

Carence en vitamine D de l'Adulte : quoi de neuf ?

CERM, 18 Septembre 2009

Dr Claire Douillard

1- Rappel métabolisme vitamine D

2- Nouvelles implications physiopathologiques

3- Étiologies et diagnostic des carences

4- Recommandations de bon usage

1- Rappel métabolisme vitamine D

Vitamine de la prévention et du traitement du rachitisme (jusqu'à la fin des années 60).

1919 : Huile de foie de morue guérit le rachitisme (Mellanby)

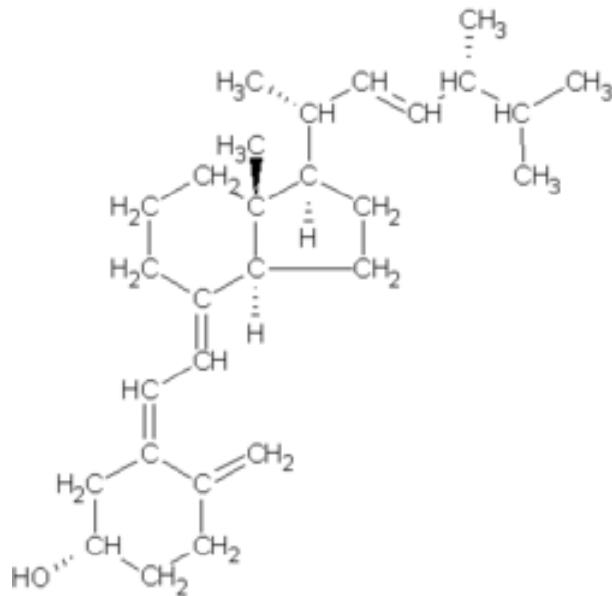
1921 : Extraction de la vitamine D (MacCullum)

1931 : Synthèse chimique de la vitamine D₂

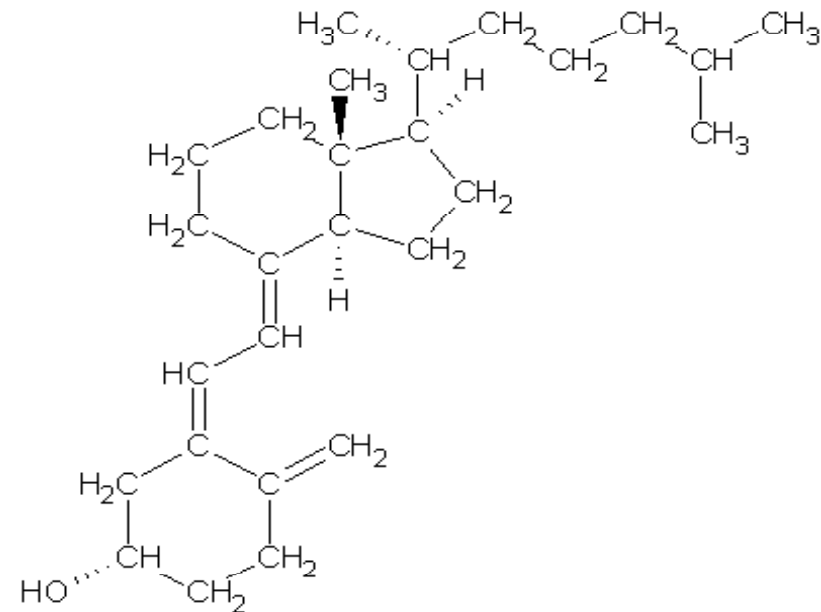
1936 : Synthèse chimique de la vitamine D₃

STRUCTURE

sécostéroïde = structure stéroïde avec un système triène à double liaison.
groupe OH sur le carbone 3 et le carbone 25
chaîne latérale attachée au carbone 17.



