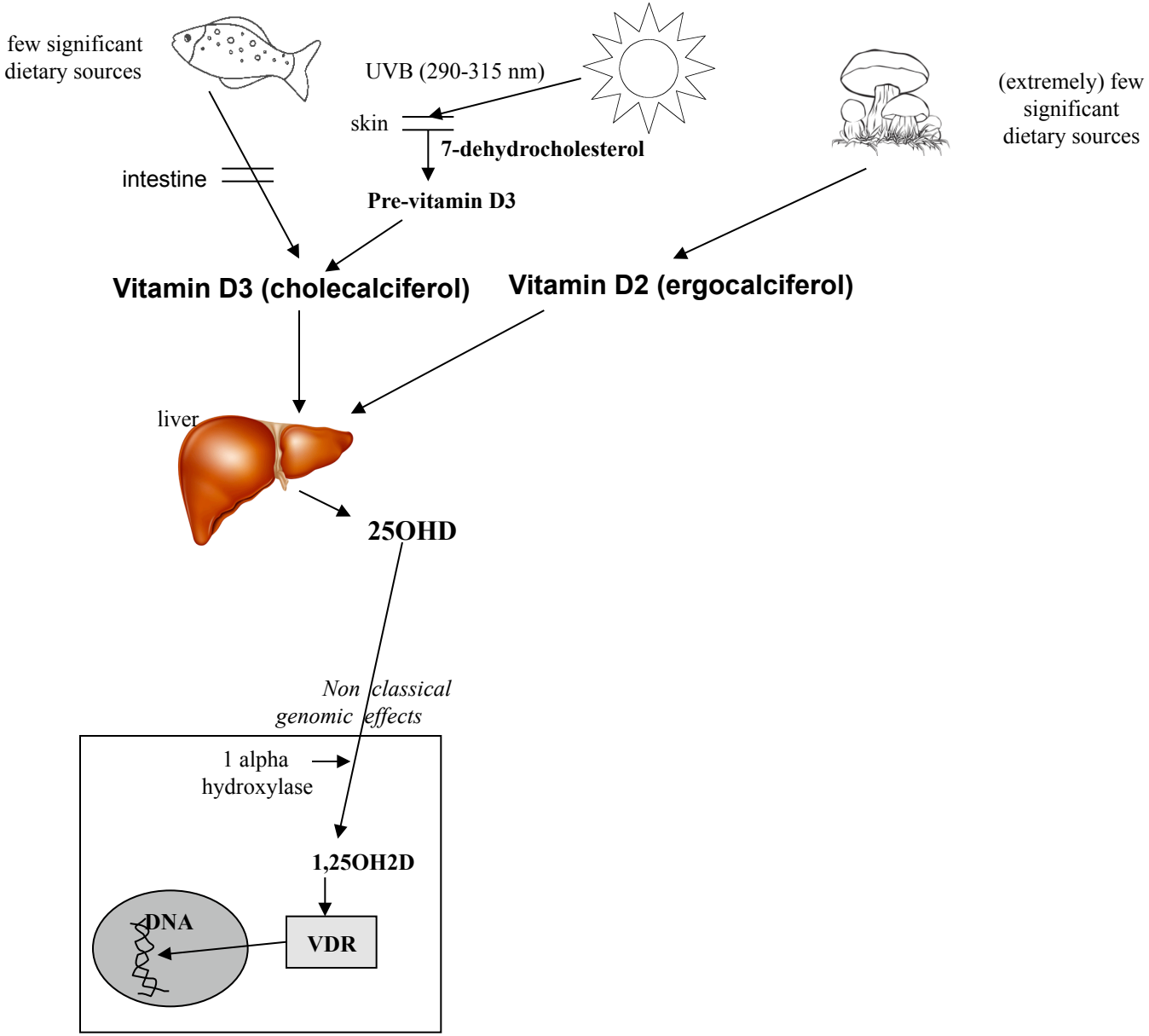



few significant
dietary sources
UVB (290-315 nm)
skin
7-dehydrocholesterol
intestine
Pre-vitamin D3
(extremely) few
significant
dietary sources
Vitamin D3 (cholecalciferol)
Vitamin D2 (ergocalciferol)

