

Supplémentation en vitamine D : pourquoi et comment ?

Vitamin D supplementation : why and how ?

E. Cogan

Service de Médecine Interne, Hôpital Erasme

RESUME

En plus de l'ostéomalacie et du rachitisme, conséquences classiques de la carence sévère en vitamine D, et de l'ostéoporose, des manifestations extra-squelettiques ont été plus récemment associées à des taux diminués de vitamine D. Des douleurs musculaires, certains cancers, des pathologies auto-immunes et probablement des événements cardiovasculaires et métaboliques sont plus prévalents chez les adultes carencés en vitamine D. Les patients âgés et les femmes enceintes sont les groupes principalement à risque de déplétion en vitamine D. Les recommandations visant à se protéger des rayons UV en vue de prévenir les cancers de la peau sont en partie responsables de l'augmentation de la prévalence de la carence en vitamine D. L'objet de cet article est de revoir la prise en charge de la déficience en vitamine D et d'actualiser les recommandations.

Rev Med Brux 2011 ; 32 : 353-61

ABSTRACT

In addition to osteomalacia and rickets which are the main classical consequences of severe vitamin D deficiency, osteoporosis and extra skeletal manifestations were more recently linked to decreased vitamin D levels. Painful myopathy, cancer, autoimmune disorders and probably cardiovascular events are also more prevalent in vitamin D deficient adults. Elderly people and pregnant women are the main groups at risk of vitamin D depletion. The recommendations of photoprotective regimen to protect against skin cancer are in part responsible for the increased prevalence of vitamin D deficiency. We here review the management of vitamin D deficiency and the current recommendations for vitamin D repletion in specific groups of subjects with overt vitamin D depletion or at risk to be deficient.

Rev Med Brux 2011 ; 32 : 353-61

Key words : vitamin D, cholecalciferol, ergocalciferol, vitamin deficiency

INTRODUCTION

La déficience en vitamine D constitue un réel problème de santé publique dans le monde dès lors que l'on estime la population carencée à 1 billion de personnes¹.

Plusieurs études sont concordantes pour estimer la prévalence de la déficience en vitamine D entre 40 % et 100 % chez des individus âgés non institutionnalisés¹.

Plus de 50 % de sujets adultes en bonne santé sont carencés² et 93 % des patients se présentant pour des douleurs musculo-squelettiques non spécifiques en médecine primaire ont une déficience avérée en vitamine D³.

Les raisons de cette épidémie sont multifactorielles. La carence sévère en vitamine D qui a touché les enfants du 17^{ème} au 19^{ème} siècle a eu des conséquences graves au plan osseux à une époque où le rachitisme carenciel constituait un réel problème de santé publique. L'épidémie fut enrayée grâce à l'enrichissement du lait en vitamine D puis dans les années 1930 à 1950 par l'adjonction de vitamine D non seulement au lait mais au pain, aux *hot dogs*, aux sodas et même à la bière ! La survenue de quelques cas d'intoxication à la vitamine D en Angleterre dans les années '50 a eu pour conséquence de supprimer les suppléments de vitamine D dans l'alimentation de la plupart des pays européens. D'autre part, au cours de ces dernières décennies, la prise de conscience des effets néfastes du soleil sur la peau, notamment le risque de cancers cutanés, a induit des

recommandations strictes visant à déconseiller des expositions au soleil non protégées avec pour conséquence indirecte la suppression de la source principale de vitamine D.

Par ailleurs, les normes des taux sériques en vitamine D ont été redéfinies en se basant non plus sur les taux mesurés dans la population mais sur les conséquences d'un manque de vitamine D sur le métabolisme osseux, ceci conduisant à fixer la limite du taux optimal de vitamine D au-delà de 30 ng/ml, largement supérieur à ce qui était auparavant considéré comme limite inférieure de la normale.

Enfin, au cours de ces dernières années, les effets favorables de la vitamine D sur la santé ont largement dépassé les effets osseux ; la vitamine D est démontrée avoir des effets positifs sur l'appareil musculaire, les maladies cardiovasculaires, auto-immunes, métaboliques et rénales. En outre, les effets cellulaires antiprolifératifs de la vitamine D lui confèreraient un effet protecteur de plusieurs cancers.

VITAMINE D : QUELQUES NOTIONS ELEMENTAIRES

Structure moléculaire des vitamines D

La vitamine D est un secostéroïde, c'est-à-dire une molécule structurellement très voisine des stéroïdes par la présence de 4 anneaux carbone mais dont un des anneaux (l'anneau B) est cassé. Elle existe sous deux formes principales, la vitamine D₂ ou ergocalciférol, molécule à 28 atomes de carbone, produite sous l'effet des rayons UV à partir d'ergosterol, stérol membranaire présent dans certains végétaux, les invertébrés et les champignons et la vitamine D₃ ou cholécalficérol, molécule à 27 atomes de carbone dérivé du 7 dehydro-cholestérol d'origine animale. En dépit de son origine différente, la vitamine D₂ ne diffère de la vitamine D₃ que par une double liaison entre les carbones 22 et 23 et par la présence d'un groupement méthyl en position 24.

