

Comment corriger une hypovitaminose D en pratique ?

Dr ROSTOM Samira

Service de Rhumatologie

hôpital El Ayachi . CHU Rabat-Salé

Introduction- positionnement problème

- **Vitamine D**

- métabolisme osseux
- rôle éventuel dans des pathologies diverses (cancers, arthrose, infections virales, rhumatismes inflam, mdies cardio-Vx).

- **Apport en vit D**

- effets positifs sur le risque de fracture, la fonction musculaire et la réduction du risque de chutes.
- réduction cancers, risque d'infections, de maladies auto-immunes, maladies cardio-vasculaires.

- **Prévalence hypovitaminose D : très fréquente**

Objectifs

- Comment définir et maintenir un statut vitaminique D optimal pour obtenir ces effets osseux et extra-osseux.
- Comment corriger l'hypovitaminose D

**Effets osseux et extra
osseux vit D:
Quoi de neuf**

Métabolisme vit D

1- Facteurs influençant la CC 25OH vit

Production principale :
le soleil

UVB
290-315 nm

Peau

7-Dehydrocholesterol

Vitamine D₃

Foie

25-dihydroxyvitamine

Rein

1,25-dihydroxyvitamine

Stocks de vitamine

Synthèse par la peau **80%**

Climat, heures d'expositions,
écrans solaires, pigmentation de la
peau, conditions d'habillement
vieillesse **BMI**

Alimentation **20%**

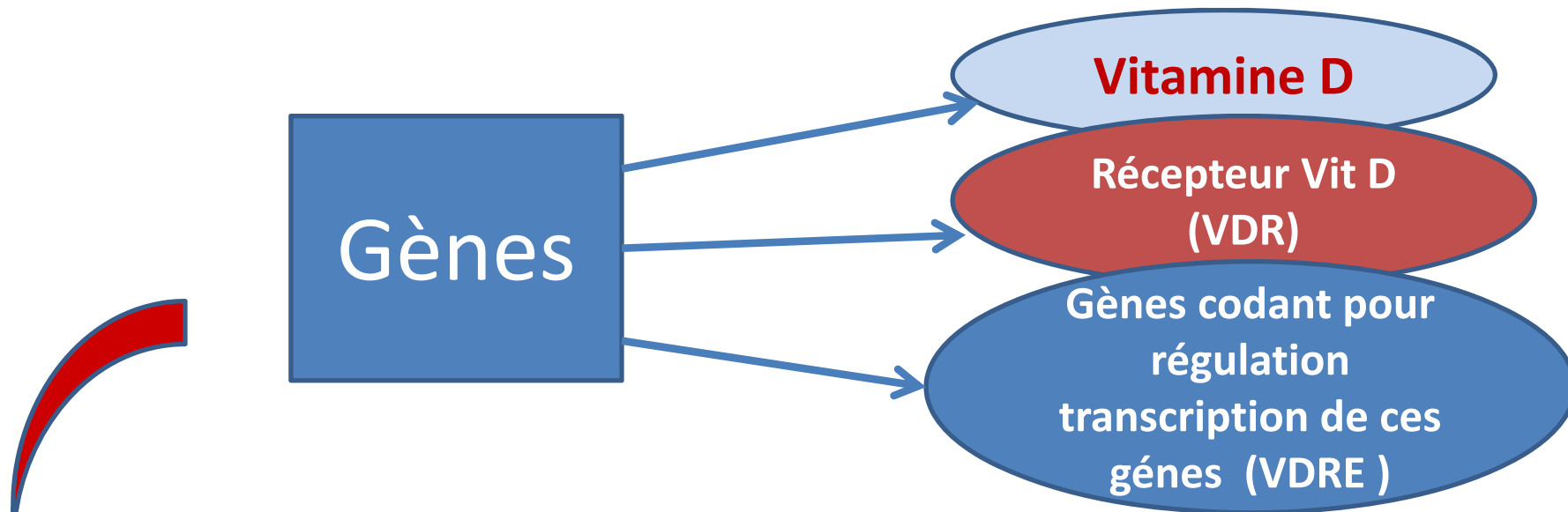
Vitamine D₃
(poissons gras, viande, oeufs, beurre)

Apports exogènes

Pas de disponibilité immédiate
Dépend de l'observance du sujet

Effets osseux et extra-osseux

2- Grand polymorphisme génétique système vit D – VDR- VDRE



- 1 - hétérogénéité CC sérique vit D à travers les ethnies
- 2 - variation des effets osseux et extra osseux individuelle en réponse à une hypovitaminose D.
- 3 - variation de la réponse au traitement par vit D ++

