

Insuffisance en vitamine D : Situation clinique fréquente, de diagnostic facile, mais comment la traiter ?

The vitamin D insufficiency : An usual clinic case with easy diagnosis, but how to treat it?

Fatima Ezzahra Abourazzak, Taoufik Harzy

Service de Rhumatologie, CHU Hassan II, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Fès - Maroc

Rev Mar Rhum 2012; 21: 16-20

Résumé

La vitamine D a des effets prouvés à la fois osseux et extra-osseux. Son dosage est de plus en plus réalisé en pratique courante vu la forte prévalence de l'insuffisance vitaminique surtout dans notre pays. Cette insuffisance expose à une fragilité osseuse et musculaire bien démontrée, et serait liée à certaines pathologies extra-osseuses. Son dosage reste nécessaire avant tout traitement dans le but d'adapter la supplémentation. Le traitement est actuellement bien codifié. Il comprend un traitement d'attaque qui vise à ramener le taux de vitamine D dans les valeurs recommandées, suivi d'un traitement d'entretien visant à entretenir cette valeur recommandée. Le cholécalf est préféré à l'ergocalciférol (la vitamine D2)..

Mots clés : Vitamine D;insuffisance;traitement

Abstract

The vitamin D has many osseous and extra osseous proven effects. Its dosage is furthermore realized in practice because of the strong prevalence of the vitamin insufficiency, especially in our country. This insufficiency exposes to bone and muscular fragility, and could have a relation with many extra bone pathologies. Its dosage remains essential before any treatment in order to adapt the supplementation. The treatment is actually well codified. Its target is to bring the amount of vitamin D in the normal values, followed by a maintenance regimen in order to keep this recommended value. The cholecalciferol(vitamin D3) increases serum 25OH vitamin D more efficiently than does ergocalciferol (vitamin D2). For this reason, we suggest supplementation with cholecalciferol rather than ergocalciferol when possible.

Key words : Vitamin D;insufficiency;treatment.

Le statut vitaminique D est important à évaluer. La vitamine D joue un rôle majeur dans le métabolisme phospho-calcique, dans la prévention des chutes par le biais du VDR (vitamin D Receptor) présent sur les myocytes, et possède également des effets extra-osseux (immunitaires, cardiovasculaires...).

Une insuffisance en cette vitamine est donc délétère et expose à plusieurs effets indésirables osseux et extra-osseux. Un traitement adéquat s'impose chez tout malade pour corriger ce déficit évitant ainsi certaines conséquences pouvant altérer gravement la qualité de vie des patients.

QUELLE FRÉQUENCE ?

Dans le NHANES National Health and Nutrition Examination Survey 2000-2004 aux États-Unis, plus de 30% des participants âgés de 12 ans et plus ont des taux de 25OH vitamine D inférieurs à 20 ng/ml (50 nmol/l) [1]. Une étude française a montré que les deux tiers des

femmes d'âge moyen ont un taux inférieur à 30 ng/ml [2]. Au Maroc, malgré qu'il soit un pays ensoleillé, l'insuffisance en vitamine D touche 91% des femmes marocaines [3]. Ceci s'expliquerait essentiellement par le style vestimentaire traditionnel marocain.

La prévalence augmente avec l'âge. Ceci est dû à une diminution de la production cutanée de la vitamine D, mais aussi aux faibles apports alimentaires. En effet, approximativement la moitié des femmes âgées consomment moins de 137 UI/jour de vitamine D, et à peu près le quart moins de 65 UI/jour [4].

Cette prévalence augmente également chez les sujets de peau noire, avec un indice de masse corporelle (IMC) élevé, au cours de la grossesse, en hiver, et est influencée également par la latitude [5-7].

Insuffisance en vitamine D : Situation clinique fréquente, de diagnostic facile, mais comment la traiter ?

A QUELS RISQUES EXPOSE-T-ELLE ?

