

Non-classical effects of vitamin D: Non-bone effects of vitamin D

Antoine-Guy Lopez, Veronique Kerlan, Rachel Desailloud

▶ **To cite this version:**

Antoine-Guy Lopez, Veronique Kerlan, Rachel Desailloud. Non-classical effects of vitamin D: Non-bone effects of vitamin D. Annales d'Endocrinologie, 2021, 82 (1), pp.43-51. 10.1016/j.ando.2020.12.002 . hal-03555790

HAL Id: hal-03555790

https://u-picardie.hal.science/hal-03555790

Submitted on 13 Feb 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Version of Record: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003426620313068
Manuscript_700d50a42cee1e3ec35f44dce1ef67dc

Titre: Effets non classiques de la vitamine D : la vitamine D en dehors de l'os

Auteurs:

Antoine-Guy Lopez[1*], Pr Véronique Kerlan[2,4], Pr Rachel Desailloud[3,4]

[1] Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, Rouen University Hospital, Rouen, France

[2] Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, Hôpital de la Cavale Blanche, Brest, France

[3] Department of Endocrinology, Diabetes and Nutrition, and PériTox, UMR-I 01 INERIS, University Picardie Jules Verne (UPJV), Amiens, France

[4] These authors jointly supervised this work

***Corresponding author:**

E-mail address: antoine-guy.lopez@chu-rouen.fr (A-G. Lopez)

Mots Clés :

Vitamine D, vitamine D3 (cholécalciférol), vitamine D2 (ergocalciférol), 25-hydroxy-vitamine D (25(OH)D), 1,25-dihydroxy-vitamine D (1,25(OH)2D ou calcitriol), récepteur à la vitamine D (VDR)

© 2020 published by Elsevier. This manuscript is made available under the CC BY NC user license
https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Résumé :

Les connaissances sur la vitamine D se sont considérablement améliorées au cours des dernières années. Le rôle de la vitamine D dans la prévention des fractures ostéoporotiques est désormais bien établi. Cependant, une controverse importante a émergé dans cette dernière décennie au sujet des effets de la vitamine D active (1,25-dihydroxy-vitamine D) sur les tissus non osseux (effets non classiques). La démonstration de l'ubiquité de l'expression du récepteur de la vitamine D (VDR) et le nombre croissant de données d'observation soutenant une relation entre le niveau de la 25-hydroxy-vitamine D sérique et les maladies chroniques métaboliques, cardiovasculaires et néoplasiques ont conduit à la redéfinir comme une hormone stéroïde et à proposer son utilisation pour leur prévention et/ou traitement. Cet article est une mise au point sur les différents effets non osseux ou non classiques de « la vitamine-hormoneD », son potentiel rôle préventif ou thérapeutique dans certaines maladies, cette mise au point est donc non exhaustive. Les différentes modalités de substitution/supplémentation proposées en France par le Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses (GRIO) seront reprécisées.

Introduction

La vitamine D est identifiée pour la première fois par le Dr McCollum comme un facteur capable de guérir le rachitisme, maladie caractérisée par une déminéralisation osseuse avec déformations squelettiques (1). Il s'agit de la 4e vitamine découverte : elle est donc nommée par la 4e lettre de l'alphabet. Étymologiquement, les vitamines sont des « amines nécessaires à la vie ». Ce sont des substances organiques (à la différence des oligo-éléments) de faible poids moléculaire, que l'homme ne peut synthétiser et qui sont donc fournies par l'alimentation. Contrairement aux nutriments habituels utilisés pour la production d'énergie ou incorporés au cours de la synthèse des constituants de l'organisme (glucides, acides aminés ou acides gras essentiels), les besoins quotidiens en vitamines ne sont que de quelques fractions de microgramme à quelques milligrammes. Pour la plupart, elles agissent comme des coenzymes ou des cofacteurs au cours des réactions enzymatiques.

Le terme « vitamine D » semble donc inapproprié : en effet, la principale source est de synthèse endogène, la vitamine D3 (cholécalciférol), synthétisée par la peau sous l'influence des UVB. Par ailleurs, la vitamine D a une structure dérivée du cholestérol, un métabolisme et des actions qui sont celles des hormones stéroïdiennes. Elle nécessite 2 hydroxylations successives hépatique et rénale afin de devenir active dans les tissus.

Les effets endocrines de la 1,25(OH)2D nécessaires à la minéralisation osseuse sont aujourd'hui bien connus. Le calcitriol a un rôle essentiel dans la régulation du métabolisme du calcium et du phosphate par des effets sur l'intestin, les os et les reins. Il permet l'absorption du calcium au niveau intestinal et exerce des effets pléiotropes sur les cellules osseuses afin de maintenir l'homéostasie minérale (2). Un déficit profond en 25(OH)D peut causer des pathologies caractérisées par un défaut de minéralisation osseuse, le rachitisme chez l'enfant et l'ostéomalacie chez l'adulte (3). Ainsi le rôle de cette vitamine-hormone dans la prévention des fractures ostéoporotiques est désormais bien établi. Mais depuis plusieurs années, la question posée sur les effets extra-osseux reste débattue chez l'homme.

Le système de régulation du métabolisme phosphocalcique est apparu tôt au cours de l'évolution **(Fig. 1)**. Certains animaux invertébrés comme le poisson Fugu possèdent un système de régulation phosphocalcique modulé par la 1,25(OH)2D (4).

Les effets de la 1,25(OH)2D peuvent être autocrines et paracrines **(Fig. 2)**. De très nombreux tissus extra-osseux (le système nerveux central, le cœur, les vaisseaux, des glandes endocrines comme le pancréas, la surrénale, la thyroïde…) expriment le récepteur à la vitamine D (VDR) (5,6) **(Fig. 3)**, mais aussi la 1-alpha-hydroxylase et la 24-hydroxylase (5). La 25(OH)D pénètre dans ces tissus extra-osseux où elle est transformée en calcitriol et agit localement après liaison au VDR. Ce système ne semble pas être régulé par les hormones du métabolisme phosphocalcique conventionnel (PTH, FGF23…), mais serait activé par une concentration suffisante de 25(OH)D atteinte dans le liquide extracellulaire de ces tissus (7). Par ailleurs, il a été montré in vitro que la 1,25(OH)2D peut influencer l'épigénome, notamment en augmentant la liaison au VDR, en affectant les gènes cibles de la vitamine D et en modifiant la conformation des histones et l'accessibilité à la chromatine. Ainsi, les individus réagissent différemment aux augmentations de 25(OH)D ; ce qui peut expliquer en partie les différentes sensibilités au traitement observées chez les patients (8,9).

Des effets extra-osseux ont été observés chez l'animal : des souris déficientes en VDR ont une sensibilité accrue aux maladies auto-immunes telles que les maladies inflammatoires de l'intestin ou le diabète de type 1 après exposition à des facteurs prédisposant (10). Elles n'ont pas d'augmentation spontanée de risque de cancer, mais sont plus sujettes aux tumeurs induites par des oncogènes ou des chimiocarcinogènes (10). Ces souris VDR knock-out développent également une hypertension à rénine élevée, une hypertrophie cardiaque ainsi qu'un risque thrombotique accru (10). Chez le zebrafish, le knockdown du gène codant pour la 25 hydroxylase n'affecte pas l'homéostasie calcique, mais génère un phénotype anormal d'adiposité viscérale (11). Tout ceci indique que les effets dits « non classiques » du calcitriol ont eu une place importante au cours de l'évolution (12,13) et que l'insuffisance de production du cholécalciférol, les modifications des hydroxylases et/ou le polymorphisme du VDR pourraient être aussi impliqués dans certaines pathologies humaines.

La plupart des études épidémiologiques chez l'homme rapportent une incidence accrue de différentes maladies chez les sujets présentant une insuffisance en 25(OH)D. Ces associations sont soutenues par des études expérimentales. Mais association ne veut pas dire causalité et les résultats de ces études ne doivent pas être systématiquement transposés à la population générale. Cette revue a pour objectif de faire une mise au point sur certains effets non osseux ou non classiques de la vitamine D ainsi que son potentiel rôle préventif ou thérapeutique dans certaines maladies. Enfin, nous aborderons dans une dernière partie les différentes modalités de substitution/supplémentation de cette vitamine-hormone D et les recommandations proposées par le GRIO en France.