Métabolisme vit D

3- Deux types de vitamine D

Vit D2
(Ergocalciferol)
Végétale
exclusivement
exogène

Vit D3
(cholécalférol)
animale
endogène surtout
et exogène

Existe-t-il différence entre Vit D2 et D3 ?

efficacité biologique

- demi vie :
 - vit D2 (Ergocalciferol) :19-48h
 - vitD 3 (colécalciferol): 15-20 jours jus qu' a (plrs semaines
- efficacité biologique vit D3 >> vit D2 +++++
 - Plusieurs études humaines
 - Vit D2 et vit D3 : non bio équivalentes et peu interchangeables

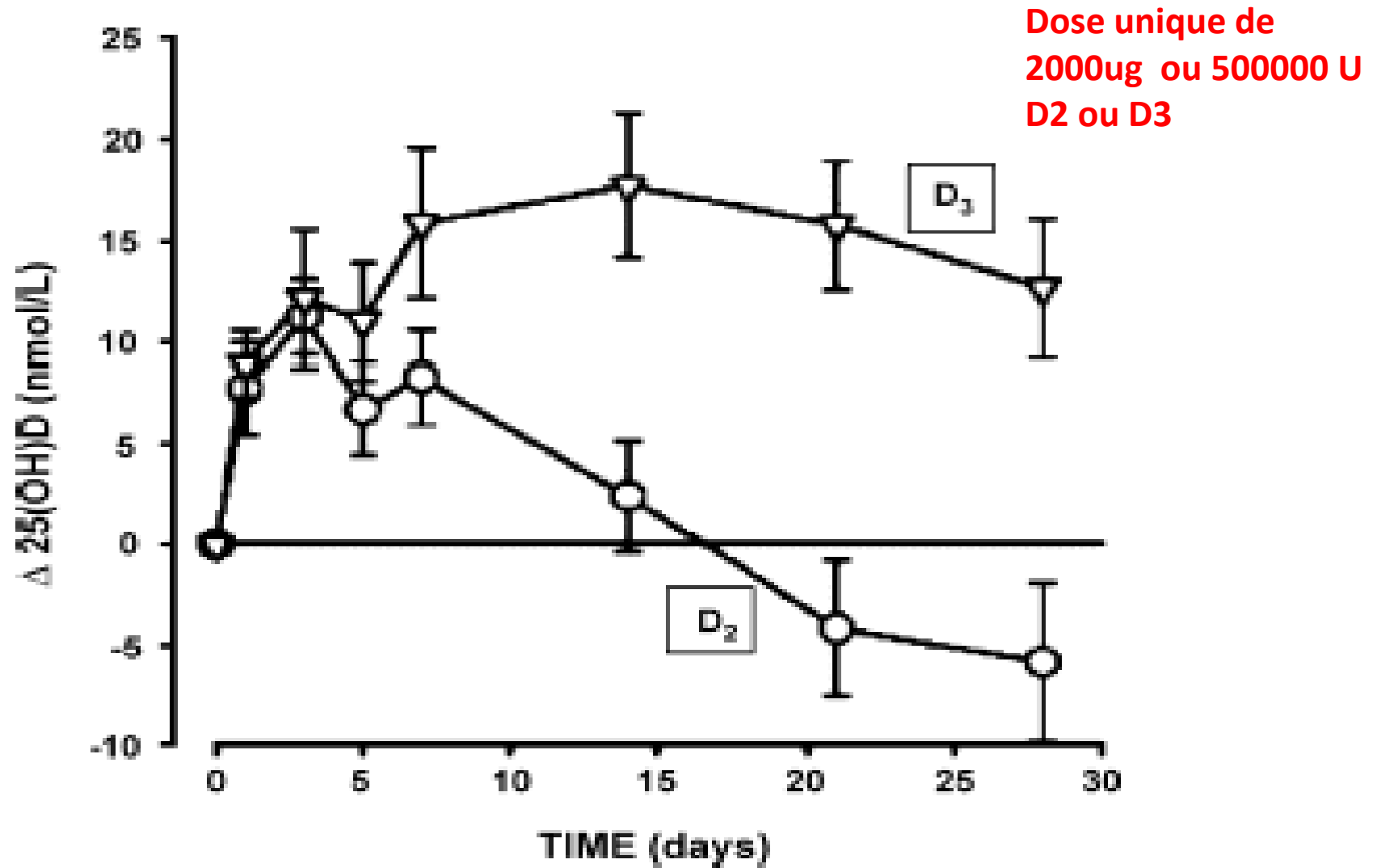
Houghton LA, Am J Clin Nutr 2006

Armas LA, Clin Endocrinol Metab 2004

Trang HM, Am J Clin Nutr 1998

Vitamine D2 OU D3 ?