vitamine D₂ of ergocalciférol (C₂₈H₄₄O)
 Origine végétale

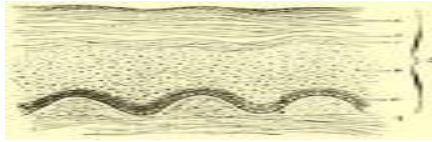


vitamine D₃ of cholécalciférol (C₂₇H₄₄O)
 Origine animale



80%

peau

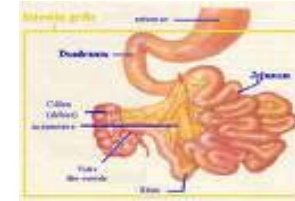


7 Dehydrocholestérol → Pro vitamin D3

↓
Vitamine D3 (cholécalficérol)

-assurée par une exposition quotidienne de 15-20', de 30 % de la surface corporelle (bras ou jambe), si intensité lumineuse de rayonnement > 18 mJ/cm², càd environ de Juin à octobre en Amérique et Europe du Nord, entre 10h à 15h.

20%



Vitamine D2 (ergocalcifiérol)
Vitamine D3 (cholécalficérol)

❑ **SOURCE EXOGENE : 20 %**

2 formes principales présentes dans l'alimentation



Origine végétale

VITAMINE D2

Ergocalciférol

Origine animale

VITAMINE D3

Cholécalciférol

UI/100g

Huile de foie de morue	5 000 – 25 000
Maquereau, Hareng, Saumon,	480 – 1600
Sardine, Thon	240 – 1000
Foie	8 – 40
Porc, veau	16 – 48
Boeuf, mouton	4 – 16
Jaune d'oeuf	200
beurre	32 – 80
fromage	10 – 40
lait.	0,4 - 4

TABLEAU I

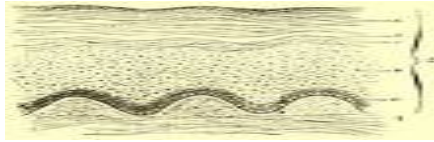
Apports en vitamine D par les aliments [110,111].

	Ration quotidienne nécessaire pour couvrir les besoins [110,111]	Ration hebdomadaire nécessaire pour couvrir les besoins [110,111]
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



80%

peau



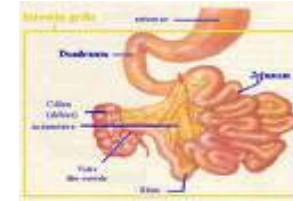
7 Dehydrocholestérol → Pro vitamin D3



Vitamine D3 (cholécalficérol)

Vitamine D2 (ergocalciférol)
Vitamine D3 (cholécalficérol)

20%



REGULATION :

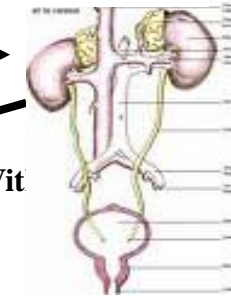
- PTH
- + - Hypophosphatémie
- Carences en calcium



2ème hydroxylation

1,25 OH₂ Vit D

1,25 OH₂ Vit
calcitriol



25 OH VitD
caldiol

1ère hydroxylation



1,25 OH₂ VitD

intestin

rein

Muscles

Fonctions endocrines

(cellules β îlots, cellules parathyroïdiennes...)

Modulations défenses immunitaires

(SEP, Diabète, PR, infection...)

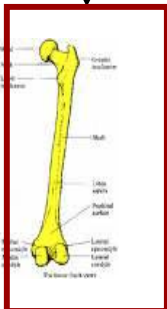
Prolifération et différenciation cellulaire

(cancer,...)

Risque cardiovasculaire, Risque mortalité

Absorption phosphocalcique

Homéostasie calcique



Mobilisation réserves

2- (**Nouvelles**) implications physiopathologiques

- Métabolisme **CALCIUM / PHOSPHORE** (Os, intestin)
- OS, MUSCLES : rôle établi de longue date

Renforcé par des études récentes randomisées

- Rôle dans des pathologies diverses et inattendues.

Études épidémiologiques

Récepteurs 1,25 (OH)₂ D « ubiquitaire »: cerveau, prostate, sein, côlon, cellules immunité...

Effets osseux

❑ **Métabolisme phosphocalcique** (minéralisation, PTH augmente si 25OHD < 30 ng/ml)

❑ **Vitamine D et densité osseuse**

N = 13 432, population NHANES III : relation entre concentrations élevées de 25OH D et densités osseuses plus hautes (au-delà 8 ng/ml)

Bischoff-Ferrari HA, Am J Med 2004.