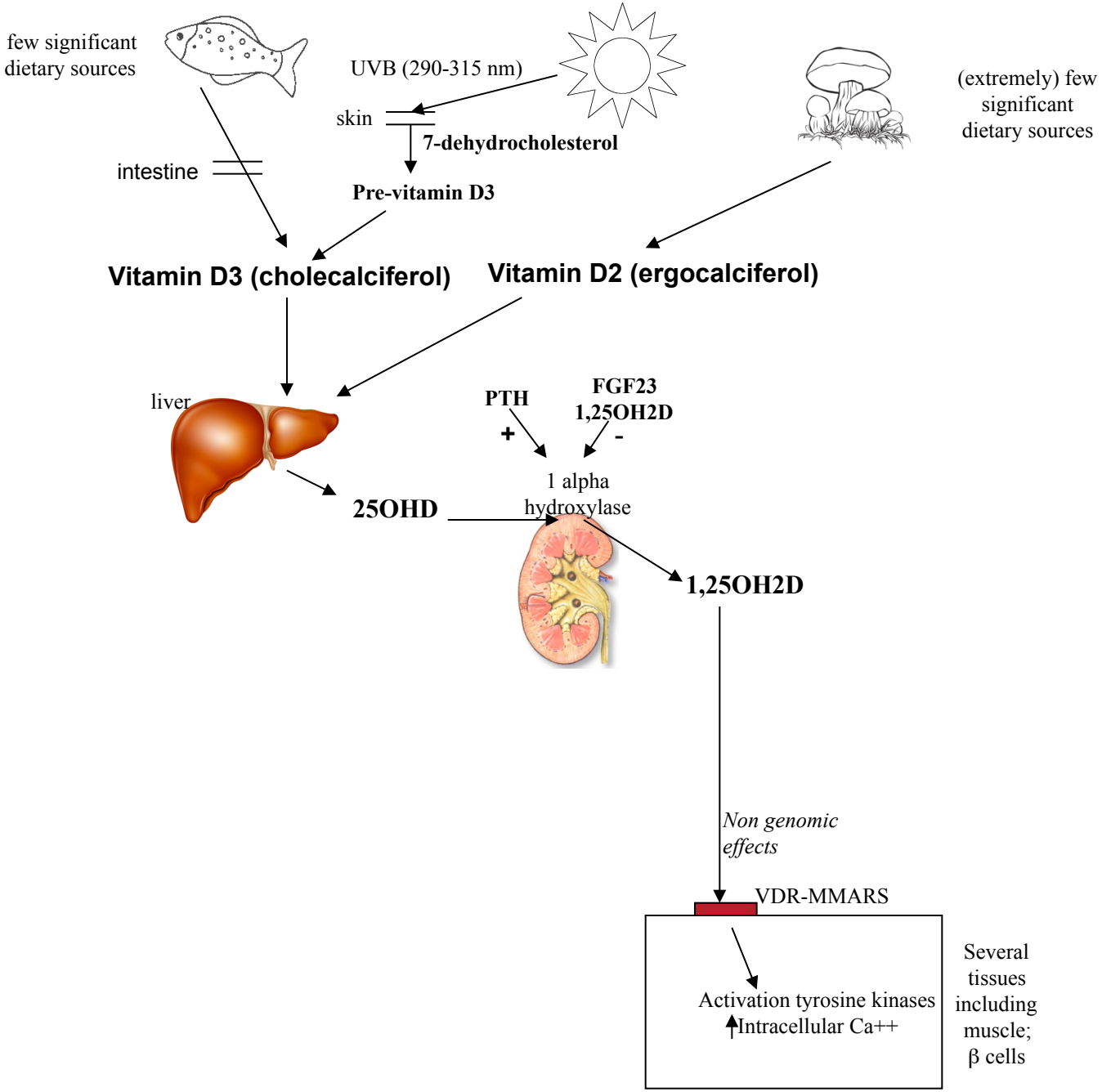

few significant
dietary sources
UVB (290-315 nm)
skin
7-dehydrocholesterol
intestine
Pre-vitamin D3
(extremely) few
significant
dietary sources
Vitamin D3 (cholecalciferol)
Vitamin D2 (ergocalciferol)
liver
25OHD


few significant dietary sources
UVB (290-315 nm)
skin
7-dehydrocholesterol
Pre-vitamin D3
intestine
(extremely) few significant dietary sources
Vitamin D3 (cholecalciferol)
Vitamin D2 (ergocalciferol)
parathyroids
liver
PTH
+
FGF23
1,25OH2D
-
1 alpha hydroxylase
25OHD
1,25OH2D
Classical endocrine genomic effects
intestine
bone


few significant dietary sources
UVB (290-315 nm)
skin
7-dehydrocholesterol
intestine
Pre-vitamin D3
(extremely) few significant dietary sources
Vitamin D3 (cholecalciferol)
Vitamin D2 (ergocalciferol)
liver
25OHD
24-hydroxylase
+
FGF23
1,25OH2D
Phenobarbital
Anti-convulsivants
24,25OH2D
calcitroic acid



Numerous tissues including immune cells (monocytes, macrophages, T-cells…), cardiomyocytes, endothelial cells, breast, prostate, colon (normal and tumoral), brain, …and much more

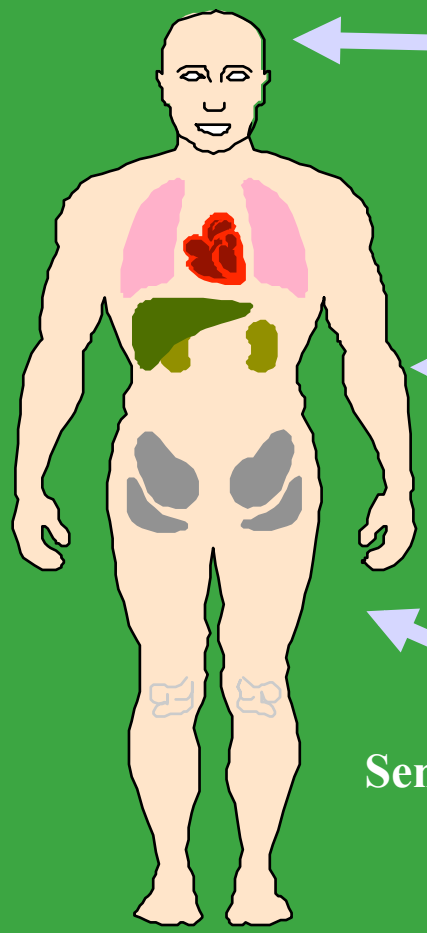

few significant dietary sources
UVB (290-315 nm)
skin
7-dehydrocholesterol
intestine
Pre-vitamin D3
(extremely) few significant dietary sources
Vitamin D3 (cholecalciferol)
Vitamin D2 (ergocalciferol)
liver
PTH
+
FGF23
1,25OH2D
-
1 alpha hydroxylase
25OHD
1,25OH2D
Non genomic effects
VDR-MMARS
Activation tyrosine kinases
Intracellular Ca++
Several tissues including muscle; β cells

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

Un déficit moins profond peut favoriser l'ostéoporose et le risque de fractures non vertébrales via une élévation de la PTH et une augmentation du risque de chutes

Conséquences d'une altération du gène codant le VDR chez l'homme et la souris transgénique (Exon 2 ou 3)

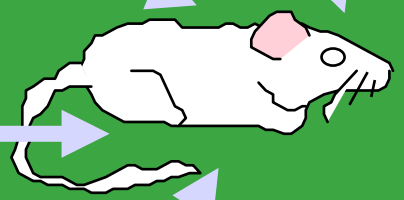
Vitamin D in human health: lessons from VDR null mice. Bouillon et al Endocr Rev 2008; 29: 726-776