1. Rappels physiologiques

La principale source de vitamine D est la synthèse endogène de vitamine D3 (cholécalciférol) au niveau de la peau, l'apport alimentaire étant une source mineure par les poissons gras essentiellement). La 2e isoforme est la vitamine D2 (ergocalciférol) qui est, elle, contenue dans les végétaux (levure et champignons). Cette biosynthèse est initiée principalement dans le tissu cutané

où les rayonnements ultraviolets (UVB) réagissent avec le 7-déhydrocholestérol (provitamine D cutanée) pour produire la pré-vitamine D3, qui est isomérisée en cholécalciférol (14). Suite à une exposition trop forte au soleil, l'excès de pré-vitamine D3 est inactivé prévenant tout risque d'intoxication (15). La vitamine D (D2 ou D3) est transportée dans le sang par la vitamin D binding protein (DBP) (16) puis hydroxylée dans le foie en position 25 pour former la 25-hydroxy-vitamine D (25(OH)D) **(Fig. 4)**. Cette hydroxylation hépatique n'étant pas régulée, plus la quantité de vitamine D (D2 ou D3) synthétisée ou ingérée est importante, plus la quantité de 25(OH)D formée est importante. La demi-vie de la 25(OH)D est de l'ordre de trois semaines c'est pourquoi sa concentration plasmatique est le meilleur reflet du stock d'un individu (3). La 25(OH)D est de nouveau hydroxylée sur le carbone 1 pour former la 1,25-dihydroxy-vitamine D (1,25(OH)2D) ou calcitriol sous l'action de la 1-alpha hydroxylase (7). Cette seconde hydroxylation se fait principalement dans les cellules du tubule proximal rénal pour la régulation phosphocalcique, mais existe pour des effets locaux dans de très nombreux autres tissus. La 1-alpha hydroxylation rénale est étroitement régulée ; elle est stimulée par la parathormone (PTH), par l'hypophosphatémie ou par de faibles apports alimentaires en calcium. Elle est inhibée par le facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF-23) et l'hyperphosphatémie (7). La 1,25(OH)2D est le métabolite actif de la vitamine D, et possède une demi-vie dans le sérum de quatre heures environ. Son objectif principal est de maintenir un taux de calcium sérique adéquat grâce aux effets sur les reins, l'intestin et os. La voie d'inactivation de la vitamine D se produit via une enzyme, la 24 hydroxylase (exprimée principalement au niveau rénal) qui induit la production de composés inactifs 24,25(OH)2 vitamine D et 1,24,25(OH)3 vitamine D. Le niveau de 25(OH)D étant étroitement lié à l'exposition aux UVB donc au mode de vie dont les activités physiques en extérieur, il faut bien différencier les études épidémiologiques où le mode de vie est un facteur de confusion et les études interventionnelles qui évalue le rôle propre de la vitamine D.

2. Vitamine D et cancer

Des études épidémiologiques publiées dans les années 1980 ont montré qu'une faible exposition au soleil (principale source de vitamine D) était associée à une incidence accrue de nombreux types de cancer (17,18). Les méta-analyses d'études de cohorte les plus récentes (19–21) ont confirmé qu'une faible concentration de 25(OH)D était associée à un risque accru de cancers dont le cancer colorectal. Des études in vitro et in vivo sur des modèles murins ont suggéré que le calcitriol inhibe la prolifération des cellules cancéreuses et qu'il présente des propriétés pro-apoptotiques et anti-angiogéniques (22–24). L'ensemble de ces données ont conduit à la réalisation de nombreux essais cliniques randomisés avec des résultats contradictoires. L'étude WHI (Women's Health Initiative) publiée en 2006 a permis le suivi pendant 7 ans de 36 282 femmes ménopausées (âge moyen de 62 ans). L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'effet de la supplémentation en calcium et vitamine D3 sur le risque de fractures. Mais de nombreux autres critères secondaires ont été évalués. Cette étude n'a pas montré d'effet protecteur de la supplémentation quotidienne en vitamine D3 sur l'incidence du cancer colorectal (25), du cancer du sein (26), ou de tout autre cancer invasif (27) dans le groupe traité par rapport au groupe placebo. Mais de nombreuses patientes prenaient des suppléments personnels de calcium et de vitamine D hors protocole, source de biais. Dans une analyse post-hoc restreinte aux femmes qui ne prenaient pas de supplément vitamino-calcique en dehors de la dose d'intervention pour laquelle elles étaient randomisées (n=15 646), une réduction

significative de 14 % (IC : 4-22 %) des cancers toutes formes confondues, de 18 % (IC : 3-30%) des cancers du sein en général et de 20% (IC : 4-34 %) des cancers du sein « invasifs » (28) a été constatée. D'autre part, la posologie de vitamine D3 (400 UI/jour) était considérée comme insuffisante par la plupart des experts. Ce choix de posologie avait été décidé au vu des recommandations de l'époque établie pour prévenir le rachitisme néonatal en pédiatrie. Deux essais ultérieurs avec administration d'une dose plus élevée de vitamine D de 2000 UI/j ont rapporté une incidence réduite de tous types de cancer (25,29). Toutefois, le grand essai VITAL (VITamine D et OmegA-3 TriaL), essai randomisé publié en 2019, portant sur 26 000 participants n'a pas montré de résultat positif. Les participants ont reçu 2 000 UI/j de vitamine D3 avec ou sans supplémentation Omega-3 (huile de poisson) sur une période de cinq ans. Les participants étaient recrutés quel que soit leur statut en 25(OH)D au départ. Cependant, près de 5000 patients randomisés étaient d'origine africaine, chez qui la pigmentation cutanée peut affecter les taux sanguins de 25(OH)D. Les résultats n'ont montré aucune différence significative entre les différents groupes. L'analyse en sous-groupes a cependant montré une incidence de cancer plus faible chez les sujets avec un IMC normal. Mais comme l'affirme l'auteur, ce résultat concerne une analyse à postériori de l'étude, et n'était pas pré-spécifié dans la conception de l'essai (30). Les méta-analyses les plus récentes d'essais cliniques randomisés sur ces dernières années ont pu montrer une réduction significative de la mortalité par cancer chez les patients supplémentés par 25(OH)D (31,32).

En conclusion, en cancérologie, certaines données sont encourageantes. Des études de substitution de patients carencés et randomisés selon leur taux de 25OHD seraient certainement utiles.

3. Vitamine D, syndrome métabolique et pathologies cardiovasculaires

La vitamine D aurait un impact sur les événements cardiovasculaires, le VDR étant exprimé au niveau des cellules musculaires lisses des vaisseaux et des cardiomyocytes (33). Des études chez la souris ont montré que la supplémentation en 25(OH)D réduit de manière significative la synthèse de rénine et la pression artérielle (34). Une baisse du taux sérique de 25(OH)D est corrélée à des niveaux de pression artérielle plus élevés dans certaines études observationnelles chez l'homme (35). Cependant, les résultats des principaux essais cliniques randomisés sont controversés. L'étude WHI, évoquée préalablement, n'a pas montré de bénéfice sur la survenue d'événements cardiovasculaires, mais ils ne constituaient pas un critère principal de jugement; de plus comme expliqué dans le précédent paragraphe, près de la moitié des patientes avaient des suppléments en calcium hors protocole. Le grand essai VITAL (VITamine D et OmegA-3 TriaL), essai randomisé portant sur 26 000 participants ayant reçu 2 000 UI/j de vitamine D sur une période de cinq ans n'a pas montré non plus de bénéfice cardiovasculaire (32). Une revue systématique de la littérature a conclu que la supplémentation en vitamine D n'avait aucune action sur la baisse de pression artérielle (36). Les données disponibles sur les essais randomisés chez l'homme ne montrent donc pour l'instant aucun avantage d'une substitution de vitamine D sur les maladies cardiovasculaires (32,37). Là aussi, des études de substitution de patients carencés et randomisés selon leur taux de 25OHD seraient certainement utiles.

De multiples études observationnelles ont montré que de faibles niveaux de 25(OH)D étaient corrélés à un risque plus important de développer un syndrome métabolique, une obésité, ainsi qu'un diabète de type 2 (38–41). Ce qui rappelle que, chez le zebrafish, le knockdown du gène codant

pour la 25 hydroxylase n'affecte pas l'homéostasie calcique, mais génère un phénotype anormal d'adiposité viscérale (11). Parallèlement, la vitamine D étant liposoluble, elle peut être stockée dans le tissu adipeux (38) où le VDR est d'ailleurs fortement exprimé (42). Dans certains modèles murins, un déficit en vitamine D inhibe la sécrétion d'insuline aboutissant à un phénotype de diabète de type 2 (43,44). De nombreux débats existent concernant le rôle de la vitamine D dans la prévention ou le traitement du diabète de type 2. Une méta-analyse de 28 essais combinés, soit 3848 participants a permis de montrer qu'une supplémentation en vitamine D améliore la sensibilité à l'insuline (diminution de HOMA-IR) et le contrôle glycémique (réduction de l'HbA1c). Les concentrations sériques de 25(OH)D supérieures à 86 nmol/L étaient obtenues avec une supplémentation moyenne en vitamine D de 3500 UI/j (45). En revanche, plusieurs essais cliniques randomisés contrôlés contre placebo plus récents n'ont pas montré de réduction significative de l'incidence de diabète de type 2 (46,47). L'essai Vitamin D and Type 2 Diabetes (D2d), publié en 2019 a recruté 2 423 participants avec au moins deux critères glycémiques positifs de pré diabète (glycémie à jeun de 1 à 1,25 g/l et/ou glycémie au cours d'un test de charge orale en glucose de 1 à 1,99 g/l et/ou HbA1c de 5,7 à 6,4 %). La moitié des sujets a reçu 4 000 UI/j de vitamine D3, tandis que l'autre moitié prenait un placebo. Au cours d'une période de suivi moyen de 2,5 ans, une réduction non significative de 12 % a été constatée dans le groupe traitement, mais certains auteurs ont fait remarquer que le groupe placebo n'était pas carencé en vitamine D, ce qui constitue un biais évident. Cela interroge le design des études interventionnelles et il est important de différencier les essais de substitution des patients carencés des essais de supplémentation supraphysiologiques correspondant à des doses pharmacologiques. Les analyses secondaires de cet essai D2d ont montré une réduction significative de risque de DT2 dans le sous-groupe de patients avec IMC < 30 kg/m2 (48) : ce résultat pose la question de la posologie et d'une éventuelle adaptation au poids. En effet, les patients obèses nécessitent deux à trois fois la dose de vitamine D pour atteindre un même taux de concentration sérique de 25(OH)D (49) ce qui pourrait expliquer l'absence de résultats significatifs pour un IMC > 30.