Le terme calciférol fait référence aux deux substances. La distinction entre vitamine D₂ et D₃ est cliniquement importante compte tenu de ses sources naturelles distinctes, de suppléments de synthèse contenant l'une ou l'autre des molécules et surtout d'une bioactivité nettement inférieure de la vitamine D₂ par rapport à la vitamine D₃⁴.

Différentes étapes métaboliques vont ensuite conduire à la synthèse d'un nombre important de métabolites dont seuls les dérivés ayant subi une hydroxylation en position 25 (25-hydroxyvitamine D ou 25-OH-D) au niveau hépatique puis en position 1 (1,25-dihydroxyvitamine D ou 1,25 -OH₂- D) au niveau rénal présentent un intérêt clinique.

Le terme calcifediol qualifie les dérivés 25-OH-D₂ et 25-OH-D₃ et calcitriol les dérivés 1,25 -OH₂- D₂ et D₃.

Les techniques de dosages actuellement

disponibles rapportent des valeurs de 25 (OH) vitamine D qui représentent la somme des métabolites dérivés de la vitamine D₂ et de la vitamine D₃. Certains radio-immuno-essais automatisés plus récents, notamment développés par la firme Roche Diagnostics, détectent seulement la 25-OH-D₃ ce qui peut poser problème dans des pays comme les Etats-Unis où la forme de vitamine D disponible comme supplément alimentaire est quasi exclusivement de la vitamine D₂. Nous n'avons pas ce type de problème en Belgique.

Dans une population générale ne recevant aucun compléments vitaminiques, les échantillons sanguins ne contiennent que rarement des quantités significatives de 25 -OH₂- D₂.

Photobiologie de la vitamine D

L'exposition au soleil des membranes des cellules de la peau est la source principale de vitamine D₃. En effet, les photons des UVB solaires ayant des énergies comprises entre 290 et 315 nm vont provoquer la photolyse du 7-dehydrocholestérol (provitamine D₃) en prévitamine D₃, isomère instable rapidement transformé en vitamine D₃⁵ dont la structure flexible lui permet de quitter la membrane et de rejoindre l'espace extracellulaire. A ce niveau, la vitamine D₃ entre dans le lit capillaire du derme, attirée par la protéine sérique liant la vitamine D (DBP, *D binding protein*).

La synthèse cutanée de vitamine D₃ est donc très dépendante de l'exposition au soleil et varie avec la saison, le moment de la journée et la latitude.

De plus, la production cutanée de vitamine D₃ est réduite par la mélanine, les vêtements protecteurs et les crèmes solaires qui absorbent les UVB^{6,7}. Les écrans solaires sont depuis plusieurs années largement acceptés comme méthode efficace de prévention des effets cutanés néfastes du soleil. Cette efficacité remarquable a cependant comme conséquence de fortement diminuer voire de supprimer la production cutanée de vitamine D₃⁸. La synthèse de prévitamine D₃ est totalement abolie par une interposition de verre, de plastiques ou de plexiglas.

Unités et équivalences

Les dosages de 25 (OH) vitamine D sont habituellement rapportés en ng/ml. Toutefois, certains laboratoires rapportent des valeurs en nM/l. La conversion de ng/ml en nM/l est obtenue en multipliant par 2,599 la concentration de vitamine D exprimée en ng/ml. Un taux de 30 ng/ml correspond donc à 78 nM/l. En pratique, il est admis d'utiliser une approximation en utilisant un facteur de conversion de 2,5. Le contenu en vitamine D des suppléments vitaminiques est exprimé soit en UI (unités internationales) soit en unité pondérale ng ou µg. 1.000 UI correspondent à 25 µg de vitamine D.

Sources alimentaires de vitamine D

Les sources alimentaires de vitamine D₃ sont

essentiellement les poissons gras (saumon, sardine, maquereau, hareng, thon), les foies d'animaux et les œufs, particulièrement le jaune. Les sources de vitamine D2 sont d'origine végétale : champignons, levures, céréales, légumes verts crus, etc.

Contrairement aux Etats-Unis, il n'existe plus d'aliments enrichis en vitamine D dans la plupart des pays européens.

De toute manière, ainsi que l'indique le tableau 1, l'apport alimentaire quotidien en vitamine D d'un régime

Tableau 1 : Sources alimentaires de vitamine D.

Source	Quantités	UI vitamine D
Huile de foie de morue	5 ml	400 à 1.000
Saumon sauvage	100 g	600 à 1.000
Saumon d'élevage	100 g	100 à 250
Saumon en boîte	100 g	300 à 600
Sardines en boîte	100 g	300
Thon en boîte	100 g	230
Foie de veau	100 g	50
Foie de bœuf cuit	100 g	40
Œuf entier	1	40
Champignons*	100 g	150

*A l'exception des champignons qui contiennent de la vitamine D2 comme toutes les sources d'origine végétale, tous les autres exemples contiennent de la vitamine D3. Pour transformer les UI de vitamine D en ng, multiplier par 25, c'est-à-dire que 1.000 UI correspondent à 25 µg.

normalement équilibré est insuffisant pour satisfaire les besoins en vitamine D et totalement insuffisant pour combler une carence établie compte tenu des recommandations actuelles.