Alopécie

Dysmorphie faciale

- Défaut d'absorption intestinale de calcium
- Rachitisme hypocalcémique
- Retard de croissance
- HTA rénine élevée
- Hypertrophie cardiaque
- Sensibilité accrue à l'autoimmunité et aux tumeurs induites par oncogènes et chemocarcinogènes
- Altération de l'immunité adaptative



Sensibilité aux infections

hypofertilité

certaines des anomalies peuvent être améliorées par un régime très riche en calcium, d'autres sont indépendantes du régime calcique

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 au moins (+calcium)
réduit le RR de fractures « non vertébrales » chez le sujet âgé

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

Cancers

Mortalité

Autres
(cognitif (?) ; grossesse; renoprotection…)

Effets possiblement dépendant du « génotype vitaminique D » (SNP du VDR, CYP27B1, DBP…)

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

-Etudes « écologiques »

-Etudes « observationnelles »

-Etudes expérimentales (ou mécanistiques)

-Etudes interventionnelles (RCTs)

Expérience du praticien

Il existe aujourd'hui
-une cinquantaine de RCTs ayant montré des effets positifs
de la vitamine D sur des paramètres cliniques
(fractures, chutes, infections, cancers, douleur, parodontites…)
ou intermédiaires biologiques
(marqueurs osseux, sensibilité à l'insuline,
cytokines pro-inflammatoires,
BK dans les crachats, charge virale VHC…)
ou non
(DMO, TA, fonction endothéliale…)
sans compter les très nombreuses études
montrant une baisse de la PTH.

-1 seul RCT montrant des effets négatifs de la vitamine D
(versus placebo)

-beaucoup de RCTs « neutres »

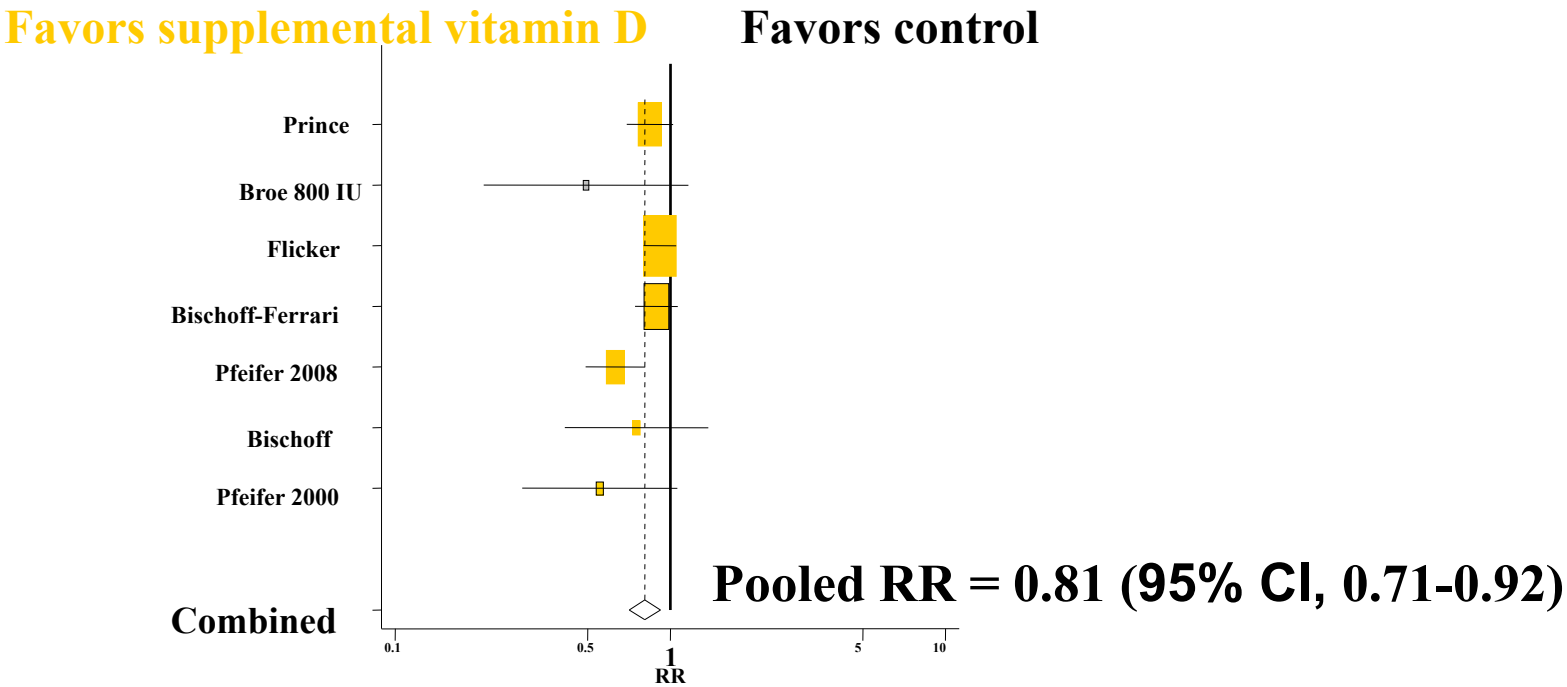
Explications possibles pour ces discordances :

-taille de l'échantillon et durée de l'essai
-D2 ou D3
-association avec calcium
-dose de vitamine D
-adhérence/observance
-possibilité de prendre des suppléments en plus de la randomisation
-niveau de base de 25OHD
-état (clinique, biologique) de base
-mode d'administration (journalier, « espacé »)

Effects according to vitamin D dose

- High dose: 700 IU - 1000 IU per day

  19% reduction of relative risk of a fall (n = 1921 from 7 trials)



- **Low dose: 200 IU - 600 IU per day**

  pooled RR = 1.10 (95% CI, 0.89-1.35) (n = 505 from 2 trials)

Bischoff-Ferrari HA. BMJ 2009;339:b3692 doi:10.1136/bmj.b3692.