Concernant les complications chroniques du diabète, une récente étude observationnelle a montré une association entre carence vitaminique et la neuropathie diabétique douloureuse, suggérant un rôle de la vitamine D dans la physiopathologie de la neuropathie (50,51). Mais à l'heure actuelle, aucun essai clinique n'a été réalisé.

Certaines équipes se sont intéressées au syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Une méta-analyse récente suggère que certains polymorphismes du gène codant pour le VDR contribueraient au développement du SOPK, en particulier au sein de populations asiatiques (52).

Comme évoqué plus haut, de nombreuses études retrouvent une association entre carence en 25(OH)D et syndrome métabolique. Cependant, la relation de cause à effet n'a jamais été prouvée. Certaines équipes ont proposé que le statut vitaminique puisse être régulé par des facteurs environnements épigénétiques. Une étude récente menée par Roizen et collaborateur a permis de montrer que la synthèse hépatique de 25(OH)D était réduite chez des souris obèses soumises à un régime « high-fat » responsable d'une diminution du taux de 25(OH)D circulante (53). Une équipe s'est donc questionnée sur la relation de cause à effet diabète-hypovitaminose D : une diminution d'expression de la 25-hydroxylase est observée suite à l'induction d'un phénotype de diabète de type 2 chez des souris. Ceci suggère que le diabète pourrait être la cause de l'insuffisance en 25(OH)D et non la conséquence (54) ; les deux mécanismes pourraient aussi coexister.

Le rôle de l'hormone vitamine D reste donc encore à déterminer dans le domaine métabolique.

4. Vitamine D et Système immunitaire

La 1,25(OH)2D est un puissant immunomodulateur in vitro (55). Elle participe à la régulation de la réponse innée tout en exerçant une action inhibitrice sur le système immunitaire adaptatif en modulant les profils des cytokines de l'inflammation. La plupart des cellules immunitaires, y compris les lymphocytes T, B et les cellules présentatrice d'antigène, telles que les cellules dendritiques et les macrophages, expriment le VDR et la 1α-hydroxylase (56).

4.1 Vitamine D et maladies auto-immunes

Des associations entre les niveaux de vitamine D et les maladies inflammatoires telles que le psoriasis (57), la polyarthrite rhumatoïde (58), le lupus érythémateux disséminé (58), les maladies inflammatoires de l'intestin (59), la sclérose en plaques (60), l'asthme (61), le diabète de type 1 (62) et les maladies thyroïdiennes auto-immunes (63) ont été rapportées.

La thyroïdite d'Hashimoto est une thyroïdite auto-immune chronique accompagnée d'une infiltration lymphocytaire, responsable d'une destruction du tissu thyroïdien. Certaines études ont suggéré que la 1,25(OH)2D avait des effets protecteurs sur les maladies thyroïdiennes auto-immunes et montré que la prévalence était significativement plus élevée chez les patients âgés présentant une insuffisance en 25(OH)D ainsi qu'une corrélation positive entre les taux de 25(OH)D, de T4 et de T3 libres (64,65).

L'inflammation joue un rôle important dans la physiopathologie du diabète de type 1, contribuant au dysfonctionnement et à l'apoptose des cellules bêta pancréatiques. À cet égard, plusieurs études précliniques (66) ont montré que l'administration de vitamine D (D2 et D3) prévient l'insulite chez des souris diabétiques non obèses, en particulier lorsque l'administration est réalisée à un âge précoce (67). Des études épidémiologiques ont montré que la supplémentation en vitamine D dans l'enfance réduit le risque de développer un diabète de type 1 (68). Une étude de cohorte prospective finlandaise a observé une réduction de risque de diabète de type 1 de 80% lors de l'administration de 2000 UI/j de vitamine D (D2 et D3) à 10 366 enfants durant la première année de vie (69). Une substitution par vitamine D sous forme active (alfacalcidol ou calcitriol) pourrait avoir un effet positif sur les cellules bêta pancréatiques et prévenir le risque de diabète de type 1 (66,70), mais de maniement clinique plus difficile. Ces effets bénéfiques étant confirmés par une revue systématique (70). La substitution en vitamine D dès l'enfance peut être considérée comme protectrice du diabète de type 1.

4.2 Vitamine D et infections

Les macrophages ou monocytes exposés à un agent infectieux surexpriment les TLR2 (toll-like récepteur de type 2, récepteurs cellulaires qui ont pour fonction de détecter les microorganismes, d'initier une réponse locale effectrice et de stimuler l'immunité adaptative), mais aussi le VDR et la 1-alpha hydroxylase (56,71,72) suggérant une action physiologique de la vitamine D dans la régulation de la réponse immunitaire.

L'insuffisance en 25(OH)D, plus fréquente durant l'hiver a été évoqué comme pouvant participer au caractère saisonnier des infections grippales (73,74), mais les données de la littérature restent débattues (75,76). Certaines études suggèrent que certains polymorphismes du gène codant le VDR sont responsables d'une sensibilité accrue aux infections respiratoires (77), voire d'une relation à la progression de l'infection par le VIH (78). Un récent essai thérapeutique publié dans le NEJM a évalué la supplémentation orale hebdomadaire de 14000 UI de vitamine D3 pendant 3 ans chez une population de 8851 écoliers mongols, carencée en 25(OH)D. Les résultats n'ont pas montré de réduction significative de risque de tuberculose (ou de toute autre infection respiratoire aiguë) (79).

Au vu du contexte épidémique, de nombreux groupes travaillent sur les éventuels effets bénéfiques sur la COVID-19. Plusieurs études préliminaires observationnelles signalent une corrélation entre les faibles niveaux de 25(OH)D et un risque de décès accrus liés au COVID-19 (80–82). Une équipe a donc proposé qu'une supplémentation quotidienne de 4000 UI/j de 25(OH)D3 puisse être bénéfique pour améliorer l'immunité et ainsi lutter plus efficacement contre l'infection au COVID-19 (83). Mais au vu des résultats encore très hétérogènes, l'European Society of Endrocrinology a pris position et ne recommande pas la substitution systématique de vitamine D dans cet objectif (84).

5. Substitution en pratique

La concentration sérique de 25(OH)D constitue le meilleur reflet de l'imprégnation vitaminique D d'un individu. L'établissement de valeurs de référence pour la majorité des paramètres biologiques est de recruter une population contrôle, de doser le paramètre à évaluer et de définir un intervalle dans lequel on retrouve 95 % des valeurs mesurées. Cela est difficile à appliquer à la 25(OH)D et impose la définition de « normes » d'été et de « normes » d'hiver. Les experts considèrent donc qu'il faut plutôt déterminer les concentrations seuils de 25(OH)D au-dessous et au-dessus desquelles il peut exister des effets délétères liés au manque ou à l'excès de vitamine D. Différents critères cliniques et/ou biologiques ont été proposés:

-le niveau de 25(OH)D au-dessous duquel peut se produire une réaction de rétrocontrôle parathyroïdienne (hyperparathyroïdie secondaire) (85,86)

-la modification des marqueurs biologiques peuvent être utilisés comme les marqueurs du remodelage osseux (87),

-la mesure de l'absorption intestinale du calcium (diminuée en cas d'insuffisance vitaminique D) (88).
- l'incidence de chutes chez le sujet âgé (89,90), et/ou la survenue de fractures (91).

En 2011, le Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses (GRIO) propose des valeurs seuils de vitamine D **(Fig. 5)** (92) correspondant aux recommandations d'une majorité d'experts (93–97). En 2019, le GRIO réactualise ces recommandations (98) en distinguant 2 populations distinctes :

- la population générale

- les patients ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose en raison de traitements délétères sur le métabolisme osseux (corticoïdes, anti-aromatase, analogues de la GnRH…) ou ayant des maladies

avec un risque de déminéralisation osseuse (hyperparathyroïdie primaire, maladie cœliaque, mucoviscidose, chirurgie bariatrique malabsorptive, insuffisance rénale chronique).

En population générale, « l'Institute of Medicine » conseille des apports permettant d'atteindre une concentration de 25(OH)D comprise entre 20 ng/mL et 60 ng/mL chez une majorité de personnes (99). Ces taux sont est en effet proches des concentrations maximales retrouvées dans des populations exposées au soleil durant toute l'année (100). Ces valeurs restent suffisamment éloignées du seuil associé à une possible intoxication à la vitamine D (150 ng/mL) (101). La restriction du remboursement des dosages de 25(OH)D en France a incité à repenser les modalités de supplémentation en vitamine D en sachant qu'en population générale, environ 40–50 % des Français ont une concentration de 25OHD inférieure à 20 ng/mL (soit 50 nmol/L) et 80 % ont une concentration inférieure à 30 ng/mL (soit 75 nmol/L) (102,103).