1- efficacité biologique



Vitamine D2 OU D3 ?

efficacité biologique

Plusieurs facteurs expliquent cette différence d'efficacité clinique :

- affinité pour la prot transporteuse de vitD.
- demi-vie de circulation.
- affinité pour la vitamine D 25–hydroxylase hépatique
- affinité pour le récepteur de la vitamine D.

Implications clinique et thérapeutique

dosage plasmatique

- **Dosage vit D totale** (analyseur Liaison[®] de Diasorin, méthodes RIA d'Immuno Diagnostic Systems et Diasorin et méthodes chromatographiques),
- **Dosage vit D3** (analyseur Élecsys[®] de Roche Diagnostics)

Implications cliniques et thérapeutiques

dosage plasmatique

- Techniques de dosage : reconnaître à peu près également la 25(OH)D2 et la 25(OH)D3.
- Toujours mesurer à la fois la D2 et la D3
- Marché marocain: supplémentation exclusive en D2.
- Risque sous estimer taux vit D2 si appareil de mesure de vit D3 exclusivement.

Toujours vérifier type de vitamine D dosée par le laboratoire; contrôle dans le même labo ou labo utilisant technique identique

Implications clinique et thérapeutique

supplémentation en vit D : quel vitamine D au Maroc ?

- à visée préventive de hypovitaminose D :
médicaments contenant vit D et calcium: vit
D2 et vit D3
- à visée curative de hypovitaminose D :
uniquement D2 sous forme sterogyl ampoule

Exemple Spécialités médicamenteuses à base de vitD

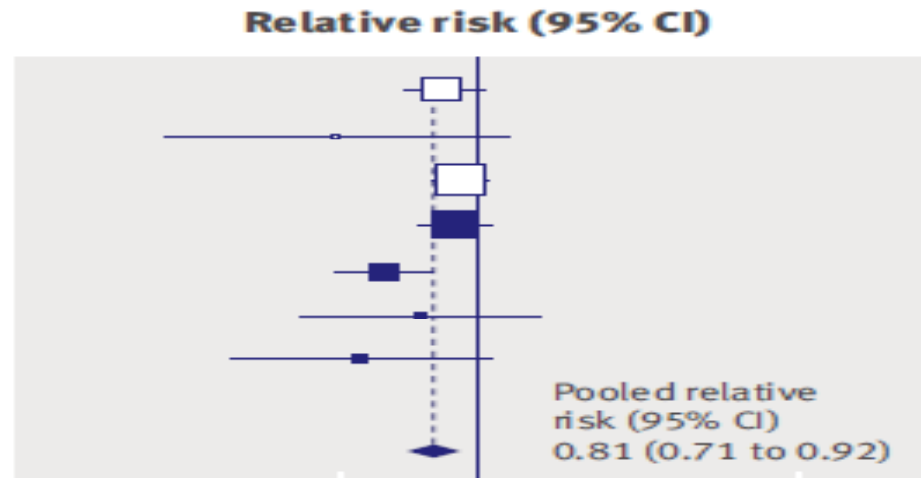
	Spécialité contenant de la vit D2 et concentration	Spécialité contenant de la vit D3 et concentration
Association de calcium et de vitamine D	Frubiose vitamine D: 1000 ou 5000 UI/amp	Cacit vit D3 : 880 ou 440 UI de D3/sachet ou cp Calcidose vitD: 4 mg/sachet Calcifix vitD3 : 400 ou 800 UI de D3/cp Ideos : 400 UI/cp Orocal vitamine D3 : 200 UI de D3/cp Sandoz Ca-D : 400 UI/sachet
Médicament à base de vitamine D uniquement	Stérogyl 15H 600 000 : 600 000 UI/amp	Uvedose : 100 000 UI/amp Zyma D: 10 000 UI/ml ou 80 000 ou 200 000 UI/amp

Effets osseux: prévention chutes

High dose vitamin D

Prince et al^{w3}
Broe et al^{w1}
Flicker et al^{w4}
Bischoff-Ferrari et al^{w2}
Pfeifer et al^{w5}
Bischoff et al^{w6}
Pfeifer et al^{w7}