Explications possibles pour ces discordances :

-taille de l'échantillon et durée de l'essai
-D2 ou D3
-association avec calcium
-dose de vitamine D
-adhérence/observance
-possibilité de prendre des suppléments en plus de la randomisation
-niveau de base de 25OHD
-état (clinique, biologique) de base
-mode d'administration (journalier, « espacé »)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

A Pooled Analysis of Vitamin D Dose Requirements for Fracture Prevention

Heike A. Bischoff-Ferrari, M.D., Dr.P.H., Walter C. Willett, M.D., Dr.P.H., Endel J. Orav, Ph.D., Paul Lips, M.D., Pierre J. Meunier, M.D., Ronan A. Lyons, M.D., M.P.H., Leon Flicker, M.D., John Wark, M.D., Ph.D., Rebecca D. Jackson, M.D., Jane A. Cauley, Dr.P.H., Haakon E. Meyer, M.D., Ph.D., Michael Pfeifer, M.D., Kerrie M. Sanders, Ph.D., Hannes B. Stähelin, M.D., Robert Theiler, M.D., and Bess Dawson-Hughes, M.D.

RESULTS

We included 31,022 persons (mean age, 76 years; 91% women) with 1111 incident hip fractures and 3770 nonvertebral fractures. Participants who were randomly assigned to receive vitamin D, as compared with those assigned to control groups, had a nonsignificant 10% reduction in the risk of hip fracture (hazard ratio, 0.90; 95% confidence interval [CI], 0.80 to 1.01) and a 7% reduction in the risk of nonvertebral fracture (hazard ratio, 0.93; 95% CI, 0.87 to 0.99). By quartiles of actual intake, reduction in the risk of fracture was shown only at the highest intake level (median, 800 IU daily; range, 792 to 2000), with a 30% reduction in the risk of hip fracture (hazard ratio, 0.70; 95% CI, 0.58 to 0.86) and a 14% reduction in the risk of any nonvertebral fracture (hazard ratio, 0.86; 95% CI, 0.76 to 0.96). Benefits at the highest level of vitamin D intake were fairly consistent across subgroups defined by age group, type of dwelling, baseline 25-hydroxyvitamin D level, and additional calcium intake.

Explications possibles pour ces discordances :

-taille de l'échantillon et durée de l'essai
-D2 ou D3
-association avec calcium
-dose de vitamine D
-adhérence/observance
-possibilité de prendre des suppléments en plus de la randomisation
-niveau de base de 25OHD (et niveau dans le groupe placebo)
-état (clinique, biologique) de base
-mode d'administration (journalier, « espacé »)

Randomized Trial of Vitamin D Supplementation and Risk of Acute Respiratory Infection in Mongolia

Carlos Camargo Jr et al

PEDIATRICS Volume 130, Number 3, September 2012

La 25OHD passe de 7 ng/mL en moyenne à 18.9 g/mL dans le groupe qui reçoit la vitamine D

WHAT THIS STUDY ADDS: In a randomized controlled trial of 247 Mongolian children with vitamin D deficiency in winter, with double-blinding and 99% follow-up, vitamin D supplementation significantly halved the risk of acute respiratory infections.

Effect of Vitamin D_3 Supplementation on Upper Respiratory Tract Infections in Healthy Adults

The VIDARIS Randomized Controlled Trial

David R. Murdoch, MD
Sandy Slow, PhD
Stephen T. Chambers, MD
Lance C. Jennings, PhD
Alistair W. Stewart, BSc
Patricia C. Priest, DPhil
Christopher M. Florkowski, MD
John H. Livesey, PhD
Carlos A. Camargo Jr, MD
Robert Scragg, PhD

La 25OHD passe de 29 ng/mL en moyenne à 48 ng/mL dans le groupe qui reçoit la vitamine D

Conclusion In this trial, monthly administration of 100 000 IU of vitamin D did not reduce the incidence or severity of URTIs in healthy adults.

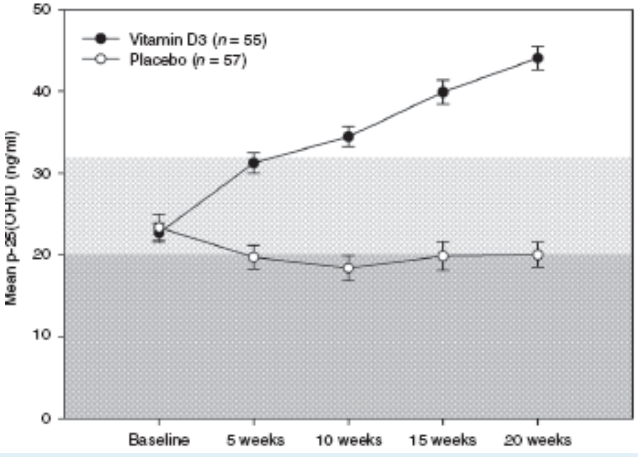
Trial Registration anzctr.org.au Identifier: ACTRN12609000486224

JAMA. 2012;308(13):1333-1339 www.jama.com

Effect of Cholecalciferol Supplementation During Winter Months in Patients With Hypertension: A Randomized, Placebo-Controlled Trial

Thomas Larsen[1], Frank H. Mose[1], Jesper N. Bech[1], Annebirthe Bo Hansen[2] and Erling B. Pedersen[1]

130 patients avec HTA modérée traitée (24h SBP <150 mmHg et 24h DBP<95 mmHg). Randomisés à 3000 UI/D3/J (n=65) versus placebo (n=65) pendant 20 semaines



CONCLUSIONS

Cholecalciferol supplementation, by a dose that effectively increased vitamin D levels, did not reduce 24-h BP, although central systolic BP decreased significantly. In a post-hoc subgroup analysis of 92 subjects with baseline p-25(OH)D levels <32 ng/ml, significant decreases in 24-h systolic and diastolic BP occurred during cholecalciferol supplementation.