DEFICIENCE EN VITAMINE D

Définition de la déficience en vitamine D (tableau 2)

La définition de la déficience en vitamine D s'appuie sur la définition d'une valeur seuil de la concentration sérique en 25 (OH) D. La déficience en vitamine D est définie par certains experts comme un taux sérique de 25-hydroxyvitamine D inférieur à 20 ng/ml⁹. Pour d'autres, un seuil de 10 ng/ml est retenu^{10,11}, en distinguant la notion de déficience (seuil à 10 ng/ml) et celle d'insuffisance ou statut suboptimal en vitamine D dont le seuil serait à 20 ng/ml¹⁰. Par ailleurs, comme l'absorption intestinale de calcium augmente de 45 à 65 % lorsque le taux de vitamine D s'accroît¹² de 20 à 32 ng/ml, on considère que des taux compris entre 20 et 30 ng/ml correspondent à un état de déficience relative.

Un taux circulant de 25-OH-D de l'ordre de 30 ng/ml correspond aussi au niveau nécessaire pour stabiliser de façon optimale la sécrétion de PTH stimulée en cas de manque de vitamine D et délétère au plan osseux car favorisant la déminéralisation. Il s'agit là aussi d'une approximation qui ne fait pas consensus car, en fonction des études, la concentration optimale de 25 (OH) D optimale pour freiner la sécrétion de PTH varie de 9 à 38 ng/ml¹³. Toutefois, le valeur seuil de 30 ng/ml est également jugée optimale pour améliorer la force musculaire des membres inférieurs, la santé dentaire et la prévention du cancer colorectal¹³.

Tableau 2 : Classification du statut en vitamine D basé sur la concentration sérique de 25-hydroxyvitamine D (25-OH-D).

25-OH-D (sérum)		Catégories	Commentaires
nmol/l	ng/ml		
< 25	< 10	Déficience	Selon Hanley et Pearce
		Carence sévère	Approprié si la limite de la déficience est fixée à 20 ng/ml
< 50	< 20	Déficience	Selon Holick
25-75	10-30	Insuffisance	Selon Hanley
50-75	20-30		Selon Pearce et Holick
> 75	> 30	Optimal	Selon Pearce
50-125	20-50	Désirable	Selon Hanley
		Préférable	Selon Ross 2011
75-150	30-60	Préférable	Selon Holick
> 250	> 100	Déconseillé	Effets secondaires possibles (selon Hanley)
> 375	> 150	Intoxication	Selon Holick

Proposition de synthèse de classification selon les avis d'experts repris dans les publications de Holick en 2007¹, Hanley en 2010¹⁰, Pearce en 2010¹¹ et Ross en 2011³⁹.

Le tableau 2 synthétise les différents avis d'experts en la matière.

S'il n'y a pas de consensus clair sur le niveau qualifiant la déficience en vitamine D (10 ou 20 ng/ml), la plupart des experts s'accordent pour recommander d'atteindre un taux de 30 ng/ml considéré comme un "statut désirable"¹⁰ ou qualifié d'optimal selon Pearce¹¹. Le terme optimal ne tient compte que des effets de la vitamine D sur le métabolisme osseux mais aucune donnée n'est disponible permettant d'extrapoler ce seuil pour tous les effets extra-squelettiques de la vitamine D.

Le seuil de 30 ng/ml est donc essentiellement basé sur les effets favorables de la vitamine D sur le métabolisme osseux et accessoirement sur quelques autres cibles reprises ci-dessus. Il n'est pas exclu qu'une concentration plus élevée soit requise pour l'obtention optimale d'effets favorables de la vitamine D en dehors de la sphère phosphocalcique.

En effet, les récepteurs à la vitamine D sont largement répartis dans la plupart des tissus de l'organisme et font de la 1,25 -OH₂- D un régulateur puissant de la croissance cellulaire dans des cellules normales mais aussi cancéreuses. De plus, la présence de 1 α -hydroxylase dans des tissus extrarénaux non liés à l'homéostasie du calcium permet la conversion locale de 25-OH-D en 1,25 -OH₂- D qui a la potentialité de réguler plus de 200 gènes impliqués dans la croissance et la différenciation cellulaire. En particulier, le seuil optimal pour pouvoir tirer un bénéfice maximal de la vitamine D dans les maladies auto-immunitaires n'est pas connu.

Populations à risque

Une forte pigmentation cutanée réduit la capacité de la peau de produire de la vitamine D sous l'effet des rayons UV et confère un risque accru de carence en vitamine D chez les Afro-Américains et les Hispaniques¹⁴.