❑ **Effet anti-fracturaire**

N = 986 femmes 75 ans, élévation risque fracture si 25OH D < 20 ng/ml.

Gerdhem P. Osteoporos int 2005

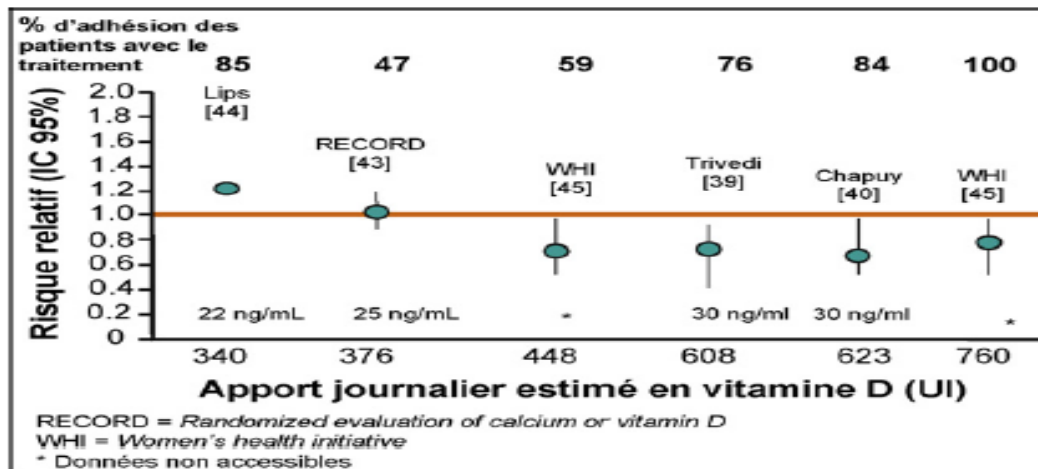


FIGURE 2

Vitamine D et réduction du risque de fractures non vertébrales (adapté d'après Bischoff-Ferrari HA et al. |

Effets musculaires

□ N = 4100 patients > 60 ans population NHANES III :
Diminution fonction musculaire si 25OHD < 40 ng/ml

□ N = 1237 patientes (méta analyse) : vitamine D diminue de 22 % le risque de chute

Bischoff-Ferrari HA. J Clin Nutr 2004

□ N = 124 patients

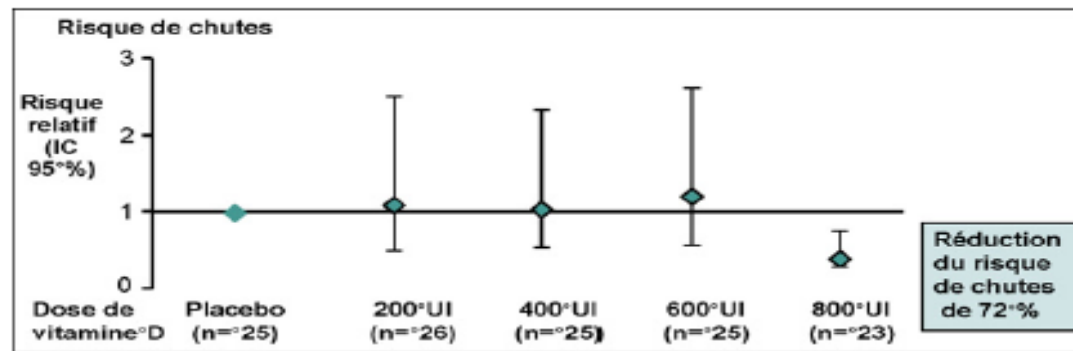


FIGURE 3

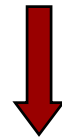
Vitamine D et réduction du risque de chutes : influence de la dose ; étude de 5°mois chez 124 patients institutionnalisés

Broe KE. J Am Geriatr Soc 2007

Carence Vitamine D

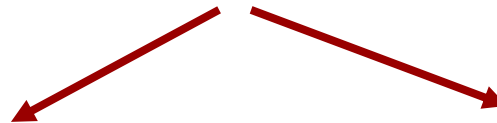


Faiblesse musculaire, douleurs musculaires, fatigue...