American Journal of Hypertension. Advance online publication 2 August 2012

Explications possibles pour ces discordances :

-taille de l'échantillon et durée de l'essai
-D2 ou D3
-association avec calcium
-dose de vitamine D
-adhérence/observance
-possibilité de prendre des suppléments en plus de la randomisation
-niveau de base de 25OHD
-état (clinique, biologique) de base
-mode d'administration (journalier, « espacé »)

Effect of vitamin D_3 supplementation on relapses, disease progression, and measures of function in persons with multiple sclerosis: exploratory outcomes from a double-blind randomised controlled trial

Multiple Sclerosis Journal
0(0) 1–8
© The Author(s) 2012
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/JournalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1352458511434607
msj.sagepub.com
SAGE

Margitta T Kampman[1,2], Linn H Steffensen[2,3], Svein I Mellgren[2,3] and Lone Jørgensen[4,5,6]

Patients SEP randomisés 20,000 UID3 par semaine pendant 1 an (n=35) versus placebo (n=33)
AAR (taux de poussées annualisé) = 0.11

Conclusion: Supplementation with 20,000 IU vitamin D_3 weekly did not result in beneficial effects on the measured multiple sclerosis-related outcomes. This study was not powered to address clinical outcomes, but none of the results were suggestive of an effect in this unselected population of fully ambulatory persons with multiple sclerosis.

A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D_3 as an add on treatment to interferon β-1b in patients with multiple sclerosis

Merja Soilu-Hänninen,[1] Julia Äivo,[1] Britt-Marie Lindström,[2] Irina Elovaara,[3] Marja-Liisa Sumelahti,[3] Markus Färkkilä,[4] Pentti Tienari,[4] Sari Atula,[4] Taneli Sarasoja, Lauri Herrala,[6] Irma Keskinarkaus,[7] Johanna Kruger,[7] Timo Kallio,[8] Maria A Rocca,[9] Massimo Filippi[9]

J Neurol Neurosurg Psychiatry (2012). doi:10.1136/jnnp-2011-301876

Patients SEP randomisés 20,000UI D3 par semaine pendant 1 an (n=34) versus placebo (n=32).
AAR =0,5

Conclusion Vitamin D3 add on treatment to IFNB reduces MRI disease activity in MS.

Explications possibles pour ces discordances :

-taille de l'échantillon et durée de l'essai
-D2 ou D3
-association avec calcium
-dose de vitamine D
-adhérence/observance
-possibilité de prendre des suppléments en plus de la randomisation
-niveau de base de 25OHD
-état (clinique, biologique) de base
-analyse en IT ou « post-hoc »
-mode d'administration (journalier, « espacé »)

Annual High-Dose Oral Vitamin D and Falls and Fractures in Older Women

A Randomized Controlled Trial

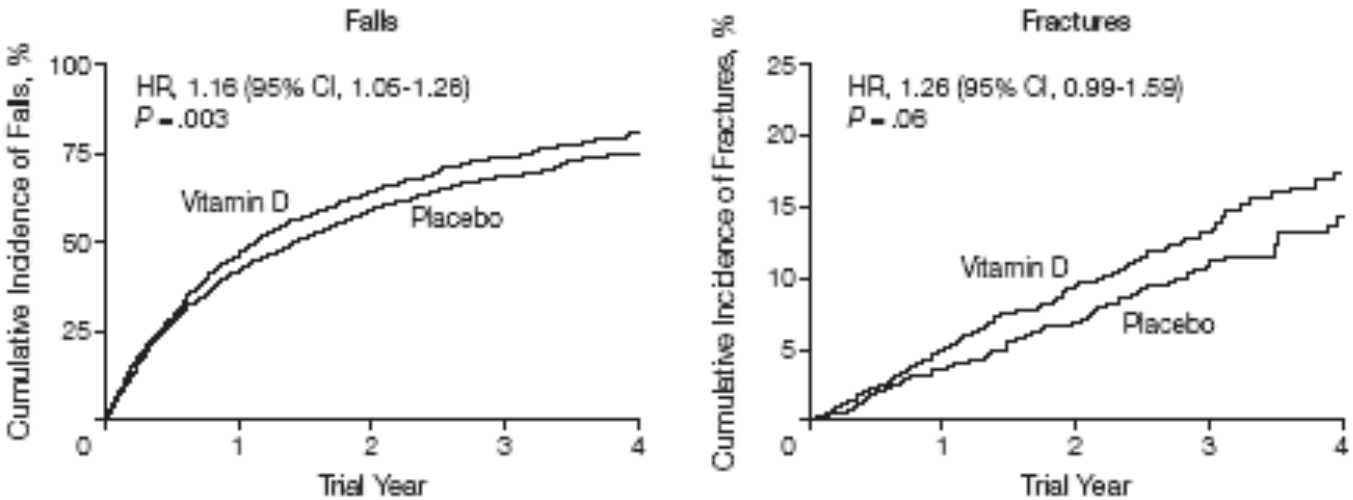
Kerrie M. Sanders, PhD
Amanda L. Stuart, BappSc
Elizabeth J. Williamson, MA, PhD
Julie A. Simpson, PhD
Mark A. Kotowicz, MBBS, FRACP
Doris Young, MD, MBBS, FRACGP
Geoffrey C. Nicholson, PhD, FRACP

JAMA. 2010;303(18):1815-1822

Design, Setting, and Participants A double-blind, placebo-controlled trial of 2256 community-dwelling women, aged 70 years or older, considered to be at high risk of fracture were recruited from June 2003 to June 2005 and were randomly assigned to receive cholecalciferol or placebo each autumn to winter for 3 to 5 years. The study concluded in 2008.

Intervention 500 000 IU of cholecalciferol or placebo.

Figure 2. Kaplan-Meier Plots of Cumulative Incidence of Time to First Fracture and First Fall



Conclusion Among older community-dwelling women, annual oral administration of high-dose cholecalciferol resulted in an increased risk of falls and fractures.

M,sieur, c' est quoi un statut vitaminique D normal ?

Si on veut évaluer le statut vitaminique D, il faut doser la 25OHD et (surtout) pas la 1,25OH2D !!