- Hypocalcémie : La vitamine D joue un rôle majeur dans la régulation du métabolisme phospho-calcique et dans l'homéostasie calcique, et ce en intervenant sur trois organes cibles : l'intestin, le rein, et les parathyroïdes. La vitamine D maintient ainsi des taux physiologiques de calcium en augmentant l'absorption intestinale du calcium, et en agissant directement sur l'os via le VDR présent sur les ostéoblastes activant ainsi l'ostéoclastogenèse avec libération du calcium.
- Hyperparathyroïdie secondaire : Les parathyroïdes réagissent face à une hypovitaminose D en augmentant la synthèse de la PTH activant ainsi la mobilisation du calcium du squelette. C'est l'hyperparathyroïdie secondaire. Cette activation parathyroïdienne est supprimée à partir de valeurs de 25OH vitamine D supérieures à 20 ng/ml (50 nmol/ml) [8].
- Chutes exposant aux fractures : Grâce à son récepteur VDR présent sur les myocytes, la 1,25(OH)₂ vitamine D augmente la surface des fibres musculaires et la disponibilité du calcium cytosolique [9].
- Ostéoporose : l'insuffisance en vitamine D est génératrice d'ostéoporose essentiellement par l'intermédiaire de la réaction parathyroïdienne qui s'en suit [9]. Des données suggèrent un rôle propre de l'insuffisance ou carence en vitamine D dans la physiopathologie de l'ostéoporose [10].
- Pathologies dysimmunitaires [11] : La vitamine D est un puissant immunomodulateur avec possibilité de contrôle du système immunitaire et de l'auto-immunité. Les lymphocytes, macrophages, et les cellules dendritiques expriment le VDR.
- Morbi-mortalité cardio-vasculaire notamment l'HTA [12,13].
- Incidence élevée de cancers (sein, côlon) [14].
- Infections [15].

COMMENT EFFECTUER LE DOSAGE DE LA VITAMINE D ?

Il faut doser la 25OH vitamine D qui représente la forme de réserve, et non pas la 1,25(OH)₂ vitamine D qui représente la forme active. Le dosage de cette dernière peut être proposé dans des situations particulières.

Il faut spécifier sur l'ordonnance : Dosage de la 25OH Vitamine D (D2 +D3) pour éviter de fausses hypovitaminoses.

C'est un dosage facile, et disponible dans de nombreux laboratoires. Le dosage s'effectue sur le sérum.

La vitamine D, étant stable du fait de sa liaison avec la vitaminD-Binding-Protein, les précautions de conservation sont inutiles. Ainsi, si le prélèvement est fait dans la journée, l'échantillon décanté peut rester à température ambiante. Si le dosage est effectué un autre jour, il est conseillé de conserver l'échantillon décanté à -20°C.

Les techniques de dosage se font soit par chromatographie HPLC ou par spectrométrie de masse, soit par un immunodosage par la technique ELISA qui peut être adaptée sur des automates « ouverts » d'immunoenzymologie [16]. Cette technique ELISA expose à des problèmes de surestimation des valeurs de vitamine D. Il est conseillé que les utilisateurs de la technique ELISA évitent son automatisation tant que ce problème n'est pas élucidé.

CHEZ QUI L'EFFECTUER ?

Dans le but d'adapter et de suivre la supplémentation, il est nécessaire d'effectuer le dosage de la vitamine D avant de démarrer tout traitement chez les sujets ayant [1,5-7] :

- Une exposition solaire nulle ou quasi-nulle (ne sortant pas, style vestimentaire couvrant, maladie contre-indiquant l'exposition solaire...).
- Des chutes à répétition non expliquées.
- Une ostéoporose avérée.
- Une maladie favorisant l'ostéoporose : Polyarthrite rhumatoïde, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, Cushing, malabsorption, ménopause précoce ou chirurgicale, aménorrhée prolongée plus de 6 mois, habitudes toxiques.
- Des médicaments inducteurs d'ostéoporose : corticothérapie de plus de trois mois, anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (barbituriques phénylhydantoïnes), héparine au long cours (plus de 3mois) y compris HBPM, les anti-aromatases, les analogues de la GnRH.
- Une pathologie chronique sévère : hépatopathies, néphropathies, BPCO, insuffisance cardiaque et/ou respiratoire, cancer, diabète, obésité, maladies auto-immunes.
- Et chez les femmes enceintes devant accoucher en hiver ou au printemps.

QUI TRAITER ?