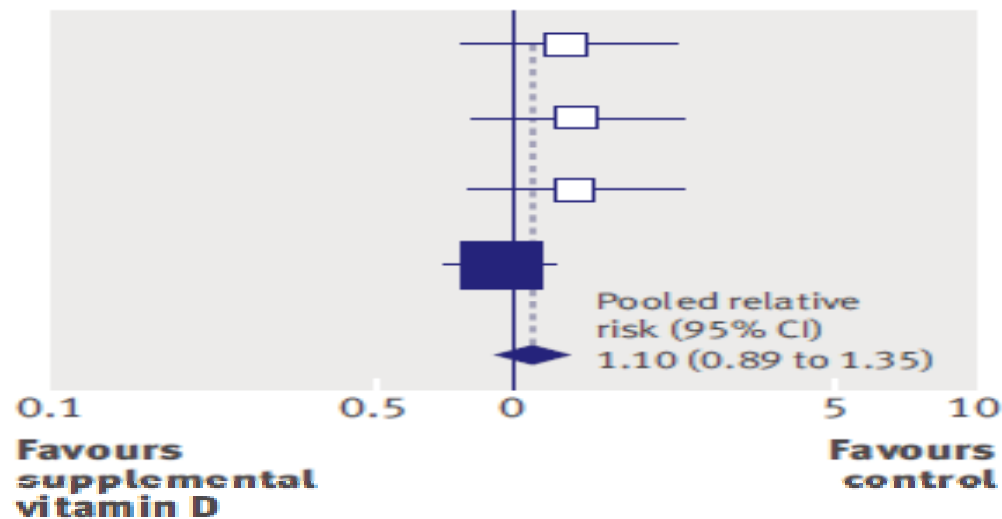
Combined



Low dose vitamin D

Broe et al^{w1}
(200 IU D₂/day)
Broe et al^{w1}
(400 IU D₂/day)
Broe et al^{w1}
(600 IU D₂/day)
Graafmans et al^{w8}