(25OHD : 1 ng/mL = 2.5 nmol/L)

Le dosage de la 1,25OH2D est délicat et doit être réservé à quelques situations (importantes mais) rares

"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.

IOM *vs* Endocrine Society : Le Combat des Chefs!

Selon l'IOM
(*Ross et al JCEM 2011*),
une concentration de
25OHD>20 ng/mL (50 nmol/L)
est suffisante pour 95%
de la population générale.

Les ANC pour les adultes
sont de
-600 UI (15 µg) par jour si <65 ans
-800 UI (20 µg) si >65 ans

Ces recommandations s'adressent
à la population générale
(« healthy individuals »)
et sont basées sur les effets
« musculo-squelettiques » de la
vitamine D
(uniquement à partir des objectifs
cliniques et principaux des RCTs)

Selon l'Endocrine Society
(*Holick et al JCEM 2011*)
-Le déficit en vitamine D est
défini par une concentration de
25OHD<20 ng/mL (50 nmol/L)
-Une concentration de 25OHD entre
20 et 30 ng/mL (50 à 75 nmol/L)
correspond à une
insuffisance en vitamine D

Les besoins moyens pour les adultes
sont de 1500-2000 UI/J (37,5-50 µg)

Ces recommandations sont destinées
à la prise en charge des patients
(« patient care »)
et sont basées sur les effets
« musculo-squelettiques » de la
vitamine D
(à partir des objectifs principaux et
secondaires des RCTs mais aussi des
études sur les paramètres intermédiaires)

What are the major determinants of vitamin D status?

-Latitude

-Altitude

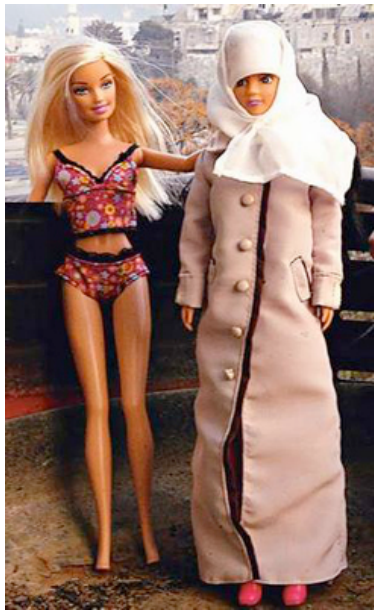
-Cloud cover

-Pollution

-Use of sunscreen

Mithal et al, Osteoporosis Int 2009

What are the major determinants of vitamin D status?



-Older age
-Female gender
-Clothing practices
-National policies fortification and dietary habits
-Skin pigmentation
-BMI
-Outdoor activities
-Season

Mithal et al, Osteoporosis Int 2009

Demographic Differences and Trends of Vitamin D Insufficiency in the US Population, 1988-2004

Adit A. Ginde, MD, MPH; Mark C. Liu, MD; Carlos A. Camargo Jr, MD, DrPH

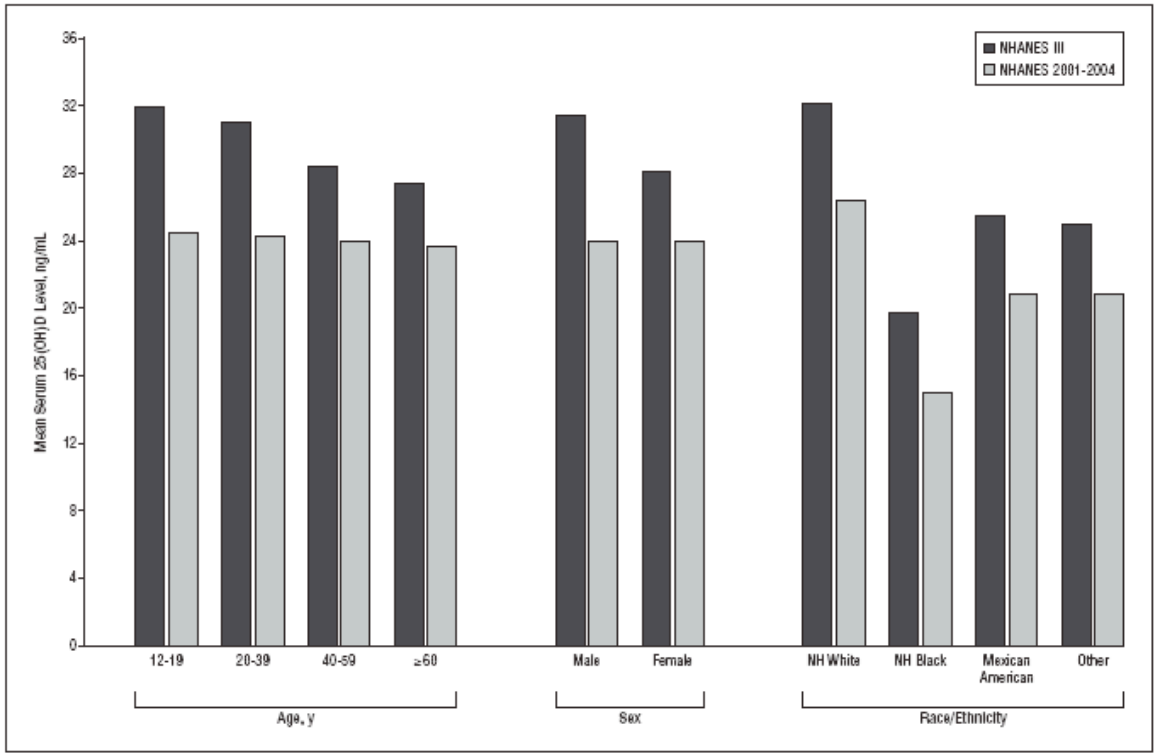


Figure 1. Mean serum 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) (1988-1994) and in NHANES 2001-2004, stratified by demographic characteristics. NH indicates non-Hispanic. To convert 25(OH)D levels to nanomoles per liter, multiply by 2.496.