BAISSE DE LA MINERALISATION

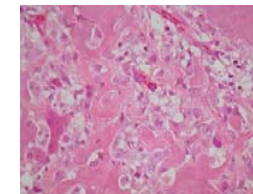
Une diminution des concentrations en calcium et/ou phosphates dans l'environnement des chondrocytes et des ostéoblastes présents dans la matrice squelettique en formation engendre une baisse du produit phosphocalcique, d'où un trouble de la minéralisation.



Rachistisme
(enfant)



Ostéomalacie
(adulte)



Effets extra squelettiques

Cancer

La 1,25 contrôle l'expression de > 200 gènes,

Ex : prolifération cellules saines ou cancéreuses, différenciation, apoptose, angiogénèse.

Études observationnelles et épidémiologiques :

lien entre concentration élevée de 25OHD et réduction du risque de tout type de cancer (sauf mélanome)

Colorectal

Sein

Rectum

Ovaire

Vessie

Oesophage

Rein

Poumon

Pancréas

Myélome

Lymphome

Méta analyse récente :

25OHD > 33 ng/ml : réduction 50% risque cancer colorectal

25OHD > 52 ng/ml : réduction 50% risque cancer sein.

Effets extra squelettiques

Effet immunomodulateur de la vitamine D

SEP (Nurses' Health study II, n = 95 310/10 ans : apport 400 UI D : diminution de SEP de 41%) Munger KL, Neurology, 2004.

Diabète type 1 (n = 10366 enfants, 2000 UI/j 1ère année de vie, suivi 30 ans : réduction risque de 80%)

Diabète de type 2 et syndrome métabolique (associés à l'hypovitaminose D)

Autres maladies inflammatoires (hypovitaminose D associée aux poussées de PR)

Effets antiinfectieux (2000 UI/j réduit affections respiratoires, carence et caractère saisonnier des infections grippales).

Effets extra squelettiques

Vitamine D et risque cardiovasculaire

Lien significatif entre concentration basse 25OHD et élévation TA
Hypovitaminose D associée à une augmentation du risque cardiovasculaire

Hsia J. Circulation, 2007.

Vitamine D et risque de mortalité

N = 57 311 (méta analyse) apport entre 300 et 2000 UI/j : associé à diminution risque mortalité.

Autier P. Arch Intern Med, 2007

3- Étiologies et diagnostic des carences

Prévalence insuffisance et carence en vitamine D

- ❑ 78% femmes de 50 ans (SU.VI.MAX)
- ❑ 50 à 60% femmes ostéoporotiques (Lips P. J Intern Med, 2006)
- ❑ 97% des patientes hospitalisées pour fractures ostéoporotiques
- ❑ Sujet en mauvais état de santé (Thomas MK. N Engl J Med, 1998)
- ❑ A tous les âges (Gordon CM. Arch Pediatr Adolesc Med, 2004)
- ❑ Femmes enceintes et leurs enfants à la naissance (Bodnar LM. J Nutr, 2007)

1 UI = 25 ng de vitamine D

1 000 UI = 0,025 mg

40 000 UI = 1 mg

BESOINS

Adulte : 800 UI/J (+ 1g de calcium)

Sujet âgé : 1 000 UI/J (+1,2g de calcium)

Grossesse ou allaitement : 1 000 UI/J (+1,2g de calcium)

Enfant :

Nourrisson : 800 UI/J

1 à 3 ans : 1 000 UI/J si exposition normale

1 500 UI/J si exposition faible

2 000 à 2 500 UI/J si enfant pigmenté

4 à 12 ans : 800 UI/j

13 à 19 ans : 1000 UI/j

Étiologies des carences

NUTRITIONNELLES et ENVIRONNEMENTALES

- ❖ défaut d'ensoleillement (surtout si peau pigmentée, voilée)
- ❖ affections dermatologiques (réduisant la surface de peau saine accessible UV)
- ❖ âge (baisse capacité de synthèse cutanée)
- ❖ défaut d'apport oral
- ❖ régimes pauvres en calcium ou comportant des composés bloquant l'absorption intestinale (phytates...)
La carence calcique qui en résulte augmente la production de 1,25-(OH)₂D par le rein, d'où un épuisement plus rapide des réserves
- ❖ croissance et la minéralisation du squelette, car besoins en calcium et production de 1,25-(OH)₂D augmentés (3 derniers mois de vie *in utero*, deux premières années et adolescence).