Le GRIO (Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses) recommande de traiter [16] :

- Les sujets de plus de 65 ans sans dosage préalable indispensable de la vitamine D pour des raisons

d'économie de santé, surtout ceux décrits comme « à santé dépassée » avec une autonomie très réduite. Le dosage pourrait être nécessaire dans des situations particulières chez des patients dits à profil fragile (ex : chuteurs, myalgies, découverte d'une insuffisance rénale ou d'une hypocalcémie, corticothérapie envisagée...).

- Les sujets ayant une carence ou une insuffisance objectivée par un dosage vitaminique.

QUELLES SONT LES VALEURS RECOMMANDÉES ? OBJECTIF DU TRAITEMENT

Il n'y a pas à ce jour de consensus sur les valeurs recommandées. Elles sont établies selon les études en fonction d'un critère clinique (chute, fracture...) ou biologique (PTH augmentée, élévation des marqueurs du remodelage osseux...). Il semblerait que le seuil optimal évitant l'insuffisance est situé entre 30 et 44 ng/ml (75 et 110 nmol/l) [17]. Celui évitant les chutes chez les sujets âgés serait de 25 ng/ml [18]. Les valeurs présentées dans le tableau 1 sont celles recommandées par le GRIO et par une majorité d'experts [10, 16-17, 19-24].

Tableau 1 : Valeurs recommandées de vitamine D

	Taux de 25(OH)ng/ml	Vitamine D nmol/l
Carence vitaminique D	<10	<25
Insuffisance vitaminique D	10 à <30	25 à <75
Taux recommandés	30 à 70	25 à 175

COMMENT TRAITER ?

La vitamine D3 (cholécalférol) est préférée à la vitamine D2 (ergocalciférol). Cette préférence est liée à une meilleure correction du taux sérique de la 25OH vitamine D [25-28]. Elle n'est malheureusement pas disponible au Maroc. L'utilisation de fortes doses de vitamine D (600000 UI de D2 ou 500000 UI de D3) n'est pas recommandée. Dans une étude contrôlée randomisée avec administration annuelle de 500 000 UI de vitamine D3, il a été observé paradoxalement une forte prévalence de chutes et de fractures chez les femmes âgées [29]. Il est recommandé que la prise se fasse au milieu du repas [30]. Pour toute supplémentation orale (en dehors de toute malabsorption) de 100 UI de vitaminé D3, le taux sérique de 25OHvitD augmente approximativement de 0,7 à 1 ng/ml (1,75 à 2,5 nmol/l) [31].

Le GRIO a établi récemment des recommandations sur le traitement de l'hypovitaminose D. Elles rejoignent celles de l'International Osteoporosis Foundation et de l'Endocrine Society [16, 10, 32]. En cas d'insuffisance ou de carence vitaminique D, il faut prescrire un traitement d'attaque

qui permettra de ramener le taux de 25 OH vitamine D au dessus de la valeur cible de 30 ng/ml. Un traitement d'entretien sera entrepris par la suite pour maintenir le taux de la vitamine D dans les valeurs recommandées.

1. Traitement d'attaque

- Si carence en 25OH vitamine D <10 ng/ml (<25 nmol/l) : quatre prises de 100.000 UI espacées de 15 jours.
- Si insuffisance en 25OH vitamine D entre 10 et 20 ng/ml (25 à 50 nmol/l) : Trois prises de 100.000 UI espacées de 15 jours.
- Si insuffisance en 25OH vitamine D entre 20 et 30 ng/ml (50 à 75 nmol/l) : Deux prises de 100.000 UI espacées de 15 jours.
- Les fortes posologies annuelles ou semestrielles (600 000 UI) ne sont pas recommandées.

Le tableau 2 représente quelques formes de vitamine D3 utilisées dans le traitement d'attaque.

Tableau 2 : Quelques présentations de la vitamine D3

Structure	Nom commercial	Présentation	Voie d'administration	Dosage	Prix
Vitamine D3 (Cholécalférol)	Vitamine D3 Bon	Ampoule	Per os	200 000 UI	1,94€
	Uvédose	Ampoule	IM	100 000 UI	1,80€

2. Traitement d'entretien (Tableau 3)

La posologie se discute au cas par cas en tenant compte des facteurs personnels et environnementaux.

- 800 à 1000 UI/jour.
- 5600 à 7000 UI/semaine.
- 100 000 UI/ 3mois.
- La preuve d'équivalence entre ces différentes prises, journalières ou espacées, est loin d'être formellement établie en raison du métabolisme de cette vitamine (la demi-vie du métabolite 25OH vitamine D étant de 1 mois).