Le caractère liposoluble de la vitamine D rend compte d'une moindre biodisponibilité par accumulation dans la graisse sous-cutanée expliquant que l'augmentation du taux de 25-OH-D après exposition aux rayons UV ou après administration orale de vitamine D est moindre chez les sujets obèses¹⁵.

La diminution de la concentration en 7-dehydrocholestérol dans la peau des sujets âgés conjuguée à une moindre exposition au soleil explique que les patients âgés sont à haut risque de déficience en vitamine D particulièrement en cas d'institutionnalisation.

La grossesse et l'allaitement exposent à la fois les femmes enceintes et leurs enfants - surtout s'ils sont nourris exclusivement au sein - à un risque accru de déficience en vitamine D¹¹. Une alimentation végétarienne ou particulièrement pauvre en poissons constitue un risque accru de carence.

Les maladies digestives (malabsorption, intestin court, cholostase hépatique) et rénales (insuffisance rénale sévère et syndrome néphrotique) justifient un apport accru en vitamine D.

Les écrans solaires avec un indice de protection de 15 ou plus suppriment quasi totalement la synthèse cutanée de vitamine D. Les patients atteints de lupus érythémateux à qui il est recommandé d'utiliser des écrans solaires encore plus puissants sont à haut risque de déficience en vitamine D.

L'utilisation de médicaments augmentant la clearance de la vitamine D ou interférant avec son activation est associée à un taux bas de vitamine D (anticonvulsivants, antirétroviraux et les glucocorticoïdes)¹⁶.

CLINIQUE DE LA DEFICIENCE EN VITAMINE D

Maladies métaboliques osseuses

La carence sévère en vitamine D est la cause principale du rachitisme et de l'ostéomalacie. Une déficience modérée en vitamine D (entre 20 et 30 ng/ml) n'est pas associée à ces maladies osseuses mais est par contre suffisante pour induire une élévation du taux de PTH résultant en un *turnover* osseux accru avec accroissement de la résorption osseuse et perte osseuse consécutive surtout corticale, ceci contribuant à la pathogenèse de l'ostéoporose.

Le risque de fracture non vertébrale chez des patients ostéoporotiques âgés n'est pas modifié par une prise quotidienne de 400 UI de vitamine D ; une dose quotidienne de 800 UI (correspondant à une ampoule de 25.000 UI par mois) est associée à une réduction très modérée du risque de fracture du col fémoral.

Le taux de vitamine D est considéré comme le meilleur prédicteur du risque fracturaire chez les sujets âgés¹⁷.

Douleurs musculosquelettiques

Il est connu qu'une déficience sévère en vitamine D - particulièrement pour des taux de 25-OH-D inférieurs à 12 ng/ml - provoque douleurs et faiblesse musculaire sévère caractéristique de la myopathie ostéomalacique¹⁸. La correction du déficit en vitamine D corrige les symptômes musculaires en 4 à 6 semaines.

93 % des patients se présentant pour des douleurs musculosquelettiques non spécifiques d'étiologie indéterminée présentent une déficience sévère en vitamine D (taux moyen de 12 ng/ml)³.

Force musculaire et chutes

La carence en vitamine D est une cause classique de faiblesse musculaire¹⁹. La force musculaire

s'accroît parallèlement à la correction des taux de 25 OH vitamine D entre 6 et 40 ng/ml⁹. L'administration de vitamine D prévient significativement le risque de chutes pour autant que la dose de vitamine D administrée soit au moins de 800 UI par jour, une dose de 400 UI étant insuffisante⁹. Une méta-analyse réalisée en 2004 démontre une réduction des chutes de 22 % chez des individus recevant de la vitamine D par rapport à un groupe témoin ne recevant que du calcium. Cet effet était particulièrement marqué chez les femmes²⁰. Dans une étude plus récente, publiée en 2007, réalisée chez des patients âgés vivant dans des homes, l'administration quotidienne de 800 UI de vitamine D réduit les chutes de 75 % déjà après 5 mois²¹.

Cancer

La 1,25-dihydroxyvitamine D contrôle plus de 200 gènes, en particulier ceux responsables de la régulation de la prolifération cellulaire, l'apoptose et l'angiogenèse ; elle témoigne aussi de propriétés immunomodulatrices impliquant les monocytes et macrophages.

Les études épidémiologiques, toutes concordantes, indiquent que des taux de 25-OH-D inférieurs à 20 ng/ml sont associés à un risque accru de cancer du colon, du sein et de la prostate de l'ordre de 30 à 50 %. L'administration de vitamine D réduirait ce risque significativement dans certaines études mais pas dans d'autres. Ces effets seraient secondaires à une production cellulaire locale de 1,25 dihydroxyvitamine D qui aurait pour effets d'une part de majorer l'apoptose des cellules tumorales et d'autre part d'interférer avec les mécanismes d'angiogenèse.

Il existe donc un faisceau d'arguments en faveur d'un effet protecteur de la vitamine D contre certains types de cancer mais les résultats des études de supplémentation en vitamine D restent controversés²².