Chez les patients ostéoporotiques, insuffisants rénaux chroniques ou atteints d'une malabsorption, de nombreux groupes d'experts considèrent que la concentration en 25(OH)D doit être comprise entre 30 et 60 ng/mL (92,98,99,104–107). Le dosage de la 25(OH)D est alors justifié avant et pendant le traitement afin d'adapter la posologie. Lors du bilan des anomalies du bilan phosphocalcique, une période de « recharge » rapide en vitamine D a été recommandée par le GRIO afin de pouvoir interpréter correctement et rapidement les résultats d'une exploration du métabolisme phosphocalcique, particulièrement une élévation de la PTH. Cette substitution vitaminique doit être associée à un apport calcique suffisant, alimentaire ou de supplémentation, de l'ordre d'un gramme par jour.

Contrairement à la supplémentation en calcium qui doit être quotidienne, l'administration de vitamine D peut être intermittente en raison de la demi-vie longue de la 25(OH)D. En France, les deux modes d'administration sont possibles **(Fig. 6)**. Les petites doses quotidiennes administrées sous forme de gouttes (une goutte = 300 à 400 UI de vitamine D) sont destinées principalement à la supplémentation des bébés. Chez les adultes, l'adhésion à une prise journalière de vitamine D, surtout lorsqu'elle est associée à celle du calcium, est souvent faible (108). C'est pourquoi la prescription de doses administrées de manière intermittente est la solution recommandée en France. L'apport de vitamine D3 est préférable à la vitamine D2 dans le cas de prises « espacées ». Elle permet de maintenir un statut plus stable de vitamine D, contrairement à la vitamine D2 qui est plus vite métabolisée (109). Cependant, il faut éviter les doses très fortes et très espacées, en particulier chez les femmes les plus âgées : les fluctuations de la concentration de 25(OH)D s'accompagnent de variations des concentrations sériques de PTH et de Cross-laps (CTX) témoignant d'une élévation de la résorption osseuse (110). Deux essais ont même mis en évidence un risque accru de fracture chez des patients de plus de 75 ans recevant des doses annuelles de plus de 300 000 UI (111,112).

À la lumière de ces données, le GRIO recommande une administration intermittente de vitamine D3 en choisissant des posologies moins élevées avec intervalles le plus courts possible (98) **(Fig. 7)**. Chez les patients « ostéoporotiques ou à risque » avec pour objectif une concentration > 30 ng/mL et après dosage du taux initial de 25(OH)D, on privilégiera le schéma thérapeutique suivant : 50 000 UI par semaine pendant 8 semaines chez ceux dont la concentration de 25OHD est < 20 ng/mL, et 50 000 UI par semaine pendant 4 semaines chez ceux dont la concentration de 25OHD est entre 20 et 30 ng/mL. Cette période de « recharge » rapide est ensuite suivie par un traitement au long cours de

50 000 UI/mois dont on vérifiera l'efficacité au bout de 3 à 6 mois par un nouveau dosage de 25(OH)D permettant un réajustement éventuel de la posologie. Ce dosage de contrôle de la 25(OH)D est nécessaire en raison de l'importante variabilité interindividuelle (113). Si la 25(OH)D reste < 30 ng/mL, on pourra alors soit réduire l'intervalle entre les prises de 50 000 UI, soit augmenter la posologie à 80 000, ou 100 000 UI par mois. Si, au contraire, la concentration de 25OHD est > 60 ng/mL, la seule solution aujourd'hui, bien qu'en contradiction avec les remarques précédentes, est d' espacer encore les prises (par exemple 50 000 UI/2 mois), les doses plus faibles (par exemple 25 000 UI) n'existant pas pour le moment.

Conclusion

De nombreuses études observationnelles ont montré des associations entre des taux bas de 25(OH)D et des maladies extra osseuses (pathologie tumorale, maladie cardiovasculaire, pathologies auto-immunes ou infectieuses). Le niveau de 25(OH)D étant corrélé à l'exposition solaire et donc au mode de vie, notamment les activités physiques en extérieur, les études épidémiologiques doivent bien être différenciées des études interventionnelles.

Des études interventionnelles ont montré un effet préventif sur la morbi-mortalité de certains cancers et sur la prévention du diabète de type 1. Les études dans le diabète de type 2 ouvrent la perspective d'une régulation réciproque entre tissu adipeux et vitamine D. Les autres résultats sont contrastés, voire contradictoires. Cependant, les méthodologies et populations étudiées ne sont pas toujours comparables. Des études menées chez des patients insuffisants en 25(OH)D, randomisés, seraient utiles et sont à différencier des essais de supplémentation parfois supraphysiologique et correspondant à des doses pharmacologiques.

La 1,25(OH)2D (calcitriol) est une hormone agissant de manière pléiotrope par liaison au VDR qui est d'expression ubiquitaire, mais les effets et la fonction de la 1-25OH D dans ces tissus extra-osseux restent encore à explorer, et par conséquent, la substitution ou la supplémentation pharmacologique reste encore débattues. Quoiqu'il en soit, sa principale action est la régulation phosphocalcique et la minéralisation osseuse par son action sur l'intestin, les os et les reins et cette action justifie en soi d'assurer un taux suffisant de 25(OH)D tout au long de la vie.

« Cet article a été réalisé avec le soutien institutionnel d'Ipsen Pharma, le 1er auteur ayant participé aux Must de l'Endocrinologie 2020

REFERENCES

1. Holick MF. McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D--new horizons for the 21st century. Am J Clin Nutr. 1994;60(4):619-30.

2. Anderson PH. Vitamin D Activity and Metabolism in Bone. Curr Osteoporos Rep. 2017;15(5):443-9.

3. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007;357(3):266-81.

4. Danks JA, Ho PMW, Notini AJ, Katsis F, Hoffmann P, Kemp BE, et al. Identification of a parathyroid hormone in the fish Fugu rubripes. J Bone Miner Res. 2003;18(7):1326-31.

5. Stumpf WE. Drug localization and targeting with receptor microscopic autoradiography. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 2005;51(1):25-40.

6. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. Am J Clin Nutr. 2008;88(2):491S-499S.

7. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. Physiol Rev. 2016;96(1):365-408.

8. Carlberg C, Seuter S, Nurmi T, Tuomainen T-P, Virtanen JK, Neme A. In vivo response of the human epigenome to vitamin D: A Proof-of-principle study. J Steroid Biochem Mol Biol. 2018;180:142-8.

9. Carlberg C. Vitamin D Genomics: From In Vitro to In Vivo. Front Endocrinol (Lausanne). 2018;9:250.

10. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and Human Health: Lessons from Vitamin D Receptor Null Mice. Endocr Rev. 2008;29(6):726-76.

11. Peng X, Shang G, Wang W, Chen X, Lou Q, Zhai G, et al. Fatty Acid Oxidation in Zebrafish Adipose Tissue Is Promoted by 1α,25(OH)2D3. Cell Rep. 2017;19(7):1444-55.

12. Bouillon R, Suda T. Vitamin D: calcium and bone homeostasis during evolution. Bonekey Rep. 2014;3:480.

13. Bouillon R, Bikle D. Vitamin D Metabolism Revised: Fall of Dogmas. J Bone Miner Res. 2019;34(11):1985-92.

14. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. Dermatoendocrinol. 2013;5(1):51-108.

15. Holick MF, Chen TC, Lu Z, Sauter E. Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. J Bone Miner Res. 2007;22 Suppl 2:V28-33.

16. Delanghe JR, Speeckaert R, Speeckaert MM. Behind the scenes of vitamin D binding protein: more than vitamin D binding. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2015;29(5):773-86.

17. Garland CF, Garland FC. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? Int J Epidemiol. 1980;9(3):227-31.

18. Garland FC, Garland CF, Gorham ED, Young JF. Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: a hypothesis involving exposure to solar radiation. Prev Med. 1990;19(6):614-22.

19. Yin L, Grandi N, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H. Meta-analysis: serum vitamin D and breast cancer risk. Eur J Cancer. 2010;46(12):2196-205.

20. Lee JE, Li H, Chan AT, Hollis BW, Lee I-M, Stampfer MJ, et al. Circulating levels of vitamin D and colon and rectal cancer: the Physicians' Health Study and a meta-analysis of prospective studies. Cancer Prev Res (Phila). 2011;4(5):735-43.

21. Gandini S, Boniol M, Haukka J, Byrnes G, Cox B, Sneyd MJ, et al. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. Int J Cancer. 2011;128(6):1414-24.

22. Trump DL, Hershberger PA, Bernardi RJ, Ahmed S, Muindi J, Fakih M, et al. Anti-tumor activity of calcitriol: pre-clinical and clinical studies. J Steroid Biochem Mol Biol. 2004;89-90(1-5):519-26.

23. Krishnan AV, Feldman D. Mechanisms of the anti-cancer and anti-inflammatory actions of vitamin D. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2011;51:311-36.

24. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, et al. The Nonskeletal Effects of Vitamin D: An Endocrine Society Scientific Statement. Endocrine Reviews. 2012;33(3):456-92.

25. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, Assaf AR, Brunner RL, O'Sullivan MJ, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. N Engl J Med. 2006;354(7):684-96.

26. Chlebowski RT, Johnson KC, Kooperberg C, Pettinger M, Wactawski-Wende J, Rohan T, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2008;100(22):1581-91.