Combined

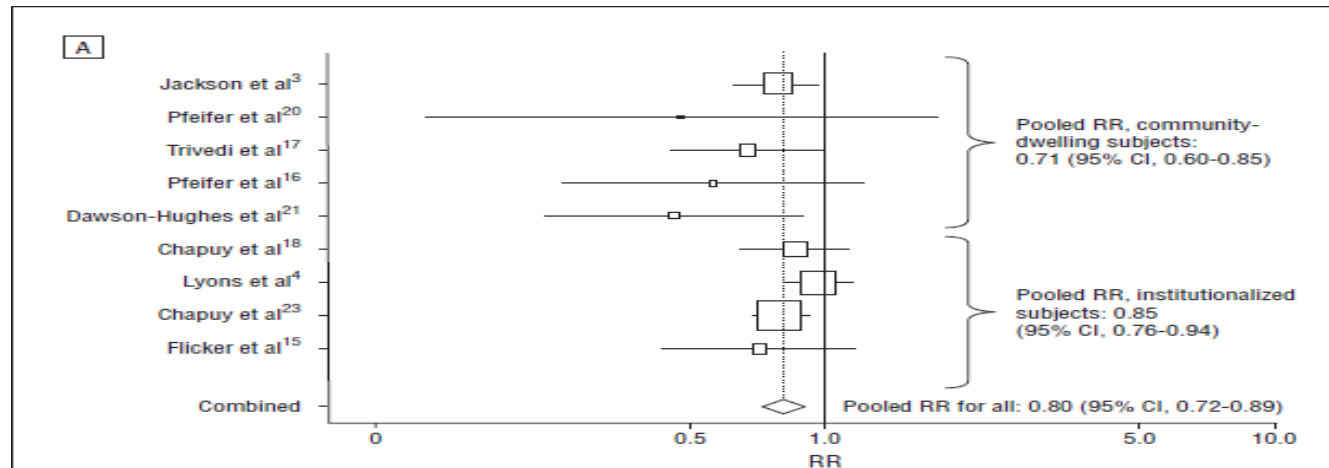


Effets osseux: effet sur DMO

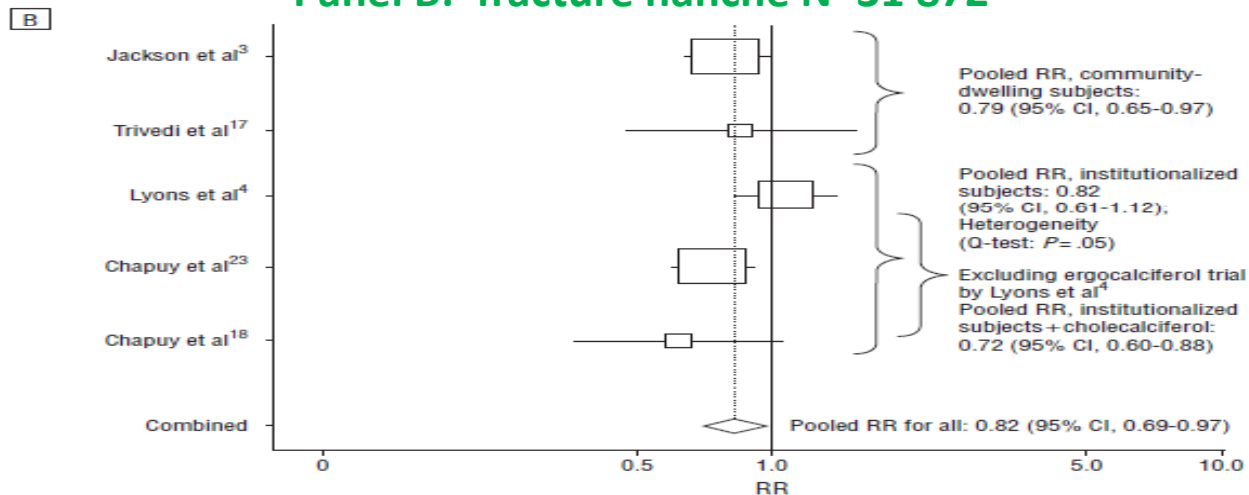
- Méta-analyse conclut que l'apport en vit D entraîne une réduction de la perte osseuse à la hanche de 0.54% et au rachis lombaire de 1.19%.
- Différentes modalités d'administration de vit D à des doses différentes rend les études considérées extrêmement hétérogènes.

Effets osseux: effet sur prévention fracture périphérique

Panel A: tout type fracture non vertébrale N= 3 265



Panel B: fracture hanche N=31 872



Effets osseux: effet sur prévention fracture périphérique

Non-vertebral fracture reduction with vitamin D based on evidence from double-blind RCTs.

Subgroups by received dose of vitamin D	Fracture reduction	
Pooled analysis from 3 trials with low-dose vitamin D (340–380 IU/day)	+2%	∅
Pooled analysis from 9 trials with higher dose vitamin D (482–770 IU/day):	–20%	Sig.
<i>Pooled subgroup analysis from trials with higher dose vitamin D (482–770 IU/day):</i>		
- Vitamin D2	–10%	∅
- Vitamin D3	–23%	Sig.
- age 65–74	–33%	Sig.
- age 75 +	–17%	Sig.
- institutionalized 65+	–15%	Sig.
- community-dwelling 65+	–29%	Sig.
- Vitamin D plus Calcium	–21%	Sig.
- Vitamin D main effects	–21%	Sig.

Effets extra osseux : Vit D et cancer

- lien entre des CC élevées de 25OH-vitD et une réduction du risque de cancer
- méta-analyse récente, baisse du risque de cancer colorectal et du sein atteint 50% pour des CC de 25OH-vitD respectivement supérieures à 33 ng/ml (82.5 nmol/l) et 52 ng/ml (13 nmol/l).
- RCT de 4 ans, N=1 179 F ménopausées : réduction significative du risque de cancer de 60% / groupe placebo.
- nécessité d'autres études randomisées. Pas recommandation actuelle

*Gorham ED, Am J Prev Med 2007 ;
Garland CF . J Steroid BiochemMol Biol 2007 ;*

VitD et risque cardio-vasculaire

- **Méta analyse de 8 RCT, 10 cohortes prospectives:**
 - Supplémentation par dose moyenne et forte VitD pourrait réduire le risque d'événement CVD
 - Calcium effet minimal sur risque CVD

Effet immunomodulateur vit D

- **Sclérose en plaques (SEP)**
- **Diabète**
- **Rhumatisme inflammatoire**

Effet anti-infectieux de la vit D

- **Prévalence plus élevée tuberculose et infections virales en cas insuffisance en vit D**

Vit D et mortalité

- Méta-analyse 18 RCT portant sur la vit D (n = 57 311): apport régulier de vitamine D entre 300 et 2000UI/j est associé à une diminution du risque de mortalité.