ACQUISES

- ❖ affections hépatodigestives (malabsorption des graisses, défaut d'hydroxylation hépatique, traitement anticonvulsivant (accélération catabolisme vitamine D...))
- ❖ insuffisance rénale
- ❖ tubulopathie avec perte de phosphates
- ❖ ...

GENETIQUES

- ❖ défaut de production de la 1,25 OH vitamine D (rachitisme pseudo-carenciel de type I)
- ❖ résistance à la 1,25 (OH)₂ D (rachitisme pseudo-carenciel de type II par mutation/délétion récepteur VDR)
- ❖ tubulopathies héréditaires avec perte urinaire de phosphates (lié à l'X (PHEX)) ou AD (FGF-23).

Biologie

1- baisse 25OH D (30-80 ng/ml ou 75 - 200 nmol/l)

Insuffisance : <30 ng/ml (75 nmol/l)

Carence : < 10 ng/ml (25 nmol/l)

Puis, plus tardivement

2- Hypocalcémie, hypophosphorémie

Et aussi :

Élévation phosphatases alcalines

Élévation taux de PTH

NB : pas d'indication de dosage 1,25 (OH)₂ D sauf si suspicion rachitisme Vitamine D dépendant.

Chez qui la doser ?

sujet à risque de carence :

- ❖ défaut d'ensoleillement (surtout si peau pigmentée, voilée)
- ❖ affections dermatologiques (réduisant la surface de peau saine accessible UV)
- ❖ défaut d'apport oral
- ❖ régimes pauvres en calcium , riches en thé...
- ❖ affections digestives entraînant une malabsorption de vitamine D
- ❖ ostéoporose
- ❖ douleur musculaire, fatigue, trophicité peau, altération cheveux, faiblesse musculaire...

**Et les sujets ostéoporotiques ou suspect d'ostéoporose
(pour associer au traitement d'ostéoporose de la vitamine D)**

4- Recommandations de bon usage

Comment traiter ?

La vitamine D $+$ Le calcium

VITAMINE D

Prévention Carence simple

Hépatopathies
Traitement anticonvulsivant
Corticothérapie

Insuffisance rénale
Hypoparathyroïdie
Pseudohypoparathyroïdie

Rachitisme
Ostéomalacie
Vitaminorésistant
hypoparathyroïdie



Vitamine D
naturelle

Vitamine D3 hydroxylée
en C25= 25OHD3
calcifédiol

Vitamine D3 hydroxylée
en C1 : 1 alpha OH D3
Alfacalcidol

Vitamine D3 dihydroxylée :
1,25 (OH)² D3
Calcitriol

▪ **D2 (ergocalciférol)**

STEROXYL15A (600000UI/1.5 ml buv)
Stérogyl 15H (600000UI/1.5 ml IM)
Stérogyl 2MUI/100ml buv gte (Fl/20ml)
Uvestérol D 1500 UI/ml buv (Fl/20ml)

DEDROGYL
15mg/100 ml buv (Fl/10ml)

UN ALFA
0.25, 0.50 µg (caps)
Un alfa inj
Un alfa 0.1µg/gte buv
(Fl/10ml)

ROCALTROL 0,25 µg caps

▪ **D3 (colécalciférol)**

UVEDOSE (100000 UI/amp 2ml, buv)
Vitamine D3 BON (200000 UI/amp1ml, IM (malabsorption))
Zymad 10MUI/ml buv (Fl/10ml)
Zymad 200000 UI/amp 2 ml buv
Zymad 80000 UI/amp 2ml buv

Couvrir les besoins en Calcium : indispensable !