Maladies auto-immunes

La prévalence de la sclérose en plaques est indirectement corrélée avec le taux de 25-hydroxyvitamine D²¹ et des suppléments de vitamine D réduisent ce risque même pour des doses quotidiennes faibles de l'ordre de 400 UI²³.

Des observations identiques ont été faites pour l'arthrite rhumatoïde et le diabète de type 1. Par ailleurs, et dans les mêmes considérations concernant le rôle immunomodulateur de la vitamine D dans le diabète de type 1, on note une réduction de la production d'auto-anticorps dirigés contre les cellules β des îlots de Langerhans chez les nouveau-nés de femmes ayant reçu des suppléments de vitamine D durant la grossesse²⁴.

Deux études récentes à grande échelle menées chez des patients atteints de lupus érythémateux systémique mettent en évidence une corrélation inverse

entre l'activité de la maladie lupique et le taux de 25 (OH) D^{25,26}.

Maladies cardiovasculaires

Les effets bénéfiques de l'exposition au soleil sur la normalisation des chiffres tensionnels chez des patients hypertendus sont associés à une augmentation significative des taux de 25-hydroxyvitamine D. Toutefois, le niveau de preuve supportant un rôle favorable de la supplémentation en vitamine D sur la réduction des chiffres tensionnels est faible²².

La carence en vitamine D est associée à l'insuffisance cardiaque et à des valeurs plus élevées des paramètres biologiques inflammatoires dont on connaît les effets délétères au niveau des vaisseaux artériels.

Plusieurs études suggèrent que la déficience en vitamine D pourrait représenter un nouveau facteur de risque cardiovasculaire²².

Les résultats d'une revue systématique de 17 études prospectives portant sur la prévention des événements cardiovasculaires suggèrent que l'administration de doses modérées à élevées de vitamine D semble réduire le risque cardiovasculaire²⁷. Par contre, une autre méta-analyse portant sur l'effet protecteur de la vitamine D sur le risque de survenue de maladies cardiométaboliques (diabète de type 2 hypertension artérielle ou maladie cardiovasculaire) s'avère négative²⁸.

Les résultats de la seule étude interventionnelle en cours examinant les effets préventifs de la supplémentation en vitamine D (2.000 UI par jour) avec ou sans addition d'acides gras oméga 3 sur la survenue de cancer et de maladies cardiovasculaires devraient permettre de résoudre les controverses actuelles²⁹.

Autres maladies

La carence en vitamine D est associée à une incidence accrue de schizophrénie et de dépression. Dans cette optique, éviter une carence en vitamine D durant la vie intra-utérine et dans la prime enfance semble déterminant.

RECOMMANDATIONS CONCERNANT L'ADMINISTRATION DE VITAMINE D

Recommandations générales

La quantité de vitamine D obtenue par une exposition normale au soleil conjuguée aux apports alimentaires d'un régime alimentaire équilibré est totalement insuffisante pour maintenir un taux moyen de 25-OH-D supérieur à 30 ng/ml tout au long de l'année. Des apports complémentaires sont donc nécessaires.

La quantité de vitamine D à administrer dépendra

du statut de base en vitamine D, une dose de charge devant dans un premier temps compenser la carence éventuelle. L'importance du traitement " d'entretien " sera adaptée à chaque patient selon qu'il fait partie ou non d'un groupe à risque.

Un taux de base en 25-OH-D devra être déterminé chez les individus appartenant à des populations à risque : sujets âgés avec densité osseuse basse, personnes à risque de chutes, patients gériatriques institutionnalisés, patients présentant une faiblesse musculaire, femme enceinte ou souhaitant le devenir, patients obèses^{17,30}. Il est raisonnable d'élargir ces indications aux patients atteints de lupus érythémateux disséminé, aux patients traités chroniquement par glucocorticoïdes et ceux atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. Rappelons le rôle adjuvant de la carence en vitamine D dans l'ostéoporose et le rôle délétère de la carence en vitamine D pour l'os ostéoporotique exposé aux biphosphonates.

Combien de vitamine D ?

Des recommandations pertinentes ont été publiées par plusieurs experts du domaine^{1,11,17} et le *guideline* 2011 de la prise en charge de l'ostéoporose par un groupe d'experts canadiens actualise les recommandations de 2002 à la lumière des connaissances accumulées au cours de la dernière décennie¹⁰.

L'examen de ces recommandations, comparées aux attitudes largement pratiquées sur le terrain, permet de constater que les suppléments que nous proposons aux patients (par exemple, une ampoule de D-Cure® par mois, soit 25.000 UI) sont souvent très insuffisants. A titre d'exemple, un adulte déficient en vitamine D devrait recevoir 50.000 UI de vitamine D par semaine pendant 2 mois. Cette dose devrait être répétée si le taux de 25-hydroxyvitamine D reste inférieur à 30 ng/ml.