Autres

- Vit D et arthrose
- Vit D et douleurs chroniques
- Vit D et périodontite

Autier P. Arch InternMed 2007

Dietrich T. AmJ Clin Nutr 2004

Conclusion

- Effets osseux : Effet positif de la vit D sur le risque de fracture, le muscle et le risque de chute pour 25OH-vitD : 30 à 40 ng/ml (soit 75 à 100 nmol/l).
- Effets extra osseux:
 - effet possible mais nécessité de RCT.
 - nécessité de CC seriques en vit D plus élevées
 - Pas recommandations groupe d'experts international

Comment évaluer le statut en vitamine D ?

- 25OH-vitamine D (25OH-vitD) : forme de réserve D
- 1,25(OH)₂-vitamine D: forme active
- Fonction active de la 1,25(OH)₂- vitD n'est possible que si les taux de 25OH-vitD sont suffisants .
- Cycle saisonnier: valeurs plus basses en Janvier-Mars, plus élevées au début de l'automne.

Comment définir une insuffisance en vit D ?

Nouvelle Valeur de référence

- étude de la relation entre les concentrations sériques de 25OH-vitD et PTH
- études des concentrations de 25 OH-vitD pour lesquelles l'absorption intestinale de calcium est optimale
- études de la relation entre les concentrations de 25OHvitD et les effets cliniques osseux et extra-osseux

Comment définir une hypovitaminose D?

Hypovitaminose = concentration en 25OHvitD inférieure à 30 ng/ml (75 nmol/l)

nmol/L*†	Category	Level of evidence
< 25	Vitamin D deficiency	3
25–75	Vitamin D insufficiency‡	2
> 75	Desirable vitamin D status	3
> 250	Potential adverse effects	2

Insuffisance en vitD : reste bilan Ph Ca normal, clinique : RAS
Carence en vitD : bilan Ph Ca normal ou perturbé, conséquences cliniques

1- H Bischoff-Ferrari, Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2009

2- Kennel KA. Mayo Clin Proc. 2010

3- Bischoff-Ferrari AmJ Clin Nutr 2006

4- Holick.MF. N Eng J Med 2007

Comment définir une hypovitaminose D?

2 conséquences de cette définition :

- l'insuffisance en vit D est fréquente ;
- apports nutritionnels conseillés pour la vit D (400 UI/jour) pour les sujets de moins de 65 ans et de 600 UI/jour pour les plus de 65 ans sont insuffisants pour atteindre des concentrations de 25OH-vitD supérieures à 30 ng/ml.

Prévalence de l'hypovitaminose D en chiffres

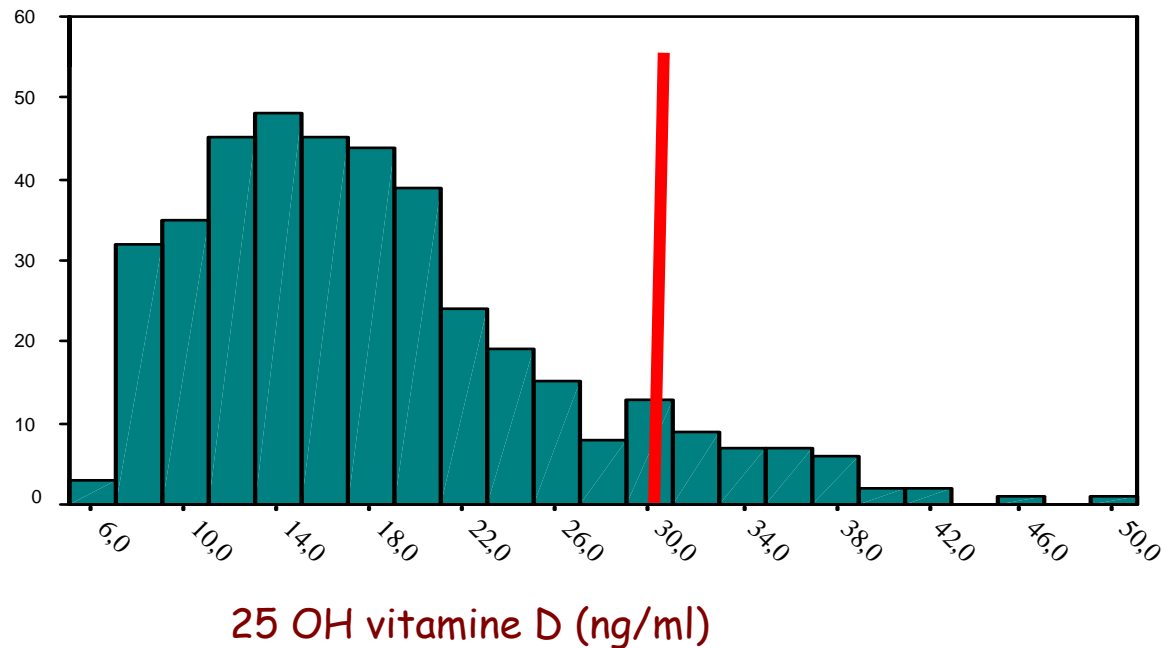
- Plus d'un milliard d'individus sont en hypovitaminose D.
- 78% chez femmes de 50 ans SU.VI.MAX
- 50% à 60% chez les femmes ostéoporotiques
- 97% chez les malades hospitalisées pour fractures ostéoporotiques