Mean serum 25OHD :
30 ng/mL during NHANES III
24 ng/mL during NHANES 2001-2004

Prevalence of 25OHD<10 ng/mL increased from 2 to 6 %
(9 to 29% inn blacks)

Prevalence of 25OHD>30 ng/mL decreased from 45 to 23%
(12 to 3% in blacks)

Conclusions: National data demonstrate a marked decrease in serum 25(OH)D levels from the 1988-1994 to the 2001-2004 NHANES data collections. Racial/ethnic differences have persisted and may have important implications for known health disparities. Current recommendations for vitamin D supplementation are inadequate to address the growing epidemic of vitamin D insufficiency.

Arch Intern Med. 2009;169(6):626-632

Statut en vitamine D de la population adulte en France : l'Étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006-2007)

Michel Vernay (michel.vernay@univ-paris13.fr), Marie Sponga, Benoît Salanave, Amivi Oléko, Valérie Deschamps, Aurélie Malon, Katia Castetbon

Unité de surveillance et d'épidémiologie nutritionnelle (Usen), Institut de veille sanitaire, Université Paris 13, Bobigny, France

Analyses statistiques

Selon les recommandations de la Société américaine d'endocrinologie [10], l'insuffisance en vitamine D est définie par une concentration sérique en 25(OH)D<30 ng/ml. Le déficit est considéré comme modéré ([10-20 ng/ml]) ou sévère (<10 ng/ml). Le seuil de déficit sévère correspond à l'apparition des signes cliniques d'une ostéomalacie [7]. Le seuil optimal (au-delà de 30 ng/ml) correspond à une absorption intestinale optimale du calcium et à une concentration sérique minimale de l'hormone parathyroïdienne [6]. Les ana-

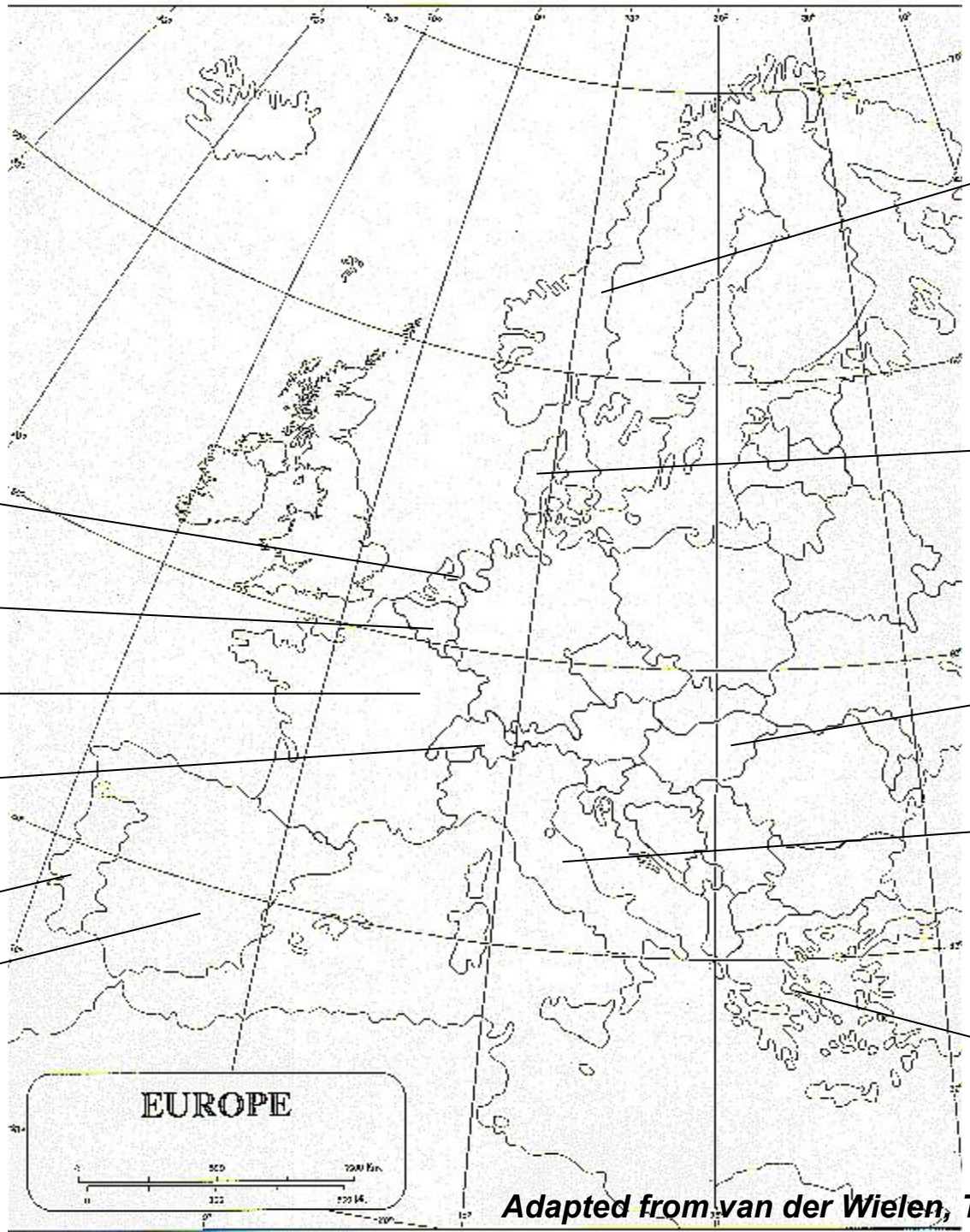
1587 adultes (18-74 ans)
inclus dans l'étude ENNS 2006-2007
(974 femmes, 613 hommes)

Apports alimentaires moyens en vitamine D
=
2,3 µg/J (*soit 92 UI*)

Discussion

Selon l'ENNS réalisée en 2006-2007, 80% des adultes résidant en France métropolitaine présentaient une insuffisance en 25(OH)D, 43% un déficit modéré à sévère et 5% un déficit sévère.