27. Brunner RL, Wactawski-Wende J, Caan BJ, Cochrane BB, Chlebowski RT, Gass MLS, et al. The Effect of Calcium plus Vitamin D on Risk for Invasive Cancer: Results of the Women's Health Initiative (WHI) Calcium Plus Vitamin D Randomized Clinical Trial. Nutrition and Cancer. 2011;63(6):827-41.

28. Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR. Calcium and vitamin D supplements and health outcomes: a reanalysis of the Women's Health Initiative (WHI) limited-access data set1234. Am J Clin Nutr. 2011;94(4):1144-9.

29. Lappe J, Watson P, Travers-Gustafson D, Recker R, Garland C, Gorham E, et al. Effect of Vitamin D and Calcium Supplementation on Cancer Incidence in Older Women: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017;317(12):1234-43.

30. Manson JE, Cook NR, Lee I-M, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2019;380(1):33-44.

31. Keum N, Lee DH, Greenwood DC, Manson JE, Giovannucci E. Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Oncol. 2019;30(5):733-43.

32. Manson JE, Bassuk SS, Buring JE, VITAL Research Group. Principal results of the VITamin D and OmegA-3 TriaL (VITAL) and updated meta-analyses of relevant vitamin D trials. J Steroid Biochem Mol Biol. 2020;198:105522.

33. Chen S, Law CS, Grigsby CL, Olsen K, Hong T-T, Zhang Y, et al. Cardiomyocyte-specific deletion of the vitamin D receptor gene results in cardiac hypertrophy. Circulation. 2011;124(17):1838-47.

34. Li YC, Kong J, Wei M, Chen Z-F, Liu SQ, Cao L-P. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. J Clin Invest. 2002;110(2):229-38.

35. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Hypertens. 2007;20(7):713-9.

36. Beveridge LA, Struthers AD, Khan F, Jorde R, Scragg R, Macdonald HM, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-analysis Incorporating Individual Patient Data. JAMA Intern Med. 2015;175(5):745-54.

37. Legarth C, Grimm D, Wehland M, Bauer J, Krüger M. The Impact of Vitamin D in the Treatment of Essential Hypertension. Int J Mol Sci 3 févr 2018;19(2).

38. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. Am J Clin Nutr. 2000;72(3):690-3.

39. Arunabh S, Pollack S, Yeh J, Aloia JF. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(1):157-61.

40. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, et al. The Nonskeletal Effects of Vitamin D: An Endocrine Society Scientific Statement. Endocrine Reviews. 2012;33(3):456-92.

41. Zheng J-S, Imamura F, Sharp SJ, van der Schouw YT, Sluijs I, Gundersen TE, et al. Association of Plasma Vitamin D Metabolites With Incident Type 2 Diabetes: EPIC-InterAct Case-Cohort Study. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(4):1293-303.

42. de Paula FJA, Dick-de-Paula I, Bornstein S, Rostama B, Le P, Lotinun S, et al. VDR haploinsufficiency impacts body composition and skeletal acquisition in a gender-specific manner. Calcif Tissue Int. 2011;89(3):179-91.

43. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. Science. 1980;209(4458):823-5.

44. Kayaniyil S, Vieth R, Retnakaran R, Knight JA, Qi Y, Gerstein HC, et al. Association of vitamin D with insulin resistance and beta-cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes. Diabetes Care. 2010;33(6):1379-81.

45. Mirhosseini N, Vatanparast H, Mazidi M, Kimball SM. Vitamin D Supplementation, Glycemic Control, and Insulin Resistance in Prediabetics: A Meta-Analysis. Journal of the Endocrine Society. 1 2018;2(7):687-709.

46. Avenell A, Cook JA, MacLennan GS, McPherson GC, RECORD trial group. Vitamin D supplementation and type 2 diabetes: a substudy of a randomised placebo-controlled trial in older people (RECORD trial, ISRCTN 51647438). Age Ageing. 2009;38(5):606-9.

47. de Boer IH, Tinker LF, Connelly S, Curb JD, Howard BV, Kestenbaum B, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. Diabetes Care. 2008;31(4):701-7.

48. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, Ware JH, Knowler WC, Aroda VR, et al. Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019;381(6):520-30.

49. Ekwaru JP, Zwicker JD, Holick MF, Giovannucci E, Veugelers PJ. The importance of body weight for the dose response relationship of oral vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D in healthy volunteers. PLoS ONE. 2014;9(11):e111265.

50. Shillo P, Selvarajah D, Greig M, Gandhi R, Rao G, Wilkinson ID, et al. Reduced vitamin D levels in painful diabetic peripheral neuropathy. Diabet Med. 2019;36(1):44-51.

51. Tesfaye S, Sloan G. Diabetic Polyneuropathy – Advances in Diagnosis and Intervention Strategies. Eur Endocrinol. 2020;16(1):15-20.

52. Niu Y-M, Wang Y-D, Jiang G-B, Bai G, Chai H-B, Li X-F, et al. Association Between Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Polycystic Ovary Syndrome Risk: A Meta-Analysis. Front Physiol. 2018;9:1902.

53. Roizen JD, Long C, Casella A, O'Lear L, Caplan I, Lai M, et al. Obesity Decreases Hepatic 25-Hydroxylase Activity Causing Low Serum 25-Hydroxyvitamin D. J Bone Miner Res.2019;34(6):1068-73.

54. Aatsinki S-M, Elkhwanky M-S, Kummu O, Karpale M, Buler M, Viitala P, et al. Fasting-Induced Transcription Factors Repress Vitamin D Bioactivation, a Mechanism for Vitamin D Deficiency in Diabetes. Diabetes. 2019;68(5):918-31.

55. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. Ann Rheum Dis. 2007;66(9):1137-42.

56. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. Nutrients.2013;5(7):2502-21.

57. Holick MF, Smith E, Pincus S. Skin as the site of vitamin D synthesis and target tissue for 1,25-dihydroxyvitamin D3. Use of calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) for treatment of psoriasis. Arch Dermatol.1987;123(12):1677-1683a.

58. Cutolo M, Otsa K, Paolino S, Yprus M, Veldi T, Seriolo B. Vitamin D involvement in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythaematosus. Ann Rheum Dis.2009;68(3):446-7.

59. Huang Y, Chen Z. Inflammatory bowel disease related innate immunity and adaptive immunity. Am J Transl Res.2016;8(6):2490-7.

60. Chang J-H, Cha H-R, Lee D-S, Seo KY, Kweon M-N. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits the differentiation and migration of T(H)17 cells to protect against experimental autoimmune encephalomyelitis. PLoS ONE.2010;5(9):e12925.

61. Confino-Cohen R, Brufman I, Goldberg A, Feldman BS. Vitamin D, asthma prevalence and asthma exacerbations: a large adult population-based study. Allergy.2014;69(12):1673-80.

62. Shih EM, Mittelman S, Pitukcheewanont P, Azen CG, Monzavi R. Effects of vitamin D repletion on glycemic control and inflammatory cytokines in adolescents with type 1 diabetes. Pediatr Diabetes.2016;17(1):36-43.

63. Wang J, Lv S, Chen G, Gao C, He J, Zhong H, et al. Meta-analysis of the association between vitamin D and autoimmune thyroid disease. Nutrients.2015;7(4):2485-98.

64. Chao G, Zhu Y, Fang L. Correlation Between Hashimoto's Thyroiditis-Related Thyroid Hormone Levels and 25-Hydroxyvitamin D. Front Endocrinol (Lausanne). 2020;11:4.

65. Muscogiuri G, Mari D, Prolo S, Fatti LM, Cantone MC, Garagnani P, et al. 25 Hydroxyvitamin D Deficiency and Its Relationship to Autoimmune Thyroid Disease in the Elderly. Int J Environ Res Public Health.2016;13(9).

66. Infante M, Ricordi C, Sanchez J, Clare-Salzler MJ, Padilla N, Fuenmayor V, et al. Influence of Vitamin D on Islet Autoimmunity and Beta-Cell Function in Type 1 Diabetes. Nutrients.2019;11(9).

67. Giulietti A, Gysemans C, Stoffels K, van Etten E, Decallonne B, Overbergh L, et al. Vitamin D deficiency in early life accelerates Type 1 diabetes in non-obese diabetic mice. Diabetologia.2004;47(3):451-62.

68. Dong J-Y, Zhang W-G, Chen JJ, Zhang Z-L, Han S-F, Qin L-Q. Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies. Nutrients.2013;5(9):3551-62.

69. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. Lancet.2001;358(9292):1500-3.

70. Gregoriou E, Mamais I, Tzanetakou I, Lavranos G, Chrysostomou S. The Effects of Vitamin D Supplementation in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes Patients: Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Rev Diabet Stud. 2017;14(2-3):260-8.

71. Aranow C. Vitamin D and the immune system. J Investig Med.2011;59(6):881-6.

72. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. Science.2006;311(5768):1770-3.

73. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, et al. Epidemic influenza and vitamin D. Epidemiol Infect.2006;134(6):1129-40.

74. Gruber-Bzura BM. Vitamin D and Influenza-Prevention or Therapy? Int J Mol Sci.2018;19(8).

75. Grant WB, Giovannucci E. The possible roles of solar ultraviolet-B radiation and vitamin D in reducing case-fatality rates from the 1918-1919 influenza pandemic in the United States. Dermatoendocrinol.2009;1(4):215-9.