Prévalence de l'hypovitaminose D en chiffre

- 72% patients sollicitant avis ostéoporose sont en insuffisance en 25OH-vitD .
- présente à tous les âges.
- Peu de différence dans la prévalence de l'insuffisance en vit D entre été et hiver
- fréquente chez femmes enceintes et leurs enfants à leur naissance

Au Maroc

- Etude transversale 415 patientes, insuffisance en vitamine D chez 91 % des patientes, avec un taux moyen de $18,4 \pm 7,9$ ng/ml.



Chez qui doser vit D?

sujets à risque d'hypovitaminose D

- Défaut d'ensoleillement (surtout si peau pigmentée, voilée)
- Sujets obèses
- Sujets âgés, mauvais état de santé
- Affections dermatologiques
- Défaut d'apport oral,
- Régie pauvre en Ca, riche en thé
- malabsorption de vitD
- Corticothérapie et anticonvulsivant
- douleur musculaire, fatigue, trophicité peau,
- ET sujets ostéoporotiques (traitement antiOP) ou suspect d'OP

Kennel KA. Mayo Clin Proc. 2010

DA. Hanley. CMAJ 2010

H Bischoff-Ferrari, Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2009

Correction hypovitaminose D recommandations bon usage

MOYENS

- Sources alimentaires: non suffisantes, presque impossible

	Ration quotidienne nécessaire pour couvrir les besoins	Ration hebdomadaire nécessaire pour couvrir les besoins
Huile de foie de morue	1.5 cuillère à café	10.5 cuillères à café
Girolles	12 portions de 60 g	84 portions de 60 g
Hareng au vinaigre	2 portions de 60 g	14 portions de 60 g
Sardines à l'huile	20 sardines	140 sardines
Œuf dur	22 œufs moyens	154 œufs moyens
Foie de veau	50 tranches de 100 g	350 tranches de 100 g
Beurre	5 plaquettes de 250 g	35 plaquettes de 250 g

Correction hypovitaminose D recommandations bon usage

MOYENS

- Exposition solaire : excellent moyen, insuffisant si insuffisance ou sujets à risque h'hypovitaminose D
- exposition quotidienne de 15 à 20 min, de 30% surface corporelle (bras ou jambe), si intensité lumineuse de rayonnement $> 18\text{mJ/cm}^2$, cad de Juin à Octobre , et entre 10 à 15h

Correction hypovitaminose D

Moyens

	Spécialité contenant de la vit D2 et concentration	Spécialité contenant de la vit D3 et concentration
Association de calcium et de vitamine D	Frubiose vitamine D: 1000 ou 5000 UI/amp	Cacit vit D3 : 880 ou 440 UI de D3/sachet ou cp Calcidose vitD: 4 mg/sachet Calcifix vitD3 : 400 ou 800 UI de D3/cp Ideos : 400 UI/cp Orocal vitamine D3 : 200 UI de D3/cp Sandoz Ca-D : 400 UI/sachet
Médicament à base de vitamine D uniquement	Stérogyl 15H 600 000 : 600 000 UI/amp	Uvedose : 100 000 UI/amp Zyma D: 10 000 UI/ml ou 80 000 ou 200 000 UI/amp

Privilégier toujours Vit D3 / vit D2
Prise quotidienne > mensuelle >> annuelle

Prévention carence en vitD

recommandation bon usage

- **Prévention carence en vitD**
- Sujets sains avec risque faible d'hypovitD
 - Age inf 50 ans , sans OP ou condition affectant l'absorption ou l'action vit D
 - supplementation (10–25 µg [400–1000 IU]/ jour) est recommandée
 - Sterogyl 15 tous les ans si FDR d'hypovit D (défaut exposition solaire, obèse..)
 - Pas dosage systématique ni de monitoring par dosage vit D (level 5 evidence, grade D).