Tableau 3 : Exemples de présentations de calcium combiné ou non à la vitamine D

Nom commercial	DCI	Présentation	Dosage	Prix
Cacit®	Carbonate de calcium + cholécalférol	Boite de 20 cp	500 mg/cp	42,50 DH
		Boite de 10 cp	1000 mg/cp 1000 mg/880 UI	42,50 DH 161,60 DH
Calcium Sandoz®	Gluconolactate de calcium + carbonate de calcium	Comprimé	500 mg/cp	45,20 DH
Calcifix D3®	Carbonate de calcium + Cholécalférol	Comprimé	500 mg de Ca/cp + 400 UI de cholécalférol/cp	42,20 DH
Sandocal®	Gluconate de calcium + carbonate de calcium	Sachets	500 mg/sachet	27,20 DH (boîte de 10) 78 DH (boîte de 30)

Insuffisance en vitamine D : Situation clinique fréquente, de diagnostic facile, mais comment la traiter ?

- La supplémentation calcique est de l'ordre de 1000 mg/j pour les sujets de moins de 70 ans, et de 1200 mg/j pour les sujets de plus de 70 ans et chez les femmes à partir de 51 ans.

3. Traitement non pharmacologique

- Exposition solaire : Deux schémas sont proposés :
 - 5 à 10 minutes, tous les jours, bras et jambes exposés entre 10h et 15h au printemps, été et automne [9].
 - 10 minutes, trois fois par semaine, tête et bras exposés [3].
 Signalons par ailleurs que la production cutanée de la vitamine D diminue avec l'âge, et chez les sujets à peau pigmentée, nécessitant une exposition plus prolongée. L'utilisation d'écrans solaires et l'exposition derrière une vitre la rendent inefficace.
- Alimentation riche en Calcium et en vitamine D (Tableau 4).

Tableau 4 : Aliments riches en vitamine D.

Aliments	Portion	UI	mg
Huile de foie de Morue	1 c. à soupe	1360	34
Saumon cuit	100 g	360	9
Maquereau cuit	100 g	345	8,63
Sardines en conserve dans l'huile	100 g	270	6,75
Anguille cuite	100 g	200	5
Lait écrémé ou non (enrichi en vit D)	250 ml	98	2,5
Margarine (enrichie en vit D)	1 c. à soupe	60	1,5
Foie de bœuf cuit	100 g	30	0,75
Œuf entier (la vitamine D est dans le jaune)	1	25	0,625

QUELS SONT LES RISQUES DU TRAITEMENT ?

- L'hypercalciurie et l'hypercalcémie peuvent être observées quand le taux de vitamine D est aux alentours de 88 ng/ml (220 nmol/l). Ce n'est qu'autour de 250 ng/ml qu'on a un risque élevé d'hypercalcémie avec des conséquences cliniques. L'institut de Médecine définit la « Safe Upper Limit » pour la vitamine D à 4000 UI/j [33].
- Il faut toujours rechercher la prise de complexes vitaminiques qui peuvent contenir la vitamine D avant toute prescription de celle-ci.
- Il faut rester cependant vigilants, et surveiller la calciurie chez les sujets connus comme étant hypercalciuriques, lithiasiques, ou porteurs de granulomatoses.

COMMENT S'ASSURER DE L'EFFICACITÉ DU TRAITEMENT ?

Il est recommandé de doser la 25OH vitamine D trois mois environ après la fin du traitement d'attaque et juste avant la prise suivante s'il s'agit de prises espacées. Ce dosage aidera à déterminer la posologie du traitement d'entretien, sa fréquence et les modalités d'administration.

SITUATIONS PARTICULIÈRES

1. Hyperparathyroïdie primitive

- Cette situation n'est pas une contre-indication au traitement mais plutôt une précaution d'emploi.
- L'insuffisance en vitamine D risque d'aggraver l'hyperparathyroïdie primitive.
- Il est recommandé de traiter une hypovitaminose D < 20 ng/ml avec une calcémie inférieure à 3 mmol/l [16].