76. Goncalves-Mendes N, Talvas J, Dualé C, Guttmann A, Corbin V, Marceau G, et al. Impact of Vitamin D Supplementation on Influenza Vaccine Response and Immune Functions in Deficient Elderly Persons: A Randomized Placebo-Controlled Trial. Front Immunol. 2019;10:65.

77. Jolliffe DA, Greiller CL, Mein CA, Hoti M, Bakhsoliani E, Telcian AG, et al. Vitamin D receptor genotype influences risk of upper respiratory infection. Br J Nutr. 2018;120(8):891-900.

78. Jiménez-Sousa MA, Jiménez JL, Fernández-Rodríguez A, Brochado-Kith O, Bellón JM, Gutierrez F, et al. VDR rs2228570 Polymorphism Is Related to Non-Progression to AIDS in Antiretroviral Therapy Naïve HIV-Infected Patients. J Clin Med.2019;8(3).

79. Ganmaa D, Uyanga B, Zhou X, Gantsetseg G, Delgerekh B, Enkhmaa D, et al. Vitamin D Supplements for Prevention of Tuberculosis Infection and Disease. N Engl J Med.2020;383(4):359-68.

80. Marik PE, Kory P, Varon J. Does vitamin D status impact mortality from SARS-CoV-2 infection? Med Drug Discov.2020

81. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. Aging Clin Exp Res.2020

82. Biesalski HK. Vitamin D deficiency and co-morbidities in COVID-19 patients – A fatal relationship? Nfs Journal. 2020;20:10-21.

83. Razdan K, Singh K, Singh D. Vitamin D Levels and COVID-19 Susceptibility: Is there any Correlation? Med Drug Discov. 2020;7:100051.

84. Gittoes NJ, Criseno S, Appelman-Dijkstra NM, Bollerslev J, Canalis E, Rejnmark L, et al. ENDOCRINOLOGY IN THE TIME OF COVID-19: Management of calcium metabolic disorders and osteoporosis. European Journal of Endocrinology. 2020;183(2):G57-65.

85. Aloia JF, Talwar SA, Pollack S, Feuerman M, Yeh JK. Optimal vitamin D status and serum parathyroid hormone concentrations in African American women. Am J Clin Nutr.2006;84(3):602-9.

86. Yendt ER, Kovacs KA, 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 (Oxf). 2008;69(6):855-63.

87. Jesudason D, Need AG, Horowitz M, O'Loughlin PD, Morris HA, Nordin BEC. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and bone resorption markers in vitamin D insufficiency. Bone. 2002;31(5):626-30.

88. 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(2):142-6.

89. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2009;339:b3692.

90. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour J-P, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE-H, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. Osteoporos Int.2010;21(7):1151-4.

91. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med. 2009;169(6):551-61.

92. La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO. La Presse Médicale.2011;40(7-8):673-82.

93. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med.2007;357(3):266-81.

94. Adams JS, Hewison M. Update in Vitamin D. J Clin Endocrinol Metab.2010;95(2):471-8.

95. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, éditeurs. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011

96. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. Nat Rev Endocrinol. 2017;13(8):466-79.

97. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, Bischoff-Ferrari HA, Obermayer-Pietsch B, Bianchi ML, et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. Eur J Endocrinol.2019;180(4):P23-54.

98. Souberbielle J-C, Cormier C, Cavalier E, Breuil V, Debiais F, Fardellone P, et al. La supplémentation en vitamine D en France chez les patients ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose : données récentes et nouvelles pratiques. Revue du Rhumatisme.2019;86(5):448-52.

99. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, 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(1):53-8.

100. Luxwolda MF, Kuipers RS, Kema IP, Dijck-Brouwer DAJ, Muskiet FAJ. Traditionally living populations in East Africa have a mean serum 25-hydroxyvitamin D concentration of 115 nmol/l. Br J Nutr. 2012;108(9):1557-61.

101. Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, Hathcock J, Giovannucci E, Willett WC. Benefit - Risk Assessment of Vitamin D Supplementation. Osteoporos Int. 2010;21(7):1121-32.

102. Vernay M, Sponga M, Salanave B. Statut en vitamine D de la population adulte en France : l'Étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006-2007). BEH 24 avril 2012. 2006;189–94.

103. Souberbielle J-C, Massart C, Brailly-Tabard S, Cavalier E, Chanson P. Prevalence and determinants of vitamin D deficiency in healthy French adults: the VARIETE study. Endocrine.2016;53(2):543-50.

104. Hanley DA, Cranney A, Jones G, Whiting SJ, Leslie WD, Cole DEC, et al. Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada. CMAJ.2010;182(12):E610-8.

105. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(7):1911-30.

106. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Oray EJ, Lips P, Meunier PJ, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. N Engl J Med. 2012;367(1):40-9.

107. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl. 2017;7:1–59. Kidney Int Suppl (2011). 2017;7(3):e1.

108. Tafaro L, Nati G, Leoni E, Baldini R, Cattaruzza MS, Mei M, et al. Adherence to anti-osteoporotic therapies: role and determinants of « spot therapy ». Osteoporos Int.2013;24(8):2319-23.

109. Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. J Clin Endocrinol Metab.2004;89(11):5387-91.

110. Darling AL, Hart KH, Gibbs MA, Gossiel F, Kantermann T, Horton K, et al. Greater seasonal cycling of 25-hydroxyvitamin D is associated with increased parathyroid hormone and bone resorption. Osteoporos Int. 2014;25(3):933-41.

111. Smith H, Anderson F, Raphael H, Maslin P, Crozier S, Cooper C. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women--a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Rheumatology (Oxford).2007;46(12):1852-7.

112. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. JAMA. 2010;303(18):1815-22.

113. Autier P, Gandini S, Mullie P. A systematic review: influence of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxyvitamin D concentration. J Clin Endocrinol Metab.2012;97(8):2606-13.

Figure 1

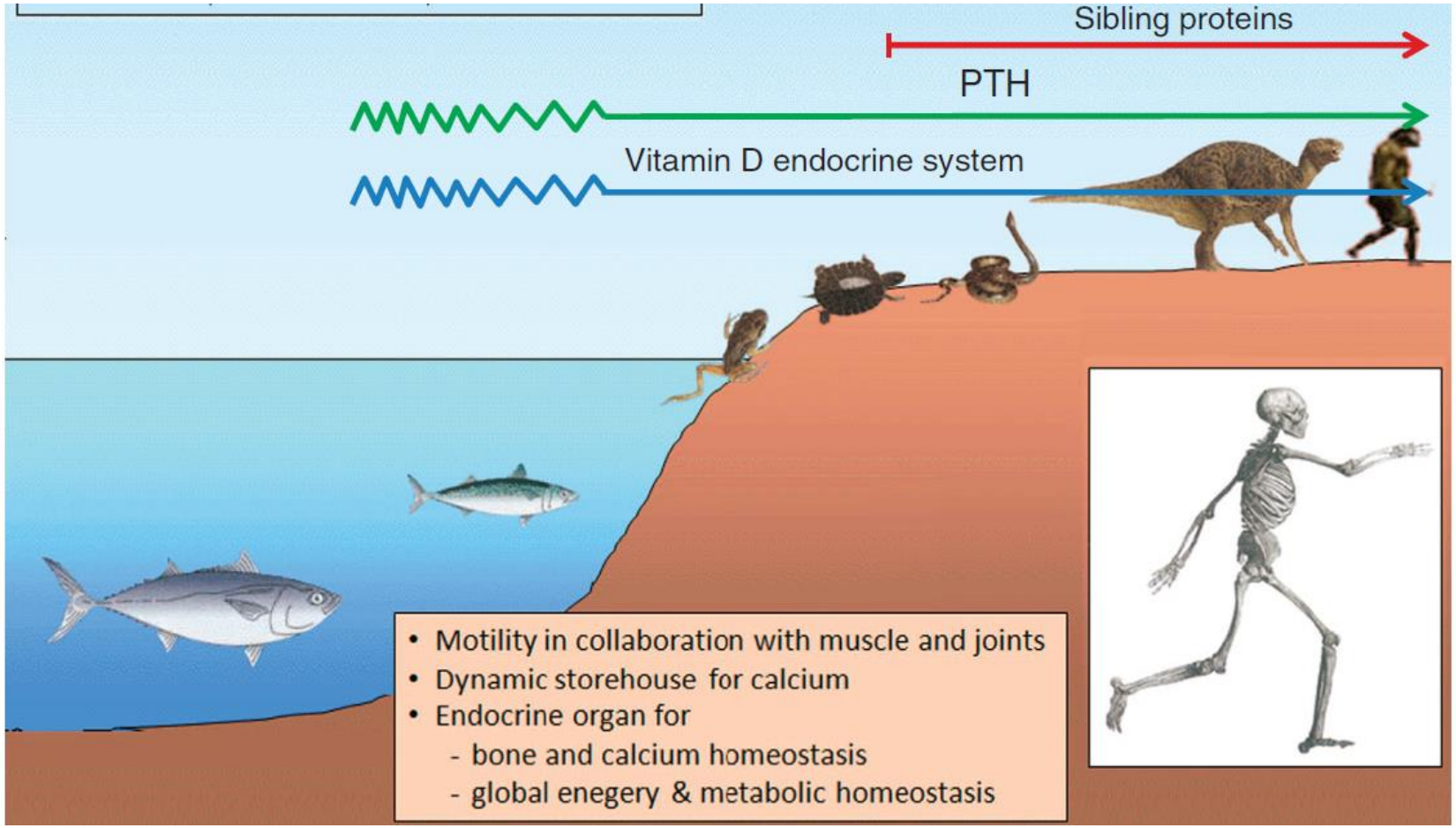

Sibling proteins
PTH
Vitamin D endocrine system
• Motility in collaboration with muscle and joints
• Dynamic storehouse for calcium
• Endocrine organ for
- bone and calcium homeostasis
- global enegery & metabolic homeostasis