BESOINS (mg/jour)	SOURCES (mg/100g)	300 mg de calcium =
Adulte : 800	Lait : 125	250 ml lait ou 2 yaourts
Grossesse : 1200	Yaourt : 125	
Allaitement : 1200	Fromage blanc : 130	300 g fromage blanc
Croissance :	Camembert : 180	
0-1 an : 350 – 450	Gruyère : 1000	60g fromage à pâte molle (camembert, chèvre, brie, brebis...)
1 – 3 ans : 800	Oeuf : 150	
10 – 19 ans : 1200	PDT : 15	30g fromage à pâte dure (gruyère, comté...)
Ménopause : 1500		
Sujet âgé : 1500		

Eviter les excès de protéines, de café, de thé, de sodium, qui négative le bilan calcique.

Composition des principales eaux minérales (en mg / l)					
	Présentation	Composition	Ca++	Mg++	Na++
Volvic	Plate	Faiblement minéralisée, Bicarbonatée neutre	9,9	6	9,4
Evian	Plate	Faiblement minéralisée, Bicarbonatée neutre	78	24	5
Vittel	Plate	Sulfatée calcique ++ et magnésienne	202	36	4
Contrex	Plate	Sulfatée calcique +++ et magnésienne+	486	84	9
Hépar	Plate	Sulfatée calcique +++ et magnésienne++	555	110	14
Perrier	Gazeuse	Faiblement minéralisée	147	3	9
Salvetat	Gazeuse	Calcique bicarbonaté	253	11	7
Badoit	Gazeuse	Calcique et magnésienne, Bicarbonatée sodique	190	85	150
Quezac	Gazeuse	Calcique et magnésienne, Bicarbonatée sodique	241	95	255
Courmayeur	Plate	Sulfatée calcique et magésienne	533	66	1

La VITAMINE D

Prévention Carence simple

Hépatopathies
Traitement anticonvulsivant
Corticothérapie

Insuffisance rénale
Hypoparathyroïdie
Pseudohypoparathyroïdie

Rachitisme
Ostéomalacie
Vitaminorésistant
hypoparathyroïdie



Vitamine D
naturelle

Vitamine D3 hydroxylée
en C25= 25OHD3
calcifédiol

Vitamine D3 hydroxylée
en C1 : 1 alpha OH D3
Alfacalcidol

Vitamine D3 dihydroxylée :
1,25 (OH)2 D3
Calcitriol

▪ **D2 (ergocalciférol)**

STEROXYL15A (600000UI/1.5 ml buv)
Stérogyl 15H (600000UI/1.5 ml IM)
Stérogyl 2MUI/100ml buv gte (F1/20ml)
Uvestérol D 1500 UI/ml buv (F1/20ml)

DEDROGYL
15mg/100 ml buv (F1/10ml)

UN ALFA
0.25, 0.50 µg (caps)
Un alfa inj
Un alfa 0.1µg/gte buv
(F1/10ml)

ROCALTROL 0,25 µg caps

▪ **D3 (colécalciférol)**

UVEDOSE (100000 UI/amp 2ml, buv)
Vitamine D3 BON (200000 UI/amp1ml, IM (malabsorption))
Zymad 10MUI/ml buv (F1/10ml)
Zymad 200000 UI/amp 2 ml buv
Zymad 80000 UI/amp 2ml buv

Cacit vitamine D3
Calcidose
Calciforte
Calciprat
Calcium vitamine D3
Orocal Vitamine D3
Osseans vitamine D3

Vitamine D3 naturelle (colécalciférol) + calcium

500 mg/400UI ou 1000 mg/800 UI

❑ Prévention « carence simple »

(sans nécessité d'un dosage préalable)

1 UI = 25 ng de vitamine D

1 000 UI = 0,025 mg

40 000 UI = 1 mg

Sujets âgés > 70 ans et sujets à risque de carence :

❖ 1 ampoule Uvédose 100 000 UI tous les 3 mois.

Ou

❖ 800 UI/j par exemple sous forme associée : 1000 mg Ca/800 UI , 1/j

- pas de surveillance biologique indispensable.

Grossesse : au cours du 6ème mois.