- Les mesures préventives visant à éviter la survenue d'une déficience en vitamine D font appel à des doses de l'ordre de 1.000 à 2.000 UI par jour en particulier dans l'obésité et le syndrome néphrotique.
- Les adultes jeunes à risque faible d'insuffisance en vitamine D devraient recevoir 400 à 1.000 UI par jour.
- Les sujets âgés et à risque élevé devraient bénéficier d'au moins 800 à 2.000 UI par jour.

En cas de carence en vitamine D, le traitement initial devra faire appel à des doses plus importantes.

Chez l'adulte sévèrement carencé (25-OH-D < 10 ng/ml), Pearce et Cheetham proposent plusieurs schémas d'administration :

- 10.000 UI/j ou 60.000 UI/semaine pendant 8 à 12 semaines ;
- 300.000 UI ou 600.000 UI par voie orale ou intramusculaire à une ou deux reprises.

La dose totale de vitamine D administrée au bout de 12 semaines est de l'ordre de 600.000 UI à 1.200.000 UI dans la recommandation la plus forte. Ceci s'écarte assez fort de la pratique usuelle en Belgique où les patients carencés bénéficient généralement d'une dose " standard " de 25.000 UI par semaine, c'est-à-dire 300.000 UI après 12 semaines.

Cette modalité thérapeutique ne permet que rarement d'obtenir au bout de 12 semaines un taux de 25-OH-D recommandé de 30 ng/ml (données personnelles non publiées).

Aucune étude n'a comparé différentes modalités d'administration de vitamine D en fonction des objectifs cibles et la pratique actuelle ne peut s'appuyer que sur des recommandations de praticiens du terrain.

En cas de carence sévère, nous avons l'habitude d'administrer une ampoule de D-Cure® par jour pendant 8 jours suivi d'une ampoule par semaine pendant 8 à 12 semaines.

La prise quotidienne offre aussi l'avantage d'une compliance probablement meilleure. La dose totale à 12 semaines selon la modalité que nous proposons est de l'ordre de 600.000 UI se rapprochant plus des recommandations de Pearce.

Une autre proposition consisterait à administrer 3 à 4 doses de 200.000 UI à raison d'une dose toutes les 2 semaines. Une telle spécialité n'est pas disponible en Belgique. Elle est disponible en France sous la forme d'ampoule de 1 ml administrable soit par voie orale soit par voie intramusculaire : Vitamine D3 B.O.N. 200.000 UI/ml.

Les 600.000 UI administrées sous forme d'ampoules de D-Cure® correspondent à 6 boîtes et reviennent à 24 euros alors que la préparation française pour une dose totale équivalente revient à moins de 6 euros et offre de surcroît la possibilité de l'administration intramusculaire qui sera privilégiée en cas de malabsorption ou de crainte de mauvaise compliance.

Chez l'enfant très fortement carencé, une dose de 3.000 UI sera administrée quotidiennement pendant 8 à 12 semaines en dessous de 6 mois ; cette dose sera doublée pour les enfants au-dessus de 6 mois. Les enfants de plus d'un an peuvent bénéficier d'une dose unique forte de 300.000 UI pour autant qu'elle soit suivie d'une dose d'entretien. D'autres modalités s'appuyant sur les mêmes principes sont également recommandées dans la littérature (200.000 UI tous les 3 mois ou 600.000 UI IM à répéter après 12 semaines par exemple).

En cas d'insuffisance plus modérée (10 à 20 ng/ml), une dose quotidienne de 200 à 400 UI sera administrée pour les enfants de moins de 6 mois et doublée à partir de 6 mois. Une dose de 200 UI/j est toutefois insuffisante pour les nouveau-nés nourris au

sein et qui présentent un état carenciel à la naissance démontré ou présumé sur base d'apports insuffisants à la mère pendant la grossesse.

Situations particulières

Il convient d'être plus prudent dans les maladies granulomateuses comme la sarcoïdose compte tenu du risque d'hypercalciurie ou plus rarement d'hypercalcémie. Dans ces situations, il est préférable de " cibler " un taux de 25-hydroxyvitamine D compris entre 20 et 30 ng/ml. Chez les patients atteints de sarcoïdose, compte tenu du risque d'hypercalciurie, ou d'hypercalcémie en cas d'insuffisance rénale, lié à l'activité 1 hydroxylase présente dans le tissu granulomateux avec conversion de 25-OH-D en 1,25 -OH₂- D, nous recommandons de ne débiter l'administration de vitamine D qu'après quelques semaines de corticothérapie.

Vitamine D et grossesse

La dose habituellement recommandée est de l'ordre de 1.000 à 2.000 UI par jour pendant la grossesse et la période d'allaitement.

Une étude contrôlée récente³¹ a comparé plusieurs modalités d'administration avec comme objectifs un taux circulant de 25-OH-D de plus de 30 ng/ml tant chez la mère que chez le nouveau-né. Une dose quotidienne de 4.000 UI est nécessaire pour atteindre l'objectif et n'expose à aucun risque de surdosage.