Figure 2

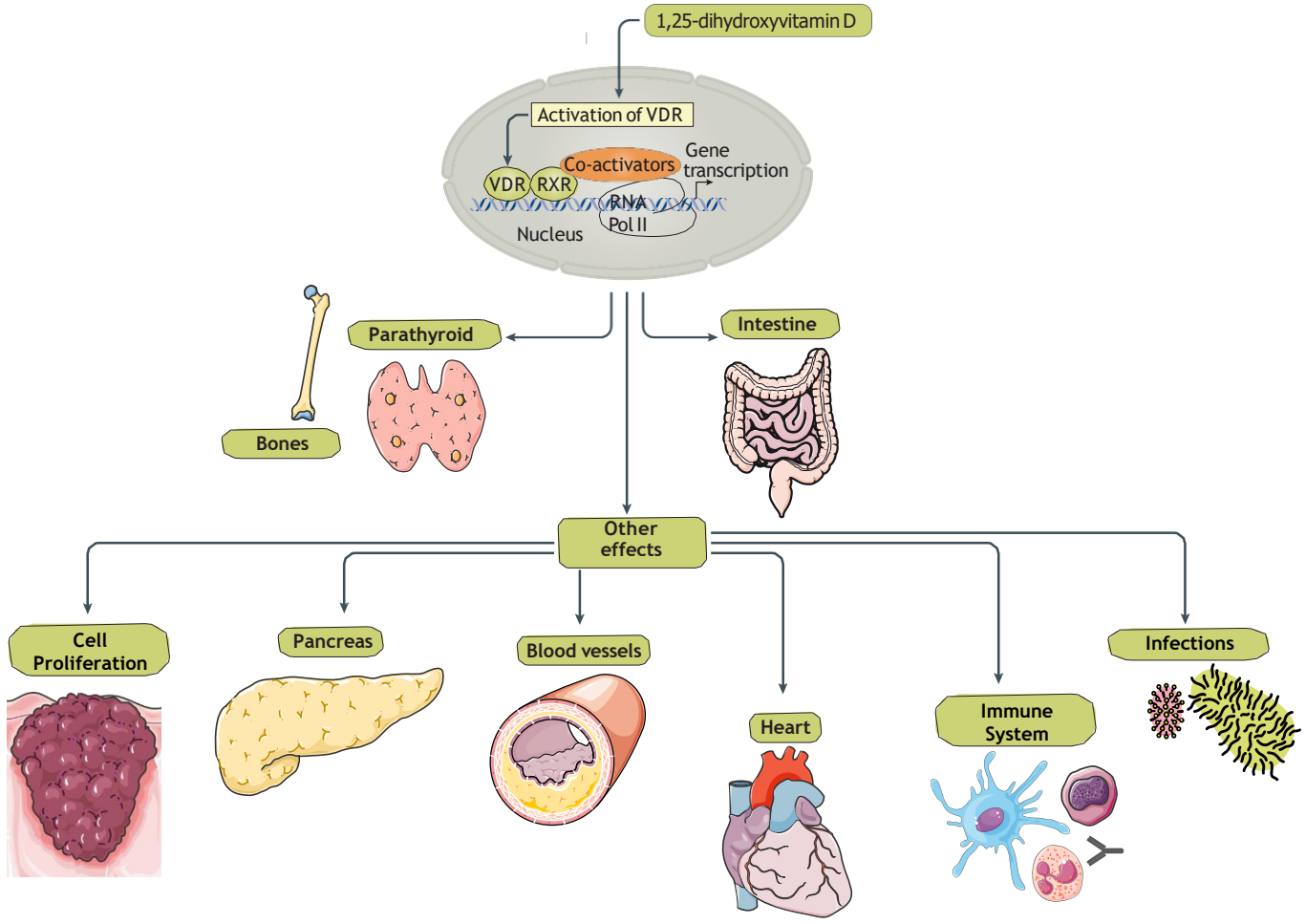

1,25-dihydroxyvitamin D
Activation of VDR
Co-activators
Gene transcription
VDR
RXR
RNA Pol II
Nucleus
Parathyroid
Intestine
Bones
Other effects
Cell Proliferation
Pancreas
Blood vessels
Heart
Immune System
Infections

Figure 3

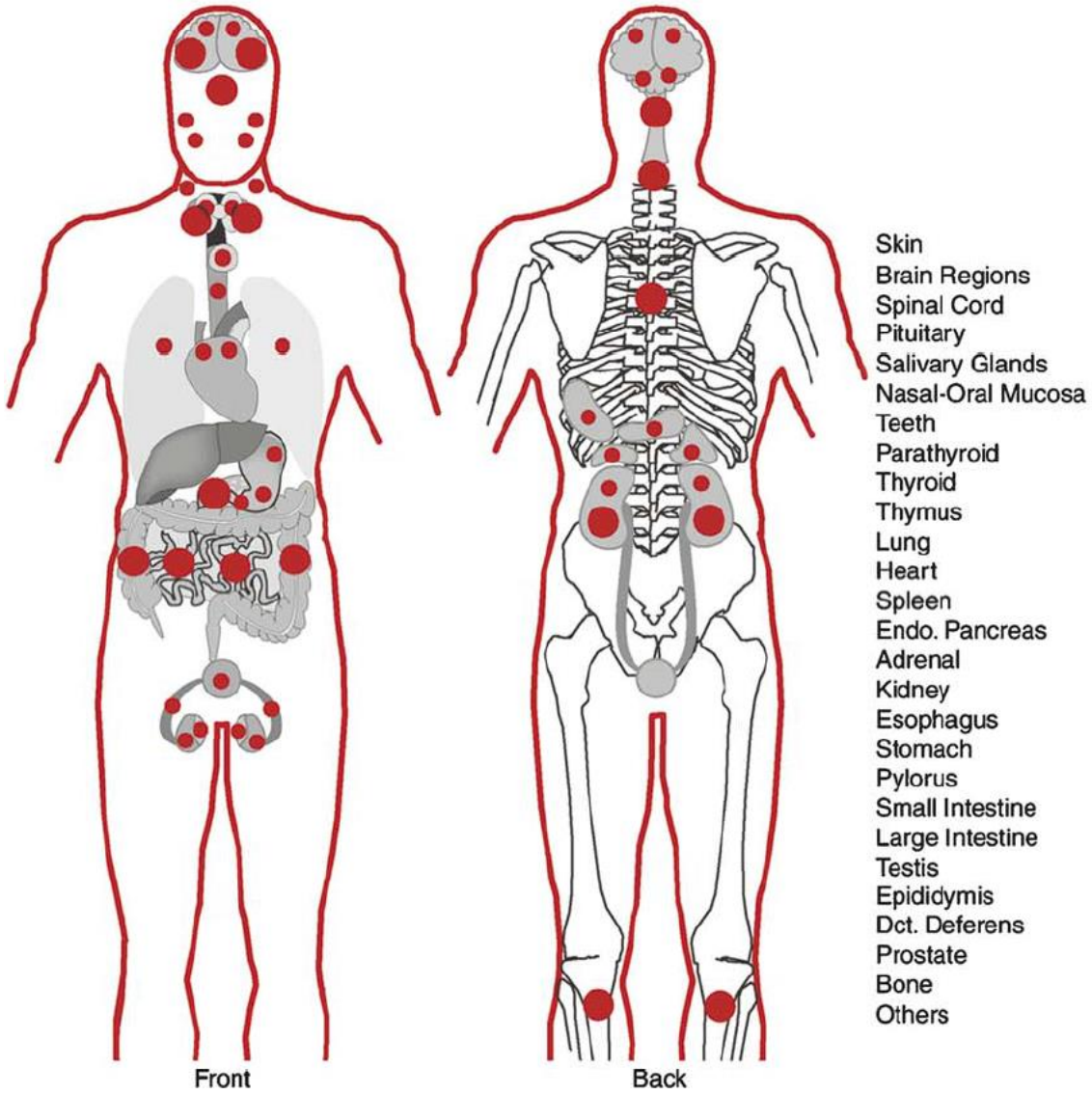

Front
Back
Skin
Brain Regions
Spinal Cord
Pituitary
Salivary Glands
Nasal-Oral Mucosa
Teeth
Parathyroid
Thyroid
Thymus
Lung
Heart
Spleen
Endo. Pancreas
Adrenal
Kidney
Esophagus
Stomach
Pylorus
Small Intestine
Large Intestine
Testis
Epididymis
Dct. Deferens
Prostate
Bone
Others