❖ 1 ampoule Uvédose 100 000 UI

Enfant

- quotidienne jusqu'à 2ans puis hivernale jusqu'à 5 ans

❖ jusqu'à 2 ans : 10 à 12,5 µg/j (400 à 500 UI/j) si lait enrichi (le plus souvent) :

ou 2,5 mg trimestriel (= 100 000 UI = 1 ampoule Uvédose)

❖ jusqu'à 2 ans : 25 à 37,5 µg/j (1 000 à 1 500 UI/j) si allaitement ou lait non enrichi :

- jusqu'à 5 ans, pendant l'hiver : 1 ampoule Uvédose 100 000 UI à renouveler à 3 mois.

- pas de surveillance biologique.

Prévention carence par hépatopathie, anticonvulsivants...

DEDROGYL :

1 à 5 gouttes/j (1 gte = 5µg)

Surveillance :

Entre 1 et 3 mois puis 1/an : Calcémie, Calciurie (doit rester < 4mg/kg/j), cl créatinine.

❑ Traitement de la carence/insuffisance « simple »

1 UI = 25 ng de vitamine D
1 000 UI = 0,025 mg
40 000 UI = 1 mg

Carence en vitamine D : < 10 ng/ml

Insuffisance vitamine D : 10 à 30 ng/ml

Valeurs idéales : > 30 ng/ml (et sans dépasser la norme haute)

Insuffisance (10-30):

Si pas d'hypophosphorémie : 1 ampoule Uvédose 100 000 UI, à renouveler à 1 mois puis à 3 mois
(puis retour au schéma de prévention).

Si hypophosphorémie : 1 ampoule Uvédose 100 000 UI /mois jusqu'à normalisation de la phosphorémie
(puis retour au schéma prévention).

Surveillance :

Entre 1 et 3 mois puis 1/an : Calcémie, Phosphorémie, Calciurie (doit rester < 4mg/kg/j), cl créatinine
25 OH D à doser entre 6 et 12 mois après le début du traitement.

Carence (<10) :

2 ampoules Uvédose 100 000 UI / mois pendant 2 mois puis une ampoule /mois si persistance hypophosphorémie
et jusqu'à sa normalisation de la phosphorémie
(puis retour au schéma prévention).

Ou

1 ampoule de Stérogyl 15A à renouveler à 6 mois si taux 25 OHD encore bas (attention aux précautions d'emploi)

Surveillance :

Entre 1 et 3 mois puis 1/an : Calcémie, Phosphorémie, Calciurie (doit rester < 4mg/kg/j), cl créatinine
25 OH D à doser entre 6 et 12 mois après le début du traitement.

**Traitement de la carence par hépatopathie, traitement anticonvulsivant
Corticothérapie...**

DEDROGYL : 4 à 10 gouttes / jour (1 gte = 5µg)

Surveillance :

Entre 1 et 3 mois puis 1/an :

**Calcémie, Phosphorémie, Calciurie (doit rester < 4mg/kg/j), cl créatinine
25 OH D à doser entre 6 et 12 mois après le début du traitement.**

Traitement de l'ostéomalacie (adulte).

Uvestérol (D2), Zymad (D3), Dédrogyl (25 OH D)

1 UI = 25 ng de vitamine D

1 000 UI = 0,025 mg

40 000 UI = 1 mg

112,5 (4 500 UI/J) 3 mois minimum (= 405 000 UI en 3 mois)

ou

525 µg (21 000 UI/j) si hypocalcémie et/ou hypophosphorémie, jusqu'au retour aux normales et toujours associés à 1-1,5 g de calcium (puis retour au schéma prévention).

- **Surveillance : calcémie tous les mois, calciurie tous les 3 mois.**

- **Guérison : en 6 mois, habituellement obtenue pour une dose cumulative totale de 200 000 à 800 000 UI de vitamine D naturelle.**

La durée du traitement est définie en fonction de la sévérité initiale du tableau.

CONCLUSION

- Renforcement rôle vitamine D dans le métabolisme osseux et musculaires**
Effet anti-fracturaire, réduction risque de chute. Essais randomisés.

- Associations entre apport de vitamine D**
et réduction :
 - de la mortalité,
 - de certains cancers,
 - de maladies inflammatoires (diabète, SEP...)...

- Taux de 25 OH D : seul à évaluer la réserve.**