>75ans



19.2 ng/mL

16 ng/mL

16.8 ng/mL

16 ng/mL

14.8 ng/mL

12.8 ng/mL

16.5 ng/mL

9.6 ng/mL

15.6 ng/mL

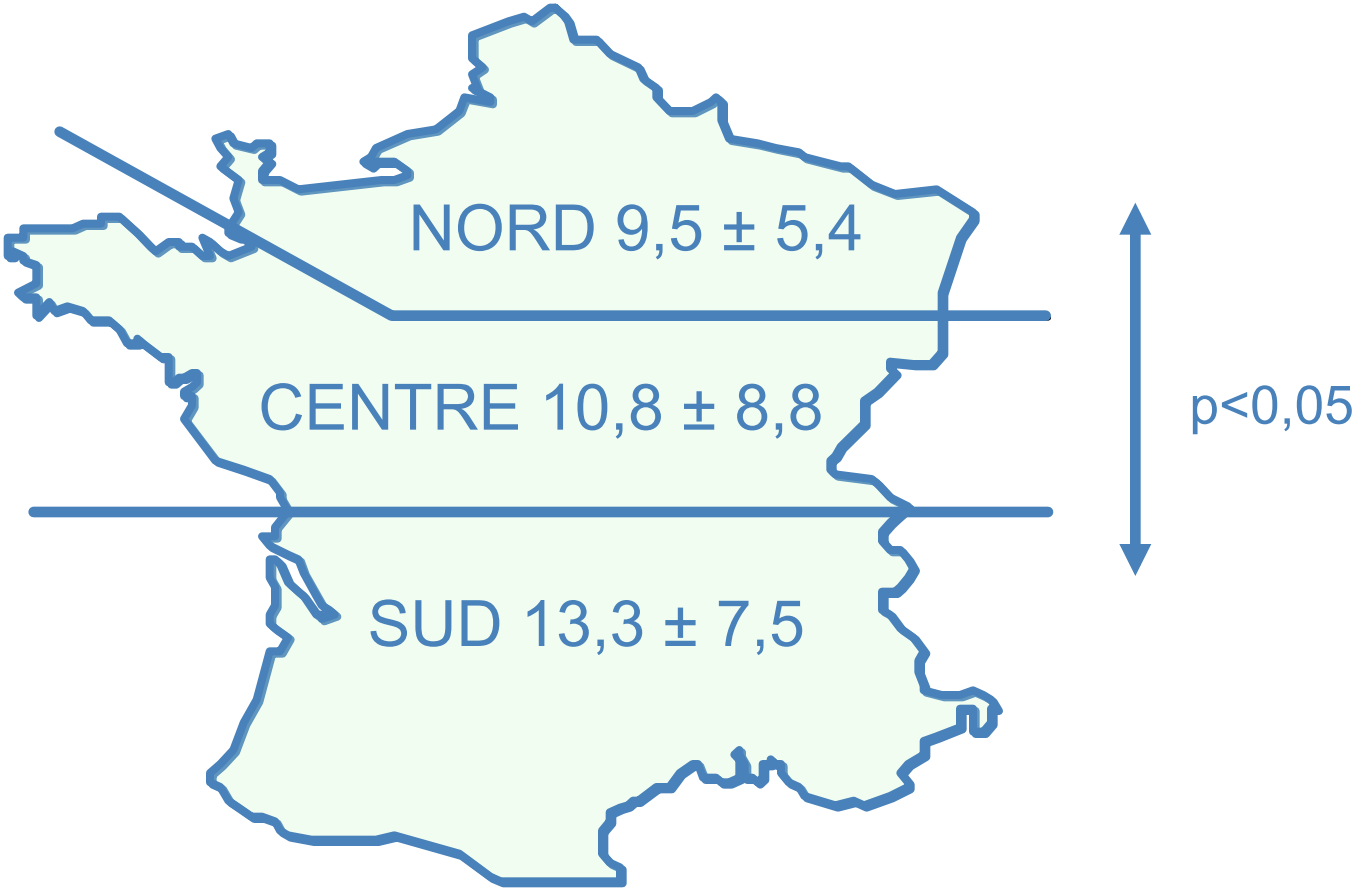
8.4 ng/mL

8.6 ng/mL

Adapted from van der Wielen, The Lancet 1995

Insuffisance en Vitamine D

Femmes Ménopausées ostéoporotiques



25(OH)D, ng/ml

Fardellone P Am J Clin Nutr 1998

Luxwolda M et al
Traditionally living populations in East Africa have a mean serum 25-hydroxyvitamin D concentration of 115 nmol/L.
British Journal of Nutrition 2012; 23: 1-5

Maasai
Mean 25OHD : 119 nmol/L ; range : 58-167
(47.6 ng/mL ; range : 23.2-66.8)

Skin type VI; moderate degree of clothing; spend the major part of the day outdoor, but avoid direct exposure to sunlight when possible.

Hadzabe
Mean 25OHD : 109 nmol/L ; range : 71-171
(43.6 ng/mL ; range : 28.4-68.4)

En tenant compte des données disponibles, que fait-on aujourd'hui dans la « vraie vie »?

A-t-on des données suffisantes pour proposer une supplémentation ou faut-il attendre plus de résultats?

Si supplémentation, que proposer ?

-Dans telle ou telle pathologie?

-En population générale?

-Les AJR actuels sont (très) insuffisants, y a-t-il danger à donner (beaucoup) plus?

-D2 ou D3?

-Doses journalières ou espacées?

-Dosage ou pas dosage?

…….

Et la suite?

-Des RCTs (et encore des RCTs) avec endpoints « durs »
(mais attention à la méthodologie!!)

-Concentration de 25OHD optimale pour différents effets?

-Recherche très « active » sur les différents mécanismes d'action de la vitamine D

-Standardisation des dosages

-Dans le cadre de la recherche pharmaceutique, développement d'analogues du calcitriol peu ou pas hypercalcémiants

-Exploration d'autres voies thérapeutiques
(par ex : inhibition de CYP24A1 dans les cellules cancéreuses)

……..

Merci pour votre attention