Figure 4

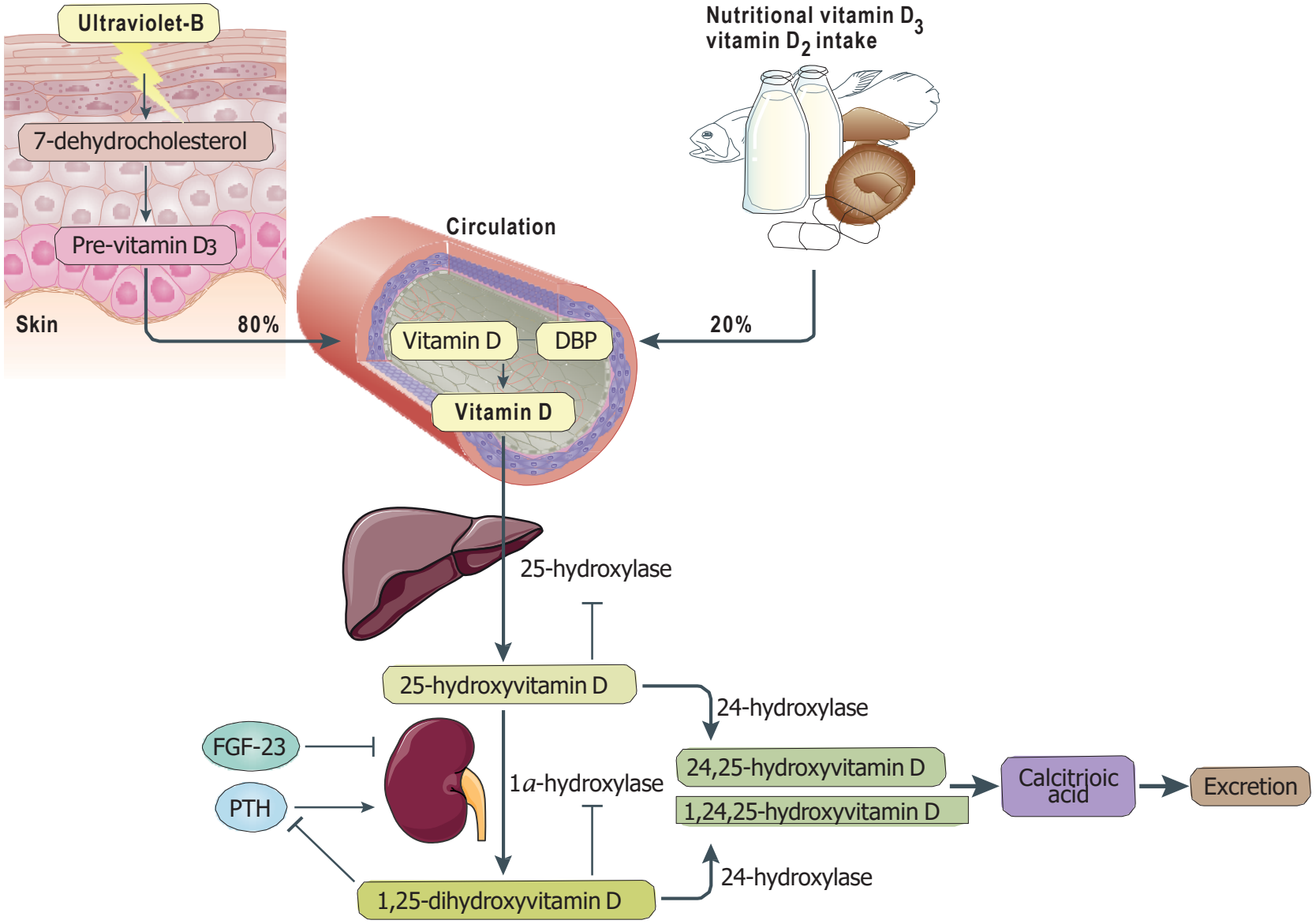

Ultraviolet-B
7-dehydrocholesterol
Pre-vitamin D3
Skin
80%
Nutritional vitamin D3
vitamin D2 intake
20%
Circulation
Vitamin D
DBP
Vitamin D
25-hydroxylase
25-hydroxyvitamin D
24-hydroxylase
FGF-23
PTH
1a-hydroxylase
24,25-hydroxyvitamin D
1,24,25-hydroxyvitamin D
Calcitrioic acid
Excretion
1,25-dihydroxyvitamin D
24-hydroxylase

Figure 5

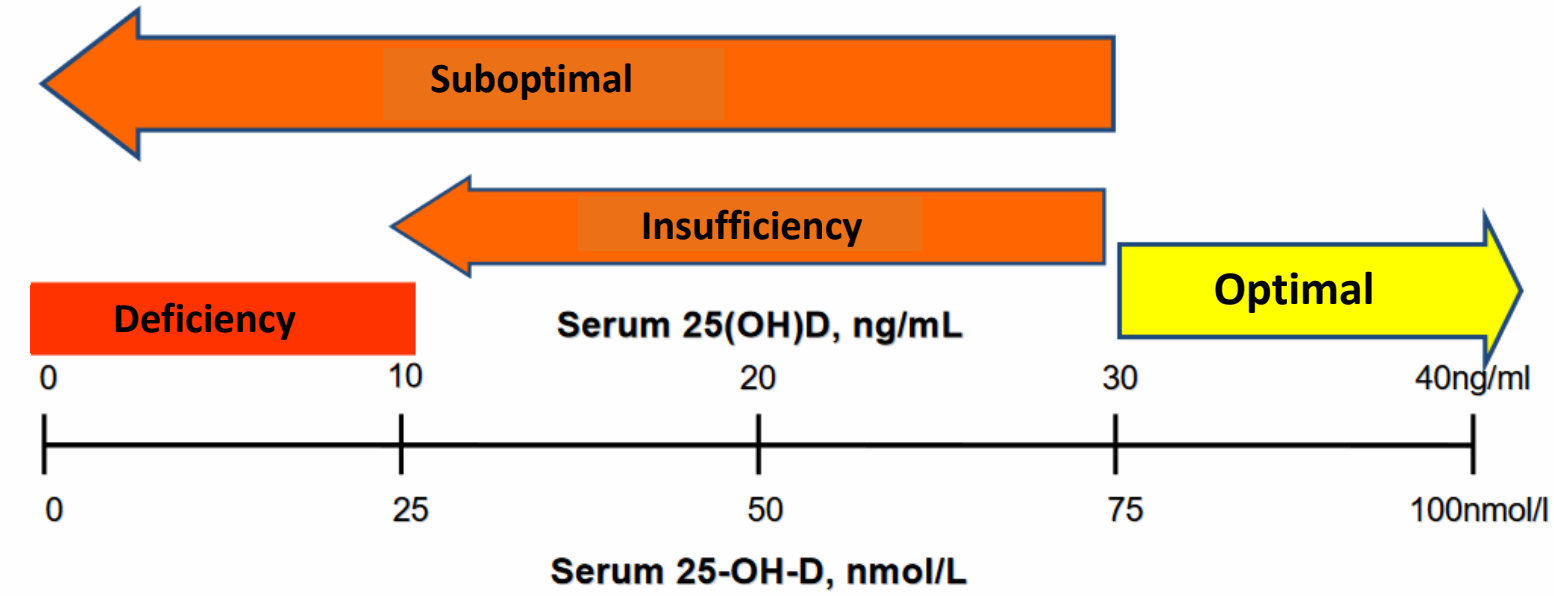

Suboptimal
Insufficiency
Deficiency
Optimal
Serum 25(OH)D, ng/mL
0
10
20
30
40ng/ml
0
25
50
75
100nmol/l
Serum 25-OH-D, nmol/L

Figure 6

Vitamine D2 (Ergocalciférol)	Vitamine D3 (Cholécalciférol)	Formes hydroxylées à utiliser dans des situations particulières (malabsorption, hypoparathyroidie, insuffisance rénale chronique, maladies hépatiques sévères, diabète phosphatés…)
STEROGYL 15A (15 H) **1 ampoule = 600 000 UI**	**VITAMINE D3 BON** **1 ampoule = 200 000 UI**	
STEROGYL gouttes **1 goutte = 400 UI**	**UVEDOSE, CHOLECALCIFEROL Ge** **1 ampoule = 100 000 UI**	DEDROGYL gouttes 1 goutte = 5 µg de 25(OH)D3
	ZYMAD : 3 types d'ampoules **50 000, 80 000, 200 000 UI**	UN-ALFA 0,10 µg gouttes // 0,25, 0,50, 1 µg caps 1 à 3 µg 1α(OH)D3 par jour
	ZYMAD gouttes **1 goutte = 300 UI**	ALFACALCIDOL 0,25, 1 µg caps 1 à 3 µg 1α(OH)D3 par jour
	ADRYGIL gouttes **1 goutte = 333 UI**	ROCALTROL 0,25n µg caps 1 à 3 µg $1,25(OH)_2D3$ par jour

Figure 7

GROUPE DE RECHERCHE ET D'INFORMATION SUR LES OSTEOPOROSES

– Dans un 1er temps, prescrire une **dose de « recharge » :**

50 000 UI de vitamine **D3** par **semaine** pendant **8 semaines** chez les patient(e)s qui ont une **25OHD < 20 ng/mL**

50 000 UI de vitamine **D3** par **semaine** pendant **4 semaines** chez les patient(e)s qui ont une **25OHD** entre **20 et 30 ng/mL**

– Après cette phase de **recharge**, prescrire un « **traitement d'entretien** » :

50 000 UI par **mois** de vitamine **D3**