Kennel KA. Mayo Clin Proc. 2010

DA. Hanley. CMAJ 2010

H Bischoff-Ferrari, Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2009

Prévention carence en vitD

- **Sujets à risque élevée d'hypovitD**
- Adults agès plus de 50 ans et FDR d'hypovitaminose D
- Supplementation avec au minimum 20–25 µg (800–1000 IU)/ jour est recommandée.
- Pour atteindre statut optimal D (> 75 nmol/L) : besoin dose sup à 25 µg (1000 IU) jour .
- Possible recours sans risque doses sup à 50 µg (2000 IU)

Kennel KA. Mayo Clin Proc. 2010

DA. Hanley. CMAJ 2010

H Bischoff-Ferrari, Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2009

Prévention carence en vitD

- **Sujets à risque élevée d'hypovitD**
- 1 amp uvédose 100000UI tous 3mois ou 1 amp sterogyl
15 tous 6 mois
- Nécessité dosage annuel ou biannuel
- Pas de monotoring pour dose jusqu'à 2000 IU

Kennel KA. Mayo Clin Proc. 2010

DA. Hanley. CMAJ 2010

*H Bischoff-Ferrari, Best Practice & Research Clinical
Rheumatology 2009*

Traitement carence simple / insuffisance en vit D

Insuffisance en vitamine D (10- 30ng/ml) ou 75 à 25
nmol/l

- **Si pas hypophosphorémie**

- 1amp uvédose 100000U, à renouveler à 1mois
puis à 3 mois
- stérogyl 600000 U à renouveler à 1 mois puis à 3
mois
- Stérogyl gouttes: 2000U-4000UI journalière
- puis retour au schéma prévention

*Kennel KA. Mayo Clin Proc. 2010
H Bischoff-Ferrari, Best Practice & Research Clinical
Rheumatology 2009
C Douillard CERM 2009*

Traitement carence simple / insuffisance en vit D

Insuffisance en vitamine D (10- 30ng/ml) ou 75 à 25
nmol/l

- **Si hypophosphorémie**

- 1amp uvédose 100000U /mois jusqu'à normalisation phosphorémie
- stérogyl 600000 U /mois jusqu'à normalisation phosphorémie
- Stérogyl gouttes: 2000U-4000UI journalière jusqu'à normalisation phosphorémie
- puis retour au schéma prévention

*Kennel KA. Mayo Clin Proc. 2010
H Bischoff-Ferrari, Best Practice & Research Clinical
Rheumatology 2009
C Douillard CERM 2009*

Traitement carence simple / insuffisance en vit D

Carence en vitamine D ($< 10\text{ng/ml}$) ou $< 25\text{ nmol/l}$

- **Si hypophosphorémie**

- 2 amp uvédose 100000U /mois pendant 2 mois puis 1 amp/ mois si persistannce hypophosphoremie et jusqu'à normalisation phosphorémie
- stérogyl 600000UI/mois jusqu'à normalisation phosphorémie
- Stérogyl gouttes: $2000\text{U}- 4000\text{UI}$ journalière jusqu'à normalisation phosphorémie
- puis retour au schéma prévention

*Kennel KA. Mayo Clin Proc. 2010
H Bischoff-Ferrari, Best Practice & Research Clinical
Rheumatology 2009
C Douillard CERM 2009*

Monitoring par 25 vit D sérique pour qui et quand?

- **Prévention** : sujets à risque élevée, dose sup à 2000UI vitD
- **Traitement** :
 - Surveillance entre mensuelle entre 1 et 3 mois puis tous 6-12 mois après début traitement
 - Ca, Ph, PAL, clairance créatinine, 25 vitD
- **Sujets OP sous traitement antiOP**: surveillance annuelle

Kennel KA. Mayo Clin Proc. 2010

DA. Hanley. CMAJ 2010

H Bischoff-Ferrari, Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2009

C Douillard CERM 2009

Conclusion

- **Rôle indéniable et évident vit D dans le métabolisme osseux et musculaire :**
 - nécessité prévention et de correction hypovitaminose
 - haute prévalence hypovitaminose, fréquence complications musculosqueletiques
 - plusieurs experts et sociétés savantes: statut vit D optimal et le traitement adéquat.

Conclusion

- **Effets extra osseux :**
 - il n'existe cependant pas suffisamment de données issus d'essais randomisés pour prouver qu'il s'agit de liens de causalité
 - la vit D n'est donc pas actuellement à considérer comme un moyen thérapeutique dans ces affections.