Exposition aux rayons UV : une alternative à l'administration de vitamine D ?

La règle de Holick (*Holick's rule*) estime que l'exposition au soleil de 25 % de la surface corporelle à 25 % de la dose érythémale minimum (*minimal erythemal dose* - DEM) produit une quantité de vitamine D3 équivalente à 1.000 U de vitamine D orale. Une unité de DEM correspond à la dose d'exposition nécessaire à induire un érythème sur la partie exposée 24 h après l'exposition. La DEM est bien entendu variable selon le type de peau, la saison et la latitude.

L'équivalence de production de vitamine D après exposition naturelle au soleil est donc difficile à estimer.

Le temps d'exposition de 25 % du corps (face, nuque, bras et mains) nécessaire pour obtenir l'équivalent d'une prise orale de vitamine D (440 UI ou 1.000 UI) pour différents types de peau exposée au soleil à Miami et à Boston selon la saison et le moment de la journée a été évalué dans une étude récente³².

Le tableau 3 reprend les données d'exposition au soleil équivalentes à 1.000 UI de vitamine D3 pour une exposition à midi à Boston pour différentes saisons et différents types de sensibilité de peau. Les différences sont notables puisque si 4 minutes suffisent en juillet pour un individu de peau claire de type I, 121 minutes sont nécessaires en janvier pour une personne de peau foncée de type V.

Le bénéfice obtenu en termes de concentrations sériques en 25-OH-D et 1,25 -OH₂- D est très dépendant de l'état de base. L'effet de l'exposition aux rayons UV est beaucoup plus marqué chez des individus au départ déficients en vitamine D³³.

Une exposition adéquate au soleil constitue la méthode la plus efficace et la moins onéreuse pour la prévention de la carence en vitamine D³⁴ du moins pour les individus à peau claire en dehors de la période hivernale sous des latitudes peu favorables en termes d'irradiation solaire³⁵.

Cependant, tout en reconnaissant l'importance d'un apport adéquat en vitamine D, l'Académie Américaine de Dermatologie recommande de se protéger de l'exposition au soleil compte tenu du risque de cancer de la peau (dont le mélanome) associé à l'exposition aux rayons UV³⁶. Compte tenu des conséquences potentiellement préjudiciables quant au risque de cancer associées à la déficience en vitamine D, l'indication ou la contre-indication à l'exposition au soleil constitue un dilemme depuis plus de 10 ans³⁷. Le débat reste ouvert entre partisans³⁶ et adversaires³⁸ de la protection totale des rayons solaires.

Tableau 3 : Expositions au soleil équivalentes à 1.000 UI de vitamine D3 (adapté d'après référence 32).

Classification de Fitzpatrick	Janvier		Avril		Juillet		Octobre	
	Durée (min.)	DEM	Durée (min.)	DEM	Durée (min.)	DEM	Durée (min.)	DEM
Type I	40	0,34	6	0,19	4	0,17	13	0,25
Type III	62	0,35	9	0,21	7	0,19	19	0,25
Type V	121	0,35	17	0,22	17	0,22	38	0,26

Durées d'exposition au soleil équivalentes à 1.000 UI de vitamine D3 pour une exposition à midi à Boston pour différentes saisons et différents types de sensibilité de peau.
 Type I : peau claire, brûlure solaire systématique lors de l'exposition, incapacité quasi totale de bronzage ; Type III : bronzage graduel, coup de soleil modéré ; Type V : bronzage facile, quasi jamais de coups de soleil ; peau brune ou sombre.

CONCLUSIONS

Les indications de l'administration de vitamine D se sont élargies au cours de ces dernières années parallèlement à une prise de conscience de la dimension mondiale de l'état de carence des populations tant dans les pays du nord que du sud.

Les modalités d'administration doivent encore faire l'objet d'études contrôlées car les niveaux de preuve supportant les recommandations restent insuffisants.

La pratique quotidienne démontre que les modalités d'administration restent souvent trop mitigées et qu'il convient d'adapter la pratique en élargissant l'administration de vitamine D à toute la population en étant particulièrement attentifs aux populations à risque de développer des carences sévères et symptomatiques.

Toutefois, l'institut de médecine américain (*Institute of Medicine of the National Academies* ; <http://www.iom.edu/>), dans un rapport récent publié en janvier 2011, engage à plus de prudence quant à l'engouement à majorer les doses de supplémentation en vitamine D estimant que la prévalence de la carence en vitamine D a été surévaluée aux Etats-Unis. Le rapport considère plus raisonnable un objectif cible de concentration sérique en 25-OH-D compris entre 20 et 50 $\mu\text{g/ml}$ ⁹⁹.