2. Insuffisance rénale

- Il est recommandé de doser la 25OH vitamine D et de corriger une insuffisance inférieure à 30 ng/ml même chez les patients dialysés [34].
- Les dérivés 1 alpha hydroxylés sont prescrits en deuxième intention (1 alpha ou 1,25(OH)₂ vitamine D).

RÉFÉRENCES

1. Yetley EA. Assessing the vitamine D status of the US population. Am J Nutr 2008; 88:558S.
2. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. Osteoporos Int 1997;7:439-43.
3. Allali F, El Aichaoui S, Khazani H, et al. High prevalence of hypovitaminosis D in Morocco: relationship to lifestyle, physical performance, bone markers, and bone mineral density. Semin Arthritis Rheum 2009;38(6):444-51.
4. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases capacity of human skin to produce vitamin D3. J Clin Invest 1985;76:1536.
5. Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 compared with 2000-2004. Am J Clin Nutr 2008;88:1519.
6. Van Der Meer IM, Karamali NS, Boeke AJ, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant non-western women in The Hague, Netherlands. Am J Clin Nutr 2006;84:350.
7. Yu CK, Sykes L, Sethi M et al. Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy. Clin Endocrinol (Oxf) 2009;70:685.
8. Durazo-Arvisu RA, Dawson-Hughes B, Sempos CT, et al. Three-phase model harmonizes estimates of the maximal suppression of

- parathyroid hormone by 25-hydroxyvitamin D in persons 65 years of age and older. *J Nutr* 2010;140:595.
9. Briot K, Audran M, Cortet B, et al. Vitamine D : effets osseux et extra-osseux ; recommandations de bon usage. *Presse Med* 2009;38:43-54.
 10. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, et al. IOF position statement: vitamine D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010;21:1151-4.
 11. El Maghraoui A. L'ostéoporose. Rabat : 7^e et 8^e communication, 2010 : 47-54.
 12. Giovannucci E, Liu Y, Hollis B, et al. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men. *Arch Intern Med* 2008;168:1174-80.
 13. Pilz S, Marz W, Wellnitz B, et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3927-35.
 14. Garland CF, Comstock GM, Garland FC, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight-year prospective study. *Lancet* 1989;18:1176-8.
 15. Liu PT, Strenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311:1770-3.
 16. Benhamou CL, Souberbielle JC, Cortet B, et al. La vitamine D chez l'adulte : Recommandations du GRIO. *Presse Med* 2011 ; 40 :673-82.
 17. Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, et al. Benefit risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int* 2010;21:1121-32.
 18. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:B3692.
 19. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
 20. Souberbielle JC, Prié D, Courbebaisse M, et al. Update on vitamin D and evaluation of vitamin D repletion status. *Ann Endocrinol* 2008;69:501-10.
 21. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF et al. Estimates of Optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713-716.
 22. Adams J, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:471-78.
 23. Yendt E, Kovacs K, Jones G. Secondary hyperparathyroidism in primary osteoporosis and osteopenia: optimizing calcium and vitamin D intakes to levels recommended by expert panels may not be sufficient for correction. *Clin Endocrinol* 2008;69:855-63.
 24. Souberbielle JC, Body JJ, Lappe J, et al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev* 2010;9:709-715.
 25. Trang HM, Cole DE, Rubin LA, et al. Evidence that vitamin D3 increases serum 25 hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr* 1998;68:854.
 26. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol* 2004;89:5387.
 27. Romagnoli E, Mascia ML, Cipriani C, et al. Short and long-term variations in serum calcitropic hormones after a single very large dose of ergocalciferol (vitamin D2) or cholecalciferol (vitamin D3) in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3015.
 28. Binkley N, Gemar D, Engelke J, et al. Evaluation of ergocalciferol or cholecalciferol dosing, 1,600 IU daily or 50,000 IU monthly in older adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:981.
 29. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1815.
 30. Mulligan GA, Licata A. Taking vitamin D with the largest meal improves absorption and results in higher serum levels of 25-hydroxyvitamin D. *J Bone Miner Res* 2010;25:928-30.
 31. Vieth R. Critique of the considerations for establishing the tolerable upper intake level for vitamin D: critical need for revision upwards. *J Nutr* 2006;136:1117.
 32. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011.
 33. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25 hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999;69:842.
 34. KDIGO. Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of chronic kidney d-mineral bone disorder (CKD-M-1