BIBLIOGRAPHIE

- Holick MF : Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 266-81
- Holick MF : High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006 ; 81 : 353-73
- Plotnikoff GA, Quigley JM : Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, non specific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc* 2003 ; 78 : 1463-70
- Armas LA, Hollis BW, Heaney RP : Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 5387-91
- Loomis WF : Skin-pigment regulation of vitamin-D biosynthesis in man. *Science* 1967 ; 157 : 501-6
- Matsuoka LY, Wortsman J, Dannenberg MJ, Hollis BW, Lu Z, Holick MF : Clothing prevents ultraviolet-B radiation-dependent photosynthesis of vitamin D3. *J Clin Endocrinol Metab* 1992 ; 75 : 1099-103
- Matsuoka LY, Wortsman J, Hanifan N, Holick MF : Chronic sunscreen use decreases circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. A preliminary study. *Arch Dermatol* 1988 ; 124 : 1802-4
- Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF : Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987 ; 64 : 1165-8
- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B : Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006 ; 84 : 18-28
- Hanley DA, Cranney A, Jones G, Whiting SJ, Leslie WD : Vitamin D in adult health and disease : a review and guideline statement from Osteoporosis Canada (summary). *CMAJ* 2010 ; 182 : 1315-9
- Pearce SH, Cheetham TD : Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ* 2010 ; 340 : b5664
- Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A : Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003 ; 22 : 142-6
- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B : Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006 ; 84 : 18-28
- Jacobs ET, Alberts DS, Foote JA *et al.* : Vitamin D insufficiency in southern Arizona. *Am J Clin Nutr* 2008 ; 87 : 608-13
- Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF : Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000 ; 72 : 690-3
- Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI *et al.* : Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 777-83
- Stechschulte SA, Kirsner RS, Federman DG : Vitamin D : bone and beyond, rationale and recommendations for supplementation. *Am J Med* 2009 ; 122 : 793-802
- Prabhala A, Garg R, Dandona P : Severe myopathy associated with vitamin D deficiency in western New York. *Arch Intern Med* 2000 ; 160 : 1199-203
- Holick MF : Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006 ; 116 : 2062-72
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC *et al.* : Effect of Vitamin D on falls : a meta-analysis. *JAMA* 2004 ; 291 : 1999-2006
- Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari HA, Holick MF, Kiel DP : A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents : a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc* 2007 ; 55 : 234-9
- Makariou S, Liberopoulos EN, Elisaf M, Challa A : Novel roles of vitamin D in disease : What is new in 2011 ? *Eur J Intern Med* 2011 ; 22 : 355-62
- Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E *et al.* : Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004 ; 62 : 60-5
- Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF : Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004 ; 79 : 820-5
- Amital H, Szekanecz Z, Szucs G *et al.* : Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity : is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D ? *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69 : 1155-7
- Ben-Zvi I, Aranow C, Mackay M *et al.* : The impact of vitamin D on dendritic cell function in patients with systemic lupus erythematosus. *PLoS One* 2010 ; 5 : e9193
- Wang L, Manson JE, Song Y, Sesso HD : Systematic review : Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med* 2010 ; 152 : 315-23
- Pittas AG, Chung M, Trikalinos T *et al.* : Systematic review : Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010 ; 152 : 307-14

29. Manson JE : Vitamin D and the heart : why we need large-scale clinical trials. *Cleve Clin J Med* 2010 ; 77 : 903-10
30. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B : Fracture prevention with vitamin D supplementation : a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005 ; 293 : 2257-64
31. Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M, Wagner CL : Vitamin D supplementation during pregnancy : Double blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res* 2011. doi : 10.1002/jbmr.463
32. Terushkin V, Bender A, Psaty EL, Engelsen O, Wang SQ, Halpern AC : Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes. *J Am Acad Dermatol* 2010 ; 62 : 929 e1-9
33. Adams JS, Clemens TL, Parrish JA, Holick MF : Vitamin-D synthesis and metabolism after ultraviolet irradiation of normal and vitamin-D-deficient subjects. *N Engl J Med* 1982 ; 306 : 722-5
34. Holick MF : Vitamin D deficiency : what a pain it is. *Mayo Clin Proc* 2003 ; 78 : 1457-9
35. Webb AR, Kline L, Holick MF : Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3 : exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988 ; 67 : 373-8
36. American Academy of Dermatology and AAD Association : Position statement of vitamin D, 2009. (Accessed at [http://www/aad.org/forms/policies/Upoads/PS/PS-Vitamin%20D.pdf](http://www.aad.org/forms/policies/Upoads/PS/PS-Vitamin%20D.pdf).)
37. Holick MF : Sunlight “ D ” ilemma : risk of skin cancer or bone disease and muscle weakness. *Lancet* 2001 ; 357 : 4-6
38. Holick MF : Vitamin D deficiency in 2010 : health benefits of vitamin D and sunlight : a D-bate. *Nat Rev Endocrinol* 2011 ; 7 : 73-5
39. Ross AC, Manson JE, Abrams SA *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 : 53-8

Correspondance et tirés à part :

E. COGAN
 Hôpital Erasme
 Service de Médecine Interne
 Route de Lennik 808
 1070 Bruxelles
 E-mail : ecogan@ulb.ac.be

Travail reçu le 27 juillet 2011 ; accepté dans sa version définitive le 2 août 2011.